

REVISIONE ACCESSO LIBERO

# Forum internazionale sulla miopatia viscerale 2024: progressi nella conoscenza della malattia

Pasquale di Santa Barbara<sup>1</sup>Isabella Ceccherini<sup>2</sup> | Robert O. Heuckeroth<sup>3,4</sup>Carlo Di Lorenzo<sup>5</sup>Maria M. Alves<sup>6,7</sup> | Arthur Beyder<sup>8,9</sup>Oswaldo Borrelli<sup>10</sup> | Ludovica Cacopardo<sup>11</sup>  | Rachel Ceron<sup>3,4</sup> | Jihong Chen<sup>12</sup>Federica Chiappori<sup>13</sup> Antonio Contessa<sup>14</sup>Roberto De Giorgio<sup>15</sup> | Antonella Diamanti<sup>16</sup> | Maria Grazia Faticato<sup>17</sup> | Sandrine Faure<sup>1</sup> | Sohaib K. Hashmi<sup>3,4,18</sup>Jan D. Huizinga<sup>12</sup> | Raj P. Kapur<sup>18</sup>Cecile Lambé<sup>19</sup> | Laurence Lannon<sup>20</sup>Ryan McManigal<sup>21</sup> | Hayat Mousa<sup>3,4</sup> Alessandro Palmitelli<sup>22</sup> | Victor Perreaux<sup>23</sup>  Alessio Pini Prato<sup>24</sup> | Michela Pitto<sup>25</sup>  | Elisa Proietti<sup>26,27</sup> | John Rendu<sup>28</sup>Anna Rybak<sup>10</sup>Kenton M. Sanders<sup>29</sup>  | Sardar del Sabah<sup>30</sup>Vincenzo Stanghellini<sup>31</sup> | Renato Tambucci<sup>32</sup> Nikhil Thapar<sup>33,34,35</sup> | Pieter Vanden Berghe<sup>36</sup>  | Massimo Vassall<sup>30</sup> | Qianqian Wang<sup>37</sup>Michael Wangel<sup>38,39</sup> Sharon Wolfson<sup>3,4</sup>  | Almira Zada<sup>40</sup>  | Jiliang Zhou<sup>41</sup>Federica Viti<sup>25</sup> 

**Corrispondenza:** Isabella Ceccherini ([isabellaceccherini@gaslini.org](mailto:isabellaceccherini@gaslini.org)) | Federica Viti ([federica.viti@ibf.cnr.it](mailto:federica.viti@ibf.cnr.it))

**Ricevuto:** 31 gennaio 2026 | **Revisionato:** 26 marzo 2026 | **Accettato:** 29 marzo 2026

**Parole chiave:** ACTG2 | CIPO e PIPO | nutrizione parenterale | cellule muscolari lisce | miopatia viscerale

## ASTRATTO

**Sfondo:** La miopatia viscerale (VSCM) è una condizione estremamente rara e potenzialmente letale, caratterizzata da una grave compromissione della muscolatura liscia gastrointestinale, genitourinaria e uterina. Questa patologia rappresenta una sfida clinica significativa a causa della sua presentazione variabile e della mancanza di protocolli diagnostici e terapeutici standardizzati.

**Metodi:** Per discutere i progressi nel campo, scienziati e clinici con un interesse particolare nella VSCM si sono incontrati ad Arenzano, Genova, Italia nell'ottobre 2024 per il secondo Forum Internazionale sulla Miopatia Viscerale 2024 (IFVM2024) (<https://ifvm2024.ge.ibf.cnr.it>).

**Risultati principali:** Come nell'edizione precedente dell'evento (<https://poic-e-dintorni.org/efvm-2022/>) Tra i partecipanti figuravano clinici e ricercatori provenienti da tutto il mondo che studiano questa malattia, rappresentanti di organizzazioni di supporto, pazienti affetti da VSCM e le loro famiglie, nonché aziende che hanno co-finanziato l'evento. Il presente manoscritto si propone di riassumere le conoscenze condivise durante la conferenza IFVM2024, fornendo così una sintesi aggiornata e all'avanguardia sulla biologia e la gestione della VSCM.

**Conclusioni:** In questa sede, prestiamo particolare attenzione all'epidemiologia della malattia, all'istopatologia, alla genetica, alle nuove terapie, ai progressi in biologia molecolare e cellulare, ai modelli sperimentali e alle esperienze vissute e all'impatto di questo disturbo sulle famiglie.

## 1 | Introduzione

La miopatia viscerale (VSCM) è definita dalla debolezza della muscolatura liscia dell'intestino, della vescica e dell'utero. La debolezza della muscolatura liscia intestinale porta a contrazioni propulsive inefficaci, miscelazione inadeguata del contenuto luminale con gli enzimi digestivi, movimento aborale intraluminale ritardato, transito molto lento e dilatazione intestinale. I sintomi includono massiccia distensione addominale, vomito, stitichezza e incapacità di sopravvivere o prosperare esclusivamente

sull'alimentazione orale. Questo problema intestinale negli adulti è chiamato pseudo-ostruzione intestinale cronica miopatica (mCIPO). La pseudo-ostruzione intestinale cronica pediatrica (PIPO) è attualmente utilizzata per designare la CIPO a esordio infantile. La CIPO può anche essere causata da problemi al sistema nervoso enterico, al sistema nervoso autonomo estrinseco, alle cellule interstiziali di Cajal o ad altre cellule che influenzano la motilità intestinale. Nella VSCM, la debolezza del muscolo vescicale causa ingrossamento della vescica (megacisti) e scarso svuotamento vescicale. La debolezza del muscolo uterino può causare problemi durante il parto.

Per le affiliazioni, si veda pagina 13.

Questo è un articolo ad accesso aperto secondo i termini del [Creative Commons Attribuzione](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) Licenza che consente l'uso, la distribuzione e la riproduzione in qualsiasi mezzo, a condizione che l'opera originale sia correttamente citata.

© 2026 L'autore/gli autori. *Neurogastroenterologia e motilità* pubblicato da John Wiley & Sons Ltd.

### Riassunto in linguaggio semplice

La miopatia viscerale, la forma miogena di pseudo-ostruzione intestinale cronica, è una condizione estremamente rara e potenzialmente letale, caratterizzata da una grave compromissione della muscolatura liscia gastrointestinale, genitourinaria e uterina. I test genetici rivelano una causa monogenica in circa il 60% degli individui affetti. La terapia attuale è in gran parte di supporto (attraverso nutrizione enterale o parenterale e chirurgia in casi selezionati), anche a causa della ancora scarsa conoscenza dei meccanismi molecolari alla base della patologia. È in corso una collaborazione internazionale tra ricercatori, clinici e parti interessate (in particolare le associazioni di genitori), ed è fondamentale raggiungere un consenso su possibili nuove strategie diagnostiche e terapeutiche, nonché fornire coorti di pazienti di dimensioni adeguate per studi retrospettivi e prospettici.

### Punti chiave

La miopatia viscerale, la forma miogena di pseudo-ostruzione intestinale cronica, è una condizione estremamente rara e potenzialmente letale, caratterizzata da una grave compromissione della muscolatura liscia gastrointestinale, genitourinaria e uterina. La diagnosi può essere formulata sulla base dei sintomi e di esami di imaging supportati dalla manometria, che suggeriscono una miopatia viscerale sottostante. I test genetici rivelano una causa monogenica in circa il 60% degli individui affetti. L'esame istopatologico degli strati muscolari può risultare normale o non specifico, sebbene possano essere osservate anche alterazioni significative. La terapia attuale è in gran parte di supporto (attraverso nutrizione enterale o parenterale e chirurgia in casi selezionati), mentre mancano terapie più definitive/curative mirate a specifici meccanismi eziopatogenetici.

- La ricerca sulla miopatia viscerale sta svelando i meccanismi molecolari che causano questa malattia, sviluppando modelli nuovi e utili e fornendo spunti per possibili approcci farmacologici per il trattamento di questa condizione devastante.
- È necessario uno sforzo collaborativo internazionale tra ricercatori, clinici e parti interessate, in particolare le organizzazioni di sostegno dei genitori (PAO), per creare un consenso su possibili nuove strategie diagnostiche e terapeutiche, nonché per fornire coorti di pazienti di dimensioni adeguate per studi retrospettivi e prospettici.

La disfunzione della muscolatura liscia nell'intestino fetale può essere compromessa causando un "microcolon", come parte di una sindrome chiamata sindrome da megacisti, microcolon e ipoperistalsi intestinale (MMIHS). Qui esaminiamo le discussioni al 2° Forum Internazionale sulla Miopatia Viscerale 2024 (IFVM2024) <https://ifvm2024.ge.ibf.cnr.it/>, che ha messo in luce le conoscenze più avanzate e le problematiche che richiedono ulteriori ricerche.

## 2 | Epidemiologia e diagnosi della VSCM

### 2.1 | Epidemiologia

La VSCM e i fenotipi clinici correlati sono considerati estremamente rari, sebbene i dati epidemiologici rimangano scarsi. Un'indagine nazionale

Un sondaggio condotto tra i membri della North American Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, pubblicato nel 1988, suggeriva che negli Stati Uniti nascevano ogni anno 87 bambini affetti da CIPO (~22,2 affetti per milione di nati vivi) [1, 2]. Solo 12 di questi 87 bambini avevano biopsie intestinali a tutto spessore e 4 biopsie mostravano degenerazione della muscolatura liscia. Un'indagine nazionale giapponese pubblicata nel 2014 ha rivelato una prevalenza di CIPO di 3,7 per 1 milione, ma non sono stati forniti dati sulla proporzione di mCIPO [3]. I dati provenienti dal Regno Unito, dove nel 2012 è stato istituito un servizio nazionale per la diagnosi di CIPO presso il Great Ormond Street Hospital (GOSH), hanno identificato 114 bambini con CIPO in 11 anni (~13 affetti per milione di nati vivi), con VSCM che rappresenta circa il 15% di tutti i casi di CIPO (~2 per milione di nati vivi) [4, 5]. In altre serie, il bias di riferimento potrebbe avere un impatto sulle statistiche [6, 7]. In Francia, circa 50 bambini ricevono nutrizione parenterale domiciliare a causa di CIPO, il che suggerisce una prevalenza di circa 1 su 1,3 milioni con circa la metà dovuta a *ACTG2* varianti (dati non pubblicati). Nel complesso, i dati disponibili suggeriscono un'incidenza stimata di CIPO di circa 1 ogni 60.000 nati vivi e di VSCM di circa 1 ogni 400.000 nati vivi. Nuovi dati internazionali sarebbero preziosi, soprattutto perché i test genetici potrebbero ora facilitare la diagnosi di mCIPO. Inoltre, sono necessari dati sulla prevalenza di mCIPO negli adulti, poiché questi potrebbero mostrare fenotipi di malattia più lievi, che potrebbero fornire preziose informazioni sulla fisiopatologia della VSCM. Anche il sequenziamento genetico degli adulti con sospetta CIPO sarebbe utile, ma i test genetici non sono attualmente standard di cura per gli adulti.

Considerando tutti i tipi di CIPO, la maggior parte degli studi indica un'incidenza uguale tra i sessi o una leggera prevalenza femminile. Ad esempio, dei 62 casi di CIPO identificati nell'indagine nazionale giapponese, il 55% erano donne, in linea con gli studi sugli adulti [8-11]. Una revisione sistematica della letteratura sui casi pediatrici di MMIHS, tuttavia, ha rivelato che il 70,5% dei pazienti erano di sesso femminile, in linea con 2 recenti studi dal Giappone (indagini a livello nazionale) in cui la proporzione di persone di sesso femminile con MMIHS era rispettivamente dell'84% e del 68% [12, 13]. Ciò suggerisce che la VSCM potrebbe essere più comune tra le donne, soprattutto nelle bambine.

### 2.2 | Manifestazioni cliniche e diagnosi

La VSCM può manifestarsi in età diverse, tra cui la fase prenatale, neonatale, infantile e adulta. I meccanismi che spiegano queste differenze nell'esordio e nella gravità della malattia devono essere chiariti, ma se compresi potrebbero suggerire nuovi bersagli terapeutici. Le manifestazioni più comuni della mCIPO includono episodi sub-ostruttivi ricorrenti con distensione addominale acuta (o cronica), vomito; inoltre, si possono identificare cambiamenti nell'alvo (stitichezza o diarrea), scarso aumento di peso e malnutrizione, come conseguenze della debolezza della muscolatura liscia intestinale e del transito intestinale alterato. In alcuni casi di VSCM è presente il microcolon. I 14 sintomi della sovracrescita batterica dell'intestino tenue (SIBO) possono verificarsi a causa del lento transito del contenuto luminale attraverso l'intestino tenue dilatato e possono causare diarrea, flatulenza, gonfiore e dolore addominale. L'ingrossamento della vescica con ritenzione urinaria, idronefrosi e reflusso vescico-ureterale sono manifestazioni comuni della debolezza della muscolatura liscia del tratto urinario [15, 16]. Nella coorte VSCM del Regno Unito, quasi tutti i casi per i quali sono disponibili informazioni presentavano un coinvolgimento del tratto urinario, in particolare megacisti (vescica

ingrandimento; Tabella 1), e anche nella coorte italiana [17, 18]. Tuttavia, non sempre sono disponibili informazioni chiare sulla prevalenza di tali sintomi. La contrazione alterata della muscolatura liscia uterina può causare problemi con la progressione del travaglio e aumentare il rischio di emorragia postpartum. La CIPO prenatale si presenta più spesso con megavesica e idronefrosi (88%), polidramnios (34%) e distensione gastrica (10%), ma raramente con dilatazione intestinale [8]. Nei neonati, la CIPO può presentarsi con volvolo come manifestazione di malrotazione intestinale che si verifica in circa il 25% delle persone con mCIPO (rispetto a 1 su 200-500 nati vivi) [19, 20]. La frequenza del dolore addominale associato a VSCM è controversa: nell'esperienza del Regno Unito, solo l'8% dei bambini con VSCM causata da *ACTG2* varianti comunemente segnalate dolore addominale (vedere Sezione 3.1).

È interessante notare come la gravità dei sintomi vari drasticamente nel tempo nei singoli individui affetti. Nello specifico, le persone con VSCM presentano in genere episodi in cui i sintomi si aggravano notevolmente, intervallati da periodi di relativo miglioramento. Questi episodi di aumento della gravità dei sintomi possono essere associati a infezioni, malnutrizione, anestesia, interventi chirurgici, ostruzione meccanica parziale (disfunzione della stomia, aderenze, volvolo), fattori dietetici, alterazioni del microbiota intestinale e modifiche alla terapia farmacologica (e forse altri fattori). La variabilità della gravità dei sintomi della CIPO contribuisce alla difficoltà di formulare una diagnosi accurata e tempestiva o di prevedere gli esiti a lungo termine.

### 2.2.1 | Diagnostica per immagini per la valutazione anatomica e funzionale dell'intestino

Un algoritmo diagnostico raccomandato dalla Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (ESPGHAN) sottolinea l'importanza di escludere l'ostruzione meccanica e di confermare la dismotilità gastrointestinale, assicurandosi al contempo che vengano escluse le cause trattabili [15]. Gli esami radiologici sono comunemente utilizzati nella VSCM e nella PIPO grazie alla loro minima invasività e all'ampia accessibilità. Questi esami di imaging possono escludere un'ostruzione meccanica, supportare una diagnosi di VSCM, monitorare la progressione della malattia o indirizzare la gestione chirurgica. Inoltre, la radiologia e l'imaging possono fornire informazioni sulla funzionalità intestinale.

