

Taviano, 10 luglio 2023

Al Sig. Presidente della Repubblica Italiana  
[protocollo.centrale@pec.quirinale.it](mailto:protocollo.centrale@pec.quirinale.it)

Al Sig. Presidente del Consiglio dei Ministri  
[presidente@pec.governo.it](mailto:presidente@pec.governo.it)

Al sottosegretario del Consiglio dei Ministri  
della Repubblica Italiana  
[sottosegretariopcm@pec.governo.it](mailto:sottosegretariopcm@pec.governo.it)

al Sig. Ministro della Salute  
[spm@postacert.sanita.it](mailto:spm@postacert.sanita.it)

al Sig. Presidente della Regione Puglia  
[capogabinetto.presidente.regione@pec.rupar.puglia.it](mailto:capogabinetto.presidente.regione@pec.rupar.puglia.it)

al Sig. Assessore alla Sanità della Regione Puglia  
[segreteria.assessorosalute@pec.rupar.puglia.it](mailto:segreteria.assessorosalute@pec.rupar.puglia.it)

al Sig. Direttore generale dell'Azienda Sanitaria Locale  
di Lecce  
[direzione.generale@pec.asl.lecce.it](mailto:direzione.generale@pec.asl.lecce.it),

Gent.mi Presidenti, gent.mo Ministro, gent.mo Sottosegretario, gent.mo Assessore, gent.mo Direttore generale,

siamo Federica e Alessandro, i genitori di Nicolò, un bambino veramente *raro*, quasi *unico*, nato lo scorso 5 maggio 2022 e purtroppo portatore di *malformazione di Dandy-Walker* con idrocefalo tetraventricolare congenito e *deficit* di Plasminogeno.

Fin dai primi giorni di vita, presso il Reparto di Neurochirurgia Infantile del Policlinico Universitario "A. Gemelli" di Roma, ha subito una lunga serie di interventi chirurgici, ben 19, per il

posizionamento di adeguato drenaggio per liberare il cervello dal *liquor* in eccesso; per i prossimi giorni ne sono stati programmati altri due...

Purtroppo, gli interventi effettuati non hanno avuto successo, o se lo hanno avuto è stato per un periodo molto limitato: la causa fondamentale risiede nel *deficit* di plasminogeno poiché la scarsità di questa proteina causa un continuo accumulo di membrane di fibrina in tutto il suo corpo (confermato da esami diagnostici).

Conseguentemente, ogni volta che il sistema di drenaggio è stato *internalizzato*, dopo poco tempo si è ostruito a causa delle membrane di fibrina. Inoltre, come descritto in letteratura, bisogna limitare al massimo gli interventi chirurgici perché questi ne stimolano la formazione.

Per quanto è stato possibile accertare sul piano medico-scientifico, esiste tuttavia una soluzione farmaceutica che può sopperire al *deficit* di plasminogeno: si tratta del farmaco RYPLAZIM, prodotto in Canada dalla società farmaceutica KEDRION, avente sede anche in Italia. Nel settembre 2022 l'A.I.F.A. ha autorizzato per nostro figlio l'uso compassionevole del farmaco e i miglioramenti sono stati veramente evidenti e miracolosi fin dopo le prime somministrazioni: gli occhi di Nicolò sono stati liberati dalle membrane di fibrina, il respiro non è stato più faticoso e i ventricoli cerebrali sono stati finalmente liberati dalle membrane!

L'acquisizione di RYPLAZIM è, però, avvenuta con grandissime difficoltà, nonostante la piena disponibilità dimostrata dal Policlinico "A. Gemelli" e dalla stessa Società farmaceutica, perché il farmaco viene preparato in quantitativi ridotti e solo in America; peraltro è attualmente confermata una sospensione della sua produzione.

Precisiamo che Nicolò, attualmente, riceve in forma continuativa solo il collirio a base di plasminogeno, prodotto da KEDRION nella sede italiana e commercializzato in Italia. Detto collirio, anch'esso a base di plasminogeno, è stato individuato quale medicinale erogabile a totale contributo del Servizio Sanitario Nazionale (legge n. 648/1996) per il trattamento della congiuntivite lignea con determinazione del Ministero della Salute del 22 gennaio 2020.

