DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

Deliberazione n.	Data di adozione
53	27/03/2025

Struttura proponente: RETE MALATTIE RARE

OGGETTO: CENTRO DI COORDINAMENTO REGIONALE MALATTIE RARE - CO.RE.MA.R. _ PROPOSTA DI APPROVAZIONE DEL DOCUMENTO INTITOLATO "SCHEDE PERCORSI ORGANIZZATIVI MALATTIE RARE".

L'anno 2025 il giorno 27 del mese di Marzo in Bari, nella sede della Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale (ARESS),

VISTA la Legge n. 241 del 07 agosto 1990, recante "Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi", e ss.mm.ii.;
VISTO il Decreto legislativo n. 502 del 30 dicembre 1992, recante "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421", e ss.mm.ii.;
VISTO il Decreto Legislativo n. 165 del 30 marzo 2001, recante "Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche";
VISTO il Decreto del Ministero della Sanità n. 279 del 18 maggio 2001, recante "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del D. Lgs. 29 aprile 1998, n. 124";
VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese del 15 dicembre 2009 n. 2485, avente ad oggetto "Malattie Rare - D.M. n. 279 del 18 maggio 2001 - Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 - Istituzione Centro di assistenza e ricerca sovraziendale - Costituzione Coordinamento regionale";
VISTA la Legge n. 190 del 06 novembre 2012, recante "Disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità nella pubblica amministrazione";
VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 1695 del 07 agosto 2012, "Art. 39 L.R. 4/2010. D.M. 279/2001. DGR n. 2283/2003 e s.m.i. DGR n. 2845/2009. Avvio del Sistema Informativo delle Malattie Rare della Regione Puglia (SIMaRRP)";
VISTO il Decreto Legislativo n. 33 del 14 marzo 2013, recante "Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni";
VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese del 13 dicembre 2016 n. 2048, avente ad oggetto "D.G.R. 15/12/2009 n. 2485 – Malattie rare - D.M. n. 279 del 18 maggio 2001 – Accordo Stato - Regioni del 10 maggio 2007 – Istituzione Centro di assistenza e ricerca sovraziendale. Sostituzione e integrazione componenti Coordinamento regionale";
VISTO il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017, recante "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502";
VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 225 del 23 febbraio 2017, recante "Istituzione nelle Aziende Sanitarie Locali del Centro Territoriale per la facilitazione di accesso ai servizi delle persone affette da malattie rare delle famiglie "Il filo di Arianna"";
VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 226 del 23 febbraio 2017, recante

"Approvazione del percorso di definizione dei Piani Diagnostico Terapeutici (PDT) e dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) per le Malattie Rare";
VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 794 del 29 maggio 2017, dal titolo "D.G.R. n. 253/2017 ad oggetto "Aggiornamento della Rete dei Presidi della Rete Nazionale (PRN) e Nodi della Rete Regionale Pugliese (RERP) accreditati per le malattie rare". – INTEGRAZIONE. D.G.R. n.2048/2016 di aggiornamento dei componenti del Coordinamento Regionale per le Malattie rare (CoReMaR) – INTEGRAZIONE";
VISTA la Legge Regionale pugliese n. 29 del 24 luglio 2017, recante "Istituzione dell'Agenzia regionale per la salute e il sociale (A.Re.S.S.)";
VISTA la Legge Regionale pugliese n. 5 del 07 Febbraio 2018, recante "Modifiche agli articoli 3, Titolo II, Capo I, e 9, Titolo II, Capo III della legge regionale 24 luglio 2017 n. 29 (Istituzione dell'Agenzia regionale strategica per la salute e il sociale – A.Re.S.S.)".
VISTA la Legge n. 3 del 09 Gennaio 2019, avente ad oggetto "Misure per il contrasto dei reati contro la pubblica amministrazione, nonché in materia di prescrizione del reato e in materia di trasparenza dei partiti e movimenti politici";
VISTA la Legge n. 175 del 10 novembre 2021 recante "Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani";
VISTA la Deliberazione del Direttore Generale di A.Re.S.S. Puglia n. 95 del 14 aprile 2022, avente ad oggetto "Conferimento dell'incarico di direttore di Struttura Complessa dell'Area di Direzione Amministrativa, ai sensi dell'art. 71 comma 10 del CCNL Area Funzioni Locali – dirigenza PTA – 2016-2018, e contestuale incarico ad interim, ai sensi dell'art. 73 comma 8 del CCNL Area Funzioni Locali – dirigenza PTA - 2016-2018, di Dirigente del Servizio Project Management Office ed Internazionalizzazione al dipendente Dott. Francesco Fera";
VISTA la Deliberazione del Direttore Generale di A.Re.S.S. Puglia n. 121 del 10 maggio 2022, avente ad oggetto "Presa d'atto della D.G.R. 558 del 20.04.2022: Attuazione dell'art. 2 del decreto del Presidente della Giunta Regionale del 31/8/2016 (n. registro 542). Attuazione Modello MAIA – Approvazione dell'Atto aziendale della dotazione organica dell'Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale (A.Re.S.S.). Revoca della D.G.R. n.4/2017 e la rettifica della D.G.R. n. 2265/2017 – Adozione nuovo atto aziendale giusta D.D.G. 253/2021";
VISTA la Determinazione Dirigenziale di A.Re.S.S. Puglia n. 135 del 03 giugno 2022, avente ad oggetto "Dott. Attolini Ettore, Direttore Area Innovazione Sociale, Sanitaria, di Sistema e Qualità CRSS. Permanenza in servizio, ai sensi dell`art. 5 bis, comma 2 del D.L. 162/2019, convertito in L. 8/2020";
VISTA la Deliberazione del Direttore Generale di A.Re.S.S. Puglia n. 111 del 16 maggio 2023, avente ad oggetto "Selezione interna riservata ai Dirigenti dell'Area Sanità, per il conferimento di n. 3 incarichi dirigenziali – esito."
VISTO l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano - Repertorio atti n. 121/CSR del 24 maggio 2023, con cui è stato approvato il Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026;
VISTA la Deliberazione del Direttore Generale n. 45 del 01 marzo 2024, avente ad oggetto "Presa d'atto del Decreto del Presidente della Giunta Regionale n. 50 dell'8/02/2024_L.R. n. 29 del 24 luglio 2017, art. 5 comma 4 - Nomina Direttore Generale dell'Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale (A.Re.S.S.) così come rettificato e integrato dal Decreto del Presidente della Giunta Regionale n. 67 del 14/02/2024-insediamento";
VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 1647 del 27 novembre 2023, avente ad oggetto "Recepimento dell'Accordo Stato - Regioni n. 121/CSR del 24 maggio 2023, recante: "Accordo, ai sensi dell'articolo 9, commi 1 e 3, della legge 10 novembre 2021, n. 175, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul "Piano nazionale malattie rare 2023 - 2026" e sul documento per il "Riordino della rete nazionale delle malattie rare";

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 1757 del 30 novembre 2023, avente ad oggetto "Presa d'atto della deliberazione del Direttore Generale A.Re.S.S. n. 94 del 28/04/2023. Aggiornamento della Rete Regionale Malattie Rare";
VISTO il Regolamento Regionale n. 13 del 19 dicembre 2023 "Definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale ai sensi del DM 77/2022";
VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 30 del 29 gennaio 2024, avente ad oggetto "Attuazione dell'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano Rep. atti n. 121/CSR 2023 sul "Piano nazionale per le malattie rare (PNMR)" e sul "Documento di riordino della rete malattie rare". Adempimenti al 31/01/2024. Individuazione centri di eccellenza e funzioni Centro di Riferimento regionale";
VISTO il Decreto del Ministero della Salute del 25 novembre 2024, recante "Definizione delle tariffe relative all'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica";

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale pugliese n. 1876 del 23 dicembre 24, avente ad oggetto "Definizione tetto di spesa del personale delle Aziende ed Enti SSR ex art. 11, D.L. 35/2019 conv. in L. n. 60/2019 e riparto delle risorse ex D.L. n. 34/2020, convertito, con modificazioni, in L. n. 77/2020 e delle risorse ex D.M. n. 77/2022. Modifica DGR n. 1818/2022";

sulla base dell'istruttoria dell'Area Innovazione di Sistema e Qualità, il Direttore Generale

HA ADOTTATO

il seguente provvedimento.

Premesso che:

- viene stimata come rara una malattia che ha una prevalenza inferiore a 5 individui su diecimila, mentre si è in presenza di una malattia ultra rara, se vi è una prevalenza inferiore ad 1 individuo su cinquantamila, tenuto conto che, nel computo delle stesse, sono ricompresi, altresì, i tumori rari;
- il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017, che definisce e aggiorna i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), nell'allegato 7, elenca le malattie rare esentate dalla partecipazione al costo delle prestazioni, suddividendole in 16 (sedici) macro gruppi e attribuendo a ciascuna patologia il relativo codice di esenzione: 1. Malattie infettive e parassitarie, 2. Tumori, 3. Malattie delle ghiandole endocrine, 4. Malattie del metabolismo, 5. Malattie del sistema immunitario, 6. Malattie del sangue e degli organi ematopoietici, 7. Malattie del sistema nervoso centrale e periferico, 8. Malattie dell'apparato visivo, 9. Malattie del sistema circolatorio, 10. Malattie dell'apparato respiratorio, 11. Malattie dell'apparato digerente, 12. Malattie dell'apparato genito-urinario, 13. Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo, 14. Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo, 15. Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche, 16. Alcune condizioni morbose di origine perinatale.

Considerato che:

- A.Re.S.S. Puglia svolge un'attività a supporto delle politiche pugliesi, in materia sociale e sanitaria, proponendosi di organizzare e migliorare la risposta del sistema sanitario regionale, anche attraverso l'implementazione dei servizi, la sperimentazione di percorsi innovativi, l'analisi e la diffusione dei migliori protocolli socio-sanitari esistenti sia in ambito nazionale che internazionale;
- tra le varie attività dell'Area Innovazione di Sistema e Qualità, stabilite nell'atto aziendale di A.Re.S.S. Puglia, il fondamentale scopo di perseguire tutti gli obiettivi

afferenti al campo delle malattie rare viene affidato alla struttura di staff Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare – Co.Re.Ma.R.;

- infatti, alla luce delle Deliberazioni della Giunta Regionale pugliese n. 2048 del 13 dicembre 2016, n. 253 del 28 febbraio 2017 e n. 30 del 29 gennaio 2024, la struttura di staff Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare – Co.Re.Ma.R. guida la Rete Malattie Rare (Re.Ma.R.) pugliese, gestisce i dati del Sistema Informativo Malattie Rare Regione Puglia (SIMaRRP), elabora i protocolli diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA), scambia informazioni e documenti con gli altri Coordinamenti Malattie Rare italiani, crea un collegamento tra i Presidi di Rete Nazionale (PRN), i relativi nodi e i Centri Territoriali Malattie Rare (C.T.M.R.), si interessa della formazione degli operatori in campo, permette l'incontro tra istituzioni, strutture sanitarie, associazioni e pazienti, ma soprattutto, si occupa di facilitare i percorsi socio-sanitari per i malati rari.

Tenuto conto che:

- con la Deliberazione della Giunta Regionale della Puglia n. 1647 del 27 novembre 2023 è stato recepito l'Accordo Stato - Regioni n. 121/CSR del 24 maggio 2023, recante: "Accordo, ai sensi dell'articolo 9, commi 1 e 3, della legge 10 novembre 2021, n. 175, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul "Piano nazionale malattie rare 2023 - 2026" e sul documento per il "Riordino della rete nazionale delle malattie rare";
- con la Deliberazione della Giunta Regionale della Puglia n. 1757 del 30 novembre 2023, così come modificata dalla Deliberazione della Giunta Regionale della Puglia n. 1062 del 31 luglio 2024, veniva approvato l'aggiornamento della Rete Regionale Malattie Rare, con l'individuazione dei Centri di riferimento pugliesi per ciascuna patologia rara;
- inoltre, nella D.G.R. n. 1757/2023 viene precisato che *<<i Centri per le malattie rare siano funzionalmente formati da più Unità Operative (UO) che concorrono alla cura degli assistiti con MR, che possono appartenere alla stessa azienda, a garanzia delle cure interdisciplinari, e/o ad aziende diverse, a garanzia delle cure di prossimità>>.*

Ritenuto che:

- con la Deliberazione della Giunta Regionale della Puglia n. 262 del 06 marzo 2023, è stato disposto *<<che ogni Azienda ed Ente del Servizio Sanitario Regionale è tenuta ad istituire agende di prenotazione dedicate riferite alle prestazioni previste nel percorso di follow-up, PDTA/Percorsi formalizzati con appositi atti di Giunta regionale, Day service, malattie rare come indicato nel documento Allegato 3 (…)>>*;
- nel citato allegato 3 della D.G.R. n. 262/2023, è stato deciso che *<<Le eventuali richieste di primo accesso prescritte dallo specialista ospedaliero (visite di approfondimento erogati da specialista diverso dal primo osservatore e nel caso di un paziente cronico, si considera primo accesso, la visita o l'esame strumentale, necessari in seguito ad un peggioramento del quadro clinico) potranno essere prenotate nelle agende esclusive del CUP qualora la ricetta dematerializzata riporti nel campo "Altro" una delle seguenti lettere: (…) R, per le ricette prescritte nel percorso di follow-up, PDTA/Percorsi formalizzati, Day service, malattie rare>>*.