Di seguito sono riportate le principali metodologie di imaging e i relativi limiti:

- L'ecografia prenatale può rilevare segni prenatali (più comunemente una dilatazione delle vie urinarie/vescica) nel 20%-50% dei casi di PIPO ed è particolarmente utile nella VSCM dove la maggior parte dei casi, se non tutti (ad esempio, casi di MMIHS), mostrano segni prenatali di VSCM [5, 6, 21].
- Radiografie addominali semplici: le radiografie addominali in posizione supina possono mostrare l'intestino dilatato, ma potrebbero non rilevare i livelli idroaerei, segno di ostruzione. Due proiezioni (supina + eretta o supina + decubito laterale) Le radiografie sono necessarie per documentare i livelli idroaerei e sono raccomandate quando c'è preoccupazione per ostruzione meccanica o PIPO [5]. Tuttavia, la dilatazione intestinale con livelli idroaerei non è una caratteristica universale della mPIPO, in particolare nei neonati di età inferiore a due mesi [3, 5].
- Serie GI con contrasto (tratto gastrointestinale superiore con transito intestinale e clisma con contrasto): utile per identificare l'anatomia

È necessario individuare anomalie come malrotazione e microcolon, valutare il calibro intestinale ed escludere ostruzioni meccaniche. Da un punto di vista pratico, si dovrebbe utilizzare un mezzo di contrasto idrosolubile anziché il bario per evitare l'ispessimento del mezzo di contrasto stesso.

- Transito intestinale tenue: i marcatori radiopachi non delineano in modo affidabile il transito segmentale dell'intestino tenue [22, 23]. Gli studi di medicina nucleare rappresentano approcci più affidabili per valutare lo svuotamento gastrico, spesso ritardato nella PIPO [24], e può fornire informazioni utili per guidare i metodi di alimentazione preferenziali (potrebbe essere necessaria l'alimentazione digiunale; in presenza di svuotamento gastrico ritardato) [25]. Tracciando il movimento di pasti di prova radiomarcati attraverso il tratto gastrointestinale, la scintigrafia dell'intestino tenue (SBS) fornisce una misura fisiologica e non invasiva del transito intestinale. Utilizzando la scintigrafia, uno studio ha dimostrato che il transito era significativamente più lento nelle persone con VSCM rispetto alle persone con forme neuropatiche di CIPO (nCIPO), in termini di percentuale mediana di riempimento del colon a 6 ore, sia per i pasti liquidi (48% per i casi miopatici vs. 83% per i casi neuropatici) che per quelli solidi (5% soggetti miopatici vs. 65% soggetti neuropatici) [26]. Il transito intestinale tenue eseguito con un pasto di prova solido in pazienti con forme miopatiche di PIPO (definite mediante manometria antroduodenale, ADM) è risultato più lento rispetto a quelli con ADM neuropatica, con un riempimento del colon dell'1,50% (IQR 1-2) a 6 ore, rispetto all'8% (IQR 5-26) nella PIPO neuropatica ( $P=0,006$ ) [26], considerando che il tempo di transito normale nel colon è in genere di circa 15-20 ore nei bambini sani [27-29]. Pertanto, sebbene i dati pediatrici siano limitati, l'SBS mostra un'utilità promettente nella diagnosi e nella caratterizzazione della PIPO, in particolare nei pazienti con coinvolgimento miopatico [26] per i quali le procedure invasive a livello intestinale potrebbero essere sconsigliate.
- Nuove modalità di imaging che utilizzano l'imaging trasversale come la tomografia computerizzata elicoidale multistrato (MDCT) e la risonanza magnetica cine (cine-MRI) sono state recentemente eseguite con risultati promettenti in serie di adulti, consentendo l'identificazione di cause intra- ed extraluminali di occlusione meccanica (ad es. aderenze), ma attualmente ci sono dati limitati sulla loro applicabilità e utilità in pediatria [30-33]. In particolare, la cine-MRI è una tecnica emergente, priva di radiazioni, che consente una valutazione diretta e dinamica della motilità dell'intestino tenue. Software avanzati applicati alle sequenze cine-MRI consentono una valutazione quantitativa dei modelli di motilità globale e segmentale. Sebbene le evidenze siano ancora limitate, la cine-MRI sembra in grado di rilevare modelli di contrattilità dell'intestino tenue alterati anche quando l'imaging convenzionale appare normale, evidenziando il potenziale valore dello strumento non invasivo e privo di radiazioni cine-MRI per la valutazione delle persone con CIPO [34-36].
- Ecografia addominale: questo esame può mostrare il volume della vescica e valutare problemi renali e delle vie urinarie, come idronefrosi o megavesica. L'ecografia può anche essere utilizzata per monitorare lo svuotamento della vescica al fine di decidere il momento opportuno per il cateterismo vescicale [37].
- Studi urodinamici: questi test dovrebbero essere presi in considerazione in tutti gli individui con VSCM dato che il coinvolgimento del tratto urinario è comune [7].

TABELLA 1 | Varianti del gene ACTG2 e riepiologo del coinvolgimento del tratto gastrointestinale, del trattamento e della nutrizione.

Variante	N	Età di insorgenza (mesi)	coinvolgimento gastrointestinale	Trattamento	Istologia (spessore completo) biopsie			Altre note
					Età a stoma	Nutrizione	Altre note	
c.769C>T (p.R257C)	4	Nascita 1 6 12	Stomaco/SB (2), panenterico (2)	Ileostomia (4), gastrostomia (4), PEG-J (2); di Ladd procedura (1), colectomia (1)	Normale (1), Alterazioni miopatiche (2), n/d (1)	1,9-2,9 anni	100% orale (1) 100% PN (1) 100% digiuno (1) 30% orale, 70% PN (1)	Megacisti (4) craniosinostosi, prematurità (1)
c.770G>A (p.R257H)	2	Nascita (2)	Stomaco/SB (1), panenterico (1)	Ileostomia (2), di Ladd procedura (1)	Normale (2)	2,5-4,5 anni	Nutrizione parenterale/enterale parziale (1) 100% PN (1)	Megacisti (1)
c.533G>T (p.R178L)	1	Nascita	n/a	Resezione di Ladd, SB, ileostomia	Normale	1 mese	100% PN	Megacisti, microcolon
c.532C>T (p.R178C)	1	Nascita	n/a	Ladd, ileostomia, gastrostomia	n/a	1 mese	100% PN	Malrotazione, megacisti, microcolon
c.533G>A (p.R178H)	1	1	Stomaco, SB	Ileostomia, emicolectomia	n/a	1 mese	100% PN	
c.632G>A (p.R211G)	1	1	Panenterico	Duodeno-digiunostomia, gastrostomia, ileostomia	Normale	15 anni	100% PN	Paterino affetto nonna
c.119G>A (p.R40H)	1	6	Panenterico	Ileostomia, gastrostomia	n/a	4,5 anni	100% PN	Madre colpita, fratello. Vescica disfunzione
c.593G>T (p.G198V)	1	Nascita	n/a	Ileostomia, gastrostomia	n/a	1,5 anni	100% PN	Megacisti
c.338C>G (p.P113R)	1	84	Panenterico	Ileostomia	Normale	15 anni	100% enterale	

Abbreviazioni: n/d, non disponibile; PEG-J, gastrodigiunostomia endoscopica percutanea; PN, nutrizione parenterale; SB, intestino tenue.

- Test dell'alito (H<sub>2</sub>O<sub>13</sub>C): Questi dipendono dal metabolismo batterico degli zuccheri ingeriti e non sono affidabili come misura del transito nell'intestino tenue nella CIPO, a causa della presenza quasi invariabile di sovracrescita batterica nell'intestino tenue [15].
- Le capsule wireless possono valutare lo svuotamento gastrico e la motilità, ma non sono ancora validate come test per le persone con CIPO [38].

## 2.2.2 | Valutazione istopatologica nella VSCM

La maggior parte delle persone con VSCM si sottopone a biopsie rettali per escludere la malattia di Hirschsprung, ma queste biopsie raramente portano a una diagnosi istopatologica di CIPO. Le biopsie a tutto spessore possono aiutare la diagnosi di mCIPO, ma l'impatto sulla gestione del paziente è modesto poiché i risultati sono spesso non diagnostici [39]. Nei casi di CIPO non chiari, il prelievo a tutto spessore è consigliato solo se è previsto un intervento chirurgico per un altro motivo (ad esempio, stomia) [40]. In alcune forme di CIPO, la microscopia ottica, l'immunohistochimica o l'ultrastruttura possono fornire indizi sui meccanismi della malattia:

- Nella maggior parte delle persone con CIPO, anche con varianti genetiche patogene note (ad es. *ACTG2* varianti), le alterazioni patologiche sono assenti o non specifiche [41, 42].
- *FLNA*-la variante CIPO legata al cromosoma X mostra focolai di muscularis propria dell'intestino tenue anormalmente stratificata e manca di colorazione della FILAMINA A [43, 44].
- Miopatie mitocondriali (ad es. encefalopatia neurogastrointestinale mitocondriale (MNGIE), sindrome di Alpers (*POLG1* varianti causative)) spesso causano atrofia multifocale della muscularis externa e megamitocondri nelle cellule gangliari enteriche ± muscolo liscio [45-47]. In uno studio, l'analisi quantitativa dei neuroni enterici sia dei gangli mioenterici che sottomucosi ha dimostrato una riduzione nei pazienti con MNGIE rispetto al tessuto digiunale di pazienti non affetti da MNGIE [48].
- La combinazione di degenerazione dei miociti e fibrosi interstiziale in uno o entrambi gli strati della muscularis propria, soprattutto se diffusa, supporta la diagnosi di VSCM [48, 49].
- Le inclusioni eosinofile ialinizzate nel citoplasma delle cellule muscolari lisce, correlate ad aggregati filamentosi densi, rappresentano un altro utile reperto diagnostico. Queste inclusioni sono state descritte solo in miopatie associate a specifiche varianti geniche patogene (ad es. *ACTG2*, distrofia muscolare di Duchenne) e possono essere l'unico reperto istopatologico in alcuni pazienti. Sebbene non siano evidenti in tutti i pazienti affetti da queste patologie, il rilevamento di inclusioni eosinofile ialinizzate dovrebbe indurre a eseguire test genetici per valutare la presenza di varianti del gene VSCM [41, 50, 51].

Avvertenze: l'istopatologia dei campioni di intestino a tutto spessore provenienti da CIPO presenta molteplici difficoltà. In particolare, la VSCM è rara, con molte eziologie diverse. Nell'esperienza del Regno Unito (Sezione 3.1), ad esempio, l'istopatologia delle biopsie intestinali a tutto spessore era disponibile per 10 pazienti affetti da VSCM, ma solo 2 mostravano cambiamenti che suggerivano il coinvolgimento muscolare (ad esempio, vacuolizzazione nella muscularis propria nell'ileo e nel colon, corpi di inclusione intracellulari positivi all' $\alpha$ -actina del muscolo liscio nel colon, strato muscolare extra sulla superficie interna del muscolo circolare). Inoltre,

Pochi patologi incontrano un numero sufficiente di casi per acquisire competenza. Numerosi cambiamenti non specifici (ad esempio, secondari a distensione cronica, interventi chirurgici precedenti, conservazione impropria, fissazione ritardata o inadeguata) influenzano l'anatomia microscopica della muscolatura liscia intestinale e possono essere facilmente interpretati erroneamente come patogeni [41]. Ad esempio, l'osservazione della mancata espressione dell'actina del muscolo liscio nello strato circolare interno correlata alla miopatia viscerale è controversa [52]. Nonostante gli sforzi pubblicati, gli schemi di classificazione patologica esistenti sono raramente utilizzati e non riflettono le recenti scoperte genetiche [49, 53, 54]. È probabile che per progredire siano necessarie collaborazioni multicentriche e registri che colleghino la patologia con i dati clinici e genetici.

## 2.2.3 | Manometria

La manometria è un test diagnostico funzionale che valuta l'integrità dei modelli motori attraverso diversi segmenti del tratto gastrointestinale (esofago, stomaco, intestino tenue prossimale, colon e ano retto) fornendo informazioni essenziali sui meccanismi neuromuscolari alla base della dismotilità gastrointestinale. Tra questi, l'ADM è attualmente raccomandata come l'indagine più discriminante per supportare la diagnosi di CIPO nonché per suggerire la fisiopatologia e le possibili opzioni di gestione [15, 55]. L'ADM consente una valutazione sia qualitativa che quantitativa della funzione motoria del tratto gastrointestinale superiore misurando la pressione intraluminale nell'antro gastrico e nell'intestino tenue prossimale. Valutando il coordinamento, la propagazione e la forza delle contrazioni intestinali, l'ADM è in grado di distinguere diversi sottotipi di PIPO, ovvero le forme miopatiche e neuropatiche. A differenza delle forme neuropatiche, in cui le contrazioni intestinali mostrano un'ampiezza normale ma sono disorganizzate e scoordinate, la PIPO/CIPO miopatica mostra generalmente una normale organizzazione di fase dei complessi motori migranti (MMC) e risposte postprandiali, ma con ampiezze di contrazione marcatamente ridotte (< 20 mmHg). Queste contrazioni a bassa ampiezza riflettono una contrattilità della muscolatura liscia compromessa [56, 57]. Le implicazioni cliniche dell'identificazione di un modello manometrico miopatico sono significative. La PIPO miopatica è spesso associata a una prognosi peggiore, a una maggiore dipendenza dalla nutrizione parenterale (NP) e a una risposta limitata alla terapia procinetica [6, 58, 59]. A differenza della nPIPO, dove l'attività disorganizzata può ancora rispondere ad agenti che migliorano la trasmissione o la coordinazione neurale, il cedimento meccanico della parete intestinale nella miopatia limita le opzioni terapeutiche. I bambini con quadri miopatici hanno meno probabilità di tollerare l'alimentazione enterale. Pertanto, i risultati dell'ADM possono guidare le decisioni riguardo alla necessità di gastrostomia, digiunostomia o supporto parenterale [60, 61].

Osserviamo, tuttavia, che nella coorte del Regno Unito, 5 dei 9 soggetti i cui test genetici hanno mostrato varianti che causano VSCM presentavano modelli ADM che suggerivano una disfunzione intestinale mista neuropatica-miopatica, mentre 2 presentavano alterazioni neuropatiche e 2 alterazioni puramente miopatiche. Ciò dimostra la complessità della definizione dei meccanismi patogenetici nelle persone con CIPO.

Un problema è che l'ADM è un test tecnicamente impegnativo che richiede attrezzature specializzate e competenza nell'interpretazione. Uno studio recente ha evidenziato che esiste una notevole variabilità nei protocolli ADM tra i centri pediatrici [62] suggerendo che sono necessarie linee guida universali standardizzate per

garantire uniformità nell'esecuzione e nell'interpretazione di questi studi, per migliorare la concordanza tra osservatori e consentire confronti e ricerche multicentriche. Recenti sforzi hanno introdotto sistemi di punteggio e protocolli migliorati per migliorare l'accuratezza diagnostica e consentire una migliore discriminazione tra modelli miopatici e neuropatici. Questi strumenti vengono perfezionati per correlare i risultati manometrici con le diagnosi istopatologiche, sebbene siano necessari più dati da popolazioni più ampie per la validazione.<sup>[63]</sup> I risultati dell'ADM possono essere ulteriormente integrati dalla manometria del colon e dell'esofago, soprattutto se i sintomi si estendono oltre l'intestino tenue. Infatti, le anomalie motorie del colon, tra cui l'assenza di contrazioni propaganti ad alta ampiezza (HAPC), i riflessi gastrocolici compromessi e una completa mancanza di contrattilità del colon, sono comuni nei bambini con PIPO.<sup>[64]</sup> Allo stesso modo, la manometria esofagea può rivelare anomalie motorie, indicando un coinvolgimento diffuso del tratto gastrointestinale superiore.