Inoltre il nostro bambino, a giorni alterni, esegue regolari infusioni di plasma per sopperire alla mancanza di questo farmaco salvavita. Tali infusioni, purtroppo, servono a poco: lo costringono a passare intere giornate nel letto d'ospedale e affaticano i suoi organi, essendo il plasma composto anche da tutte le altre proteine corporee che a lui non servono. Affrontiamo anche numerosi viaggi tra Lecce e Roma, presso il Gemelli, dove da sempre gestiamo le sue problematiche neurologiche.

**Senza una somministrazione continua del RYPLAZIM la vita di Nicolò è in gravissimo pericolo.**

Vi chiediamo, Vi supplichiamo di porre in essere le necessarie procedure per consentire la cura di Nicolò con RYPLAZIM nella tempistica prevista, così da consentirgli una buona qualità della vita com'è giusto che sia: la vita di Nicolò migliorerà enormemente con questo farmaco, la soluzione esiste e non può essergli negata una vita migliore!

***“La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività”, garantendo l'accesso alle cure a tutti i cittadini, come dichiara la nostra Costituzione, all'articolo 32.***

La nostra richiesta è quella di far produrre RYPLAZIM o un suo equivalente dallo Stabilimento chimico Farmaceutico Militare oppure avviare un *trial* clinico europeo, che possa consentire la reperibilità anche in Europa, dove ci risulta, essendo in contatto con questi, la presenza di altri

pazienti perché Nicolò non è l'unico bambino in Europa ad avere questa difficile problematica di salute.

Questa sarebbe la strada per avere continuità nella cura e rendere la vita migliore a lui e a tutti gli altri bambini nelle stesse condizioni.

Vi alleghiamo la documentazione medico-scientifica che supporta quanto Vi abbiamo illustrato e, in trepidante attesa di riscontro, desideriamo porgerVi i nostri più cordiali saluti.

Federica Parata



Alessandro Castiglioni



Federica Parata, Alessandro e Nicolò Castiglioni  
Via Samuele Morse 15/B, 73057 Taviano (LE)  
Cell. 3276933880 (F. Parata), 3495257112 (A. Castiglioni)  
E-mail [federicaparata.fp@gmail.com](mailto:federicaparata.fp@gmail.com),  
[alecasty88.ca@gmail.com](mailto:alecasty88.ca@gmail.com)



REGIONE DEL VENETO  
Azienda  
Ospedale  
Università  
Padova

REGIONE DEL VENETO  
**AZIENDA OSPEDALE - UNIVERSITÀ PADOVA**  
Dipartimento di Medicina DIMED  
**UOSD MALATTIE TROMBOTICHE ED EMORRAGICHE**



Direttore Prof. PAOLO SIMIONI

Data referto definitivo: 08/08/2022 00:26  
Stampa referto del: 08/08/2022  
Richiesta del: 04/08/2022  
Ref. SSI: 202214938984  
Num. acc. esterno: 70015905

Sig. **Castiglioni  
Nicolo' Antonio**  
Nato/a il: 05/05/2022  
C.F.: CSTNLN22E05H501M

Reparto: **MALATTIE TROMBOTICHE ED EMORRAGICHE AMB.**

Esame	Esito	Unità	Valori di riferimento
-------	-------	-------	-----------------------

**Fibrinolisi**

Plasminogeno antigene	<b>3.0</b>	ng/ml	80.0 - 160.0
Plasminogeno attività	<b>2.5</b>	%	75.0 - 140.0

Commento: Severa riduzione dei livelli di plasminogeno attività e antigene, anche compatibile con difetto ereditario di sintesi.  
Si consiglia, a completamento diagnostico, studio dei familiari disponibili per livelli di plasminogeno.

Il direttore  
Prof. Paolo Simioni

Segreteria: tel. 049 8218892 - Prenotazioni: tel. 049 8212660

**FINE DOCUMENTO**

Pagina: 1- PAGINA FINALE

Copia di documento firmato e conservato digitalmente presso la struttura emittente ai sensi della normativa vigente.