Preso atto che:

- il Decreto Legislativo n. 502 del 30 dicembre 1992, all'art. 2 stabilisce che *<<1. Spettano alle regioni e alle province autonome, nel rispetto dei principi stabiliti dalle*

leggi nazionali, le funzioni legislative ed amministrative in materia di assistenza sanitaria ed ospedaliera. 2. Spettano in particolare alle regioni la determinazione dei principi sull'organizzazione dei servizi e sull'attività destinata alla tutela della salute (…), le attività di indirizzo tecnico, promozione e supporto nei confronti delle predette unità sanitarie locali ed aziende (…)>>;

- mentre, proseguendo nella lettura, in virtù del successivo art. 8-sexies, *<<1. Le strutture che erogano assistenza ospedaliera e ambulatoriale a carico del Servizio sanitario nazionale sono finanziate secondo un ammontare globale predefinito (…) e determinato in base alle funzioni assistenziali e alle attività svolte nell'ambito e per conto della rete dei servizi di riferimento. Ai fini della determinazione del finanziamento globale delle singole strutture, le funzioni assistenziali di cui al comma 2 sono remunerate in base al costo standard di produzione del programma di assistenza (…). 2. Le regioni definiscono le funzioni assistenziali nell'ambito delle attività che rispondono alle seguenti caratteristiche generali: (…) d) programmi di assistenza a malattie rare (…)>>*;
- il Decreto del Ministero della Salute del 25 novembre 2024 richiama espressamente questo punto del Decreto Lgs n. 502/1992, in cui sono fissati *<<alcuni principi fondamentali, tutti volti ad assicurare al sistema sanitario una operatività fondata sui principi di efficienza, di efficacia e di sostenibilità che si realizzano concretamente mediante una corretta programmazione ex ante delle produzioni sanitarie (delle strutture pubbliche e dei privati accreditati) e sulla loro corretta remunerazione, nel rispetto dei vincoli del finanziamento del SSN>>*.

Preso atto che:

- nei giorni 02 febbraio, 24 giugno e 09 dicembre 2024 la dr.ssa Giuseppina ANNICCHIARICO, Coordinatrice del Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare - Co.Re.Ma.R., ha convocato i referenti di tutti i centri capofila pugliesi della Rete Regionale Pugliese delle Malattie Rare, ai quali ha affidato il preciso compito, ciascuno per quanto di propria competenza, di compilare la "Scheda percorsi organizzativi malattie rare", quale Allegato 1 del presente atto, per farne parte integrante e sostanziale;
- la "Scheda percorsi organizzativi malattie rare" contiene la descrizione sintetica della malattia rara o del gruppo di malattie rare affini, sviluppando i seguenti punti: --- brevi cenni sulla patologia (segni clinici e classificazione; *Team* età pediatrica; *Team* dell'età adulta); --- diagnosi [Test di *screening* di primo livello (laboratorio e *imaging*); Test di *screening* di secondo livello (laboratorio e *imaging*); Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari; Consulenze specialistiche]; --- *FLOW-CHART* riassuntiva; --- TERAPIA [Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento e somministrazione, *timing*; Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura); Presidi necessari]; --- *FOLLOW UP* [Accertamenti (laboratorio e *imaging*): tipologia e cadenza; Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza; Gestione Urgenze Emergenze];
- il riscontro e la partecipazione dei Centri capofila sono stati mirati, rilevanti e notevoli per puntualità e importanza del contributo reso, il quale si è estrinsecato nella redazione della prima edizione del documento intitolato "Schede percorsi organizzativi malattie rare", costituente l'Allegato 2 del presente atto, per farne parte integrante e sostanziale;
- il documento intitolato "Schede percorsi organizzativi malattie rare", costituente l'Allegato 2 del presente atto, per quanto meritorio non è da intendersi esaustivo e che,

pertanto, trattandosi di materia in continua evoluzione, potrà essere oggetto di revisione e, magari, altresì, di ampliamento;
- ne consegue che ciascun medico potrà, nell'ambito delle indicazioni dei Livelli Essenziali di Assistenza, prescrivere ulteriori indagini diagnostiche necessarie per la specificità della patologia nel singolo paziente.

Dato atto che:
- il gruppo di lavoro dei Centri capofila della Rete Regionale Pugliese delle Malattie Rare, che ha redatto ciascuna delle "Schede percorsi organizzativi malattie rare", è stato coordinato da A.Re.S.S. Puglia;
- A.Re.S.S. Puglia ha fatto propri i bisogni dei malati affetti da patologie rare, facendo in modo che le loro necessità fossero tradotte proprio in un documento finalizzato a facilitare la costruzione di un pacchetto di prestazioni sanitarie per ogni malattia rara o gruppo di malattie rare;
- A.Re.S.S. Puglia presenterà il documento intitolato "Schede percorsi organizzativi malattie rare" agli organi competenti della Regione Puglia, affinché sia approvato e venga recepito in un atto idoneo a normare e a innovare il sistema sanitario pugliese, al fine di una capillare diffusione in tutte le strutture sanitarie e socio-sanitarie della Puglia, per una migliore gestione dei pazienti affetti da patologie rare.

Tutto ciò premesso,

DELIBERA

1. di APPROVARE il preambolo, costituente parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
2. di RATIFICARE la "Scheda percorsi organizzativi malattie rare", quale Allegato 1 del presente atto, costituendone parte integrante e sostanziale;
3. di RECEPIRE il documento intitolato "Schede percorsi organizzativi malattie rare", quale Allegato 2 del presente atto, costituendone parte integrante e sostanziale;
4. di TRASMETTERE il documento intitolato "Schede percorsi organizzativi malattie rare", quale Allegato 2 del presente atto, al Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere Animale della Regione Puglia, che nell'ambito delle proprie prerogative potrà apportare le eventuali modifiche e/o integrazioni necessarie, prima di promuovere l'adozione di un atto deliberativo della Giunta Regionale, per il consequenziale recepimento, al fine di una capillare diffusione in tutte le strutture sanitarie e socio-sanitarie della Puglia;
5. di DEMANDARE all'Area Innovazione di Sistema e Qualità ogni adempimento relativo alla comunicazione del presente provvedimento;
6. di AFFIDARE all'Area Innovazione di Sistema e Qualità ogni adempimento relativo alla pubblicazione del presente atto, sul sito di A.Re.S.S. Puglia, alle pagine web Home e Amministrazione Trasparente - Disposizioni Generali – Regolamenti ed altri atti generali;
7. di ATTESTARE che i soggetti firmatari del presente atto non incorrono in alcuna delle cause di incompatibilità previste dalla normativa vigente, ivi comprese potenziali situazioni di conflitto di interesse.

Il Presente provvedimento, non essendo soggetto al controllo, è esecutivo ai sensi di legge.
I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio è stato espletato nel rispetto della normativa in vigore e che il presente provvedimento è conforme alle risultanze istruttorie.

Estensore
Francesca Antonia Tinelli

Estensore
Sonia Storelli

Il Direttore
dell'Area Innovazione e Qualità
Ettore Attolini

Il Direttore Generale
Giovanni Migliore

AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

ATTESTAZIONE DI PUBBLICAZIONE

Si certifica che il presente provvedimento viene pubblicato sul sito WEB di questa Agenzia nel rispetto di quanto prescritto dalla Legge Regione Puglia n. 40/2007

Dal 27/03/2025

Bari, 27/03/2025

Il Segretario

Barbara
Contegiacomo
28.03.2025
10:54:36
GMT+01:00

Il presente documento informatico, destinato unicamente alla pubblicazione sull'Albo Pretorio on line, è conforme all'originale informatico ai sensi del D.Lvo n. 82/2005
e ss.mm.ii..
Il corrispondente documento, firmato digitalmente dai rispettivi sottoscrittori, è disponibile agli atti di questa amministrazione.

Allegato 1

SCHEDA PERCORSI ORGANIZZATIVI MALATTIE RARE

Malattia/gruppo di malattia

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

- Segni clinici e classificazione
- Team età pediatrica
- Team età adulta

DIAGNOSI

- Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)
- Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging)
- Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari
- Consulenze specialistiche

FLOW-CHART riassuntiva

TERAPIA

- Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento e somministrazione, timing
- Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura)
- Presidi necessari

FOLLOW UP

- Accertamenti (laboratorio e imaging): tipologia e cadenza
- Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza
- Gestione Urgenze Emergenze

2025

SCHEDE DI PERCORSI ORGANIZZATIVI

MALATTIE RARE



Centro di Coordinamento Malattie Rare – AReSS Puglia

Coordinamento scientifico
Giuseppina Annicchiarico

Revisione delle Schede
Giovanni Dipietro
Maria Pia Ferrante
Claudia Laterza
Sonia Storelli

La Puglia rafforza il sostegno ai percorsi di cura per i bambini e le persone colpite da malattie rare.

Prosegue l'impegno della Regione Puglia per migliorare l'assistenza a 30.201 bambini e adulti affetti da malattie rare (dati del 27 gennaio 2025, fonte Registro Regionale Malattie Rare - SIMaRRP). Un processo culturale e organizzativo che si sviluppa all'interno della rete regionale per le Malattie Rare (ReMaR), garantendo il collegamento tra ospedale e territorio per dare risposta ai bisogni espressi dalle persone con MR, dalle loro famiglie e le associazioni che le rappresentano e per ottemperare a quanto previsto dal 2° Piano Nazionale Malattie Rare - PNMR (Accordo Stato Regioni del 24 maggio 2023), documento attuativo dalla Legge Quadro 175/2021.

Il Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare ha formulato una Scheda di Percorsi Organizzativi con l'obiettivo di definire uno strumento di sintesi, finalizzato alla semplificazione della divulgazione di elementi base conoscitivi delle specifiche malattie nonchè all'elencazione di prestazioni fondanti la diagnosi ed il followup. Il format è stato condiviso con i Direttori delle 38 UO capofila dei Centri di Riferimento MR che in Puglia, sin dal 2017, sono "*aggregazioni funzionali … composte da una o più UO…di uno stesso ospedale o anche di ospedali diversi o servizi di alta specialità pubblici o privati convenzionati...*" così come dettato dal più recente documento di Riordino della Rete Nazionale MR (Accordo Stato Regioni del 24 maggio 2023).

Il Centro di Coordinamento Malattie Rare, col proprio team, ha accorpato le schede pervenute e reso omogeneo il profilo editoriale del documento finale mantenendo inalterati i contenuti. L'indice è stato predisposto a partire dall'elenco dell'Allegato 7 del Decreto Ministeriale LEA del 2017: categoria nosologica di riferimento, codice di esenzione, nome malattia. L'azione culturale intrapresa consente di portare alla luce il dettaglio della complessità delle *microreti* che gli assistiti pugliesi affetti da Malattie Rare (MR) intercettano. Tale conoscenza consentirà di determinare *legami, collegamenti funzionali* tra le stesse per raggiungere i seguenti obiettivi:

1. attribuzione del carico assistenziale specifico per MR/gruppo distribuito tra Ospedale di riferimento e rispettiva ASL di appartenenza alla luce dei dati di popolazione reali provenienti dal SIMaRRP con identificazione delle prestazioni erogabili nel Centro di Riferimento e quelle erogabili nel territorio;
2. allestimento di agende dedicate ai malati rari che afferiscono all'ospedale di riferimento a supporto del percorso di follow up indicato dai professionisti dei rispettivi Centri di Riferimento;
3. definizione di pacchetti di prestazioni con attuazione del finanziamento a funzione incentrato sui percorsi dei pazienti piuttosto che sulla somma di singole prestazioni, così come indicato dal PNMR.

Alla luce degli obiettivi indicati si è inteso determinare nei professionisti dell'UO capofila di ciascun Centro di Riferimento MR la consapevolezza del proprio ruolo di leader nel governo della specifica *microrete* che determina le cure al malato nei propri rispettivi nodi ospedalieri, quelli all'interno del proprio Ospedale di riferimento e quelli negli Ospedali/Servizi di prossimità fino al domicilio.

L'attività intrapresa è stata caratterizzata da una straordinaria sinergia tra le Istituzioni regionali ed i clinici dei Centri Regionali di Riferimento per le Malattie Rare e anche tra gli stessi professionisti che, nel caso di più Centri per la stessa malattia, hanno condiviso un'unica scheda a garanzia dell'equità delle cure su tutto il territorio regionale.
Hanno risposto e collaborato 29 UO capofila, il 76% dei professionisti coinvolti.
Sono state compilate 147 Schede di Percorsi Organizzativi garantendo la *conoscenza* delle necessità assistenziali di oltre i due terzi della popolazione di malati rari pugliesi pari esattamente a 21.367 persone. Si è innescato un meccanismo virtuoso che, pur nella consapevolezza delle difficoltà, consentirà agli snodi della ReMaR, agli sportelli informativi degli ospedali e dei Centri Territoriali MR (CTMR), di offrire percorsi organizzativi di cura più strutturati e accessibili.
Ai Direttori dei Centri di Riferimento e ai loro collaboratori vanno i più sentiti ringraziamenti con l'auspicio di arricchire la futura prossima edizione della presente raccolta di ulteriori schede a supporto della conoscenza di ancora altre malattie più rare ed ultrarare che colpiscono i pugliesi.