### 3 | Forme monogeniche e diagnosi genetica della VSCM

Storicamente, la VSCM è stata caratterizzata sulla base di profili manometrici e istopatologia nel contesto di reperti di imaging e clinici suggestivi. Tuttavia, i test genetici, come il sequenziamento dell'intero esoma o dell'intero genoma, sono ora uno strumento diagnostico primario. La maggior parte dei casi di mPIPO sono causati da varianti patologiche o probabilmente patologiche nei geni che codificano proteine coinvolte nell'apparato contrattile della muscolatura liscia, in particolare *ACTG2* (gamma actina del muscolo liscio enterico), *ACTA2* (alfa actina del muscolo liscio), *MYH11* (catena pesante della miosina 11), *LATTE* (chinasi della catena leggera della miosina), *LMOD1* (leiomodina 1), *MYL9* (catena leggera della miosina 9), e *FLNA* (filamina A) (per la revisione <sup>[65, 66]</sup>). *MYH11* tira i filamenti di actina per generare forza nelle cellule muscolari lisce; *MYLK* fosforila la subunità regolatrice *MYL9* della miosina per attivare il ciclo dei ponti trasversali indotto dall'ATPasi della miosina per contrarre le cellule. *LMOD1* nuclea la formazione dei filamenti di actina e *FLNA* è una proteina di reticolazione dei filamenti di actina. Tra questi geni, *ACTG2* Le varianti causative rappresentano quasi il 50% dei casi di VSCM geneticamente confermati, che sono spesso *de novo* Le forme familiari di VSCM mostrano per lo più un'ereditarietà autosomica dominante e un'elevata penetranza.

Nella coorte pediatrica francese (2016-2024), 20 diversi *ACTG2* Varianti patologiche o probabilmente patologiche sono state identificate in 38 pazienti di oltre 160 famiglie testate (dati non pubblicati). In linea con la letteratura <sup>[17, 18, 66, 67]</sup>, le varianti più frequenti erano *ACTG2* p.R257C (11 pazienti), p.R257H (5 pazienti) e p.R40C (3 pazienti). Quasi tutte le varianti erano eterozigoti. In particolare, 36 delle 38 varianti erano *de novo* ereditati in modo dominante, mentre solo due hanno mostrato una trasmissione recessiva. Sette *ACTG2* Le varianti sono rimaste di significato incerto. Ricorrente *ACTG2* Le varianti che si verificano nei residui di arginina R40, R178 e R257 rappresentano quasi il 50% degli individui diagnosticati a livello molecolare. Questi cambiamenti missenso dell'arginina si verificano nei dinucleotidi CpG che sono punti caldi per le transizioni da C a T. I loro meccanismi molecolari patogeni sono stati esplorati in studi biochimici (vedere Sezione 5.2.5 sotto).

Nel loro insieme, queste conoscenze genetiche affinano la classificazione e la patogenesi della VSCM e supportano lo sviluppo di nuove strategie diagnostiche e strumenti prognostici. Tuttavia, molti

I pazienti con sospetta VSCM clinicamente non dispongono ancora di una diagnosi molecolare, il che sottolinea la necessità di continuare la scoperta di geni e la validazione funzionale.

#### 3.1 | Focus sulla coorte del Regno Unito

Dati recenti provenienti dalla coorte del Regno Unito, raccolti presso il Servizio Diagnostico Specializzato Nazionale PIPO del Great Ormond Street Hospital (GOSH) tra il 2012 e il 2023, hanno fornito informazioni complementari sul panorama genetico della VSCM. Su 21 pazienti affetti da VSCM, 4 erano affetti da MMIHS diagnosticata clinicamente (non valutata tramite test genetico) dalla nascita, 3 da VSCM diagnosticata clinicamente e 14 avevano varianti genetiche confermate. Tra questi, 13 pazienti erano portatori *ACTG2* varianti (Tabella 1), mentre in un paziente è stata riscontrata un'eterozigosi composta per due varianti nel gene *MYH11*, una delezione dell'intero gene e una variante missenso (c.2366G>A.p.R789G), entrambe ereditate da genitori sani. Una condizione simile <sup>[68]</sup> È stato riportato che causa MMIHS, che riflette anche il fenotipo del bambino, caratterizzato da polidramnios diagnosticato in epoca prenatale e dilatazione pelvico-caliceale bilaterale, addome disteso dalla nascita, megaretere e megacisti che richiedono cateterizzazione intermittente, ritardo globale dello sviluppo e malrotazione.

Dei 13 *ACTG2*-pazienti varianti, 9 erano femmine e presentavano un'età mediana di insorgenza dei sintomi di 1 mese. Nove distinti *ACTG2* Sono state identificate le varianti: c.769C>T (p.R257C); c.770G>A (p.R257H); c.533G>T (p.R178L); c.532C>T (p.R178C); c.533G>A (p.R178H); c.632G>A (p.R211G); c.119G>A (p.R40H); c.593G>T (p.G198V); c.338C>G (p.P113R). I sintomi più comuni alla presentazione di *ACTG2*-i pazienti con varianti presentavano vomito (13; 100%), distensione addominale (11; 85%) e stitichezza (7; 54%). La maggior parte di questi soggetti (10/13; 77%) presentava coinvolgimento del tratto urinario (megacisti o disfunzione vescicale). Dieci pazienti su 13 avevano un test esteso della motilità gastrointestinale (un paziente aveva solo una valutazione gastrica e dell'intestino tenue, a causa di colectomia), che ha mostrato un coinvolgimento pan-gastrointestinale in 6 pazienti (varianti p.R257C, p.R257H, p.R211G, p.R40H, p.P113R) e dismotilità isolata allo stomaco e all'intestino tenue in 4 pazienti (varianti p.R257C, p.R257H, p.R178H). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ileostomia e la maggior parte ha ricevuto una gastrostomia di decompressione. Varianti specifiche in *ACTG2* Le varianti p.R257 e p.P113R sono state associate a migliori risultati nutrizionali (tolleranza all'alimentazione orale/enterale). Due pazienti portatori delle varianti patologiche p.R178C e p.R178L sono deceduti per insufficienza epatica in attesa di trapianto multiviscerale.

Questi risultati corroborano la predominanza di *ACTG2* varianti nella VSCM pediatrica. In questa piccola coorte, è stata identificata un'espressione fenotipica variabile. In particolare, alcune *ACTG2* genotipi (ad esempio, p.R257 e p.P113R) possono essere associati a una prognosi migliore per quanto riguarda la tolleranza all'alimentazione (la maggior parte dei pazienti con una delle due varianti nella coorte del Regno Unito era in alimentazione enterale e/o orale), suggerendo un potenziale ruolo delle varianti genetiche nella stratificazione terapeutica. In linea con i dati precedentemente pubblicati, un esito sfavorevole e una presentazione grave sotto forma di MMIHS sono stati associati a varianti al codone R178 <sup>[17]</sup>. Alcune altre varianti, come p.R40H e p.G198V, hanno anche presentazioni sfavorevoli (dipendenza dalla nutrizione parenterale e coinvolgimento del tratto urinario). Nonostante i progressi nella diagnostica genetica, i marcatori prognostici e

Gli esiti a lungo termine rimangono poco definiti, il che sottolinea l'urgente necessità di una migliore caratterizzazione fenotipica e di registri internazionali collaborativi.

## 4 | Gestione VSCM aggiornata

Il trattamento acuto dei sintomi gravi di VSCM si concentra sulla decompressione intestinale, sulla reintegrazione di liquidi/elettroliti e sull'ottimizzazione della nutrizione. Questi obiettivi spesso richiedono procedure invasive, come la creazione di un'ileostomia e l'implementazione della nutrizione parenterale (NP). Una volta che il paziente è stabile, la cura cronica si sposta verso il miglioramento della qualità della vita: alleviare i sintomi, promuovere la crescita e la motilità gastrointestinale, evitare interventi chirurgici non necessari e gestire le complicanze. Può essere necessaria una gastrotomia di decompressione per ridurre il vomito e facilitare l'alimentazione orale. I tubi gastrici o gastrodigionali possono anche facilitare l'alimentazione enterale (ad esempio, gastrica o digiunale). I trattamenti farmacologici per la VSCM sono limitati [65]. Gli antibiotici vengono utilizzati in modo intermittente per trattare la sovracrescita batterica dell'intestino tenue (SIBO), tra cui rifaximina, neomicina, metronidazolo, ciprofloxacina e amoxicillina-acido clavulanico. I procinetici che promuovono la contrattilità gastrointestinale e accelerano il transito [69] includono agenti serotoninergici come la cisapride (agonista combinato 5-HT4 e antagonista 5-HT2B) [70], tegaserod (agonista 5-HT4) [71] e prucalopride (agonista selettivo del recettore 5-HT4) [54, 72], riportati in piccole serie di casi come utili. Questi agonisti 5-HT4 agiscono a livello presinaptico per aumentare il rilascio di acetilcolina dai neuroni colinergici enterici. L'acetilcolina è il principale neurotrasmettitore pro-contrattile nell'intestino che induce la contrazione della muscolatura liscia. Poiché l'acetilcolina viene rapidamente degradata dopo il rilascio dall'acetilcolinesterasi, gli inibitori dell'acetilcolinesterasi aumentano anche l'acetilcolina in tutto il corpo, il che nell'intestino e nella vescica aumenta le contrazioni muscolari per promuovere la motilità. Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi includono la piridostigmina orale, che, secondo quanto riportato, riduce i sintomi e i ricoveri ospedalieri. Nelle riacutizzazioni acute, la neostigmina può essere somministrata per infusione endovenosa. Dopo 10 giorni di dosaggio completo, la terapia può essere modificata passando alla piridostigmina orale senza effetti collaterali significativi. Anche l'eritromicina e l'amoxicillina-acido clavulanico hanno un'efficacia incerta, sebbene sembrano stimolare l'attività motoria gastrointestinale, ma l'efficacia nella VSCM è meno ben documentata. I trattamenti specifici per il meccanismo (ad esempio, colestiramina) possono essere utili per complicazioni come la gastrite biliare.<sup>73</sup> Si raccomanda inoltre di evitare i farmaci anticolinergici, poiché questa classe di medicinali impedisce la contrazione della muscolatura liscia indotta dall'acetilcolina.

La chirurgia può essere utile per la diagnosi (ad esempio, biopsie) e la decompressione (ad esempio, gastrotomia, digiunostomia, ileo/colostomia) [74] Sebbene la chirurgia debba essere utilizzata con molta parsimonia, cercando di evitare resezioni inutili (e potenzialmente dannose) che spesso portano allo sviluppo di aderenze, data la relazione inversa tra manipolazione intestinale e recupero della motilità postoperatoria nei pazienti affetti da VSCM, si preferiscono tecniche minimamente invasive per ridurre il trauma intestinale.

Il supporto nutrizionale è fondamentale. Si raccomanda, quando possibile, la nutrizione orale o enterale (NE), ma una grave compromissione intestinale spesso richiede la nutrizione parenterale (NP) almeno in modo intermittente. Durante gli episodi ostruttivi acuti, l'interruzione dell'alimentazione enterale permette all'intestino di decomprimersi, riducendo il rischio di ostruzione meccanica e diminuendo la forza necessaria per la contrazione.

l'intestino poiché la tensione della parete è direttamente proporzionale al raggio (secondo la legge di Laplace). Durante il digiuno, è solitamente necessaria la nutrizione parenterale totale. In Italia, il 77% dei pazienti con VSCM si affida alla nutrizione parenterale, molti dei quali ricevono [75].

I miglioramenti nelle tecniche di nutrizione parenterale (ad esempio, l'uso di etanolo all'interno dei cateteri venosi centrali) hanno ridotto le complicanze come la sepsi. Anche il danno epatico associato alla nutrizione parenterale totale è meno comune grazie ai miglioramenti nella gestione della nutrizione parenterale: (1) evitando la sovralimentazione e riducendo i lipidi totali; (2) somministrando la nutrizione parenterale in modo intermittente/ciclico (evitando l'infusione continua 24 ore su 24); (3) riprendendo la nutrizione enterale il prima possibile; (4) selezionando attentamente la formulazione lipidica. In particolare, la formulazione lipidica preferita è ora considerata l'emulsione SMOFlipid (il cui acronimo deriva dalla sua composizione: olio di soia, trigliceridi a catena media, olio d'oliva e olio di pesce) [76], grazie al miglior rapporto omega 6-omega6/omega3 [77], il basso livello di fitosteroli e l'alto livello di tocoferoli. Questa particolare composizione porta a una ridotta ossidazione dei grassi ed è meno tossica per il fegato.

La nutrizione enterale in bolo o intermittente è preferibile all'infusione continua di nutrizione enterale.<sup>78</sup>, promuovendo la motilità attraverso percorsi ormonali e microbici [78]. Modelli dietetici naturali [79] possono stimolare i recettori del gusto situati nel tratto gastrointestinale e nel microbiota (ad esempio, gli acidi grassi a catena corta - SCFA promuovono il rilascio di serotonina dalle cellule enterocromaffini), migliorando potenzialmente la motilità. I pazienti con disturbi della motilità possono soffrire di disbiosi intestinale (come ceppi ridotti di Verrucomicrobia e Bacteroides e ceppi aumentati di Proteobacteria) che è probabilmente responsabile di alterazioni nel dialogo tra microbiota intestinale e cellule enterocromaffini (EC) [80]. In questo scenario, l'uso di alimenti naturali può ripristinare l'eubiosi, in particolare stimolando la crescita dei ceppi coinvolti nella comunicazione con l'EC. Il trapianto di microbiota fecale (FMT) si è dimostrato promettente nei casi di CIPO negli adulti, determinando un miglioramento dei sintomi e una riduzione della dilatazione intestinale [81].

Una minoranza di persone con VSCM può ottenere un miglioramento a lungo termine ed essere svezata dalla nutrizione parenterale. Dopo 24 mesi di buona salute con nutrizione orale completa, si può prendere in considerazione la chiusura dello stomaco e il ripristino della continuità intestinale mediante chirurgia minimamente invasiva.<sup>15</sup> La chiusura dello stomaco può essere combinata con una colectomia totale (se non eseguita in precedenza) e successivo pull-through ileo-anale o ileo-rettale. Quando la stitichezza rappresenta il sintomo più fastidioso e il trattamento medico è inefficace, la creazione di una cecostomia o di un'appendicecistomia per la somministrazione di clisteri anterogradi è generalmente sicura e spesso benefica. Un approccio minimamente invasivo per la cecostomia si è dimostrato fattibile e sicuro nella maggior parte delle serie riportate finora [82] Come ultima risorsa, il trapianto intestinale può essere preso in considerazione per i pazienti con sintomi intrattabili o complicazioni della nutrizione parenterale. Tuttavia, i risultati rimangono subottimali, con una sopravvivenza dell'innesto di circa l'87% a 1 anno e del 56% a 5 anni [83].

## 5 | Progressi nella ricerca di base e clinica

### 5.1 | Contributo delle componenti muscolari e non muscolari alla contrazione intestinale

La muscolatura liscia dell'intestino non lavora in isolamento, ma forma una complessa rete di giunzioni comunicanti chiamata "sincizio SIP", essenziale per la motilità fisiologica.