Documento Firmato digitalmente da Prof. Paolo Simioni  
il 08/08/2022 00:26

Data di Stampa: 13/12/2022 Ore: 09:54 Pag.: 1 di 2 Inviato da : 398 ALTRI ISTITUTI

ID: 80009466

Cognome e nome: CASTIGLIONI NICOLÒ ANTONIO

Data di Nascita: 05/05/2022 Sesso M Codice fiscale :

Richiesta: 11080034 del 08/11/2022

Indicazione all'indagine Sospetto deficit di plasminogeno

Analisi genetico molecolare per sospetto deficit di plasminogeno

<b>Identificativo del Campione:</b>	<b>GM221120857</b>
<b>Inviato da</b>	Dott. Luca Massimi
<b>Materiale esaminato</b>	DNA estratto da tampone buccale del probando e DNA estratto da sangue periferico dei genitori Castiglioni Alessandro (GM221120858) e Parata Federica (GM221120860)
<b>Test eseguito</b>	Analisi delle regioni codificanti e delle giunzioni esone-introne (±5bp) del gene PLG (NM_000301)
<b>Tecnica utilizzata</b>	Sequenziamento (Next Generation Sequencing, NGS) eseguito in trio con kit Twist Custom Panel (clinical exome - Twist Bioscience) su piattaforma NovaSeq6000 (Illumina).
<b>Caratteristiche del test</b>	Sensibilità e specificità analitica >99%. Copertura media delle regioni sequenziate: 117.33X. Per l'interpretazione dei risultati sono state considerate soltanto le regioni con una profondità di lettura minima di 30X.
<b>Risultato</b>	NM_000301 (PLG): c.[703C>T];[1746_1747insG] p.[(Arg235Cys)];[(Cys585ValfsTer15)]
<b>Commento</b>	L'analisi di sequenza ha rilevato le varianti c.703C>T e c.1746_1747insG in eterozigosi composta nel gene PLG, che a livello proteico determinano rispettivamente il cambio amminoacidico p.Arg235Cys (rs976246020) e l'introduzione del codone di stop prematuro p.Cys585ValfsTer15. La variante missenso c.703C>T, a segregazione materna, non è presente nel database di frequenze alleliche della popolazione generale (gnomAD) e non è descritta in letteratura scientifica. La variante frameshift c.1746_1747insG, a segregazione paterna, non è presente nel database di frequenze alleliche della popolazione generale (gnomAD) e non è descritta in letteratura scientifica. Allo stato attuale possono essere entrambe classificate secondo le linee guida ACMG come varianti probabilmente patogenetiche (classe 4). Si raccomanda di interpretare e discutere il risultato nell'ambito di una consulenza genetica clinica e/o con lo specialista di riferimento, anche per approfondire gli aspetti di stima del rischio di ricorrenza familiare.
<b>Limiti del test</b>	Il test può non identificare duplicazioni e delezioni del singolo esone, multiesoniche, dell'intero gene, riarrangiamenti genomici complessi e mutazioni da espansione di sequenze ripetute (mutazioni dinamiche), che possono essere caratterizzate con altre tecniche. La metodica presenta una risoluzione limitata nell'identificazione dei mosaicismi. A causa di eventuali regioni ricche in GC e di sequenze ripetute, l'allineamento con la sequenza di riferimento potrebbe non essere attendibile. È possibile che una variante non sia identificabile a causa della mancata cattura della regione genomica in cui è localizzata o del mancato variant calling e variant annotation da parte dei software utilizzati. La presenza di eventuali regioni cromosomiche omologhe con elevata similarità di sequenza (pseudogeni) diminuisce la sensibilità e la specificità analitica del test. Inoltre, è possibile che una variante possa non essere riconosciuta come causativa del fenotipo clinico per l'incompleta conoscenza scientifica. L'interpretazione delle varianti è stata eseguita sulla base delle indicazioni e dei dati clinici forniti al momento della richiesta del test.

Rappresentazione di un referto firmato elettronicamente, secondo la normativa vigente.

Num. Certificato MSREF-79080961760715 emesso dall'ente certificatore ArubaPEC S.p.A.

Firmatario: ALESSANDRA TERRACIANO Data e ora della firma: 13/12/2022 11:16:56. Id Referto: 12062180

Il referto è conservato secondo la normativa in vigore.