Bari, 28 febbraio 2025 *Giuseppina Annicchiarico*

CENTRI CAPOFILA REDATTORI DELLE SCHEDE

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

Malattie Apparato Respiratorio (MAR 4)
Nefrologia, dialisi e trapianto
Neonatologia e terapia intensiva neonatale
Pediatria Universitaria
Reumatologia Universitaria

A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Centro Sovraziendale Malattie rare - Medicina interna e Geriatria Universitaria "C. Frugoni"
Dermatologia e Venereologia Universitaria
Ematologia con trapianto
Endocrinologia Universitaria
Gastroenterologia Universitaria
Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"
Medicina Interna Universitaria "A. Murri"
Nefrologia pediatrica
Nefrologia Universitaria
Neurofisiopatologia
Neuropsichiatria infantile
Neurologia pediatrica
Neurologia Universitaria "Amaducci"
Neurologia Universitaria "Puca"
Oftalmologia Universitaria
Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"
Pediatria Ospedaliera
Reumatologia Universitaria

P.O San Paolo Bari

U.O.S.D. Epilessia ed Elettroencefalografia Età Evolutiva

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

Genetica medica
Nefrologia
Neurologia
Unità Ricerca e Cura Huntington e Malattie rare

Ospedale Cardinale G. Panico Tricase (LE)

Centro per le Malattie Neurodegenerative e l'Invecchiamento Cerebrale

ELENCO PERCORSI REDATTI

1. MALATTIE INFETTIVE E PARASSITARIE

---

2. TUMORI

RBG010 NEUROFIBROMATOSI

3. MALATTIE DELLE GHIANDOLE ENDOCRINE

RC0010 DEFICIT DI ACTH età evolutiva
RC0010 DEFICIT DI ACTH età adulta
RC0020 SINDROME DI KALLMANN età evolutiva
RC0020 SINDROME DI KALLMANN età adulta
RC0021 DEFICIT CONGENITO ISOLATO DI GH età adulta
RC0021 DEFICIT CONGENITO ISOLATO DI GH età evolutiva
RC0022 IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO CONGENITO
RC0040 PUBERTÀ PRECOCE IDIOPATICA
RC0050 LEPRECAUNISMO (SINDROME DI DONOHUE)
RCG010 IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO
RCG020 SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE età adulta
RCG020 SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE età evolutiva
RCG030 POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI MULTIPLE età evolutiva RCG030 POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI età adulta
RCG162 SINDROMI DA NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE

4. MALATTIE DEL METABOLISMO

RC0080 LIPODISTROFIA TOTALE
RC0150 MALATTIA DI WILSON
RC0170 RACHITISMO IPOFOSFATEMICO VITAMINA D RESISTENTE
RCG040 DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI- CISTINURIA
RCG040 DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI FENILCHETONURIA
RCG060 DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEI CARBOIDRATI. (escluso: diabete mellito) MALATTIA DI POMPE
RCG061 IPERINSULINISMI CONGENITI
RCG073 DIFETTI CONGENITI DELLA SINTESI DEI FOSFOLIPIDI E DEI LICOSFINGOLIPIDI
RCG074 DIFETTI CONGENITI DELL'OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE DEGLI ACIDI GRASSI: DEFICIT DI CARNITINA-PALMITOIL TRANSFERASI 2 (CPT 2)
RCG080 DIFETTI DA ACCUMULO DI LIPIDI - MALATTIA DI FABRY
RCG080 DIFETTI DA ACCUMULO DI LIPIDI - MALATTIA DI FABRY
RCG080 DIFETTI DA ACCUMULO DI LIPIDI - MALATTIA DI GAUCHER età evolutiva
RCG100 EMOCROMATOSI
RCG110 DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE PORFIRIE E DELL'EME
RCG130 AMILOIDOSI SISTEMICHE
RCG140 MUCOPOLISACCARIDOSI
RF0300 NEUROPATIA OTTICA DI LEBER
RF0310 CADASIL

5. MALATTIE DEL SISTEMA IMMUNITARIO

RC0190 ANGIOEDEMA EREDITARIO E RC0191 ANGIOEDEMA ACQUISITO DA DEFICIT DI C1 INIBITORE
RC0200 CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA IRCCS
RC0220 SINDROME DA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI PRIMITIVA età adulta
RC0220 SINDROME DA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI PRIMITIVA età evolutiva
RC0241 FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE
RC0243 SINDROMI AUTO INFIAMMATORIE – TRAPS (sindrome periodica associata al recettore del TNF)
RCG150 ISTIOCITOSI CRONICHE
RCG160 IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE (CVID)
RCG161 SINDROMI AUTOINFIAMMATORIE EREDITARIE FAMILIARI

6. MALATTIE DEL SANGUE E DEGLI ORGANI EMATOPOIETICI

RD0020 EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA
RD0040 NEUTROPENIA CICLICA
RD0070 ANEMIA APLASTICA
RD0081 MASTOCITOSI SISTEMICA
RDG010 ANEMIE EREDITARIE (Escluso: Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi) DREPANOCITOSI
RDG010 ANEMIE EREDITARIE (Escluso: Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi) SFEROCITOSI
RDG010 ANEMIE EREDITARIE (Escluso: Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi) TALASSEMIA
RDG020 DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE
RDG030 PIASTRINOPATIE EREDITARIE
RDG031 PIASTRINOPATIE AUTOIMMUNI PRIMARIE CRONICHE PORPORA TROMBOCITOPENICA IMMUNE (ITP)
RDG040 TROMBOCITOPENIE PRIMARIE EREDITARIE
RDG050 SINDROMI MIELODISPLASTICHE
RDG051 NEUTROPENIE CONGENITE E TUTTE LE MALATTIE AFFERENTI AL GRUPPO

7. MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E PERIFERICO

RF0040 SINDROME DI RETT
RF0060 EPILESSIA MIOCLONICA PROGRESSIVA
RF0061 SINDROME DI DRAVET
RF0080 COREA DI HUNTINGTON
RF0081 ATROFIA MULTISISTEMICA - MSA
RF0100 SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA
RF0110 SCLEROSI LATERALE PRIMARIA
RF0120 ADRENOLEUCODISTROFIA
RF0130 SINDROME DI LENNOX- GASTAUT
RF0140 SINDROME DI WEST
RF0150 NARCOLESSIA
RF0170 SINDROME DI STEELE - RICHARDSON - OLSZEWSKI
RF0180 POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE
RF0181 NEUROPATIA MOTORIA MULTIFOCALE
RF0182 SINDROME DI LEWIS SUMNER
RF0183 SINDROME DI GUILLAIN BARRE

RF0350 EMICRANIA EMIPLEGICA FAMILIARE O SPORADICA
RFG010 MALATTIA DI ALEXANDER
RFG010 LEUCODISTROFIA_METACROMATICA
RFG040 MALATTIE SPINOCEREBELLARI
RFG050 ATROFIA MUSCOLARE SPINALE
RFG060 NEUROPATIE EREDITARIE
RFG070 MIOPATIE CONGENITE EREDITARIE
RFG080 DISTROFIE MUSCOLARI
RFG090 DISTROFIE MIOTONICHE
RFG100 PARALISI NORMOKALIEMICHE, IPO E IPERKALIEMICHE
RFG101 SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI
RN1520 SINDROME DI LANDAU-KLEFFNER
RN1610 SINDROME DI POEMS

8. MALATTIE DELL'APPARATO VISIVO

RF0230 CICLITE ETEROCROMICA DI FUCHS
RF0240 ATROFIA ESSENZIALE DELL'IRIDE
RF0280 CHERATOCONO
RF0320 COROIDITE MULTIFOCALE
RF0330 COROIDITE SERPIGINOSA
RFG110 DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE
RFG140 DISTROFIE EREDITARIE DELLA CORNEA

9. MALATTIE DEL SISTEMA CIRCOLATORIO

RC0110 CRIOGLOBULINEMIA MISTA
RC0210 MALATTIA DI BEHÇET
RD0030 PORPORA DI SCHONLEIN RICORRENTE
RG0020 POLIANGIOITE MICROSCOPICA
RG0030 PANARTERITE NODOSA
RG0060 SINDROME DI GOODPASTURE

10. MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

RH0011 SARCOIDOSI
RHG010 MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI PRIMITIVE età adulta
RHG010 MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI PRIMITIVE età evolutiva
RN0950/RNG110 SINDROME DI KARTAGENER-DISCINESIE CILIARI PRIMITIVE

11. MALATTIE DEL SISTEMA DIGERENTE

RI0010 ACALASIA ISOLATA E ACALASIA ASSOCIATA A SINDROMI
RI0030 GASTROENTERITE EOSINOFILA
RI0050 COLANGITE PRIMITIVA SCLEROSANTE

12. MALATTIE DELL'APPARATO GENITO-URINARIO

RJ0010 DIABETE INSIPIDO NEFROGENICO
RJ0020 FIBROSI RETROPERITONEALE
RJG010 TUBULOPATIE PRIMITIVE
RJG010 TUBULOPATIE PRIMITIVE SINDROME DI GITELMAN
RJG010 TUBULOPATIE PRIMITIVE SINDROME DI BARTTER

13. MALATTIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO

RL0030 MALATTIA DI HAILEY HAILEY
RL0030 PEMFIGO
RL0040 PEMFIGOIDE BOLLOSO
RL0050 PEMFIGOIDE BENIGNO DELLE MUCOSE
RL0060 LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS
RL0090 PIODERMA GANGRENOSO
RN0520 XERODERMA PIGMENTOSO
RN0530 CHERATOSI FOLLICOLARE ACUMINATA
RN0550 DARIER MALATTIA DI
RN0570 EPIDORMOLISI BOLLOSE
RN0630 PSEUDOXANTOMA ELASTICO
RNG130 CHERATODERMA PALMOPLANTARE EPIDERMOLITICI DI VOERNER, CHERATODERMA PALMOPLANTARE EREDITARIO, CHERATODERMA PALMO-PLANTARE ERITRODERMICO DIFFUSO TIPO VOERNER, CHERATODERMIE PALMOPLANTARI EREDITARIE, CHERATODERMA EPIDERMOLITICO PALMOPLANTARE

14. MALATTIE DEL SISTEMA OSTEOMUSCOLARE E DEL TESSUTO CONNETTIVO

RM0021 SINDROME DA ANTICORPI ANTISINTETASI
RM0030 CONNETTIVITE MISTA
RM0120 SCLEROSI SISTEMICA
RM0121 SAPHO
RM0040 FASCITE EOSINOFILA (Malattia di Shulman)
RM0060 POLICONDRITE

15. MALFORMAZIONI CONGENITE, CROMOSOMOPATIE E SINDROMI GENETICHE

RC0270 LOWE, SINDROME DI
RJ0040 RENE POLICISTICO AUTOSOMICO RECESSIVO
RN0120 COLOBOMA CONGENITO DEL DISCO OTTICO
RN0240 ERMAFRODITISMO VERO
RN0250 RENE CON MIDOLLARE A SPUGNA
RN0680 SINDROME DI TURNER
RN0750 SCLEROSI TUBEROSA
RN0760 SINDROME DI PEUTZ-JEGHERS
RN1010 SINDORME DI NOONAN
RN1140 SINDROME BRANCHIO- OTO-RENALE
RN1290 SINDROME DI WOLFRAM
RN1300 SINDROME DI ANGELMAN
RN1310 SINDROME DI PRADER WILLI
RN1430 SINDROME DI DENYS -DRASH
RNG010 PSEUDOERMAFRODITISMI
RNG090 SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI
RNG100 ALTRE ANOMALIE CONGENITE MULTIPLE GRAVI ED INVALIDANTI CON RITARDO MENTALE (LIMITATAMENTE A SINDROMI NOTE)
ENCEFALOPATIE EPILETTICHE AD ESORDIO PRECOCE DELL'ADULTO
RNG261 MALATTIA RENALE CISTICA GENETICA

(ESCLUSO RENE POLICISTICO AUTOSOMICO DOMINANTE)
RNG264 ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO

16. ALCUNE CONDIZIONI MORBOSE DI ORIGINE PERINATALE

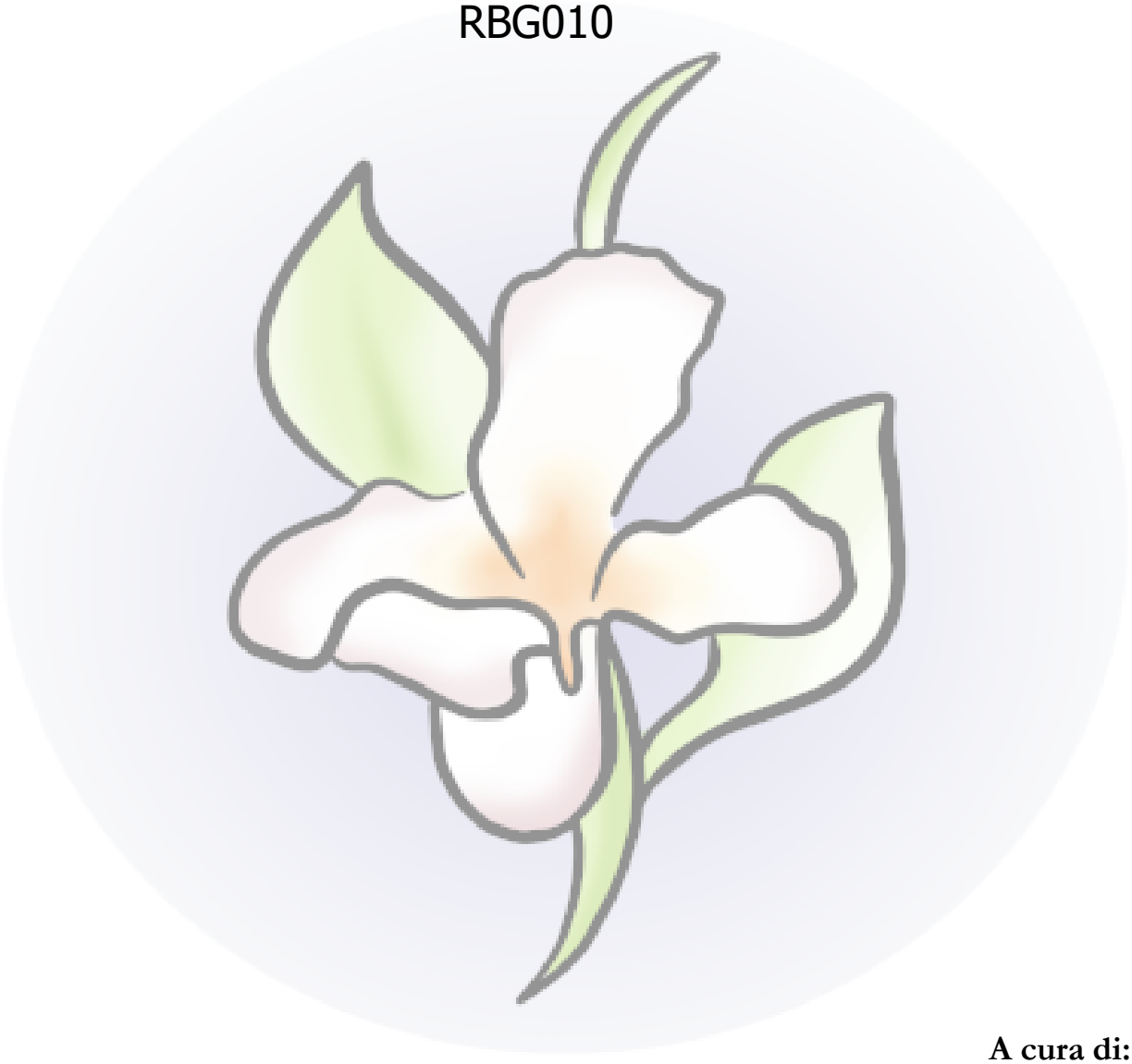
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

NEUROFIBROMATOSI

RBG010



A cura di:
Neuropsichiatria infantile
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La Neurofibromatosi tipo 1 (NF1) è una malattia genetica, autosomica dominante, con espressività variabile. La malattia è dovuta ad una alterazione della differenziazione delle cellule della cresta neurale durante gli stadi precoci dell'embriogenesi.
La patologia è multisistemica e si caratterizza per la comparsa età-correlata di vari segni e sintomi, molti dei quali neurocutanei, per la notevole variabilità sia intra che interfamiliare e per l'evolutività che nel corso degli anni si può manifestare con molte complicanze, alcune molto severe, a volte invalidanti.
L'incidenza alla nascita è pari a 1 su 2.500-3.500.
In circa il 50% dei casi la condizione è ereditata da un genitore, anch'esso affetto, mentre nel restante 50% la malattia è causata da una mutazione de novo del gene NF1 localizzato sul cromosoma 17. Segue assenza/alterazione della neurofibromina (proteina oncosoppressiva) che provoca un aumento dell'attività del proto-oncogene p21ras con conseguente disregolazione della crescita cellulare.

