

Le **condizioni PIK3CA-correlate** sono un gruppo estremamente eterogeneo di malattie rare con una causa genetica comune identificata solo recentemente, che consiste in mutazioni somatiche o germinali caratterizzate da un guadagno di funzione (sono quindi mutazioni attivanti) nel gene PIK3CA.

L'unico dato riportato in letteratura è di circa 1 caso su 22.000.

L'eterogeneità che caratterizza queste condizioni riguarda i quadri clinici di iperaccrescimento corporeo risultanti dalla presenza della mutazione genetica e la relativa gravità, e si riflette sull'aspetto assistenziale.

L'esperienza delle famiglie raccolta dall'Associazione Italiana Macrodattila e PROS (AIMP) ci insegna che esistono bisogni di cura insoddisfatti e trattamenti insoddisfacenti per molti pazienti, che ruotano intorno ad alcune criticità, quali:

- l'insufficienza delle conoscenze attuali sulla reale frequenza e caratterizzazione delle forme cliniche alla diagnosi;
- la scarsità e frammentarietà delle informazioni disponibili sulla storia naturale di questo gruppo di condizioni e sui trattamenti;
- la mancanza di consenso nella comunità scientifica internazionale su molti aspetti della presa in carico.

Il Registro IReg-PIK3CA rappresenta quindi uno strumento fondamentale per contribuire a colmare le lacune informative attualmente esistenti e a migliorare gli esiti e la qualità della vita delle persone che ne soffrono, grazie alla raccolta longitudinale di dati per un lungo periodo di tempo.

Questo documento rappresenta un breve riassunto dei primi dati raccolti dal **Registro italiano sulle condizioni PIK3CA-correlate (IReg-PIK3CA)** dalla sua creazione (maggio 2023) al **31 dicembre 2024** e riporta in maniera semplice le informazioni più significative.

I centri italiani attivi nel Registro alla data di stesura del documento sono **4** (vedere **Figura 1**) per un totale di **18 partecipanti** inclusi, suddivisi per Regione come illustrato nella **Figura 2**.

Figura 1. Distribuzione dei centri attivi*

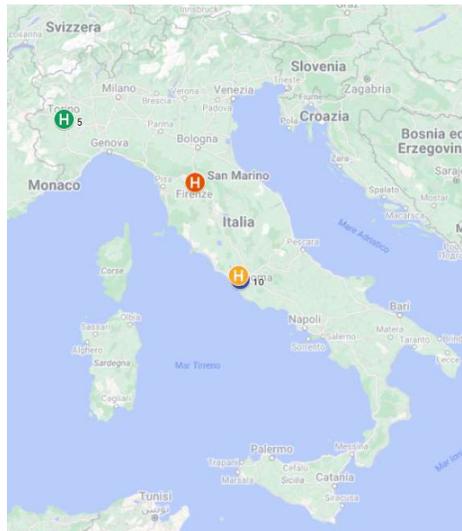
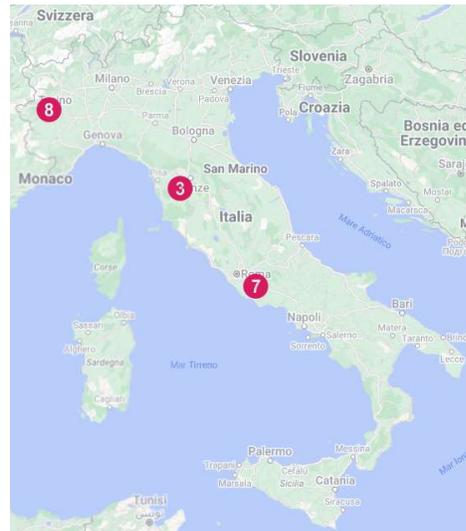


Figura 2. Distribuzione partecipanti per Regione†



*Sono inclusi solo i centri che, al 31/12/2024, avevano almeno 1 paziente inserito nel Registro con dati completi almeno per la prima valutazione (basale).