Data di Stampa: 13/12/2022 Ore: 09:54 Pag.: 2 di 2

Inviato da : 398 ALTRI ISTITUTI

ID: 80009466

Cognome e nome: CASTIGLIONI NICOLÒ ANTONIO

Data di Nascita: 05/05/2022 Sesso M Codice fiscale :

Richiesta: 11080034 del 08/11/2022

Sospetto deficit di plasminogeno

#### Indicazione all'indagine

##### Note

L'analisi bioinformatica è stata effettuata attraverso i sistemi BWA Aligner o DRAGEN Germline Pipeline e le sequenze sono state allineate al genoma umano di riferimento GRCh37. Per il filtraggio e la prioritizzazione delle varianti è stato utilizzato il software Geneyx Analysis (Knowledge-Driven NGS Analysis tool powered by the GeneCards Suite). Per la selezione dei geni associati all'indicazione clinica sono stati consultati i database HPO, OMIM e/o GeneReviews. Sono state considerate esclusivamente le varianti nei geni selezionati, con profondità di lettura e parametri di qualità adeguati (Rehm HL. et al., *Genet Med.* 2013). L'identificazione di una variante con VAF (Variant Allele Frequency) <35% può essere indicativa di uno sbilanciamento allelico causato da un evento di origine somatica (mosaicismo) (Avramovic V. et al., *Hum Genomics* 2021).

Per il filtraggio delle varianti la MAF (Minor Allele Frequency) considerata viene corretta in base alla frequenza della patologia. Di prassi, nei fenotipi sindromici le varianti con MAF >0.2% sono escluse dall'indagine. Tale cut-off è stato calcolato tenendo conto della prevalenza di una malattia rara, stabilita dal Regolamento sui Prodotti Medicinali Orfani del 1999 dell'Unione Europea, secondo cui è da considerarsi rara una malattia che interessa non più di 1 individuo ogni 2.000 nella popolazione europea [Regulation (EC) N. 141/2000].

Le varianti sono state annotate secondo la nomenclatura HGVS e classificate secondo le linee guida standard ACMG (Matthijs G. et al., *EJHG* 2016) come benigne (classe 1), probabilmente benigne (classe 2), di incerto significato VUS (classe 3), probabilmente patogenetiche (classe 4), patogenetiche (classe 5).

Per l'interpretazione delle varianti viene fatto riferimento alla letteratura scientifica, ai database ClinVar, HGMD, LOVD e ai database gene e/o malattia specifici, qualora disponibili; per la frequenza allelica viene fatto riferimento al database di popolazione gnomAD v2.1.1 e al database interno di laboratorio. La nomenclatura e la classificazione delle varianti, in modo particolare quelle di significato incerto, potrebbero cambiare sulla base di aggiornamenti della sequenza di riferimento e di nuove evidenze scientifiche. Non sono state segnalate tutte quelle varianti clinicamente e biologicamente non rilevanti in base alle conoscenze attuali, varianti classificate come benigne e/o probabilmente benigne, varianti sinonime, varianti introniche, varianti nelle regioni UTR o situate nei siti non canonici di splicing. Di norma non sono riportate le varianti a segregazione parentale di classe 3, riscontrate in geni associati a condizioni dominanti, nonostante non si possa escludere la presenza di un difetto di penetranza o di espressività variabile. Nelle analisi in trio i dati genomici dei genitori vengono utilizzati esclusivamente per la valutazione della segregazione delle varianti presenti sul probando. Relativamente ai risultati secondari vengono considerate solo le varianti patogenetiche e/o probabilmente patogenetiche in base alle raccomandazioni correnti ACMG (Miller et al., *Genetics in Medicine* 2021). Il test di conferma, quando necessario, viene effettuato su seconda estrazione di DNA, se disponibile il campione di sangue periferico. Lo scopo del test è di identificare una possibile causa della condizione clinica del paziente e non di segnalare eventuali varianti in eterozigosi associate a patologie a trasmissione autosomica recessiva, che esulano dall'indicazione clinica. Siamo disponibili ad effettuare un'eventuale revisione dei dati genetici in caso di rivalutazione clinica del paziente. La non identificazione di varianti patogenetiche non esclude la possibilità che l'indicazione clinica, per la quale è stato richiesto il test, abbia basi genetiche. Il laboratorio è certificato secondo la norma di riferimento UNI EN ISO 9001.2015 e partecipa ai controlli esterni di qualità GenQA (Genomics Quality Assessment) per lo schema NGS.