SEGNI CLINICI

CUTANEI

- Macchie caffèlatte: n°> 6 con diametro > 0.5 cm in età pre-puberale, diametro >1.5 cm in età post-pubere.
- Lentigginosi ascellare e inguinale
- Neurofibromi: neoplasie benigne che originano dalla guaina dei nervi periferici. Si distinguono in cutanei (noduli rilevati di consistenza molle, mobili, di piccole dimensioni), sottocutanei (di consistenza duro-elastica, anche di grosse dimensioni, dolenti), plessiformi (benigni, raramente possono evolvere in forme maligne MPNST) e spinali.

OCULARI

- Noduli di Lisch: piccoli amartomi iridei.
- Anomalie coroideali: alterazioni a livello della coroide (recentemente introdotte tra i criteri diagnostici della NF1, data l'elevata sensibilità e specificità)
- Glioma delle vie ottiche può causare rigonfiamento o tortuosità a carico del nervo ottico, può estendersi al chiasma o coinvolgere il nervo controlaterale.

SNC

- Lesioni amartomatose, UBOs o FASI (>60% degli affetti): lesioni iperintense in T2 alla RMN, non captanti il mdc, senza effetto massa. Sono localizzate a livello del talamo, nuclei della base, cervelletto e tronco.
- Macrocefalia
- Disturbi del neurosviluppo (ADHD, ASD, disturbi dell'apprendimento)
- Epilessia
- Tumori SNC
- Anomalie cerebrovascolari (ectasie, stenosi, aneurismi, sdr Moya-Moya)

APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO
- Pseudoartrosi delle ossa lunghe (tibia)
- Displasia ala sfenoide
- Scoliosi
- Petto escavato

APPARATO CARDIO-VASCOLARE
- Stenosi arteria renale con ipertensione arteriosa
- Stenosi della valvola polmonare

APPARATO ENDOCRINO
- Pubertà precoce
- Deficit di crescita staturo-ponderale

DIAGNOSI

I Criteri diagnostici per la NF1 sono stati revisionati da Legius et al. nel 2021

A) I criteri diagnostici per NF1 sono soddisfatti in un individuo che non ha un genitore con diagnosi di NF1 se sono presenti due o più dei seguenti elementi:

- sei o più macchie caffè-latte di diametro massimo superiore a 5 mm in età prepubere e di diametro massimo superiore a 15 mm nei soggetti adulti*
- lentigginosi in regione ascellare o inguinale*
- due o più neurofibromi di qualsiasi tipo o un neurofibroma plessiforme
- glioma delle vie ottiche
- due o più noduli di Lisch iridei, identificati dall'esame con lampada a fessura, o due o più anomalie della coroide (CA), definite come chiazze luminose e chiare documentate mediante tomografia a coerenza ottica (OCT)/imaging in modalità infrarosso (NIR)
- una lesione ossea distintiva come la displasia dello sfenoide (non considerata un criterio indipendente se associata a neurofibroma plessiforme orbitario omolaterale), l'incurvamento anterolaterale della tibia o la pseudoartrosi delle ossa lunghe
- la presenza di una variante patogenetica in eterozigosi nel gene NF1

B) Un figlio di un genitore che soddisfa i criteri diagnostici specificati in A merita una diagnosi di NF1 se uno o più dei criteri in A sono presenti

* *Se sono presenti solo macchie caffè-latte e lentigginosi, la diagnosi più probabile è la NF1, ma eccezionalmente la persona potrebbe avere altre diagnosi, in particolare la sindrome di Legius. Almeno uno dei due segni cutanei pigmentati (macchie caffè-latte e lentigginosi atipica) deve essere bilaterale.*

INDAGINI GENETICHE:

- Analisi qualitative = l'analisi molecolare per NF1 viene eseguita mediante l'utilizzo di tecniche si sequenziamento NGS
- Analisi quantitative= attualmente la tecnica di elezione per lo studio delle delezioni e duplicazioni esoniche, multiesoniche o dell'intero gene è rappresentata dall'indagine MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- ✓ Sindrome di Legius
- ✓ Sindrome da difetti del mismatch repair (riparazione dei malappaiamenti).
- ✓ Sindrome di McCune-Albright
- ✓ Sindrome di Noonan con lentiggini
- ✓ Sindrome Proteus
- ✓ Sindrome di Leopard

CENTRI REGIONALI

Centro Capofila (età evolutiva)
UO Pediatria IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
UOC Malattie Metaboliche A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Centro Capofila (età adulta)
UOC Neurologia-IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

Centro Sovraziendale Malattie rare - Medicina interna e Geriatria Universitaria "C. Frugoni" -A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII

Centri afferenti (età adulta) e unità operative funzionalmente collegate
Al Centro UO Pediatria IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

- UO Genetica IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
- Neuropsichiatria Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

Centri afferenti (età evolutiva) e unità operative funzionalmente collegate
Al centro UOC Malattie Metaboliche A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

- Neuropsichiatria infantile A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
- UO Oncologia e Oncoematologia Pediatrica Ospedaliera A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
- Unità per le disabilità gravi IRCCS "E. Medea" – Brindisi

- UO Pediatria Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi

Centri afferenti (età adulta) e unità operative funzionalmente collegate
Al Centro UOC Neurologia-IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo:
- UO Chirurgia Plastica e Ricostruttiva IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

Centri afferenti (età adulta) e unità operative funzionalmente collegate
al Centro Sovraziendale Malattie rare - Medicina interna e Geriatria Universitaria "C. Frugoni" -A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII

- UO Dermatologia e Venereologia Universitaria A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII
- UO. Neurologia Universitaria II Amaducci- A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII
- UO Odontoiatria A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII
- UO Medicina Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" – Tricase
- UO Genetica medica "Cardinale G. Panico" – Tricase
- UO Neurologia Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" - Taranto
- UO Neurochirurgia Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati"Taranto

CONSULENZE SPECIALISTICHE E FOLLOW-UP

Altre indagini quando necessarie per complicanze o in seguito a valutazione specialistica, comprendono :

- Rx arti se tibia curva/TeleRx colonna in ortostatismo se scoliosi
- Ecografia addome totale
- Ecografia parti molli (controllo crescita neurofibromi)
- Monitoraggio pressione delle 24 ore
- RMN parti molli (controllo crescita neurofibromi e ricerca segni di degenerazione maligna)
- RM total body (se presenti neurofibromi plessiformi) = va fatta nel passaggio da adolescenza ad età adulta
- Ecodoppler vasi renali (se ipertensione)
- EEG se convulsioni
- Potenziali del tronco o somatosensoriali (lesioni del tronco o spinali), ENG,EMG per definire danno neurologico periferico

- In presenza di endocrinopatia (scarsa crescita o pubertà precoce) atropine ipofisarie, ormoni tiroidei, ormoni sessuali.
- TAC facciale 3D e tonometria In presenza di displasia sfenoidale sebbene i sintomi che la caratterizzano (esoftalmo pulsante, sincrono con il battito cardiaco, unilaterale e non progressivo oppure microftalmo con enoftalmo) possano manifestarsi anche in seguito, fino ai 3 anni di età.
- In presenza di ipertensione: catecolamine urinarie, acido idrossiindolacetico urinario, cromogranina A, aldosterone, angiotensina.
- Ecocolordoppler arterie renali In presenza di ipertensione per escludere cause renovascolari
- Dosaggio catecolamine S e U e metanefrine U In presenza di ipertensione per escludere feocromocitoma

TABELLA RIEPILOGATIVA

	MOTIVO	DIAGNOSI	FOLLOW-UP
VISITA DERMATOLOGICA	Sorveglianza elementi cutanei (conta delle macchie e diagnosi differenziale con altre macchie ipercromiche, conta neurofibromi cutanei e plessiformi), individuazione delle forme con rischio di trasformazione sarcomatosa	X	Annuale Al bisogno in caso di rapido accrescimento, dolorabilità, prurito persistente e localizzato.
VISITA ORTOPEDICA	In presenza di: scoliosi, displasia tibiale, pseudoartrosi delle ossa lunghe, emipertrofia o ulteriori segni e sintomi ortopedici	X	Annuale o semestrale in base alle necessità
ECO-ADDOME e RETROPERITONEO	Neurofibromi profondi/neoformazioni addominali	X	Ogni anno
ECOGRAFIA PARTI MOLLE	per la diagnosi differenziale con cisti,	In relazione alle problematiche	In relazione alle problematiche

	lipomi, adeniti	presenti	presenti
VISITA NEUROPSICHIATRICA INFANTILE	In presenza di: cefalea, epilessia, ritardo psicomotorio, deficit di attenzione/iperattività, disturbo apprendimenti o altri segni neurologici	X	Annuale
VISITA CARDIOLOGICA, ECG ECOCARDIOGRAMMA	Esclusione di stenosi polmonare, cardiomiopatia ipertrofica o neurofibromi intracardiaci	X	in presenza di sospetto clinico con cadenza in relazione alle problematiche presenti
VISITA ENDOCRINOLOGICA	In presenza di pubertà precoce o ritardata, ritardo di crescita, tiroidopatia	In relazione alle problematiche presenti	In relazione alle problematiche presenti
*VISITA OCULISTICA con fundus, acuità visiva, lampada a fessura, valutazione ortottica per strabismo, PEV pattern, campo visivo, senso cromatico, OCT	Sorveglianza: noduli di Lisch, glioma nervo ottico, displasia sfenoide, anomalie coroideali (più precoci dei noduli di Lisch)	X	Ogni 3 mesi – fino a 1° anno di vita Ogni 6 mesi – 2°-3° anno Ogni anno – dal 4° anno Tra i 10 e i 18 anni: ogni 2 anni.
RMN ENCEFALO CON MDC	Esclusione patologie tumorali (glioma delle vie ottiche o altre formazioni tumorali, UBOs).	X	In base al follow-up oculistico e comunque da ripetere a 6 anni e a 10 anni. Nel caso di valutazione oculistica non completa/poco attendibile, eseguire RMN

			ogni 2 anni
RMN MIDOLLO CON MDC	Esclusione patologie tumorali (neurofibromi, anomalie midollo).	X	Da ripetere a 10 anni e in adolescenza (15 anni).
ANGIO-RM	Esclusione di patologie vascolari (stenosi dell' arteria carotide interna od altre arterie cerebrali, aneurisma, malattia di Moya-Moya)	x	solo in caso si egni alla RMN encefalo che necessitano di approfondimento
VISITA NEUROCHIRURGICA	In presenza di glioma, idrocefalo, epilessia farmacoresistente, tumori cerebrali, neurofibromi spinali	In relazione alle problematiche presenti	In relazione alle problematiche presenti
VALUTAZIONE PEDIATRA DI BASE PARAMETRI AUXOLOGICI (statura, peso, circonferenza cranica, stadi puberali), Valutazione dello scheletro (scoliosi, tibia curva), PRESSIONE ARTERIOSA e TAPPE SVILUPPO PSICOMOTORIO	Sorveglianza clinica	X	Ogni 3 mesi – fino a 1° anno di vita Ogni 6 mesi – 2°-3° anno Ogni anno – dal 4° anno
PRELIEVO EMATOCHIMICO ROUTINE + DIBUCAINA	Sorveglianza clinica e in vista di RMN in narcosi	X	Secondo necessità
VISITA ONCOLOGICA	Nel sospetto o in presenza di tumore	In relazione alle problematiche presenti	In relazione alle problematiche presenti
CHIRURGIA MAXILLO-FACCIALE	In presenza di displasia sfenoide e neurofibromi plessiformi volto	In relazione alle problematiche presenti	In relazione alle problematiche presenti

CHIRURGIA PLASTICA	In presenza di neurofibromi plessiformi	In relazione alle problematiche presenti	In relazione alle problematiche presenti

TEAM ETA' PEDIATRICA

- Neuropsichiatra infantile
- Dermatologo
- Oculista/Ortottista
- Neuroradiologo
- Neurochirurgo
- Ortopedico
- Oncoematologo
- Cardiologo
- Endocrinologo
- Genetista
- Chirurgo plastico
- Chirurgo generale
- Nefrologo/urologo
- Psicologo
- Terapisti della riabilitazione

TERAPIA

TERAPIA FARMACOLOGICA

- Selumetinib: indicato in monoterapia per il trattamento del neurofibroma plessiforme (PN) inoperabile, sintomatico, in pazienti pediatrici con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) a partire dai 3 anni di età.
  Il farmaco è HRNRL, con prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di specialisti - neuropsichiatra infantile e oncologo-dei Centri di riferimento MR autorizzati per il codice RBG010.
  Il trattamento deve essere avviato da un medico specialista esperto nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con tumori correlati a NF1. La dose raccomandata è di 25 mg/m 2 di superficie corporea (BSA), ed è prevista l'assunzione per via orale due volte al giorno (circa ogni 12 ore).
  Vanno effettuati controlli periodici trimestrali di esami ematochimici di routine e CPK, e sono indicate valutazioni cardiologica, oculistica, dermatologica (per la gestione di eventuali effetti avversi).
- Farmaci antiepilettici vanno somministrati in caso di crisi epilettiche.