[84]. Il sincizio SIP è costituito da tre tipi di cellule: (1) Cellule muscolari lisce (SMC)—cellule contrattili primarie che generano tono e contrazioni fasiche [85]; (2) Cellule interstiziali di Cajal (ICC) - cellule pacemaker che generano onde elettriche lente e coordinano contrazioni come la peristalsi e la segmentazione, specialmente nell'intestino tenue dove un gradiente di frequenza assicura la propagazione distale dell'onda [86–88]; (3) cellule PDGFRα+—cellule simili a fibroblasti accoppiate elettricamente all'interno del sincizio che trasducono segnali inibitori [89]. Le cellule ICC e PDGFRα+ generano Ca spontaneo<sup>2+</sup> transienti che regolano i canali ionici e modulano l'eccitabilità delle cellule muscolari lisce. Nello specifico, le ICC depolarizzano le cellule muscolari lisce per aumentarne la contrazione, mentre le cellule PDGFRα+ le iperpolarizzano per diminuire la contrazione delle cellule muscolari lisce.[90]. Inoltre, questi modelli contrattili sono regolati da una complessa segnalazione proveniente dal sistema nervoso enterico e autonomo [91–93]. Le cellule ICC e PDGFRα+ si associano strettamente ai terminali varicosi dei motoneuroni enterici ed esprimono recettori per neurotrasmettitori eccitatori (ad es. acetilcolina e neurochine) e inibitori (ad es. ossido nitrico, purine, VIP e PACAP). Le cellule PDGFRα+, poiché esprimono recettori per neurotrasmettitori inibitori purinici e peptidici, mediano anche l'inibizione simpatica estrinseca della contrazione intestinale tramite recettori α-adrenergici [94–96]. La stimolazione dei nervi simpatici postgangliari riduce la frequenza delle onde lente dell'ICC, che può influenzare la direzione di propagazione [97, 98]. Questo input simpatico rallenta il transito intestinale, aumentando il tempo di assorbimento ma potenzialmente causando ileo o stitichezza, se eccessivo [99]. Anche gli ormoni (adrenalina, ormone di rilascio della corticotropina, ormone tiroideo) influenzano la motilità intestinale. Collettivamente, il sincizio SIP, il sistema nervoso enterico, l'innervazione estrinseca (simpatico, parasimpatico e gangli delle radici dorsali) e le cellule enteroendocrine nell'epitelio intestinale generano schemi motori nell'intestino in risposta a segnali meccanici locali (stiramento, sfioramento delicato dell'epitelio) e chimici (glucosio, metaboliti del triptofano, pH e altri), nonché a segnali sistemici (risposta allo stress, infiammazione) che influenzano la motilità. Questi schemi includono: (i) Peristalsi, guidata dai pacemaker ICC, per il movimento del contenuto (transito); (ii) Segmentazione, derivante dalle interazioni tra più pacemaker, che favorisce la miscelazione e l'assorbimento e determina un'ampiezza crescente e decrescente dell'onda lenta [100]. Questa fisiologia suggerisce che gli aumenti intermittenti della gravità dei sintomi pseudo-ostruttivi nella CIPO potrebbero verificarsi a causa di cambiamenti nelle cellule muscolari lisce (SMC), nelle cellule interstiziali di Cajal (ICC), nelle cellule PDGFRα+, nei neuroni enterici, nella glia enterica, nelle cellule enteroendocrine, nei neuroni simpatici e parasimpatici, nei segnali ormonali e in risposta all'infiammazione. Anche gli stimoli pro-infiammatori (ad esempio, le infezioni respiratorie) spesso aumentano la gravità dei sintomi.

## 5.2 | Approfondimenti sui meccanismi molecolari alla base della patogenesi delle malattie

La patogenesi della VSCM rimane parzialmente sconosciuta. Il ruolo dei seguenti processi, molecole e/o meccanismi è stato discusso durante l'IFVM2024 ed è riassunto nella Figura. 1.

### 5.2.1 | Le complesse interazioni del sincizio SIP con le cellule muscolari lisce

Creare una risorsa per l'espressione genica del sincizio SIP umano e identificare nuovi geni e percorsi rilevanti per l'intestino

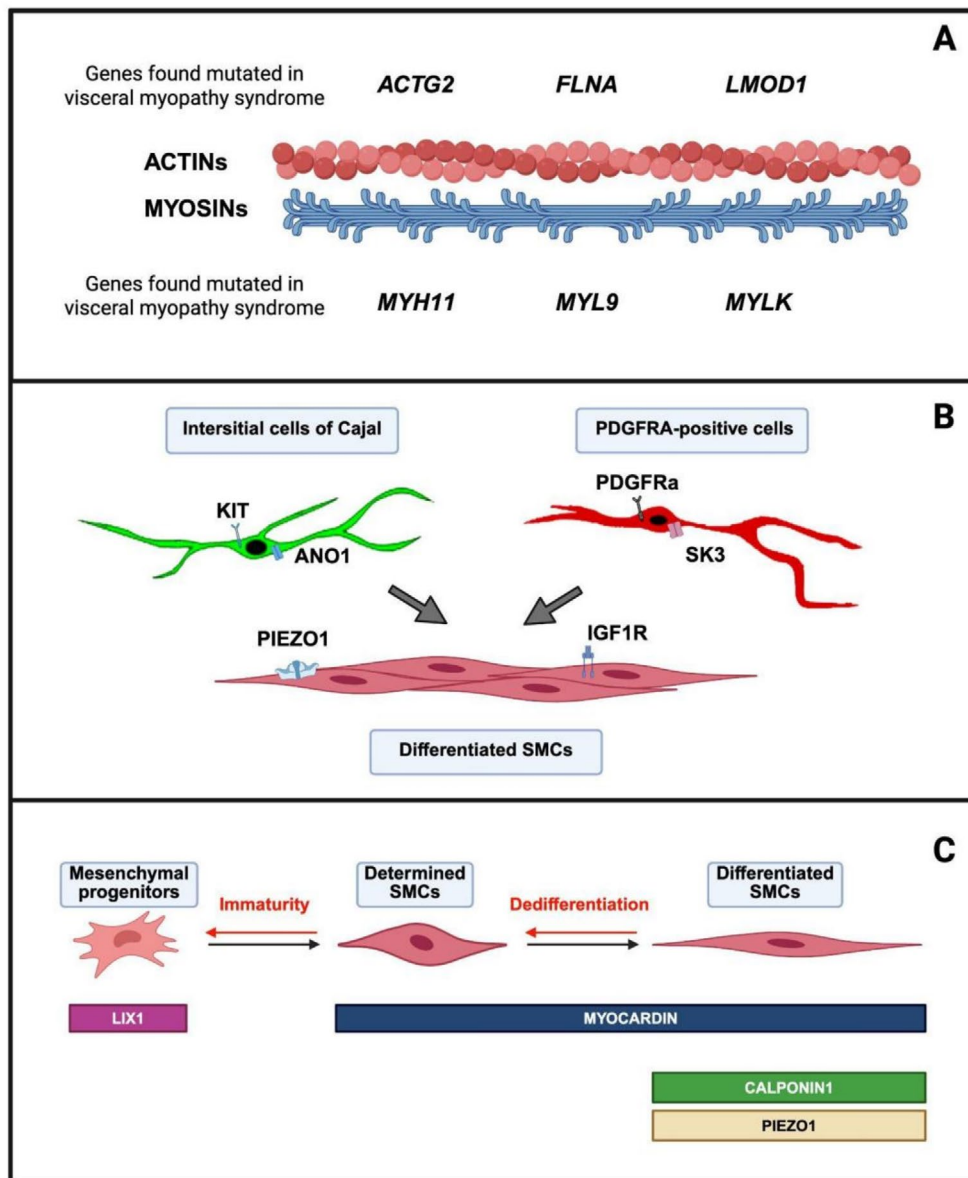
disturbi della motilità, dati di sequenziamento dell'RNA a singolo nucleo umano da 10.749 nuclei sinciziali SIP (5572 SMC, 372 ICC e 4805 PDGFRα+) di 15 individui sono stati analizzati [101]. Sebbene la ricerca sulle miopatie viscerali si sia concentrata sulle cellule muscolari lisce (SMC), la comprensione della motilità intestinale richiede lo studio delle SMC nel contesto più ampio del sincizio SIP. Ciò è importante perché la disfunzione intestinale nelle miopatie viscerali probabilmente deriva da interazioni alterate tra i vari tipi cellulari, come già accennato.

Tre ipotesi possono spiegare il coinvolgimento del sincizio SIP nelle miopatie viscerali: (1) le cellule del sincizio SIP condividono precursori comuni, almeno nei modelli murini [102–104], quindi le varianti nei geni precursori SMC possono anche compromettere lo sviluppo di ICC e PDGFRα+. (2) Le cellule sinciziali SIP mature esprimono alcuni degli stessi geni. Ad esempio, diverse proteine le cui varianti causano VSCM (MYH11, ACTA2, ACTG2) sono espresse non solo nelle SMC ma anche in sottogruppi di cellule ICC e PDGFRα+; (3) la disfunzione delle SMC può portare a cambiamenti funzionali secondari nelle ICC e nella funzione PDGFRα+ nel tempo. Ulteriori risultati includono l'espressione differenziale di canali ionici meccanosensibili (ad esempio, PIEZO2, TMEM150C) nelle ICC e PDGFRα+, indicando potenziali risposte indipendenti dall'ENS allo stiramento.

Le cellule PDGFRα+ esprimono anche livelli più elevati di matrice extracellulare strutturale (collageni e versicano), matrice extracellulare non strutturale (come fibronectina, laminina, proteoglicani) e rimodellatori della matrice extracellulare (come le metalloproteinasi della matrice) rispetto alle cellule muscolari lisce e interstiziali di Cajal, suggerendo un ruolo nell'architettura tissutale. Sappiamo che la fibrosi della parete intestinale si verifica in risposta all'infiammazione e all'ostruzione. Un'ipotesi interessante per spiegare la persistente riduzione della motilità intestinale nelle miopatie viscerali potrebbe essere uno spostamento delle cellule PDGFRα+ verso uno stato sintetico (produttore di matrice extracellulare). Questo aumento dell'espressione genica della matrice extracellulare dopo eventi patologici causerebbe fibrosi, aumentando la rigidità della parete intestinale e alterando radicalmente la motilità intestinale.

### 5.2.2 | Meccanismi che controllano lo sviluppo e la differenziazione delle cellule muscolari lisce

Durante lo sviluppo, il tratto gastrointestinale si forma da un tubo primario costituito da mesoderma ed endoderma. Il mesoderma si sviluppa in mesenchima digestivo, che si differenzia in tessuti come la sottomucosa e la muscolatura, tra cui le cellule muscolari lisce (SMC), le cellule PDGFRα+ e le cellule interstiziali di Cajal (ICC). La differenziazione delle SMC avviene in due fasi. In primo luogo, le cellule progenitrici mesenchimali esprimono isoforme di actina del muscolo liscio (αSMA; γSMA; determinazione delle SMC). Successivamente, le SMC si specializzano producendo proteine contrattili come la CALPONINA (differenziazione delle SMC). A differenza di molti tipi cellulari completamente differenziati nel corpo adulto, come le cellule muscolari scheletriche, le SMC non sono differenziate terminalmente. Al contrario, possiedono una notevole capacità di transdifferenziarsi, passando da uno stato contrattile differenziato e quiescente a un fenotipo sintetico altamente proliferativo in risposta a vari stimoli interni o esterni. Sebbene questa plasticità sia essenziale per il mantenimento dell'omeostasi del tessuto muscolare durante lo sviluppo perinatale e postnatale, una plasticità aberrante è stata associata a disturbi motori digestivi, in particolare CIPO [105]. Ciò evidenzia la necessità cruciale di studi sullo sviluppo per scoprire i meccanismi che regolano la plasticità delle cellule muscolari lisce, il che potrebbe migliorare la nostra comprensione della CIPO.



**FIGURA 1** | Componenti della VSCM. (A) La complessa interazione del sincizio SIP con le cellule muscolari lisce (SMC) rappresenta il fattore scatenante della motilità intestinale. Nella VSCM, la componente muscolare è compromessa. (B) Geni del percorso di contrazione della muscolatura liscia di cui varianti sono attualmente associate all'insorgenza della VSCM. La maggior parte di essi è strettamente coinvolta nel complesso actomiosinico. Tra questi, ACTG2, che è il gene più ricorrente responsabile della VSCM. Nelle forme più gravi della malattia, le sue varianti sembrano esprimere effetti dominanti negativi nella polimerizzazione dei filamenti. (C) Lo sviluppo e la plasticità delle SMC potrebbero svolgere un ruolo nell'insorgenza della VSCM, data la loro influenza nel bilanciare la capacità di contrazione delle SMC.

In questo contesto, è stato condotto uno screening per la ricerca di geni con elevata espressione nelle fasi iniziali dello sviluppo dello stomaco, che ha portato all'identificazione del gene Limb Expression 1 (*LIX1*), che è, ad oggi, l'unico marcatore noto dei progenitori mesenchimali digestivi [106]. Il silenziamento dell'espressione di *LIX1* durante lo sviluppo gastrointestinale ha ostacolato la differenziazione delle cellule muscolari lisce, portando a una ridotta proliferazione cellulare e a livelli di trascrizione e attività diminuiti del trasduttore Hippo YAP1 [106]. *LIX1*, una proteina di 282 aminoacidi, rimane relativamente poco esplorata in termini di caratterizzazione. È stato scoperto che la sua controparte artropode Lowfat interagisce con le caderine atipiche Fat e Dachshous, che svolgono ruoli chiave nella regolazione della via Hippo. *LIX1* è localizzata nei mitocondri dei progenitori mesenchimali dello stomaco. Il silenziamento di *LIX1* compromette la stabilità di OPA1 e PHB2 specificamente nei mitocondri, che

conduce a un rimodellamento strutturale delle creste nei mitocondri e porta a una diminuzione della produzione di specie reattive dell'ossigeno mitocondriali (mtROS) [107, 108]. Questi risultati hanno evidenziato il ruolo di *LIX1* nella regolazione della plasticità delle cellule muscolari lisce durante lo sviluppo e nel controllo delle funzioni mitocondriali, tra cui la respirazione e la produzione di mtROS. Più recentemente, è stato scoperto che, mentre *LIX1* è tipicamente espresso solo nei progenitori mesenchimali nello stomaco in via di sviluppo durante la vita fetale, è altamente sovraregolato nelle SMC dei pazienti CIPO (dati non pubblicati). Sulla base di questi risultati, un potenziale collegamento tra la funzione mitocondriale e la capacità delle SMC di subire un cambiamento fenotipico [105], il che è coerente con l'osservazione che la CIPO è stata associata a difetti mitocondriali primari [10], potrebbe coinvolgere l'espressione e il ruolo funzionale di *LIX1*.

Dal punto di vista della scienza di base, sarebbe interessante esplorare se il sistema nervoso enterico (ENS) si sviluppa correttamente nella VSCM (vedere Sezione 2.2.3). Il ENS è formato da progenitori derivati dalla cresta neurale che migrano all'interno della parete intestinale in via di sviluppo, per colonizzarne l'intera lunghezza e stabilire un'innervazione completamente funzionale [109–112]. I neuroni del plesso mioenterico, situati tra gli strati muscolari circolari e longitudinali, regolano principalmente la motilità intestinale, mentre i neuroni del plesso sottomucoso regolano l'epitelio, le cellule immunitarie e la funzione vascolare in risposta a stimoli locali. Attualmente non è ancora noto se, e in tal caso in che misura, l'innervazione intestinale sia compromessa a causa dell'anomalia degli strati muscolari.

Dati recenti su *FLNA* suggeriscono effetti isoforma-specifici nello sviluppo intestinale [44,113]. Nello specifico, le delezioni frameshift che interessano l'esone 2 interrompono la lunga *FLNA* isoforma, espressa prevalentemente nella muscolatura liscia intestinale. Modelli funzionali, comprese linee cellulari di muscolatura liscia intestinale umana portatrici *FLNA*-varianti causative e un modello knockout di pesce zebra del lungo *FLNA* isoforma, ha dimostrato una contrattilità muscolare liscia compromessa, una motilità intestinale alterata e un allungamento intestinale anomalo senza alterare il numero di neuroni enterici nei pesci zebra di 5 giorni [44], implicando *FLNA* come essenziale per la funzione intestinale miogenica, piuttosto che neurogenica. L'interazione con l'ENS per stimolare la crescita muscolare o la forza contrattile è una possibile via da esplorare, soprattutto ora che stanno emergendo più informazioni relative a come il cibo e i nutrienti specifici attivano i circuiti dell'ENS. Gruppi distinti di nutrienti (zucchero, acidi grassi a catena corta, aminoacidi) innescano l'attivazione di gruppi selezionati di neuroni nella parete intestinale del topo. Utilizzando l'imaging del Ca<sup>2+</sup> e topi Wnt1 | GCaMP, in cui tutti i componenti dell'ENS esprimono un indicatore di Ca<sup>2+</sup>, Fung et al. [114] è stata monitorata l'attività di neuroni selezionati, incorporati sia nello strato nervoso sottomucoso che in quello mioenterico. Ulteriori studi sull'attivazione dei circuiti sono tuttora in corso. Queste informazioni potrebbero essere utili per esplorare strategie in cui l'attività nervosa specifica, innescata dai nutrienti, possa essere manipolata per migliorare l'attività muscolare o stimolare la proliferazione muscolare.