†La distribuzione geografica è riferita al centro che ha incluso il paziente e non alla Regione di residenza del partecipante. Sono inclusi solo i pazienti per i quali sono disponibili i dati completi almeno per la data di inclusione (basale).

Le caratteristiche demografiche dei partecipanti all'ingresso nello studio sono riassunte nella **Tabella 1**, mentre la **Tabella 2** riassume i quadri clinici dei partecipanti.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche dei partecipanti all'ingresso nello studio

Caratteristica	Numero	(%)
Età (intervallo 1-39 anni)		
<18 anni	11	61%
Da 0 a <2 anni	2	11,1%
Da 2 a <5 anni	1	5,5%
Da 5 a <8 anni	4	22,2%
Da 8 a <13 anni	1	5,5%
Da 13 a <18 anni	3	16,7%
>18 anni	7	39%
Da 18 a <20 anni		
Da 20 a <30 anni	4	22,2%
Da 30 a <40 anni	3	16,7%
Da 40 a <50 anni		
Da 50 a <60 anni		
>60 anni		
Sesso		
Maschi	9	50%
Femmine	9	50%
Regione di residenza		
Calabria	1	5,5%
Campania	2	11,1%
Lazio	2	11,1%
Liguria	1	5,5%
Lombardia	1	5,5%
Piemonte	7	39,1%
Sicilia	1	5,5%
Toscana	3	16,7%

Tabella 2. Quadri clinici* dei partecipanti

Quadro clinico	Numero	(%)
PROS	17	95%
Sindromica	14	
Emimegalencefalia (HMEG)	1	6%
Sindrome CLOVES	3	17%
Emiiperplasia – lipomatosi multipla (HHML)	1	6%
Iperaccrescimento con malformazione capillare	1	6%
Sindrome di Klippel-Trenaunay	8	44%
Isolata	3	
FAVA	1	6%
Macrodatilia	2	11%
Malformazioni vascolari PIK3CA-correlate	1	5%
Lesioni non vascolari PIK3CA-correlate	0	

HMEG = emimegalencefalia; CLOVES = iperaccrescimento lipomatoso congenito-malformazioni vascolari-nevi epidermici-scoliosi; FAVA = anomalie vascolari fibroadipose; DCMO = iperaccrescimento con malformazione capillare; HHML = emiiperplasia – lipomatosi multipla.

*Questa suddivisione è utile ai fini descrittivi generali ma bisogna tenere presente che non tutti i pazienti sono facilmente classificabili perché presentano quadri clinici a metà strada tra due o più definizioni. Il registro consente tuttavia di descrivere i segni e i sintomi di ciascun partecipante, fornendone un quadro clinico più completo.

Uno degli scopi del Registro IReg-PIK3CA è quello di indagare le possibili **correlazioni genotipo-fenotipo**, e cioè se e in che modo la specifica mutazione presente potrebbe influire su come la malattia si manifesta in una persona.

Per questo motivo, il Registro si prefigge di raccogliere i dati relativi al test genetico per i pazienti nei quali è stata eseguita una biopsia sul tessuto interessato (la mutazione che causa queste condizioni non si trova in tutte le cellule e quindi solitamente non è identificabile nel sangue).

Sebbene al momento questo dato sia disponibile per tutti i 18 partecipanti attualmente inclusi nel registro (100%), non è detto che questa percentuale si mantenga nel tempo, per una serie di ragioni. Innanzitutto, le mutazioni che causano queste condizioni sono identificabili solo dal 2012, grazie alle tecniche di sequenziamento di nuova generazione, per cui i pazienti di età superiore e con malattia più localizzata (e quindi non idonei a entrare in un trial farmacologico o semplicemente non interessati) potrebbero non essersi mai sottoposti al test genetico, se non per un completamento diagnostico. Inoltre, spesso la sede dell'iperaccrescimento e il tessuto interessato rendono complessa l'esecuzione della biopsia. Infine, anche quando il test viene eseguito, potrebbe risultare negativo, per assenza effettiva della mutazione nelle cellule analizzate o per incapacità del test di rilevarla (falso negativo).