ALTRI TRATTAMENTI

Trattamenti riabilitativi specifici per le problematiche del neurosviluppo associate (disturbi del linguaggio e di coordinazione motoria, disturbi specifici dell'apprendimento, ADHD):

- Logopedia
- Psicomotricità
- Training di potenziamento cognitivo
- Training educativo-comportamentale

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Crisi epilettiche, idrocefalo, dolore e alterazione funzionale da compressione d'organo possono richiedere una gestione urgente.

}

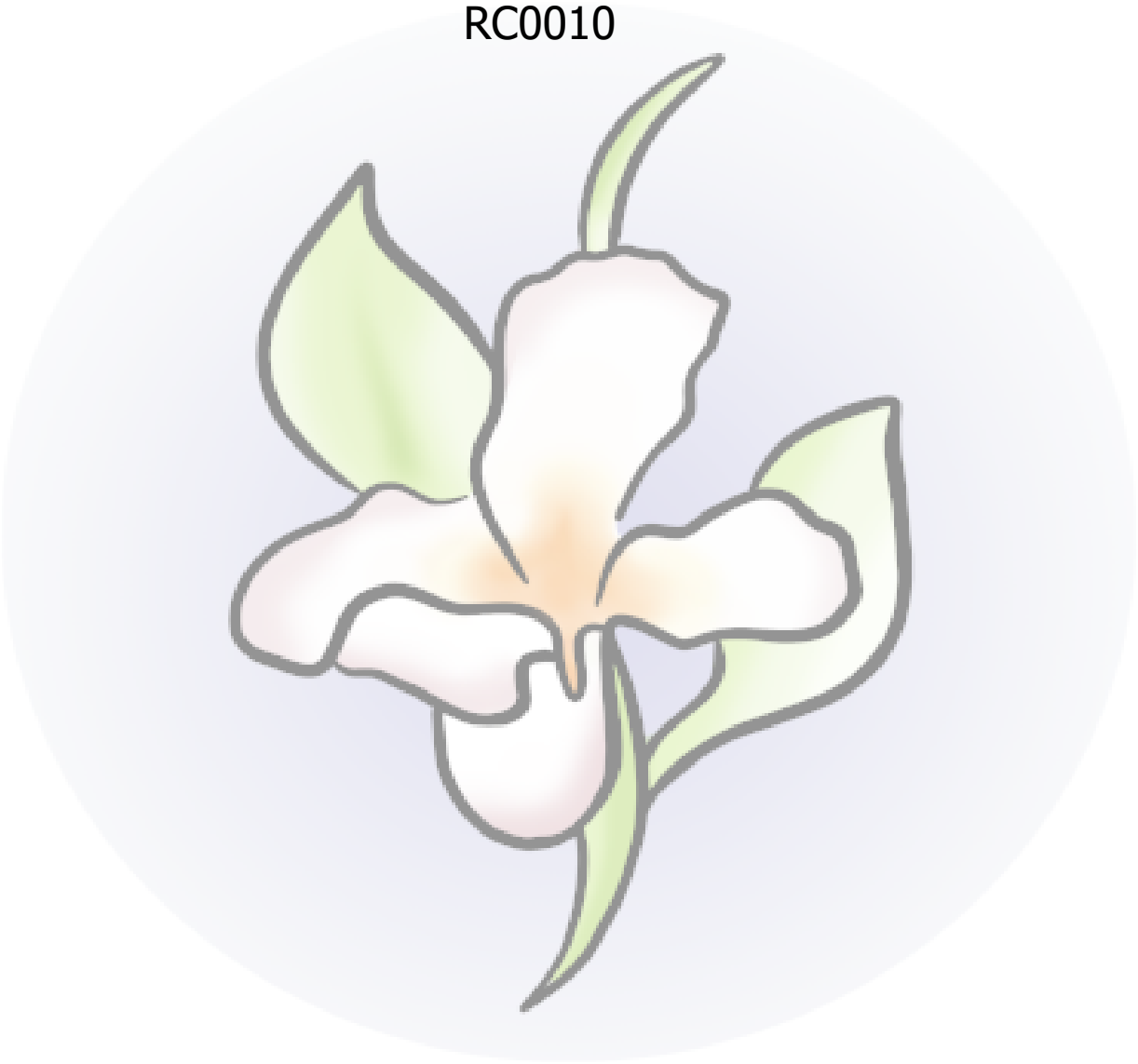
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

DEFICIENZA DI ACTH

RC0010



A cura di:
U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti"
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

REGIONE PUGLIA

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione: patologia ipofisaria caratterizzata da un'insufficiente produzione di ACTH con una prevalenza stimata di 184-279/1000000. L'insufficiente produzione di ACTH comporta un'inadeguata sintesi di cortisolo configurando una condizione di insufficienza surrenalica. Nella maggior parte dei casi l'esordio avviene in epoca neonatale con ipoglicemia, ittero, convulsioni e talvolta il deficit di ACTH può associarsi ad altri difetti di secrezione delle tropine ipofisarie.

- Team età pediatrica: neonatologo, pediatra endocrinologo, neuroradiologo
- Team età adulta: endocrinologo

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)	U. O. Capofila (pediatrico)
Endocrinologia Universitaria	Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"
UU.OO afferenti	UU.OO afferenti Malattie Metaboliche

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "G. Tatarella" - Cerignola (FG)	Pediatria, Neonatologia e Fibrosi Cistica

DIAGNOSI

• Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging): dosaggio sierico di ACTH, cortisolo, glicemia, elettroliti
• Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging): test di tolleranza insulinica, ACTH test a basse dosi, RMN ipofisi
• Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari: NGS per un pannello di geni associati a
deficienza di ACTH (TBX19, POMC, PC1, NFKB2, PROP1, LHX3/4…)

TERAPIA

Terapia ormonale sostitutiva con formulazioni a base di idrocortisone

FOLLOW UP

• Visita endocrinologica semestrale; dosaggio sierico semestrale di elettroliti e glicemia; controllo annuale della funzionalità tiroidea; dosaggio delle gonadotropine e degli steroidi sessuali in caso di ritardo dello sviluppo puberale.

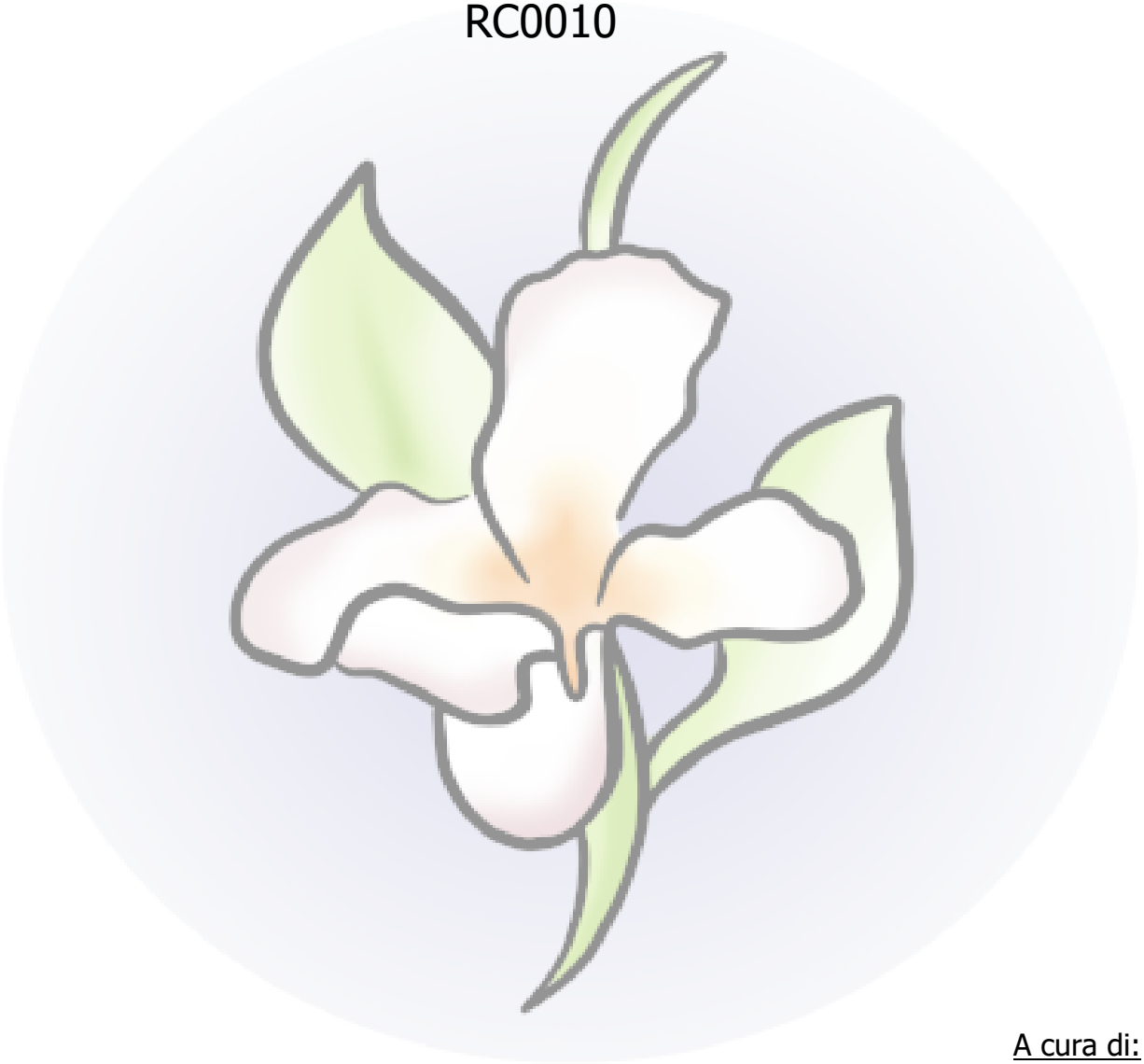
GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Al fine di prevenire le crisi surrenaliche il paziente dispone di indicazioni sulla gestione della terapia a domicilio in caso di febbre e/o vomito e sulle condizioni che necessitano intervento ospedaliero.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Deficit di ACTH

RC0010



A cura di:

Endocrinologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

l deficit di ACTH è una condizione caratterizzata da una produzione ridotta e/o insufficiente dell'ormone adrenocorticotropo, che è essenziale per stimolare le ghiandole surrenali a produrre cortisolo.
Il deficit di ACTH può essere congenito o acquisito. Può essere determinato da processi espansivi o infiltrativi dell'ipofisi (adenomi, ipofisiti) o lesioni iatrogene (traumi, interventi chirurgici, radiazioni). Nel 25% dei pazienti con deficit isolato di ACTH è presente anche un deficit di ormone della crescita (GHD) che si normalizza dopo aver iniziato una terapia sostitutiva con glucocorticoidi.

Segni e sintomi clinici

- Astenia debolezza muscolare
- Ipotensione
- Ipoglicemia
- Iperpigmentazione della pelle (nei casi di aumento di ACTH)
- Perdita di peso e anoressia
- Nausea, vomito e dolore addominale
- Crisi surrenalica (emergenza medica)

Team età pediatrica:

- Endocrinologo pediatrico
- Genetista
- Pediatra
- Psicologo pediatrico

Team età adulta:

- Endocrinologo
- Genetista
- Internista
- Psicologo

Consulenze specialistiche:

- **Consulenza genetica:** Per discutere il significato delle indagini genetiche, il rischio di trasmissione familiare e pianificare eventuali test genetici per i familiari.
- **Consulenza endocrinologica:** Essenziale per la gestione del deficit di ACTH, inclusa l'interpretazione dei test diagnostici e la pianificazione della terapia.
- **Consulenza psicologica:** Per fornire un supporto psicologico al paziente e alla famiglia

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto) Endocrinologia Universitaria	U. O. Capofila (pediatrico) Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"
UU.OO afferenti	UU.OO afferenti Malattie Metaboliche

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "G. Tatarella" - Cerignola (FG)	Pediatria, Neonatologia e Fibrosi Cistica

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging):

- **Dosaggi ormonali:**
  - **ACTH plasmatico:** prelievo ematico eseguito alle 8:00. Valori bassi o non rilevabili suggeriscono un deficit di ACTH.
  - **Cortisolo plasmatico:** prelievo ematico eseguito alle 8:00. Valori bassi di cortisolo (inferiore a 3 mcg/dl) e di ACTH, sono indicativi insufficienza surrenalica secondaria. Per valori di cortisolo compresi tra 5 e 18 µg/dl sono richiesti test di secondo livello

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging):

- **Test di stimolazione con ACTH sintetico (test di Synacthen):** Misurazione dei livelli di cortisolo a 30 e 60 minuti dopo la somministrazione di ACTH sintetico. Una risposta insufficiente del cortisolo conferma il deficit di ACTH.
- **RMN dell'ipofisi:** Utile per valutare la presenza di lesioni ipofisarie
- **Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari:**
- **Analisi del cariotipo:** Utilizzata per escludere anomalie cromosomiche.
- **Sequenziamento genico:** Indirizzato a identificare mutazioni in geni noti per essere associati al deficit di ACTH, particolarmente importante nei casi di deficit congenito o familiare.