### 5.2.3 | Effetto proinfiammatorio degli stressor meccanici

Alterazioni della funzione della muscolatura liscia potrebbero essere indotte anche da stimoli meccanici, che probabilmente risultano anomali nelle persone con pseudo-ostruzione. L'ipotesi che uno stress meccanico patologico possa indurre le cellule muscolari lisce intestinali umane a modificare il proprio profilo di espressione genica e a subire un cambiamento di classe fenotipica è stata testata in vitro. Le cellule muscolari lisce seminate su scaffold nanofibrosi elettrofilati anisotropi sono state sottoposte a stiramento ciclico uniaassiale come stress meccanico o lasciate non stirate per confronto. Il sequenziamento dell'RNA ha rivelato che questo stress ha alterato l'espressione di 4537 geni e ha portato a uno spostamento verso un fenotipo più sintetico e proinfiammatorio. Questa transizione è stata caratterizzata da una maggiore espressione di citochine proinfiammatorie e geni della muscolatura liscia sintetica, inclusi i componenti della matrice extracellulare. Ulteriori analisi hanno suggerito che molti dei geni differenzialmente espressi codificano ligandi secreti che potrebbero influenzare non solo le cellule muscolari lisce intestinali umane, ma anche altre cellule della parete intestinale. Questi risultati sottolineano la rapida plasticità fenotipica delle cellule muscolari lisce dell'intestino tenue in risposta allo stress meccanico, contribuendo potenzialmente a malattie intestinali come la fibrosi miopatica intestinale.

pseudo-ostruzione, caratterizzata da esacerbazioni dei sintomi a seguito di eventi che inducono distensione [115].

### 5.2.4 | Meccanotrasduzione nell'intestino

Sia lo sviluppo che l'invecchiamento portano a cambiamenti fisici in molti organi. Ad esempio, l'invecchiamento comporta un progressivo irrigidimento di diversi tessuti, che contribuiscono collettivamente al declino funzionale del cervello, del cuore, del sistema vascolare, della vescica e del tratto gastrointestinale. Svelare questi meccanismi potrebbe fornire informazioni sulle miopatie viscerali, che spesso coinvolgono elementi molecolari associati alla meccanotrasduzione. L'irrigidimento della parete intestinale con l'età è stato correlato a ritardi nel transito gastrointestinale e incontinenza urinaria, dimostrando anche una nuova funzione del canale ionico meccanosensibile PIEZO1 [116] nella traduzione della rigidità del substrato in riprogrammazione del muscolo liscio dal fenotipo contrattile verso quello sintetico. Uno studio biofisico dettagliato di fibroblasti primari ottenuti da un paziente con VSCM portatore di una situazione molto rara di doppia variante in *PIEZO1* è stato inoltre presentato, confrontando il fenotipo meccanico e morfologico di *ACTG2* varianti con tali campioni. Mentre le cellule che portano il *ACTG2*La variante causativa p.R257C mostra forze di trazione ridotte e motilità aumentata [117], cellule con *PIEZO1*Le varianti patogenetiche risultavano quasi immobili, con forti aderenze al substrato (dati non pubblicati, Vassalli).

### 5.2.5 | All'interno dell'actina y del muscolo liscio (ACTG2)

**5.2.5.1 | Caratteristiche dinamiche delle varianti patogene dell'actina del muscolo liscio in silico.** L'actina, una proteina chiave nelle cellule eucariotiche, supporta la motilità cellulare, la divisione, la forma e la contrazione muscolare. Esiste in forma monomeric (actina G) e polimerica (actina F), con sei isoforme umane, tra cui  $\gamma$ SMA e  $\alpha$ SMA specifiche del muscolo liscio. Le varianti nei geni dell'actina possono causare disturbi come la cardiomiopatia da stress vascolare (VSCM) e gli aneurismi dell'aorta toracica (TAAD). Sia la  $\gamma$ SMA che l' $\alpha$ SMA condividono somiglianze strutturali, con varianti causative specifiche (p.R257C/p.R258C) che destabilizzano i filamenti di actina, portando a fenotipi patologici. Sono state impiegate simulazioni di dinamica molecolare per valutare gli effetti strutturali delle varianti  $\gamma$ SMA-p.R257C e  $\alpha$ SMA-p.R258C sia nell'actina G che nell'actina F, per un tempo di simulazione totale di 1,5  $\mu$ s [118]. Nonostante la somiglianza di sequenza, le due isoforme hanno mostrato risposte strutturali diverse indotte dalla variazione nelle simulazioni, il che potrebbe spiegare i distinti esiti della malattia. Ecco una ripartizione dettagliata dei risultati chiave: (a) Effetti conformazionali: le varianti p.R257/8C alterano la flessibilità, la stabilità e la dinamica dell'actina, influenzando la polimerizzazione e l'idrolisi dell'ATP. (b) Stabilità del filamento:  $\gamma$ SMA-p.R257C causa la curvatura del filamento e l'interruzione dei legami idrogeno, soprattutto alle estremità del filamento.  $\alpha$ SMA-p.R258C induce cambiamenti strutturali più lievi ma porta a un filamento più compatto. (c) Patologia: l'integrità del filamento compromessa e la capacità dell'actina di polimerizzare correttamente o interagire con le proteine leganti sono probabilmente alla base dei meccanismi VSCM e TAAD. (d) Potenziale terapeutico: una tasca farmacologica vicino ai residui R257/8 potrebbe essere un bersaglio per modulare la dinamica dell'actina. Nel complesso, è stato previsto  $\gamma$ SMA-p.R257C *in silico* per causare principalmente la frammentazione dei filamenti, mentre si prevedeva che  $\alpha$ SMA-p.R258C promuovesse la depolimerizzazione dei filamenti di actina: entrambi i fenomeni influenzano in modo diverso la funzione della muscolatura liscia e offrono prospettive terapeutiche distinte.

### 5.2.5.2 | Meccanismi biochimici dell'ACTG2 causale

**Varianti.** Un nuovo metodo ha permesso la produzione di ricombinanti Actina umana con ripiegamento nativo e modifiche post-traduzionali. La  $\gamma$ SMA di tipo selvatico e quattro varianti ACTG2 associate a VSCM (p.R40C, p.R148C, p.R178C e p.R257C) sono state analizzate in vitro per esplorare come ciascuna variante interrompe la biochimica dell'actina [119]. Questi studi hanno dimostrato che la variante causativa p.R178C ha portato a una rapida degradazione dopo la purificazione, suggerendo un'instabilità della struttura terziaria della proteina. Ciò è correlato ai fenotipi di VSCM (MMIHS) a esordio precoce e grave, comunemente osservati con questa variante in vivo. La variante p.R148C, associata a una malattia più lieve a esordio tardivo, ha interrotto il legame di ACTG2 al dominio della gelsolina (G4-G6). Questa stessa regione dell'actina lega altre proteine, suggerendo che p.R148C possa interrompere le interazioni con altre proteine che legano l'actina. La variante causativa p.R40C non è riuscita a polimerizzare e ha interferito con le interazioni tra actina WT e leiomodina-1, mostrando un comportamento dominante negativo. La p.R257C è la variante di ACTG2 più comunemente segnalata come causa di VSCM. Polimerizzava più velocemente della WT, ma formava filamenti instabili che si rompevano rapidamente sotto la forza di trazione delle teste di miosina del muscolo liscio. La variante ACTG2 p.R257C ha inoltre mostrato effetti dominanti negativi sulla stabilità dei filamenti quando incorporata in filamenti misti (50% proteina WT/50% proteina variante) in vitro.

**5.2.5.3 | Impatto funzionale di ACTG2 Varianti.** Gli studi funzionali supportano ulteriormente queste intuizioni. *ACTG2* codici genetici per l'actina muscolare liscio enterica gamma ( $\gamma$ SMA), un'isoforma di actina specifica del tessuto muscolare liscio [120]. Nell'MMIHS, il più grave *ACTG2*-fenotipo correlato, è stato dimostrato [67] che specifiche varianti di  $\gamma$ SMA (p.R40C, p.R63Q, p.R1478S, p.R178H, p.R178C e p.R178L) compromettono la polimerizzazione dell'actina e che la variante ACTG2 p.R178 riduce la contrazione del gel di collagene nelle cellule U2OS. Simili alterazioni della contrazione sono state riscontrate nei fibroblasti derivati da pazienti [117]. Questi dati supportano un effetto dominante negativo e suggeriscono un blocco nella fase iniziale di differenziazione del lignaggio muscolare liscio, associato all'attivazione basale del TGF- $\beta$  e all'espressione aberrante dell' $\alpha$ SMA (dati non pubblicati).

### 5.2.6 | L'RNA non codificante lungo CARMN

I lunghi RNA non codificanti (lncRNA), definiti come trascritti più lunghi di 200 nucleotidi senza apparente potenziale di codifica proteica, superano in numero i geni codificanti proteine e hanno dimostrato di svolgere ruoli critici in vari processi fisiologici e patologici [121].

Utilizzando un approccio di data mining per interrogare più set di dati omici indipendenti, un nuovo lncRNA, RNA non codificante associato all'enhancer del mesoderma cardiaco (*CARMN*), è stato identificato come il lncRNA più abbondantemente espresso nelle cellule muscolari lisce viscerali sia negli esseri umani che nei topi. Inaspettatamente, sia la delezione inducibile germinale che quella specifica delle cellule muscolari lisce di *Carmn* nei topi, ha portato a letalità prematura a causa di pseudo-obstruzione intestinale, causata dalla downregulation di numerosi geni contrattili della muscolatura liscia, tra cui *LATTE*, un noto gene associato a CIPO [122, 123]. Dal punto di vista meccanicistico, *CARMN* promuove il programma genico contrattile del muscolo liscio attivando il complesso trascrizionale essenziale SRF/MYOC attraverso l'interazione diretta con MYOC [122, 124].

Questi risultati stabiliscono che *CARMN* è indispensabile per la funzione della muscolatura liscia intestinale, identificando il primo lncRNA con un ruolo critico nella regolazione della motilità gastrointestinale. Ciò solleva la possibilità che le varianti in *CARMN* compromissione della sua espressione o funzione potrebbe essere alla base di alcuni casi di CIPO idiopatica. Sono pertanto necessari ulteriori studi per determinare se la riduzione *CARMN* nelle persone affette da VSCM si verificano varianti di espressione o di perdita di funzione.

## 6 | Modelli 3D per lo studio della VSCM

La creazione di modelli di malattia è essenziale per lo studio di patologie ultra-rare come la VSCM. Alla conferenza sono stati presentati diversi modelli 3D. Un approccio promettente prevede la valutazione della capacità contrattile della muscolatura liscia intestinale umana ex vivo in un bagno d'organo ossigenato. Studi preliminari mostrano che la valutazione quantitativa della contrazione muscolare del muscolo citoplasmatico mediale dell'intestino (mCIPO) è correlata alla perdita di contrazione intestinale nelle persone affette da VSCM, evidenziando una risposta contrattile più debole (forza e spostamento ridotti) rispetto ai controlli (dati non pubblicati, Viti). Nonostante la limitata disponibilità di campioni dovuta alla rarità della malattia e ai vincoli chirurgici, questo strumento funzionale può preservare caratteristiche specifiche della malattia che non possono essere completamente riprodotte in modelli cellulari o molecolari 2D.

Per superare la scarsità di tessuto, si stanno sviluppando modelli 3D alternativi combinando cellule muscolari lisce intestinali in vitro, cellule pacemaker ICC e neuroni enterici [125]. Utilizzando un nuovo mezzo Muscularis privo di siero e uno scaffold elettrofilato 3D, i ricercatori hanno ottenuto contrazioni spontanee a lungo termine e tre modelli di motilità simili a quelli naturali ("conchiglia", "onda oceanica", "medusa") [37, 126]. Questo muscolo bioingegnerizzato ha dimostrato la capacità di mescolare fluidi e di scomporre fisicamente il contenuto intestinale artificiale, segnando una svolta nell'ingegneria dei tessuti intestinali. Analisi successive di contrattilità, morfologia cellulare e profili trascrittomici hanno confermato che sia i componenti biologici del mezzo di coltura Muscularis (cruciali per le funzioni di trasporto ionico) sia i segnali fisici dello scaffold (che regolano la comunicazione cellula-cellula) sono vitali per la creazione di un patch muscolare intestinale completamente funzionale.

Gli organoidi intestinali umani derivati da cellule staminali pluripotenti indotte (HIO) offrono un'altra strategia in vitro per la modellazione dello sviluppo, dell'interazione del microbiota e dei test farmacologici. Sebbene promettenti, gli HIO mancano ancora di una struttura muscolare liscia viscerale matura (sia l'allineamento delle cellule nel muscolo liscio che il doppio strato muscolare) [127-129] sebbene questo problema possa essere superato coltivando organoidi in un sistema di coltura confinato seguito dal trapianto in ratti immunocompromessi [130]. È stato inoltre presentato un modello basato sui materiali che utilizza un fantoccio intestinale. Questa strategia mira a ripristinare la motilità e affronta la perdita di tono della parete intestinale tramite nanoparticelle magnetiche mucoadesive incapsulate in un idrogel di alginato sensibile al pH e funzionalizzate con chitosano. Queste nanoparticelle incapsulate si sono dimostrate sicure ed efficaci in un modello cellulare 3D, migliorando la motilità senza attraversare la barriera intestinale o compromettere l'assorbimento dei nutrienti [131]. Per supportare i test, è stato fabbricato un fantoccio che imita il duodeno con proprietà meccaniche accurate e uno strato mucoso utilizzando polidimetilsilossano (PDMS) e funzionalizzato in superficie con

3% v/v di aminopropiltriectossilano (APTES) per il legame con la mucina [132].

## 7 | Esperienza per famiglie

Il termine Organizzazioni di difesa dei pazienti o Organizzazioni di pubblica assistenza (PAO) viene utilizzato per rappresentare agenzie di volontariato del terzo settore o enti di beneficenza e, in generale, entità incentrate sul paziente che forniscono supporto ai pazienti che vivono con una o più patologie croniche e ai loro assistenti [133]. I ruoli e le attività delle PAO spaziano dalla difesa dei bisogni dei pazienti alla creazione di connessioni con istituzioni sanitarie con interessi specifici nelle loro malattie. A tal fine, facilitano le connessioni tra le persone colpite, promuovono la consapevolezza e la comprensione della malattia, raccolgono fondi per la ricerca e fanno pressione a livello di governo locale e centrale. Il ruolo delle PAO è particolarmente importante quando le loro attività sono incentrate su pazienti affetti da malattie rare, come la CIPO. Queste condizioni presentano sfide significative sia per i pazienti che per gli operatori sanitari, poiché la mancanza di conoscenza anche tra gli specialisti [8] e la mancanza di interesse da parte degli istituti di ricerca orientati al profitto, rendono particolarmente difficile la diagnosi, la gestione e il trattamento. I pazienti con CIPO affrontano quotidianamente gravi problemi sanitari e sociali: (1) gli episodi occlusivi li espongono al rischio di interventi chirurgici ripetuti, spesso non necessari e potenzialmente letali anche dopo che è stata stabilita una diagnosi certa [9]; (2) poiché i medici e i chirurghi a volte non sono nemmeno consapevoli dell'esistenza di questa malattia [8], potrebbero volerci anni prima che venga stabilita una diagnosi definitiva [9, 15]; (3) la nutrizione orale può essere spesso difficile negli adulti e nei bambini e la condizione può essere confusa con problemi psichiatrici come l'anoressia nervosa; (4) la nutrizione parenterale domiciliare è necessaria in molti pazienti per garantire un supporto nutrizionale sufficiente e ciò richiede una formazione e competenze speciali da parte degli operatori sanitari per prevenire gravi complicazioni [15, 134]; (5) i sintomi sono invalidanti durante le esacerbazioni della malattia e possono essere gravi anche tra gli episodi, sconvolgendo le relazioni familiari e sociali; (6) la CIPO ha un enorme onere economico per le famiglie delle persone colpite indipendentemente dall'età di insorgenza della malattia, poiché i pazienti spesso non possono lavorare e i lunghi ricoveri ospedalieri rendono difficile il lavoro per chi li assiste. Le PAO svolgono un ruolo cruciale nell'affrontare queste sfide fornendo una piattaforma per questi pazienti, le loro famiglie e i loro bisogni. Le PAO sono molto attive in Europa [135] e coloro che si concentrano sul CIPO non fanno eccezione. *Uniti per la PIPO* ([www.unitiperlapipo.it](http://www.unitiperlapipo.it)), *POIC* e *molt* (<https://poic-e-dintorni.org/>) IL *Organizzazione volontaria del gruppo italiano per la pseudo-ostruzione intestinale* (GIPSI OdV; [www.gipsi-cipo.it](http://www.gipsi-cipo.it)), e i francofoni *Association des POIC* (<https://association-poic.fr/>) sono organizzazioni europee senza scopo di lucro specificamente attive in questo settore. *Fondazione internazionale per i disturbi gastrointestinali* (IFFGD [ifgd.org/disturbi-gastrointestinali](http://ifgd.org/disturbi-gastrointestinali)), IL *Fondazione MMIHS* (<https://www.mmih.org/>) e il *Fondazione Mondiale per la Miopatia Viscerale* (<https://wvmf.org/>) negli Stati Uniti fornisce supporto e informazioni alle persone affette da diverse patologie gastrointestinali ed è particolarmente attiva nel fare pressione e raccogliere fondi per la ricerca sulle malattie digestive croniche.