I dati relativi alla diagnosi molecolare dei partecipanti allo studio sono riassunti nella **Tabella 3** riportata di seguito.

Si tenga presente che alcune specifiche mutazioni (o varianti), definite *hotspot* (p.Glu542Lys, p.Glu545Lys e p.His1047Arg), sono presenti anche in alcune cellule tumorali (ad. es. il tumore della mammella) e in genere hanno un effetto attivante più potente e potrebbero quindi causare quadri clinici più gravi nelle persone con condizioni PIK3CA-correlate.

Tabella 3. Diagnosi molecolare nei partecipanti

	Numero	(%)
Disponibilità test genetico		
Sì	18	100%
No		
Variante di PIK3CA identificata		
No		
Sì	18	100%
p.Asp350Gly	1	5,6%
p.Gly364Arg	1	5,6%
p.Cys420Arg	1	5,6%
p.Glu542Lys	2	11,1%
p.Glu545Lys	1	5,6%
p.Glu453Lys	1	5,6%
p.Glu726Lys	4	22,1%
p.Thr1025Ala	2	11,1%
p.His1047Arg	4	22,1%
p.His1047Tyr	1	5,6%

In grassetto le varianti *hotspot*

Un altro parametro indagato nel Registro è l'età alla diagnosi. Si tratta di un fattore molto interessante perché in passato, soprattutto prima dell'avvento della diagnosi molecolare, i pazienti arrivavano alla diagnosi corretta anche dopo molti anni. Ora, anche grazie alla maggiore conoscenza delle condizioni PIK3CA-correlate da parte di pediatri e genetisti, i pazienti arrivano alla diagnosi molto più velocemente, in genere nei primissimi anni di vita.

La **Tabella 4** riassume l'età alla diagnosi dei partecipanti finora inclusi nello studio. Questo dato viene rilevato per capire se nel corso degli anni, con la sempre maggiore conoscenza da parte dei clinici di queste condizioni, il tempo per la corretta diagnosi si riduca.

Tabella 4. Età alla diagnosi corretta

Età alla diagnosi	Numero (%)
<18 anni	
Da 0 a <2 anni	4 2
Da 2 a <5 anni	3
Da 5 a <8 anni	
Da 8 a <13 anni	1 2
Da 13 a <18 anni	1 3
>18 anni	
Da 18 a <20 anni	1
Da 20 a <30 anni	2 1
Da 30 a <40 anni	3
Da 40 a <50 anni	
Da 50 a <60 anni	
>60 anni	
Dato non disponibile	2

Allo scopo di valutare l'accesso ai diritti esigibili, il Registro rileva anche se i partecipanti hanno ottenuto l'esenzione dal ticket per malattia rara/cronica e lo specifico codice attribuito, e il riconoscimento dell'invalidità e della Legge 104. I primi dati disponibili sono riassunti nella **Tabella 5**.

Tabella 5. Diritti esigibili all'ingresso nello studio (basale)

	Numero	(%)
Invalidità		
Sì	1	5,5%
No	12	66,6%
Dato non disponibile	5	27,7%
Legge 104		
No	12	66,6%
Sì	0	
Comma 1	0	
Comma 3	0	
Dato non disponibile	6	33,3%
Codice di esenzione[†]		
No	1	5,5%
Sì	17	94,5%
Malattia rara		
RNG093	15	83%
Malattia cronica e invalidante		
051 [‡]	1	
Altro		
E02 [#]	1	

[†]Il totale dei vari codici non dà il 100% perché un partecipante aveva due esenzioni

[‡]Soggetti nati con condizioni di gravi deficit fisici, sensoriali e neuropsichici

[#]Esenzione da reddito

Il registro prevede la raccolta ogni 6 mesi (follow-up) di dati aggiornati su segni e sintomi e sulle terapie (farmacologiche e non). La **Tabella 5** riassume il numero di valutazioni raggiunte dai partecipanti allo studio.