TERAPIA

La terapia del deficit isolato di ACTH consiste nella somministrazione di glicocorticoidi; quelli più frequentemente impiegati sono il Cortone Acetato o l'Idrocortisone.
Per alcuni pazienti con malattia lieve, quasi asintomatica, la terapia sostitutiva con glucocorticoidi potrebbe non essere necessaria se non durante eventi stressanti.
Per i pazienti sintomatici, invece, di solito sono sufficienti dosi sostitutive, cioè una dose giornaliera media di 20 mg (0,30 mg/kg) di idrocortisone o 25 mg (0,35 mg/kg) di cortisone acetato.

FOLLOW UP

- 2 volta all'anno:

- Visite ambulatoriali (endocrinologica, reumatologica, cardiologica)
- Routine ematochimica (emocromo, urea, creatinina, elettroliti, albumina, proteine totali, bilirubina, GOT, GPT, gamma GT, fosfatasi alcalina, colesterolo tot., HDL, LDL, trigliceridi, glicemia, HbA1c), esame urine

- esami ormonali: GH, IGF-1, LH, FSH, 17-β-estradiolo, progesterone, 17-OH-Progesterone, ACTH, cortisolemia, insulinemia, FT3, FT4, TSH, Ab-anti-Tg, Ab-anti-TPO, OGTT per glicemia ed insulinemia, PRL.
- esami strumentali: Ecografia addome, Densitometria ossea, Ecocolordoppler TSA, RMN ipofisi

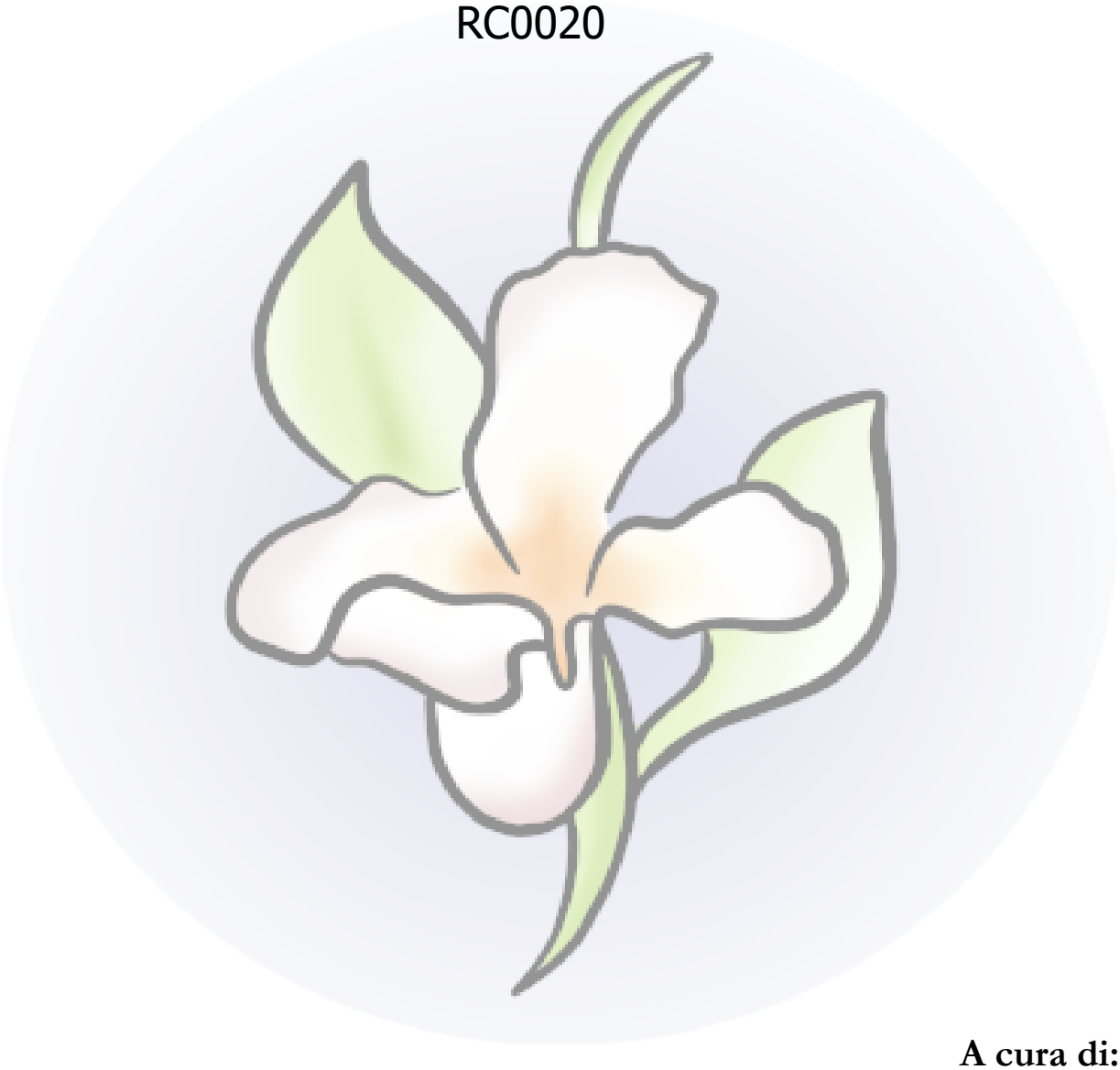
GESTIONE URGENZE E EMERGENZE

Aumento del dosaggio di steroide utilizzato in condizioni di stress psico-fisico. Per stress minori come febbre, infezioni lievi e traumi minori è utile raddoppiare la dose di steroide usualmente utilizzata. Nel caso di stress maggiori come interventi chirurgici o traumi maggiori è necessaria la somministrazione endovenosa di idrocortisone.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME DI KALLMAN

RC0020



A cura di:
U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti"
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La sindrome di Kallmann (SK) è una patologia genetica caratterizzata dall'associazione di ipogonadismo ipogonadotropo che causa l'assente o incompleto sviluppo puberale e ipo-anosmia, cioè la perdita parziale o totale di olfatto dovuto all'ipoplasia o aplasia dei bulbi olfattivi.
La prevalenza stimata è di 1/8000 maschi e 1/40000 femmine.
Nei soggetti di sesso maschile la SK alla nascita può manifestarsi con criptorchidismo e micropene; altre manifestazioni cliniche più rare associate alla SK sono agenesia dentale, polidattilia e/o sindattilia, agenesia renale monolaterale e anomalie del tratto urinario, ipoacusia, difetti della linea mediana, sincinesie. Le manifestazioni cliniche sono di entità variabile e generalmente più sfumate nelle femmine.

- Team età pediatrica: pediatra endocrinologo, genetista, urologo pediatra, pediatra nefrologo, otorinolaringoiatra, ortopedico
- Team età adulta: endocrinologo, andrologo, nefrologo, otorinolaringoiatra, ortopedico

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)	**U. O. Capofila (pediatrico)**
Endocrinologia Universitaria	Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"
UU.OO afferenti	**UU.OO afferenti**
	Malattie Metaboliche

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "G. Tatarella" - Cerignola (FG)	Pediatria, Neonatologia e Fibrosi Cistica
Presidio Ospedaliero "A. Perrino" – Brindisi	Pediatria
Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" - Taranto	U.O.C di Pediatria ed Oncoematologia pediatrica

DIAGNOSI

• Test di screening di primo livello: dosaggio di FSH, LH, testosterone, estradiolo
• Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging): olfattometria, risonanza magnetica encefalo, RX polso e mano sinistra per età ossea, ecografia renale, spermiogramma
• Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari: cariotipo, analisi NGS per geni associati a sindrome di Kallman (ANOS1, FGFR1, PROK2/PROKR2, IL17RD, FGF8, WDR11, SEMA3A, SOX10, FEZF1).

TERAPIA

In entrambi i sessi l'obiettivo del trattamento è indurre una maturazione fisica e psicologica che sia coerente con quella di soggetti sani di pari età e correggere il deficit di maturazione e mineralizzazione scheletrica.

Soggetti di sesso maschile

- correzione del criptorchidismo se presente;
- età puberale: terapia ormonale sostitutiva (HRT) per l'induzione della pubertà e la comparsa dei caratteri sessuali secondari. I benefici attesi dalla HRT nei soggetti con sindrome di Kallman possono essere raggiunti con l'uso di gonadotropine ricombinanti. Tuttavia, nella pratica il trattamento con formulazioni a base di testosterone è preferito per motivi di sicurezza (terapia in uso da molti anni), protratta durata d'azione, più facile aderenza al trattamento, costo contenuto.
- Età adulta: l'obiettivo della HRT è il mantenimento dei caratteri sessuali secondari, della vis e della libido; a tal fine si utilizzano le stesse formulazioni a base di testosterone utilizzate in epoca puberale a dosaggi più alti.

Per l'induzione della spermatogenesi e per il recupero della fertilità possono essere utilizzati analoghi delle gonadotropine.

Soggetti di sesso femminile:

- Età puberale: al fine di indurre lo sviluppo mammario e la comparsa di cicli mestruali si utilizzano formulazione a base di estradiolo la cui dose va progressivamente aumentata per mimare il più possibile la fisiologica progressione puberale. Il momento di inizio, la progressione nel dosaggio e la successiva introduzione del progesterone, vanno personalizzati in relazione alla progressione della maturazione scheletrica e monitorando ecograficamente lo spessore della rima endometriale.

Il progesterone deve essere introdotto non prima di 6-12 mesi dall'inizio della terapia estrogenica, in presenza di utero pubere con echi endometriali o alla comparsa di piccole perdite ematiche.

- Età adulta: è preferibile l'utilizzo di formulazioni combinate di estroprogestinico da proseguirsi fino ad un'età compatibile con la menopausa.

Per l'induzione della follicologenesi e per il recupero della fertilità è possibile utilizzare analoghi delle gonadotropine.

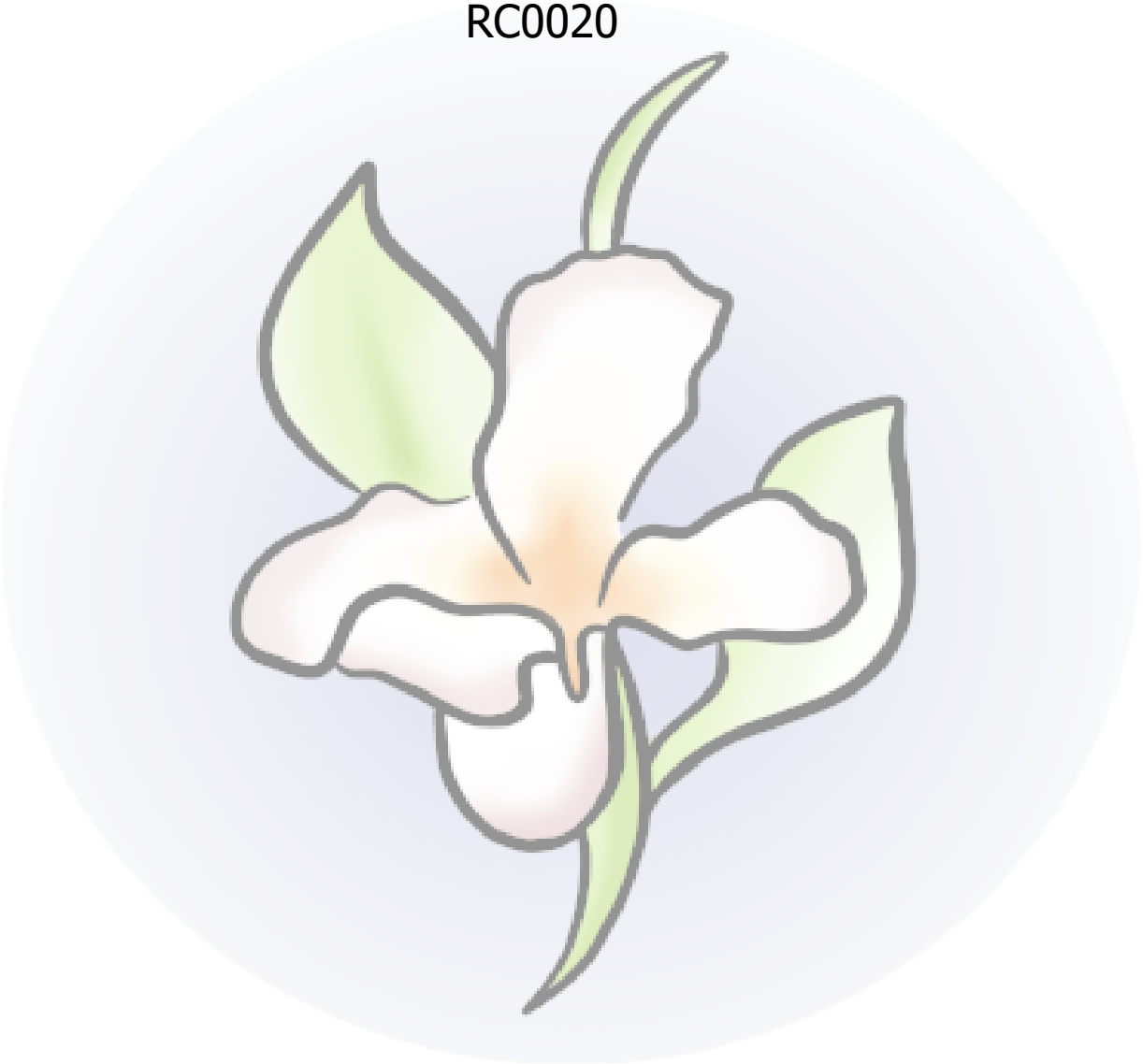
FOLLOW UP

- Visita endocrinologica: ogni sei mesi dall'inizio dell'induzione della pubertà fino al suo completamento, poi annuale;
- dosaggio del testosterone sierico: controlli ravvicinati (bi o trimestrali) all'inizio dell'induzione puberale, semestrali o annuali in età adulta.
- Screening trombofilico: prima dell'inizio della terapia estro-progestinica.
- Monitoraggio ematocrito: semestrale nel primo anno di terapia con testosterone, successivamente annuale o da cadenzare sulle necessità del paziente;
- ecografia pelvica: semestrale dall'inizio dell'induzione della pubertà e fino alla comparsa del primo ciclo mestruale;
- mineralometria ossea computerizzata: da eseguirsi uno-due anni dopo l'induzione della pubertà e con timing di ripetizione da stabilirsi sulle necessità del singolo paziente

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Sindrome di Kallmann

RC0020



A cura di:

Endocrinologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

La Sindrome di Kallmann è una forma di ipogonadismo ipogonadotropo congenito caratterizzata da un deficit nella produzione di ormoni gonadotropici (LH e FSH), associata ad anosmia (perdita dell'olfatto) o iposmia (diminuzione dell'olfatto). E'dovuta ad una anomala migrazione dei neuroni GnRH (ormone di rilascio delle gonadotropine) durante lo sviluppo fetale.