La collaborazione tra organizzazioni senza scopo di lucro potrebbe migliorare significativamente la difesa dei pazienti e promuovere una voce più forte e unificata per la ricerca e il cambiamento delle politiche, a tutto vantaggio di entrambi

il benessere sociale e gli esiti sanitari delle persone affette da questa rara condizione. Durante la conferenza, i PAO hanno sottolineato l'urgenza percepita dalle famiglie che convivono con la CIPO. Ecco alcune delle frasi più significative: "Il vostro tempo non è il nostro tempo", "Vi togliete il camice della CIPO quando lasciate i vostri laboratori e i vostri ospedali. I nostri figli lo indossano ogni ora, ogni giorno". Questo appello all'azione ha evidenziato l'urgente necessità di accelerare e approfondire la ricerca e l'assistenza clinica, spinti non solo dalla curiosità scientifica, ma anche dalle esperienze e dalle speranze delle famiglie in attesa di scoperte. Interrogati sulle loro priorità in merito ai principali obiettivi di ricerca, i PAO hanno elencato, oltre all'ovvio obiettivo di curare la malattia, l'identificazione di farmaci che promuovano la motilità, il desiderio di qualcosa che allevi i sintomi e un metodo non invasivo per monitorare la salute e la funzionalità dell'intestino.

In conclusione, le organizzazioni di supporto alle malattie rare (PAO) sono essenziali per le persone affette da malattie rare come la CIPO. Attraverso il supporto, l'educazione, la sensibilizzazione, il finanziamento della ricerca e la promozione di politiche sanitarie, queste organizzazioni contribuiscono a creare un ambiente sanitario più informato, solidale ed efficace per i pazienti. Ancora più importante, offrono la speranza di un futuro in cui trattamenti migliori e, in definitiva, la guarigione siano a portata di mano. Con la continua crescita dell'impegno a favore delle malattie rare, il potere di queste organizzazioni rimarrà una forza trainante per migliorare la vita dei pazienti e delle loro famiglie.

## 8 | Conclusioni

Questo manoscritto evidenzia la complessità clinica e molecolare della VSCM, una malattia rara ma grave. Attualmente, la diagnosi genetica può essere effettuata in circa la metà degli individui affetti da VSCM e rappresenta il metodo più definitivo per definire l'eziologia della malattia. Le diagnosi genetiche facilitano anche la prognosi e la pianificazione di un trattamento personalizzato, sebbene la variabilità fenotipica sia ampia, anche tra pazienti portatori di varianti patogenetiche identiche. Sebbene le tecniche di imaging possano escludere cause meccaniche di ostruzione intestinale e possano mostrare un'ansa intestinale dilatata tipica della pseudo-ostruzione, questi esami non definiscono i meccanismi della malattia. La manometria può distinguere la mCIPO (definita da debolezza muscolare) dalla nCIPO (definita da normale forza di contrazione muscolare ma con modelli di motilità anomali). Tuttavia, alcuni casi di mCIPO geneticamente definita non vengono riconosciuti dalla manometria. Anche l'esame istopatologico spesso mostra alterazioni aspecifiche, persino nei casi geneticamente confermati. La gestione della VSCM grave prevede la decompressione intestinale tramite ileostomia e gastrostomia, il supporto nutrizionale, inclusa la nutrizione parenterale, e il controllo dei sintomi, con opzioni farmacologiche limitate. Ridurre al minimo gli interventi chirurgici è importante a causa del loro impatto negativo sulla motilità intestinale. Alcuni pazienti guariscono a sufficienza da poter interrompere la nutrizione parenterale e sottoporsi a chirurgia ricostruttiva; il trapianto intestinale rimane un'opzione di ultima istanza. Il ruolo del sistema nervoso autonomo merita ulteriori approfondimenti. Comprendere il ruolo delle alterazioni del microbiota intestinale e il possibile ripristino dell'eubiosi rappresenta un altro ambito di ricerca futuro.

Poiché la VSCM è rara, la creazione di un'ampia comunità scientifica internazionale e collaborativa di clinici e ricercatori che cooperano con le PAO e le famiglie è essenziale per far progredire la conoscenza delle diverse forme della malattia. La creazione

La creazione di un registro internazionale è fondamentale per migliorare la comprensione, consentire correlazioni genotipo-fenotipo e orientare la futura ricerca terapeutica. La raccolta e la condivisione di immagini provenienti da esami istopatologici e valutazioni funzionali possono favorire lo sviluppo di linee guida diagnostiche più solide e standardizzate, specificamente dedicate alla VSCM.

Lo sviluppo di modelli di malattia, inclusi tessuti ex vivo, modelli cellulari in vitro 2D, muscoli e organoidi bioingegnerizzati 3D, nonché modelli animali, è fondamentale per consentire agli studi di favorire una migliore comprensione e un trattamento più efficace della VSCM. In quest'ottica, lo sviluppo di biobanche di cellule e tessuti, abbinate a un registro delle malattie, può supportare nuove ricerche di base.

Le associazioni di pazienti e le famiglie svolgono un ruolo fondamentale nel supportare le persone colpite, finanziare la ricerca e sensibilizzare l'opinione pubblica, offrendo speranza per trattamenti migliori e, in futuro, per una cura definitiva. Promuovere cambiamenti politici è difficile per malattie così rare, sebbene il coinvolgimento dei decisori politici sia cruciale per produrre cambiamenti significativi a livello del sistema sanitario nazionale. L'influenza delle associazioni di pazienti è essenziale per migliorare l'assistenza e gli esiti per i pazienti e funge da stimolo positivo per accelerare la ricerca su questo gruppo di malattie, geneticamente eterogenee e molto reali, note come VSCM.

## Contributi degli autori

Tutti gli autori hanno fornito contributi sostanziali alla concezione/progettazione del lavoro, hanno redatto la bozza/l'hanno rivista criticamente per quanto riguarda il contenuto intellettuale rilevante e, infine, hanno approvato la versione da pubblicare.

## Affiliazioni

<sup>1</sup>Fisiologia e medicina sperimentale del cuore e dei muscoli (PhyMedExp), Università di Montpellier, INSERM, CNRS, Montpellier, Francia | <sup>2</sup>UOSDArea di Aggregazione dei Laboratori di Ricerca, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia | <sup>3</sup>Dipartimento di Pediatria, Perelman School of Medicine, Università della Pennsylvania, Filadelfia, Pennsylvania, Stati Uniti | <sup>4</sup>Istituto di ricerca dell'Ospedale pediatrico di Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, Stati Uniti | <sup>5</sup>Ospedale pediatrico Nationwide, Columbus, Ohio, USA | <sup>6</sup>Dipartimento di Genetica Clinica, Centro Medico Universitario Erasmus-Ospedale Pediatrico Sophia, Rotterdam, Paesi Bassi | <sup>7</sup>Dipartimento di Chirurgia Pediatrica, Centro Medico Universitario Erasmus-Ospedale Pediatrico Sophia, Rotterdam, Paesi Bassi | <sup>8</sup>Programma di Neuroscienze Enteriche (ENSP), Divisione di Gastroenterologia ed Epatologia, Dipartimento di Medicina, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA | <sup>9</sup>Dipartimento di Fisiologia e Ingegneria Biomedica (BMEP), Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA | <sup>10</sup>Unità di Neurogastroenterologia e Motilità, Dipartimento di Gastroenterologia, Great Ormond Street Hospital, Londra, Regno Unito | <sup>11</sup>Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione e Centro di Ricerca 'E. Piaggio', Università di Pisa, Pisa, Italia | <sup>12</sup>Istituto di ricerca sulla salute digestiva della famiglia Farncombe, Dipartimento di medicina, Università McMaster, Hamilton, Ontario, Canada | <sup>13</sup>Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Tecnologie Biomediche (CNR-ITB), Milano, Italia | <sup>14</sup>Uniti per la PIPO-Organizzazione per la difesa dei pazienti, Brescia, Italia | <sup>15</sup>Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università di Ferrara, Ferrara, Italia | <sup>16</sup>Malattie digestive e riabilitazione nutrizionale, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia | <sup>17</sup>Chirurgia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia | <sup>18</sup>Dipartimento di Medicina di Laboratorio e Patologia, Ospedale Pediatrico di Seattle e Università di Washington, Seattle, Washington, USA | <sup>19</sup>Dipartimento di Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica, Ospedale Necker-Enfants Malades, Université Paris Cité, Parigi, Francia | <sup>20</sup>Association des POIC—Organizzazione per la difesa dei pazienti, Marsiglia, Francia | <sup>21</sup>Mondo

Fondazione per la Miopatia Viscerale, Dallas, Texas, USA | <sup>22</sup>Poic e dintorni APS—Organizzazione di tutela dei pazienti, Roma, Italia | <sup>23</sup>Università di Nantes, Inserm, TENS UMR1235, Il sistema nervoso enterico nelle malattie dell'intestino e del cervello, IMAD, Nantes, Francia | <sup>24</sup>Centro Umberto Bosio per le Malattie dell'apparato Digerente, Ospedale Pediatrico, AOU SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italia | <sup>25</sup>Istituto di Biofisica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Genova, Italia | <sup>26</sup>UOC Di.PS, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia | <sup>27</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università di Genova, Genova, Italia | <sup>28</sup>Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1216, CHU Grenoble Alpes, Istituto di Neuroscienze di Grenoble, Grenoble, Francia | <sup>29</sup>Dipartimento di Fisiologia e Biologia Cellulare, Facoltà di Medicina di Reno, Università del Nevada, Reno, Nevada, Stati Uniti | <sup>30</sup>Scuola di Ingegneria James Watt, Università di Glasgow, Glasgow, Regno Unito | <sup>31</sup>Alma Mater Studiorum—Università di Bologna, Bologna, Italia | <sup>32</sup>Unità di Gastroenterologia e Nutrizione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italia | <sup>33</sup>Medicina delle cellule staminali e rigenerativa, Istituto GOS per la salute infantile, University College London, Londra, Regno Unito | <sup>34</sup>Gastroenterologia, Epatologia e Trapianto di Fegato, Queensland Children's Hospital, Brisbane, Queensland, Australia | <sup>35</sup>Facoltà di Medicina, Università del Queensland, Centro di Ricerca sulla Nutrizione Infantile, Università di Tecnologia del Queensland, Brisbane, Queensland, Australia | <sup>36</sup>Laboratorio di Neuroscienze Enteriche (LENS), TARGID, KU Leuven, Università di Lovanio, Lovanio, Belgio | <sup>37</sup>Istituto di Biologia delle Cellule Staminali e Medicina Rigenerativa, Facoltà di Medicina dell'Università di Stanford, Stanford, California, Stati Uniti | <sup>38</sup>Dipartimento di Genetica Molecolare e Umana, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA | <sup>39</sup>Istituto di ricerca neurologica pediatrica Jan e Dan Duncan del Texas, Houston, Texas, USA | <sup>40</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche, Facoltà di Medicina Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia | <sup>41</sup>Dipartimento di Farmacologia, Tossicologia e Neuroscienze, LSU Health Shreveport, Shreveport, Louisiana, USA

## Ringraziamenti

Pubblicazione ad accesso aperto promossa dal Consiglio Nazionale delle Ricerche, nell'ambito dell'accordo Wiley - CRUI-CARE.

### Finanziamento

La conferenza IFVM204 (<https://ifvm2024.ge.ibf.cnr.it/>) è stato economicamente supportato da: 'Gipsi Odv', 'Poic e area', 'Association de POIC', 'Uniti per la PIPO' associazioni di pazienti. Fimatho. Association Française contre les Myopathies (AFM-Telethon N°28,600) concesso a PdSB Ministero della Ricerca Italiano (PRIN 2022 rif. 2022JKEBB8) concesso a FV IRCCS Giannina Gaslini (Ricerca Corrente) concesso a IC Inoltre, le aziende Aurogene srl, Chiron Biotech, Clinisciences, Baxter hanno sponsorizzato l'evento.

## Conflitti di interesse

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

### Dichiarazione di disponibilità dei dati

Gli autori non hanno nulla da segnalare.

## Riferimenti

- JH Vargas, P. Sachs e ME Ament, "Sindrome pseudo-ostruttiva intestinale cronica in età pediatrica. Risultati di un'indagine nazionale condotta dai membri della Società nordamericana di gastroenterologia e nutrizione pediatrica", *Rivista di Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica* (1988): 323-332.
- C. Di Lorenzo, "Pseudo-ostruzione: approcci attuali", *Gastroenterologia* 116 (1999): 980-987.
- M. Muto, H. Matsufuji, T. Tomomasa, et al., "La pseudo-ostruzione intestinale cronica pediatrica è una malattia rara, grave e intrattabile