Tabella 5 - Numero di valutazioni

Valutazioni*	Numero partecipanti	(%)
Primo inserimento	4	22,2
1° follow-up	6	33,3
2° follow-up	6	33,3
3° follow-up	2	11,2

*Il numero di valutazioni dipende dalla data di ingresso nello studio, che a sua volta dipende dalla data di attivazione del singolo centro clinico.

La **Tabella 6** e la **Tabella 7** riassumono rispettivamente i segni e i sintomi dei partecipanti allo studio, divisi per tipologia, e i trattamenti per la gestione di tali segni e sintomi.

Tabella 6 – Segni e sintomi alla prima valutazione (basale)

	Numero	(%)
Anomalie di laboratorio	1	66,6%
Disturbi della coagulazione		
Trombocitopenia	1	5,5%
Iperaccrescimento	16	88,8%
Viso		
Destra	3	16,6%
Sinistra	2	11%
Encefalo		
Destra	1	5,5%
Sinistra		
Mano		
Destra		
Sinistra	2	11%
Arto superiore		
Destra		
Sinistra	3	16,6%
Piede		
Destra	2	11%
Sinistra	5	27,7%
Bilaterale	1	5,5%
Arto inferiore		
Destra	2	11%
Sinistra	9	50%
Tronco		
Destra	2	11%
Sinistra	3	16,6%

Segni e sintomi muscolo-scheletrici	12	
Deviazione delle dita dei piedi	1	5,5%
Dita dei piedi allargate	1	5,5%
Eterometria degli arti inferiori		
Lato iperaccreciuto destro	2	11%
Lato iperaccreciuto sinistro	7	38,8%
Infiltrazione adiposa dei muscoli	1	5,5%
Ipotrofia	1	5,5%
Macrodatilia del piede		
Piede destro	2	11%
Piede sinistro	2	11%
Bilaterale		
Macrodatilia della mano		
Mano destra		
Mano sinistra	1	5,5%
Bilaterale		
Sindattilia dita del piede	1	5,5%
Sindattilia dita della mano		
Scoliosi	2	11%
Segni e sintomi neurologici e di testa e collo	3	16,6%
Debolezza muscolare	1	5,5%
Emimegalencefalia		
Destra	1	5,5%
Sinistra		
Eterotopia della sostanza grigia		
Iperostosi facciale	1	5,5%
Ritardo del neurosviluppo	1	5,5%
Segni e sintomi vascolari e cutanei	12	66,6%
Segni e sintomi viscerali	2	11%
Sanguinamento gastrointestinale	1	5,5%
Sanguinamento vaginale	1	5,5%
Altri segni e sintomi		
Dolenzia	1	5,5%
Dolore cronico	4	22,2%
Impaccio motorio	1	5,5%
Limitazione funzionale alla pinza (mano)	1	5,5%
Limitazione nei movimenti e nell'attività fisica	1	5,5%
Sensazione di pesantezza degli arti	1	5,5%

Tabella 7 – Terapie durante il periodo considerato

	Numero	(%)
Terapia farmacologica	10	55,5%
Sperimentazione	6	33,3%
Compassionevole	4	22,2%
Chirurgia	4	22,2%
Asportazione di malformazione vascolare	2	11,1%
Epifisiodesi per eterometria degli arti inferiori	1	5,5%
Decompressione tunnel carpale	1	5,5%
Intervento di chirurgia plastica	1	5,5%
Onicoplastica alluce sinistro	1	
Riduzione plastica dei tessuti molli per macrodattilia	1	5,5%
Debulking pollice e indice	1	