Segni clinici e classificazione:

- Ritardo o assenza della pubertà
- Anosmia o iposmia
- Micropene e criptorchidismo (maschi)
- Amenorrea primaria (femmine)
- Caratteri sessuali secondari poco sviluppati
- Altri segni associati: difetti del rene, sordità neurosensoriale, agenesia dentale, sincinésia bimanuale (movimenti involontari e simultanei delle mani)

Team età pediatrica:

- Endocrinologo pediatrico
- Genetista
- Radiologo pediatrico
- Psicologo pediatrico

Team età adulta:

- Endocrinologo
- Andrologo/Ginecologo
- Genetista
- Psicologo

Consulenze specialistiche:

- **Consulenza genetica:** Per discutere il significato delle indagini genetiche, il rischio di trasmissione familiare e pianificare eventuali test genetici per i familiari.
- **Consulenza endocrinologica:** Per la gestione del deficit ormonale e il trattamento
- **Consulenza psicologica:** Per fornire un supporto psicologico al paziente e alla famiglia

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto) Endocrinologia Universitaria	U. O. Capofila (pediatrico) Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"
UU.OO afferenti	UU.OO afferenti Malattie Metaboliche

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "G. Tatarella" - Cerignola (FG)	Pediatria, Neonatologia e Fibrosi Cistica
Presidio Ospedaliero "A. Perrino" – Brindisi	Pediatria
Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" - Taranto	U.O.C di Pediatria ed Oncoematologia pediatrica

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging):
Dosaggi ormonali:

- LH, FSH, Testosterone (nei maschi) o Estradiolo (nelle femmine)
  Sarebbe utile eseguire il prelievo il mattino (tra le ore 7:00 e le ore 11:00) ed eventualmente in due prelievi separati per la variabilità ultradiana e circadiana. I valori vanno sempre rapportati ai valori di normalità per età e sesso e per fase del ciclo nel caso dei soggetti femminili. Bassi livelli di ormoni sessuali con livelli di gonadotropine inappropriatamente normali o bassi identificano la presenza di un ipogonadismo centrale. La presenza di ridotti livelli di una sola delle due gonadotropine (LH o FSH) con valori normali o elevati dell'altra possono suggerire un quadro di difetto di produzione e secrezione di una sola gonadotropina e andrà ulteriormente indagata da un punto vista dinamico.
- Prolattina: per escludere iperprolattinemia.

Test olfattivi:

- Valutazione dell'olfatto mediante test di identificazione degli odori (es. UPSIT University of Pennsylvania Smell Identification Test).
- **Imaging cerebrale:**
  - RMN ipotalamo-ipofisaria per escludere anomalie strutturali dell'ipofisi.

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging):

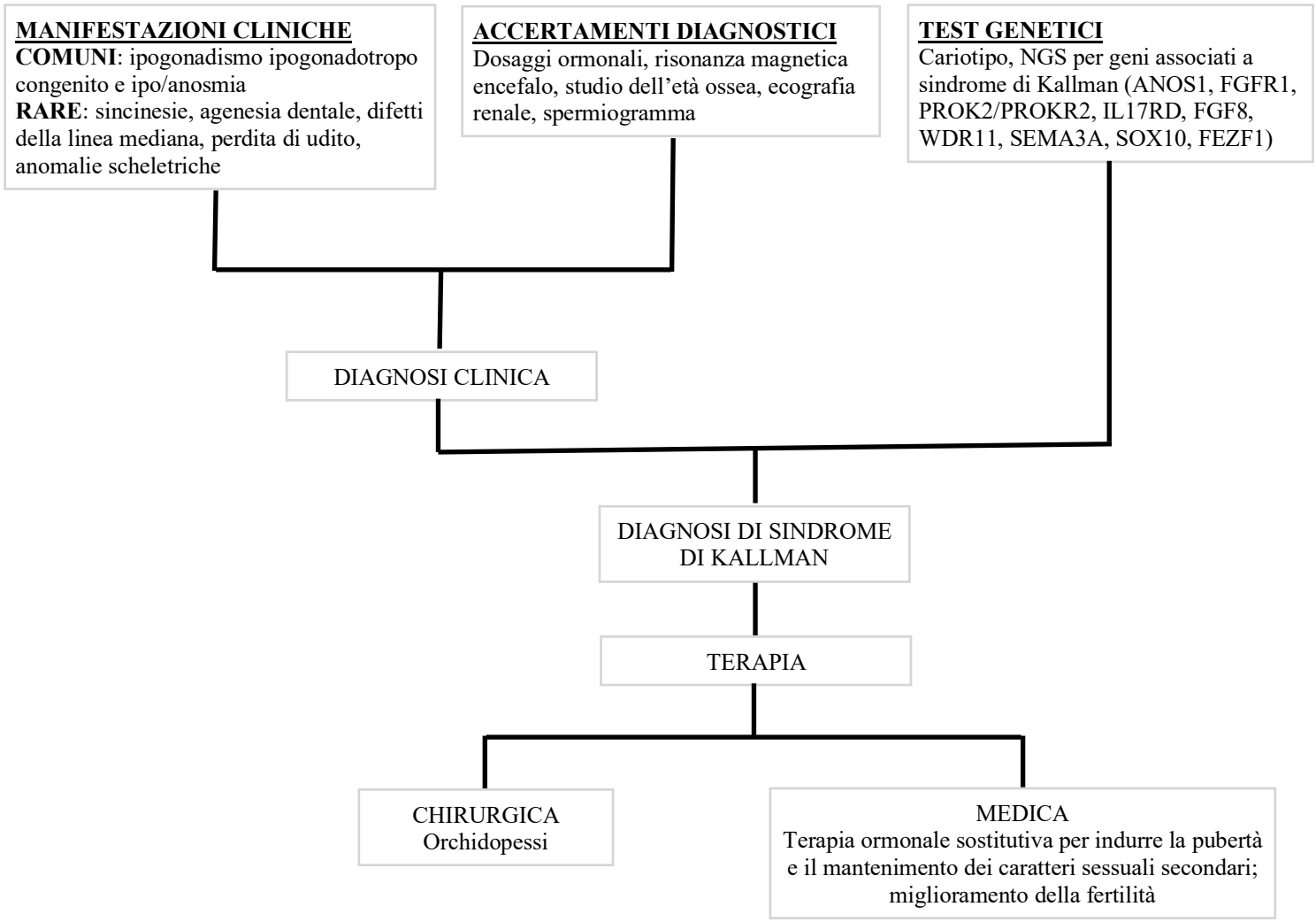
- **Test di stimolazione con GnRH:** La misurazione dei livelli di LH e FSH dopo stimolo con GnRH esogeno alla dose di 100 microgrammi endovena permette di valutare la riserva ipofisaria delle gonadotropine. In generale i livelli di LH presentano un incremento di circa 2-5 volte mentre quelli di FSH di circa 2 volte, nella syndrome di Kallman avremo un lieve incremento dei livelli di FSH con assente o scarsissima risposta di LH.
- **Ecografia testicolare/ovarica:** Per valutare lo sviluppo gonadico.

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari:

- **Analisi del cariotipo:** Utilizzata per escludere anomalie cromosomiche.
- **Sequenziamento genico mirato:** Per identificare mutazioni nei geni associati alla Sindrome di Kallmann (es. KAL1, FGFR1, PROK2, PROKR2, CHD7).
- **Test genetici familiari:** Se una mutazione è identificata, test genetici possono essere allargati ai familiari per valutare il rischio.

.

FLOW -CHART riassuntiva



TERAPIA

Terapia ormonale sostitutiva:

- Testosterone nei maschi: gel o iniezioni intramuscolari.
- Estrogeni e progesterone nelle femmine: compresse, cerotti, gel.
- **Modalità di somministrazione:** A partire dall'età puberale, con aggiustamenti periodici delle dosi.
- **Induzione della fertilità:** Uso di gonadotropine esogene (hCG e FSH) per stimolare la spermatogenesi nei maschi e l'ovulazione nelle femmine.

Altri farmaci

- Vitamina D e calcio

FOLLOW UP

- 2 all'anno:
  -visite ambulatoriali
  - Es. urine standard, Routine ematochimica (emocromo, creatinina, azotemia, Na, Cl, K, calcemia, uricemia, fosforemia, albumina, proteine totali, glicemia, sideremia, ferritina, transferrina, bilirubina, GOT, GPT, gamma GT, fosfatasi alcalina, PCR, colesterolo, trigliceridi, elettroforesi proteica, PSA), Es. urine delle 24 ore (proteinuria, creatininuria, clearance creatinina, uricuria, calciuria, sodiuria, potassiuria), FSH, LH, Testosterone totale e libero, SHBG, TSH, FT3, FT4.
  - Ecografia renale, Ecodoppler arterie renali, Ecografia tiroide, Ecografia testicolare, TAC addome (ove indicato)
  - esame liquido seminale

- 1 volta all'anno: Day-service PAC68

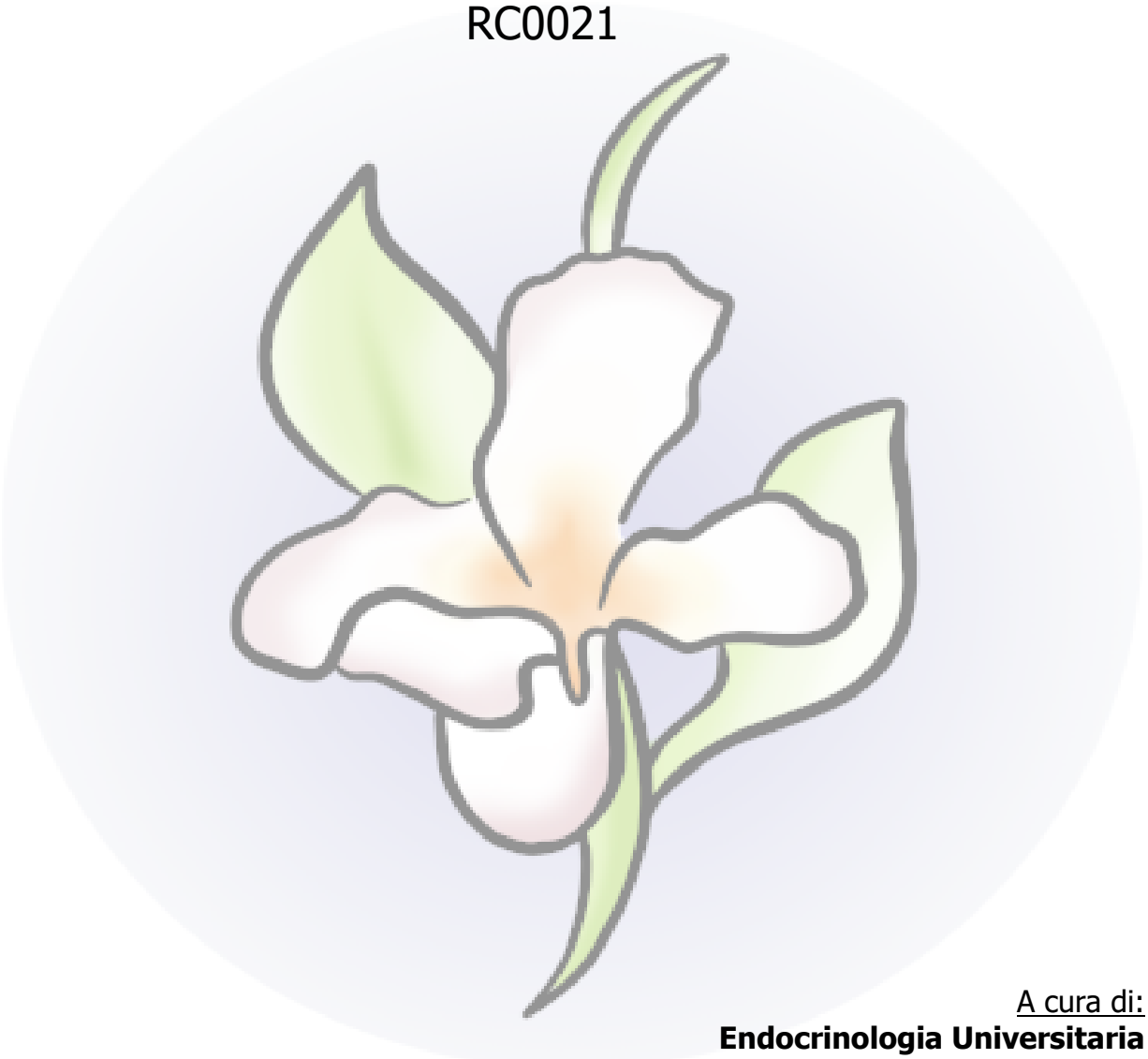
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Deficit congenito isolato di GH (Ormone della Crescita)

RC0021



A cura di:
Endocrinologia Universitaria
AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

Il deficit congenito isolato di GH è una condizione caratterizzata da una produzione ridotta o assente di ormone della crescita (GH) fin dalla nascita. La sua carenza ostacola il normale processo di accrescimento in altezza determinando un ritardo nella crescita staturale e altre complicanze associate.