- Malattie: Rapporto di un'indagine nazionale condotta in Giappone. *Rivista di chirurgia pediatrica*49 (2014): 1799-1803.
4. D. Ko, H.-B. Yang, J. Youn e H.-Y. Kim, "Esiti clinici della pseudo-ostruzione intestinale cronica pediatrica", *Rivista di Medicina Clinica*10 (2021): 2376.
5. C. Faure, "Sindrome da pseudo-ostruzione intestinale cronica: analisi clinica, esito e prognosi in 105 bambini", *Malattie e scienze dell'apparato digerente*44 (1999): 953-959.
6. S. Heneyke, VV Smith, L. Spitz e PJ Milla, "Pseudo-ostruzione intestinale cronica: trattamento e follow-up a lungo termine di 44 pazienti", *Archivi delle malattie infantili*81 (1999): 21-27.
7. H. Mousa, PE Hyman, J. Cocjin, AF Flores e C. Di Lorenzo, "Esito a lungo termine della pseudo-ostruzione intestinale congenita", *Malattie e scienze dell'apparato digerente*47 (2002): 2298-2305.
8. H. Iida, H. Ohkubo, M. Inamori, A. Nakajima e H. Sato, "Epidemiologia ed esperienza clinica della pseudo-ostruzione intestinale cronica in Giappone: un'indagine epidemiologica a livello nazionale", *Rivista di epidemiologia*23 (2013): 288-294.
9. V. Stanghellini, RF Cogliandro, R. de Giorgio, et al., "Storia naturale della pseudo-ostruzione intestinale idiopatica cronica negli adulti: uno studio monocentrico", *Gastroenterologia ed epatologia clinica*3 (2005): 449-458.
10. A. Amiot, M. Tchikviladzé, F. Joly, et al., "Frequenza dei difetti mitocondriali nei pazienti con pseudo-ostruzione intestinale cronica", *Gastroenterologia*137 (2009): 101-109.
11. G. Lindberg, M. Iwarzon e H. Törnblom, "Caratteristiche cliniche e sopravvivenza a lungo termine nella pseudo-ostruzione intestinale cronica e nella dismotilità enterica", *Rivista scandinava di gastroenterologia*44 (2009): 692-699.
12. J.-H. Gosemann e P. Puri, "Sindrome da ipoperistalsi intestinale da megacisti e microcolon: revisione sistematica degli esiti", *Chirurgia Pediatrica Internazionale*27 (2011): 1041-1046.
13. H. Soh, M. Fukuzawa, A. Kubota, H. Kawahara, T. Ueno e T. Taguchi, "Sindrome da ipoperistalsi intestinale da Megacystis microcolon: un rapporto di un'indagine nazionale in Giappone", *Rivista di chirurgia pediatrica* 50 (2015): 2048-2050.
14. P. Puri, BD Lake, F. Gorman, B. O'Donnell e HH Nixon, "Sindrome di megacisti-microcolon-ipoperistalsi intestinale: una miopatia viscerale", *Rivista di chirurgia pediatrica*18 (1983): 64-69.
15. N. Thapar, J. Curry, C. Faure, et al., "Pseudo-ostruzione intestinale pediatrica: evidenze e raccomandazioni basate sul consenso di un gruppo di esperti guidato dall'ESPGHAN", *Rivista di Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica*66 (2018): 991-1019.
16. SP Lapointe, C. Rivet, O. Goulet, CN Fékété e S. Lortat-Jacob, "Manifestazioni urologiche associate a pseudo-ostruzioni intestinali croniche nei bambini", *Rivista di Urologia*168 (2002): 1768-1770.
17. I. Matera, M. Rusmini, Y. Guo, et al., "Varianti del gene ACTG2 correlate al grado di gravità e alla presenza di megacisti nella pseudo-ostruzione intestinale cronica", *Rivista europea di genetica umana*24 (2016): 1211-1215.
18. I. Matera, D. Bordo, M. di Duca, et al., "Novel ACTG2Le varianti rivelano eterogeneità allelica ed ereditarietà biallelica nella pseudo-ostruzione intestinale cronica pediatrica. *Genetica clinica*99 (2021): 430-436.
19. AM Torres e MM Ziegler, "Malrotazione intestinale", *Rivista mondiale di chirurgia*17 (1993): 326-331.
20. MR McVay, ER Kokoska, RJ Jackson e SD Smith, "Lo spettro mutevole della malrotazione intestinale: diagnosi e gestione", *Rivista americana di chirurgia*194 (2007): 712-719.
21. KM Prathapan, DE King, VK Raghu, et al., "Sindrome da ipoperistalsi intestinale da megacisti e microcolon: una serie di casi con Follow-up a lungo termine e sopravvivenza prolungata. *Rivista di Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica*72 (2021): e81-e85.
22. T. Hase, M. Kodama, A. Kishida, et al., "L'applicazione di marcatori radiopachi prima dell'ileostomia in un neonato con pseudo-ostruzione intestinale cronica: descrizione di un caso", *Chirurgia oggi* 28 (1998): 83-86.
23. C. Di Lorenzo e NN Youssef, "Diagnosi e gestione dei disturbi della motilità intestinale", *Seminari di chirurgia pediatrica*19 (2010): 50-58.
24. I. Rochira, A. Chanpong, L. Biassoni, et al., "Propagazione transpilorica e svuotamento gastrico liquido nei bambini con dismotilità dell'intestino anteriore", *Neurogastroenterologia e motilità*34 (2022): e14334.
25. M. Pescarin, H. Day, N. Thapar, et al., "Ottimizzazione della nutrizione nella sindrome pseudo-ostruttiva intestinale pediatrica", *Neurogastroenterologia e motilità*35 (2023): e14562.
26. A. Chanpong, E. Morris, L. Biassoni, et al., "Scintigrafia del transito intestinale nei bambini con pseudo-ostruzione intestinale pediatrica", *Rivista americana di gastroenterologia*118 (2023): 2267-2275.
27. CE Brinck, EB Mark, C. Ejerskov, et al., "Motilità gastrointestinale regionale nei bambini sani", *Rivista di Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica*73 (2021): 306-313.
28. SV Velde, A. Notebaert, V. Meersschaet, N. Herregods, M. van Winkel e S. van Biervliet, "Tempo di transito del colon in bambini sani e adolescenti", *Rivista internazionale di malattie coloretali*28 (2013): 1721-1724.
29. A. Rybak, M. Martinelli, N. Thapar, et al., "Indagini sulla funzione del colon nei bambini: revisione da parte del gruppo di lavoro sulla motilità dell'ESPGHAN", *Rivista di Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica*74 (2022): 681-692.
30. A. Merlin, P. Soyer, M. Boudiaf, L. Hamzi e R. Rymer, "Pseudo-ostruzione intestinale cronica in pazienti adulti: caratteristiche della TC spirale multistrato", *Radiologia europea*18 (2008): 1587-1595.
31. J. Courtier, M. Ohliger, SJ Rhee, O. Terreblanche, MB Heyman e JD MacKenzie, "Sparare a un bersaglio in movimento: utilizzo della risonanza magnetica cinematografica in tempo reale nella valutazione dell'intestino tenue", *Rivista di Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica*57 (2013): 426-431.
32. KL van Rijn, AJ Bredenoord, AJPM Smout, et al., "Modelli di motilità dell'intestino tenue a digiuno e con alimentazione alla cine-MRI nella pseudo-ostruzione intestinale cronica", *Neurogastroenterologia e motilità*33 (2021): e14062.
33. H. Sato, H. Ogihara, K. Takahashi, et al., "Nuovi parametri di risonanza magnetica cine per la diagnosi differenziale della pseudo-ostruzione intestinale cronica", *Rapporti scientifici*11 (2021): 22974.
34. A. Fuyuki, H. Ohkubo, T. Higurashi, et al., "Importanza clinica della valutazione della motilità dell'intestino tenue mediante cine-RM in pazienti con pseudo-ostruzione intestinale cronica: uno studio retrospettivo su 33 pazienti", *Rivista di Gastroenterologia*52 (2017): 577-584.
35. H. Ohkubo, T. Kessoku, A. Fuyuki, et al., "Valutazione della motilità dell'intestino tenue in pazienti con pseudo-ostruzione intestinale cronica mediante cine-risonanza magnetica", *Rivista americana di gastroenterologia*108 (2013): 1130-1139.
36. A. Menys, S. Butt, A. Emmanuel, et al., "Valutazione quantitativa comparativa della motilità globale dell'intestino tenue mediante risonanza magnetica in pazienti con pseudo-ostruzione intestinale cronica e in soggetti di controllo sani", *Neurogastroenterologia e motilità*28 (2016): 376-383.
37. A. Hussain, Z. Zhang, J. Yu, et al., "Modelli motori ritmici australi dell'intestino crasso umano rivelati dagli ultrasuoni", *Rivista americana di fisiologia. Fisiologia gastrointestinale ed epatica*.325 (2023): G295-G305.

38. AD Green, J. Belkind-Gerson, BC Surjanhata, H. Mousa, B. Kuo e C. di Lorenzo, "Test di motilità tramite capsula wireless in bambini con sintomi del tratto gastrointestinale superiore", *Rivista di Pediatria*162 (2013): 1181-1187.
39. DH Vasant, L. Pironi, G. Barbara, et al., "Un'indagine internazionale sulle prospettive dei medici in merito alla diagnosi e alla gestione della pseudo-ostruzione intestinale cronica e della dismotilità enterica", *Neurogastroenterologia e motilità*32 (2020): e13937.
40. S. Nham, ATM Nguyen e AJA Holland, "Pseudo-ostruzione intestinale pediatrica: una revisione sistematica", *Rivista europea di pediatria*181 (2022): 2619-2632.
41. RP Kapur, AM Goldstein, DS Loeff, CT Myers e CR Paschal, "Patologia intestinale in pazienti con patogeni *ACTG2* - Miopatia viscerale variante: 16 pazienti appartenenti a 12 famiglie e revisione della letteratura. *Patologia pediatrica e dello sviluppo*25 (2022): 581-597.
42. RP Kapur, "Risultati istopatologici, ultrastrutturali e immunoistochimici in *MYH11*-Miopatia viscerale variante", *Patologia pediatrica e dello sviluppo*26 (2023): 39-51.
43. RP Kapur, SP Robertson, MC Hannibal, et al., "In pazienti con mutazioni del gene *FLNA* e pseudo-ostruzione intestinale legata al cromosoma X è presente una stratificazione anomala diffusa della muscolatura liscia dell'intestino tenue", *Rivista americana di patologia chirurgica*34 (2010): 1528-1543.
44. A. Zada, Y. Zhao, D. Halim, et al., "L'isoforma lunga della filamina-A è necessaria per lo sviluppo e la motilità intestinale: implicazioni per la pseudo-ostruzione intestinale cronica", *Genetica molecolare umana*32 (2023): 151-160.
45. AR Perez-Atayde, V. Fox, JE Teitelbaum, et al., "Encefalomiopatia neurogastrointestinale mitocondriale: diagnosi mediante biopsia rettale", *Rivista americana di patologia chirurgica*22 (1998): 1141-1147.
46. RP Kapur, C. Fligner, B. Maghsoodi e R. Jaffe, "Patologia neuromuscolare gastrointestinale nella malattia di Alpers", *Rivista americana di patologia chirurgica*35 (2011): 714-722.
47. C. Giordano, M. Sebastiani, G. Plazzi, et al., "Encefalomiopatia neurogastrointestinale mitocondriale: evidenza di deplezione del DNA mitocondriale nell'intestino tenue", *Gastroenterologia*130 (2006): 893-901.
48. E. Boschetti, R. D'Angelo, ML Tardio, et al., "Evidenza di angiopatia enterica e ipossia neuromuscolare in pazienti con encefalomiopatia neurogastrointestinale mitocondriale", *Rivista americana di fisiologia. Fisiologia gastrointestinale ed epatica*.320 (2021): G768-G779.
49. S. Krishnamurthy e MD Schuffler, "Patologia dei disturbi neuromuscolari dell'intestino tenue e del colon", *Gastroenterologia*93 (1987): 610-639.
50. RRJ Collins, B. Barth, S. Megison, et al., "*ACTG2*-Miopatia viscerale associata a pseudo-ostruzione intestinale cronica, malrotazione intestinale, stenosi pilorica ipertrofica, cisti del coledoco e una nuova mutazione missenso. *Rivista internazionale di patologia chirurgica*27 (2019): 77-83.
51. RP Kapur, "Patologia chirurgica della miopatia intestinale primaria", *Archivi di Patologia e Medicina di Laboratorio*150 (2025): e24-e36, <https://doi.org/10.5858/arpa.2025-0170-RA>.
52. E. Gamba, NJ Carr e AC Bateman, "Espressione carente dell' $\alpha$ -actina del muscolo liscio come causa di pseudo-ostruzione intestinale: realtà o finzione?", *Rivista di patologia clinica*57 (2004): 1168-1171.
53. A. Noffsinger, CM Fenoglio-Preiser, D. Maru e N. Gilinsky, *Malattie gastrointestinali* (Registro americano di patologia (Washington, 2007), <https://doi.org/10.55418/9781933477039>).
54. CH Knowles, R. de Giorgio, RP Kapur, et al., "La classificazione di Londra della patologia neuromuscolare gastrointestinale: rapporto su A nome del Gruppo di lavoro internazionale Gastro 2009", *Intestino*59 (2010): 882-887.
55. R. Rosen, JM Garza, N. Tipnis e S. Nurko, "Documento di consenso ANMS-NASPGHAN sulla manometria esofagea e antroduodenale nei bambini", *Neurogastroenterologia e motilità*30 (2018): e13239.
56. PE Hyman, SV McDiarmid, J. Napolitano, CE Abrams e T. Tomomasa, "Motilità antroduodenale nei bambini con pseudo-ostruzione intestinale cronica", *Rivista di Pediatria*112 (1988): 899-905.
57. N. Boige, C. Faure, G. Cargill, et al., "Valutazione manometrica nelle neuropatie viscerali nei bambini", *Rivista di Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica*19 (1994): 71-77.
58. JM Fell, WV Smith e PJ Milla, "Pseudo-ostruzione intestinale cronica idiopatica infantile: il ruolo della manometria dell'intestino tenue come strumento diagnostico e indicatore prognostico", *Intestino*39 (1996): 306-311.
59. C. Di Lorenzo, C. Lucanto, AF Flores, S. Idries e PE Hyman, "Effetto dell'eritromicina sequenziale e dell'octreotide sulla manometria antroduodenale", *Rivista di Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica*29 (1999): 293-296.
60. C. Di Lorenzo, AF Flores, T. Buie e PE Hyman, "Motilità intestinale e alimentazione digiunale nei bambini con pseudo-ostruzione intestinale cronica", *Gastroenterologia*108 (1995): 1379-1385.
61. PE Hyman, C. di Lorenzo, L. McAdams, AF Flores, T. Tomomasa e TQ Garvey III, "Previsione della risposta clinica alla cisapride nei bambini con pseudo-ostruzione intestinale cronica", *Rivista americana di gastroenterologia*88 (1993): 832-836.
62. L. Dorfman, K. El-Chammas, L. Fei e A. Kaul, "Variabilità nei protocolli di manometria antroduodenale e del colon nei centri pediatrici di tutto il mondo", *Ricerca pediatrica*98 (2025): 2311-2318, <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04042-9>.
63. A. Chanpong, H. Cronin, D. Rampling, et al., "Miglioramento dell'utilità della manometria antroduodenale nella pseudo-ostruzione intestinale pediatrica", *Neurogastroenterologia e motilità*34 (2022): e14259.
64. C. Di Lorenzo, AF Flores, SN Reddy, et al., "Manometria del colon nei bambini con pseudo-ostruzione intestinale cronica", *Intestino*34 (1993): 803-807.
65. F. Viti, R. de Giorgio, I. Ceccherini, et al., "Approfondimenti multidisciplinari dal primo incontro del Forum europeo sulla miopatia viscerale 2022", *Malattie e scienze dell'apparato digerente*68 (2023): 3857-3871.
66. SK Hashmi, RH Ceron e RO Heuckeroth, "Miopatia viscerale: sindromi cliniche, genetica, fisiopatologia e crollo del citoscheletro", *Rivista americana di fisiologia. Fisiologia gastrointestinale ed epatica*.320 (2021): G919-G935.
67. D. Halim, RMW Hofstra, L. Signorile, et al., "*ACTG2* Varianti genetiche compromettono la polimerizzazione dell'actina nella sindrome sporadica di megacisti, microcolon e ipoperistalsi intestinale. *Genetica molecolare umana*25 (2016): 571-583.
68. K. Kloth, S. Renner, G. Burmester, et al., "La microdelezione 16p13.11 rivela la perdita di funzione di una variante missenso *MYH11* in un paziente con sindrome di megacisti-microcolon-ipoperistalsi intestinale", *Genetica clinica*96 (2019): 85-90.
69. EMM Quigley, "I procinetici nella gestione dei disturbi gastrointestinali funzionali", *Rivista di Neurogastroenterologia e Motilità*21 (2015): 330-336.
70. C. Di Lorenzo, SN Reddy, J. Villanueva-Meyer, et al., "Cisapride nei bambini con pseudo-ostruzione intestinale cronica. Uno studio acuto, in doppio cieco, crossover, controllato con placebo", *Gastroenterologia*101 (1991): 1564-1570.
71. R. Ramirez, MJ Zuckerman, RA Hejazi e S. Chokhavatia, "Trattamento della pseudo-ostruzione acuta del colon con tegaserod", *Rivista americana delle scienze mediche*339 (2010): 575-576.