##### Data di refertazione

05.12.2022

Il Dirigente Biologo  
Dott.ssa Alessandra Terracciano

**Neurochirurgia Infantile**

Telefono 06/30154587 – 06/30155154

email nchinfantile@gmail.com

**Staff medico**

Prof. G. Tamburrini -

gianpiro.tamburrini@unicatt.it

Prof. L. Massimi -

luca.massimi@policlinicogemelli.it

Dr. P. Frassanito -

paolo.frassanito@policlinicogemelli.it

Dr. F. Bianchi -

federico.bianchi@policlinicogemelli.it

**Medici Specialisti in formazione:**

Dr. L. Agostini

Dr.ssa G. Menna

Dr.ssa A. Musarra

**Caposala:** Dr.ssa L. Dario**Neuropsicologa:** Dr.ssa D. Chieffo**Ambulatorio convenzionato con il****Sistema Sanitario Nazionale**

(piano 5 ala L)

Le visite sono solo su prenotazione:  
recarsi entro le ore 10 con impegnativa  
e ritirare il "numeretto", la visita sarà  
effettuata sulla base del numero ritirato.

Per prenotazione CUP-06/88805560

*Per la richiesta degli esami radiologici  
eseguiti durante il ricovero e della  
cartella clinica, recarsi presso gli  
sportelli ubicati al III piano del  
Policlinico muniti della presente lettera  
di dimissione. Si rende noto che non è  
altrimenti possibile avere copia dei  
suddetti esami altrimenti possibile  
avere copia dei suddetti esami.*

**FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI  
UNIVERSITA' CATTOLICA DEL SACRO CUORE**

Roma, 18.11.2022

Relazione clinica di **CASTIGLIONI NICOLO' ANTONIO**, nato il 05/05/2022 a Roma (RM), è attualmente ricoverato presso il Reparto di Neurochirurgia Infantile del nostro Policlinico.

Lattante affetto da *malformaizone di Dandy-Walker* con storia di idrocefalo tetraentricolare congenito, sottoposto in epoca perinatale a terzoventricolocisternotomia (TVE) per via endoscopica (16/05/2022) in assenza di complicanze. Due settimane dopo la dimissione domiciliare, per l'evidenza di malfunzionamento della TVE (fistola liquorale dalla ferita chirurgica e ventricolomegalia all'ecografia cerebrale), è stato sottoposto ad intervento neurochirurgico di ventricolostomia in regime d'urgenza (01/06/2022). Da allora il piccolo è ricoverato presso il nostro Reparto di Neurochirurgia Infantile ed è stato sottoposto a multipli tentativi di shunt (dapprima ventricolo-peritoneale e successivamente ventricolo-atriale) ed interventi di revisione dei sistemi derivativi, tutti falliti per verosimile formazione di membrane legate al deficit di plasminogeno di cui è portatore (v. sotto), ad eccezione dell'ultima procedura di derivazione ventricolo-atriale (17.08.2022), complicata da infezione liquorale da *K. pneumoniae*. Il piccolo paziente ha effettuato le cure antibiotiche del caso (attualmente liquor microbiologicamente negativo) e monitoraggio RM encefalo. Al momento, è in derivazione liquorale esterna e in attesa di shunt definitivo.

A causa di una congiuntivite lignea, occorsa dopo la dimissione, trattata con collirio e curettage delle membrane, è stato sospettato un deficit congenito del plasminogeno. Il dosaggio dello stesso, effettuato in prima battuta presso laboratorio a Padova, ha confermato tale diagnosi: antigene = 3.0 ng/ml (range 80-160), attività = 2% (range 75-140). La congiuntivite lignea è migliorata sensibilmente grazie al trattamento con collirio al plasminogeno. Inoltre, il bambino riceve trasfusioni di plasma a giorni alterni come trattamento sistemico, con miglioramento dello stridore laringeo e degli episodi di vomito che ne caratterizzavano il decorso. Un miglioramento sostanziale si è ottenuto nel periodo in cui ha ricevuto trattamento con Ryplazim, sia a livello sistemico che congiuntivale che laboratoristico (attività: 32%).

Il bambino è attualmente vigile e reattivo, buona motilità spontanea e buona interazione con l'ambiente, parametri emodinamici stabili, eupnoico in aria ambiente; alvo e diuresi regolari; svezzamento in corso. E' in deliquorazione esterna e in terapia anticomiciale con Fenobarbitale. In attesa di fornitura di Ryplazim per pianificare il prosieguo delle cure.

In fede  
Dr. Luca Massimi  
Albo AP n. 2667