72. M. Mutalib, J. Kammermeier, R. Vora e O. Borrelli, "Prucalopride nella pseudo-ostruzione intestinale, esperienza pediatrica e revisione sistematica", *Acta Gastro-Enterologica Belgica*84 (2021): 429-434.
73. X. Shi, Z. Chen, Y. Yang e S. Yan, "Gastrite da reflusso biliare: approfondimenti su patogenesi, fattori rilevanti, rischio cancerogeno, diagnosi e gestione", *Ricerca e pratica in gastroenterologia*2022 (2022): 1-7.
74. MH Vriesman, N. Noor, IJ Koppen, C. di Lorenzo, JR de Jong e MA Benninga, "Esiti dopo enterostomie in bambini con e senza disturbi della motilità: descrizione e confronto delle complicanze postoperatorie", *Rivista di chirurgia pediatrica*55 (2020): 2413-2418.
75. A. Lezo, A. Diamanti, L. Cravero, et al., "Registro SIGENP (Società Italiana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica) sull'alimentazione artificiale domiciliare pediatrica: primo rapporto", *Nutrizione Clinica ESPEN*70 (2025): 107-118.
76. N. Mertes, H. Grimm, P. Fürst e P. Stehle, "Sicurezza ed efficacia di una nuova emulsione lipidica parenterale (SMOFlipid) in pazienti chirurgici: uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco", *Annali di Nutrizione e Metabolismo* 50 (2006): 253-259.
77. F. Lacaile, G. Gupte, V. Colomb, et al., "Malattia epatica associata a insufficienza intestinale: un documento di posizione del gruppo di lavoro ESPGHAN sull'insufficienza intestinale e il trapianto intestinale", *Rivista di Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica*60 (2015): 272-283.
78. S. Ichimaru, "Metodi di somministrazione della nutrizione enterale nei pazienti in condizioni critiche: alimentazione continua, ciclica, intermittente e a bolo", *La nutrizione nella pratica clinica*33 (2018): 790-795.
79. F. Xie, J. Shen, T. Liu, et al., "Sensazione dei nutrienti alimentari da parte dei recettori del gusto intestinale e relativi meccanismi", *Recensioni critiche in scienza dell'alimentazione e nutrizione*63 (2023): 5594-5607.
80. L. Pironi, F. D'Amico, M. Guidetti, P. Brigidi, AS Sasdelli, e S. Turrone, "Il microbiota intestinale negli adulti con insufficienza intestinale cronica", *Nutrizione clinica*43 (2024): 1331-1342.
81. L. Gu, C. Ding, H. Tian, et al., "Trapianto seriale di microbiota fecale congelato nel trattamento della pseudo-ostruzione intestinale cronica: uno studio preliminare", *Rivista di Neurogastroenterologia e Motilità*23 (2017): 289-297.
82. A. Küllmer, A. Schmidt e K. Caca, "Cecostomia endoscopica percutanea (metodo con introduttore) nella pseudo-ostruzione intestinale cronica: descrizione di due casi e revisione della letteratura", *Endoscopia digestiva* 28 (2016): 210-215.
83. H. Sogawa, G. Costa, S. Armanyous, et al., "Vent'anni di trapianto intestinale per pseudo-ostruzione intestinale cronica: innovazione tecnica, risultati a lungo termine, qualità della vita e recidiva della malattia", *Annali di Chirurgia*273 (2021): 325-333.
84. KM Sanders, SD Koh, S. Ro e SM Ward, "Regolazione della motilità gastrointestinale: spunti dalla biologia della muscolatura liscia", *Nature Reviews. Gastroenterologia ed epatologia*9 (2012): 633-645.
85. G. Gabella, "Innervazione della muscolatura liscia delle vie aeree: struttura fine", *Rivista annuale di fisiologia*49 (1987): 583-594.
86. SM Ward, AJ Burns, S. Torihashi e KM Sanders, "La mutazione del proto-oncogene c-Kit blocca lo sviluppo delle cellule interstiziali e il ritmo elettrico nell'intestino murino", *Rivista di Fisiologia* 480 (1994): 91-97.
87. JD Huizinga, L. Thunberg, M. Klüppel, et al., "Il gene W/Kit è necessario per le cellule interstiziali di Cajal e per l'attività del pacemaker intestinale", *Natura*373 (1995): 347-349.
88. L. Thomsen, TL Robinson, JC Lee, et al., "Le cellule interstiziali di Cajal generano una corrente pacemaker ritmica", *Medicina naturale*4 (1998): 848-851.
89. T. Komuro, *Atlante delle cellule interstiziali di Cajal nel tratto gastrointestinale* (Springer, 2016).
90. KM Sanders, BT Drumm, CA Cobine e SA Baker, "Caz+ Dinamiche nelle cellule interstiziali: meccanismi fondamentali per i modelli motori nel tratto gastrointestinale", *Riviste fisiologiche*104 (2024): 329-398.
91. AJ Burns, AE Lomax, S. Torihashi, KM Sanders e SM Ward, "Le cellule interstiziali di Cajal mediano la neurotrasmissione inibitoria nello stomaco", *Atti dell'Accademia Nazionale delle Scienze degli Stati Uniti d'America*93 (1996): 12008-12013.
92. SM Ward, EAH Beckett, XY Wang, F. Baker, M. Khoyi e KM Sanders, "Le cellule interstiziali di Cajal mediano la neurotrasmissione colinergica dai motoneuroni enterici", *Rivista di Neuroscienze*20 (2000): 1393-1403.
93. KM Sanders, SM Ward e SD Koh, "Cellule interstiziali: regolatori della funzione della muscolatura liscia", *Riviste fisiologiche*94 (2014): 859-907.
94. M. Kurahashi, H. Zheng, L. Dwyer, SM Ward, S. Don Koh e KM Sanders, "Un ruolo funzionale per le 'cellule simil-fibroblastiche' nella muscolatura liscia gastrointestinale", *Rivista di Fisiologia*589 (2011): 697-710.
95. M. Kurahashi, Y. Kito, SA Baker, et al., "Un nuovo percorso di segnalazione postsinaptica della regolazione neurale simpatica della motilità del colon murino", *Rivista FASEB*34 (2020): 5563-5577.
96. M. Kurahashi, SA Baker, Y. Kito, et al., "Le cellule interstiziali PDGFR $\alpha$  sono cellule effettrici della segnalazione PACAP nel colon di topi e umani", *Gastroenterologia ed epatologia cellulare e molecolare*14 (2022): 357-373.
97. YF Zhu, XY Wang, BJ Lowie, et al., "I neuroni sensoriali enterici comunicano con le cellule interstiziali di Cajal per influenzare l'attività del pacemaker nell'intestino tenue", *Pflügers Archiv - Rivista europea di fisiologia*466 (2014): 1467-1475.
98. KM Smith-Edwards, BS Edwards, CM Wright, et al., "L'input simpatico a molteplici tipi di cellule nel colon di topi e umani produce risposte specifiche per regione", *Gastroenterologia*160 (2021): 1208-1223.e4.
99. JD Huizinga, JH Chen, A. Hussain, et al., "Determinazione del tono simpatico autonomo e della reattività utilizzando l'indice di stress di Baevsky", *Rivista americana di fisiologia. Fisiologia regolatoria, integrativa e comparata*.328 (2025): R562-R577.
100. JD Huizinga, JH Chen, Y. Fang Zhu, et al., "L'origine dell'attività motoria di segmentazione nell'intestino", *Nature Communications* 5 (2014): 3326.
101. S. Schneider, SK Hashmi, AJ Thrasher, DR Kothakapa, CM Wright e RO Heuckeroth, "Sequenziamento del singolo nucleo delle cellule muscolari lisce viscerali associate al plesso mioenterico del colon umano, delle cellule del recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine e delle cellule interstiziali di Cajal", *Progressi in Gastro Hep*2 (2023): 380-394.
102. M. Klüppel, JD Huizinga, J. Malysz e A. Bernstein, "Origine dello sviluppo e sviluppo dipendente da Kit delle cellule interstiziali di Cajal nell'intestino tenue dei mammiferi", *Dinamiche di sviluppo*211 (1998): 60-71.
103. M. Kurahashi, Y. Niwa, J. Cheng, et al., "I segnali del fattore di crescita derivato dalle piastrine svolgono un ruolo critico nella differenziazione delle cellule muscolari lisce longitudinali nell'intestino embrionale del topo", *Neurogastroenterologia e motilità*20 (2008): 521-531.
104. J. Kondo, AE Powell, Y. Wang, et al., "LRIG1 regola l'ontogenesi dei sottogruppi di cellule interstiziali di Cajal derivate dalla muscolatura liscia nei topi", *Gastroenterologia*149 (2015): 407-419.e8.
105. D. Martire, S. Garnier, S. Sagnol, et al., "Cambio fenotipico delle cellule muscolari lisce nella pseudo-ostruzione intestinale cronica pediatrica

- Sindrome," *Rivista di Medicina Cellulare e Molecolare*25 (2021): 4028–4039.
106. J. McKey, D. Martire, P. de Santa Barbara e S. Faure, "LIX1 regola l'attività di YAP1 e controlla la proliferazione e la differenziazione dei progenitori mesenchimali dello stomaco", *BMC Biology*14 (2016): 34.
107. A. Guérin, D. Martire, E. Trenquier, et al., "LIX1 regola l'attività di YAP e controlla la plasticità delle cellule tumorali gastrointestinali", *Rivista di Medicina Cellulare e Molecolare*24 (2020): 9244–9254.
108. A. Guérin, C. Angebault, S. Kinet, et al., "I cambiamenti nel metabolismo mitocondriale mediati da Lix1 controllano il destino delle cellule derivate dal mesenchima digestivo", *Biologia redox*56 (2022): 102431.
109. JI Lake e RO Heuckeroth, "Sviluppo del sistema nervoso enterico: migrazione, differenziazione e malattia", *Rivista americana di fisiologia. Fisiologia gastrointestinale ed epatica*.305 (2013): G1–G24.
110. MM Hao, JPP Foong, JC Bornstein, ZL Li, P. vanden Berghe e W. Boesmans, "Assemblaggio del sistema nervoso enterico: integrazione funzionale all'interno dell'intestino in via di sviluppo", *Biologia dello sviluppo*417 (2016): 168–181.
111. M. Rao e MD Gershon, "Sviluppo del sistema nervoso enterico: cosa potrebbe andare storto?", *Nature Reviews. Neuroscience*19 (2018): 552–565.
112. Y.-N. Kang, C. Fung e P. Vanden Berghe, "Innervazione intestinale e sviluppo del sistema nervoso enterico: un tour de force spaziale, temporale e molecolare", *Sviluppo*148 (2021): dev182543.
113. ZA Jenkins, A. Macharg, CY Chang, et al., "La regolazione differenziale di due trascritti FLNA spiega parte dell'eterogeneità fenotipica nelle filaminopatie con perdita di funzione", *Mutazione umana*39 (2018): 103–113.
114. C. Fung, T. Venneman, AM Holland, et al., "I nutrienti attivano modelli distinti di neuroni enterici dell'intestino tenue", *Natura*644 (2025): 1069–1077.
115. SM Wolfson, K. Beigel, SE Anderson, et al., "Lo stiramento ciclico rapido di cellule muscolari lisce viscerali umane in coltura promuove un fenotipo sintetico proinfiammatorio" *JCI Insight*10 (2025): e188669.
116. V. Joshi, K. Knutson, E. Laible, et al., "Il percorso di segnalazione calcio-calcineurina mediato da Piezo1 regola il fenotipo delle cellule muscolari lisce gastrointestinali in modo dipendente dalla rigidità", *Fisiologia* 39 (2024): 2106.
117. F. Viti, FM Pramotton, M. Martufi, et al., "I fibroblasti dermici del paziente come marcatori di malattia per la miopia viscerale", *Progressi nei biomateriali* 148 (2023): 213355.
118. F. Chiappori, FD Palma, A. Cavalli, M. De Rosa e F. Viti, "Caratteristiche dinamiche dei mutanti patologici dell'actina del muscolo liscio: i casi di arginina-257(258)-cisteina", *Rivista di biotecnologie computazionali e strutturali*27 (2025): 753–764.
119. RH Ceron, FA Báez-Cruz, NJ Palmer, et al., "Meccanismi molecolari che collegano le mutazioni missenso di ACTG2 alla miopia viscerale", *Progressi scientifici*10 (2024): eadn6615.
120. R. Arnoldi, A. Hiltbrunner, V. Dugina, J.-C. Tille e C. Chaponnier, "Isoforme di actina del muscolo liscio: un tiro alla fune tra contrazione e compliance", *Rivista europea di biologia cellulare*92 (2013): 187–200.
121. A. Fatica e I. Bozzoni, "RNA non codificanti lunghi: nuovi attori nella differenziazione e nello sviluppo cellulare", *Nature Reviews. Genetica*15 (2014): 7–21.
122. X. He, K. Dong, J. Shen, et al., "L'RNA non codificante lungo CARMN (Cardiac Mesoderm Enhancer-Associated Noncoding RNA) è un regolatore critico della funzione contrattile e della motilità della muscolatura liscia gastrointestinale", *Gastroenterologia*165 (2023): 71–87.
123. X. He, L. Zhang, K. Dong, DJ Fulton, CL Cai e J. Zhou, "L'incRNA, RNA non codificante associato all'enhancer del mesoderma cardiaco, è indispensabile per l'omeostasi della muscolatura liscia intestinale nei topi femmina, come rivelato da un nuovo modello Cre inducibile endogeno codificato da Myh11", *Progressi in Gastro Hep3* (2024): 399–401.
124. K. Dong, J. Shen, X. He, et al., "CARMNI è un lncRNA specifico per le cellule muscolari lisce conservato evolutivamente che mantiene il fenotipo contrattile legandosi alla miocardina", *Circolazione*144 (2021): 1856–1875.
125. Q. Wang, K. Wang, RS Solorzano-Vargas, et al., "Complessi muscolari intestinali bioingegnerizzati con contrazioni spontanee e periodiche a lungo termine", *PLoS One*13 (2018): e0195315.
126. Q. Wang, J. Wang, E. Tokhtaeva, et al., "Un cerotto muscolare intestinale vivente ingegnerizzato produce contrazioni macroscopiche in grado di mescolare e scomporre il contenuto intestinale artificiale", *Materiali avanzati*35 (2023): e2207255, <https://doi.org/10.1002/adma.202207255>.
127. AD Sperber, SI Bangdiwala, DA Drossman, et al., "Prevalenza e impatto a livello mondiale dei disturbi gastrointestinali funzionali, risultati dello studio globale della Fondazione Roma", *Gastroenterologia*160 (2021): 99–114.e3.
128. JR Spence, CN Mayhew, SA Rankin, et al., "Differenziazione diretta di cellule staminali pluripotenti umane in tessuto intestinale in vitro", *Natura*470 (2011): 105–109.
129. CJ Childs, HM Poling, K. Chen, et al., "Differenziazione coordinata di organoidi intestinali umani con neuroni enterici e vascolarizzazione funzionali", *Cellula staminale*32 (2025): 640–651.e9.
130. HM Poling, T. Noël, A. Singh, et al., "Progettazione di un intestino umano funzionale, innervato e su larga scala per il trapianto", Preprint a (2025), <https://doi.org/10.1101/2025.05.22.655510>.
131. B. Ferreira, C. Ferreira, C. Martins, et al., "Creazione di un modello in vitro tridimensionale multistrato di malattia infiammatoria intestinale", *Rivista di rilascio controllato*377 (2025): 675–688.
132. P. Signorello, L. Cacopardo, N. Guazzelli, et al., "Progettazione e fabbricazione di un fantoccio intestinale per imitare il tono e la motilità intestinale", in *Ottavo Congresso Nazionale di Bioingegneria – Atti 2023* Collana GNB atti, 2023).
133. M. Jones, P. Jallinoja e I. Pietilä, "Rappresentare la 'voce' dei pazienti: come le organizzazioni del terzo settore concettualizzano e comunicano la conoscenza esperienziale nello sviluppo dei servizi sanitari", *Voluntas: Rivista internazionale delle organizzazioni di volontariato e senza scopo di lucro*32 (2021): 561–572.
134. C. Cuerda, L. Pironi, J. Arends, et al., "Linee guida pratiche ESPEN: Nutrizione clinica nell'insufficienza intestinale cronica", *Nutrizione clinica*40 (2021): 5196–5220.
135. E. Pavolini e E. Spina, "Il coinvolgimento degli utenti nel SSN italiano: il ruolo delle associazioni e dei gruppi di autoaiuto", *Rivista di organizzazione e gestione sanitaria*29 (2015): 570–581.