Segni clinici e classificazione:

- Bassa statura rispetto ai coetanei
- Crescita lenta o assente
- Ipoglicemia nei neonati
- Aumento della quantità di grasso corporeo, soprattutto addominale
- Osteoporosi;
- aumento dei livelli circolanti di colesterolo;
- ridotta funzionalità respiratoria;
- ridotta capacità contrattile cardiaca;
- aumentato rischio di eventi ischemici cerebro- e cardiovascolari.

Team età pediatrica:

- Endocrinologo pediatrico
- Genetista
- Psicologo pediatrico

Team età adulta:

- Endocrinologo
- Genetista
- Psicologo

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto) Endocrinologia Universitaria	U. O. Capofila (pediatrico) Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"
UU.OO afferenti	UU.OO afferenti Malattie Metaboliche

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" – Taranto	U.O.C di Pediatria ed Oncoematologia pediatrica
Presidio Ospedaliero "G. Tatarella" - Cerignola (FG)	Pediatria, Neonatologia e Fibrosi Cistica

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging):

- Dosaggi ormonali:
  - GH basale: spesso normale, richiede test di stimolazione per la diagnosi.
  - IGF-1 (fattore di crescita insulino-simile 1): livelli bassi suggeriscono deficit di GH.
  - TSH, ACTH, LH, FSH, prolattina: per escludere deficit multipli:
- Radiografia del polso e della mano:
  - Valutazione dell'età ossea: può essere ritardata rispetto all'età cronologica.

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging):

- Test di stimolazione del GH:
  - Test con arginina, clonidina, glucagone o insulina: misura la risposta del GH dopo stimolazione.
- RMN dell'ipofisi:
  - Valutazione dell'anatomia ipofisaria e ipotalamica: per identificare eventuali anomalie strutturali.

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari:

- Analisi del cariotipo: Utilizzata per escludere anomalie cromosomiche.
- Sequenziamento genico mirato: Per identificare mutazioni in geni noti associati al deficit di GH (es. GH1, GHRHR).
- Test genetici familiari: Se una mutazione è identificata, test genetici possono essere estesi ai familiari per valutare il rischio.

Consulenze specialistiche:

- **Consulenza genetica:** Per discutere il significato delle indagini genetiche, il rischio di trasmissione familiare e pianificare eventuali test genetici per i familiari.
- **Consulenza endocrinologica:** Per la gestione del deficit ormonale e la gestione della terapia.
- **Consulenza psicologica:** Per fornire un supporto psicologico al paziente e alla famiglia

TERAPIA

Terapia con ormone della crescita ricombinante (rhGH).

Altri farmaci:

Vitamina D e calcio

Presidi necessari:

Dispositivi di somministrazione di rhGH (penne per iniezione)

FOLLOW UP

- 2 volte all'anno:

-Visite ambulatoriali (endocrinologica, reumatologica, cardiologica)
-Routine ematochimica (emocromo, urea, creatinina, elettroliti, albumina, proteine totali, bilirubina, GOT, GPT, gamma GT, fosfatasi alcalina, colesterolo tot., HDL, LDL, trigliceridi, glicemia, HbA1c), esame urine
- Esami ormonali: GH, IGF-1, ACTH, cortisolo, PRL, TSH, FT3, FT4,
- radiografia del polso

- 1 volta all'anno: Day-service PAC68

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

DEFICIT CONGENITO ISOLATO DI GH

RC0021



A cura di:
U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti"
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

REGIONE PUGLIA
034

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione: patologia ipofisaria caratterizzata da un'insufficiente produzione di ormone della crescita. La forma congenita è legata ad anomalie dei geni che regolano lo sviluppo della zona ipotalamo-ipofisaria ed è spesso associata a malformazioni dell'ipofisi e di altre strutture encefaliche. Il deficit congenito di GH può essere isolato o multiplo, associato cioè alla carenza di altri ormoni ipofisari. Alla nascita il deficit di GH si manifesta con ipoglicemia e ittero persistente, talvolta possono essere presenti anomalie della linea mediana quali ad esempio labiopalatoschisi; successivamente si manifesta con ritardo di crescita e bassa statura.

- Team età pediatrica: neonatologo, pediatra endocrinologo, neuroradiologo
- Team età adulta: endocrinologo

DIAGNOSI

- Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging): dosaggio sierico di ACTH, cortisolo, glicemia, IGF-1, TSH, FT4
- Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging): RMN ipofisi
- Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari: ---
- Consulenze specialistiche: ---

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA

A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)	**U. O. Capofila (pediatrico)**
Endocrinologia Universitaria	Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"
UU.OO afferenti	UU.OO afferenti Malattie Metaboliche
OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA	
Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" – Taranto	U.O.C di Pediatria ed Oncoematologia pediatrica
Presidio Ospedaliero "G. Tatarella" - Cerignola (FG)	Pediatria, Neonatologia e Fibrosi Cistica

TERAPIA

Terapia ormonale sostitutiva con somatormone ricombinante (rhGH) a somministrazione sottocutanea

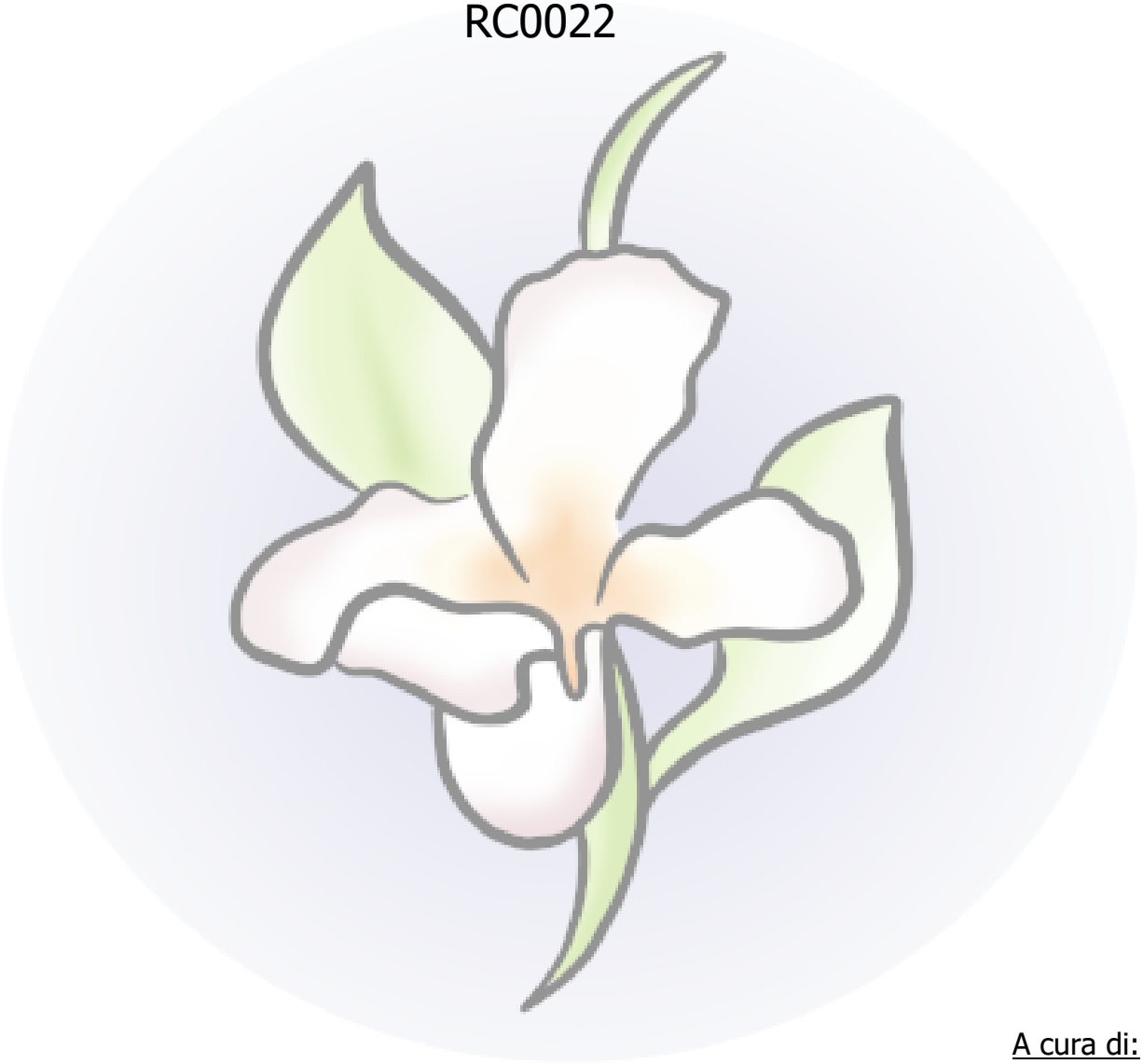
FOLLOW UP

Visita endocrinologica semestrale; controllo annuale della funzionalità tiroidea, della glicemia, dell'emoglobina glicata e di IGF-1; Rx della mano sx per età ossea una volta all'anno.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Ipogonadismo ipogonadotropo congenito

RC0022



A cura di:

Endocrinologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

L'ipogonadismo ipogonadotropo congenito (IHH) è una condizione caratterizzata da un deficit di ormoni gonadotropici (LH e FSH) dovuto a un'insufficiente produzione o azione dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH). Questo deficit ormonale determina un'inadeguata produzione di steroidi sessuali (testosterone nei maschi ed estrogeni nelle femmine), con conseguente sviluppo incompleto o assente dei caratteri sessuali secondari e infertilità.

Segni clinici e classificazione:

- Ritardo o assenza della pubertà
- Micropene e criptorchidismo (maschi)
- Amenorrea primaria (femmine)
- Caratteri sessuali secondari poco sviluppati
- Bassa statura (se associato a deficit di GH)

Team età pediatrica:

- Endocrinologo pediatrico
- Genetista
- Psicologo pediatrico

Team età adulta:

- Endocrinologo
- Andrologo/Ginecologo
- Genetista
- Psicologo

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto) Endocrinologia	U. O. Capofila (pediatrico) Malattie Metaboliche
UU.OO afferenti	UU.OO afferenti Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "G. Tatarella" - Cerignola (FG)	Pediatria, Neonatologia e Fibrosi Cistica
Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata S.G. Moscati" - Taranto	U.O.C di Pediatria ed Oncoematologia pediatrica
Presidio Ospedaliero "Sacro Cuore Di Gesù'" - Gallipoli (Le)	Pediatria

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging):

- Dosaggi ormonali:
    - LH, FSH, Testosterone (nei maschi) o Estradiolo (nelle femmine)

Sarebbe utile eseguire il prelievo il mattino (tra le ore 7:00 e le ore 11:00) ed eventualmente in due prelievi separati per la variabilità ultradiana e circadiana. I valori vanno sempre rapportati ai valori di normalità per età e sesso e per fase del ciclo nel caso dei soggetti femminili. Bassi livelli di ormoni sessuali con livelli di gonadotropine inappropriatamente normali o bassi identificano la presenza di un ipogonadismo centrale. La presenza di ridotti livelli di una sola delle due gonadotropine (LH o FSH) con valori normali o elevati dell'altra possono suggerire un quadro di difetto di produzione e secrezione di una sola gonadotropina e andrà ulteriormente indagata da un punto vista dinamico.

- Prolattina: per escludere iperprolattinemia.
- Imaging cerebrale:
    - RMN ipotalamo-ipofisaria per escludere anomalie strutturali dell'ipofisi.

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging):

- Test di stimolazione con GnRH: La misurazione dei livelli di LH e FSH dopo stimolo con GnRH esogeno alla dose di 100 microgrammi endovena permette di valutare la riserva ipofisaria delle gonadotropine. In generale i livelli di LH presentano un incremento di circa 2-5 volte mentre quelli di FSH di circa 2 volte.
- Ecografia testicolare/ovarica: Per valutare lo sviluppo gonadico.

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari:

- Analisi del cariotipo: Utilizzata per escludere anomalie cromosomiche.
- Sequenziamento genico mirato: Per identificare mutazioni nei geni associati all'IHH (es. KAL1, FGFR1, PROK2, PROKR2).
- Test genetici familiari: Se una mutazione è identificata, test genetici possono essere estesi ai familiari per valutare il rischio.

Consulenze specialistiche:

- Consulenza genetica: Per spiegare il significato delle indagini genetiche, il rischio di trasmissione familiare e pianificare eventuali test genetici per i familiari.
- Consulenza endocrinologica: Per la gestione del deficit ormonale e la gestione della terapia
- Consulenza psicologica: Per fornire un supporto psicologico al paziente e alla famiglia

TERAPIA

Terapia ormonale sostitutiva:

- Testosterone nei maschi: gel o iniezioni intramuscolari.
- Estrogeni e progesterone nelle femmine: compresse, cerotti, gel.
- **Modalità di somministrazione:** A partire dall'età puberale, con aggiustamenti periodici delle dosi.
- **Induzione della fertilità:** Uso di gonadotropine esogene (hCG e FSH) per stimolare la spermatogenesi nei maschi e l'ovulazione nelle femmine.

Altri farmaci

- Vitamina D e calcio

FOLLOW UP

- 2 volte all'anno:

-visite ambulatoriali

- Es. urine standard, Es. urine standard, Routine ematochimica (emocromo, creatinina, azotemia, Na, Cl, K, calcemia, uricemia, fosforemia, albumina, proteine totali, glicemia, sideremia, ferritina, transferrina, bilirubina, GOT, GPT, gamma GT, fosfatasi alcalina, PCR, colesterolo, trigliceridi, elettroforesi proteica, PSA), Es. urine delle 24 ore (proteinuria, creatininuria, clearance creatinina, uricuria, calciuria, sodiuria, potassiuria), FSH, LH, Testosterone totale e libero, SHBG, TSH, FT3, FT4, AbTg, AbTPO.
- Ecografia renale, Ecodoppler arterie renali, Ecografia tiroide, Ecografia testicolare, TAC addome
- esame liquido seminale

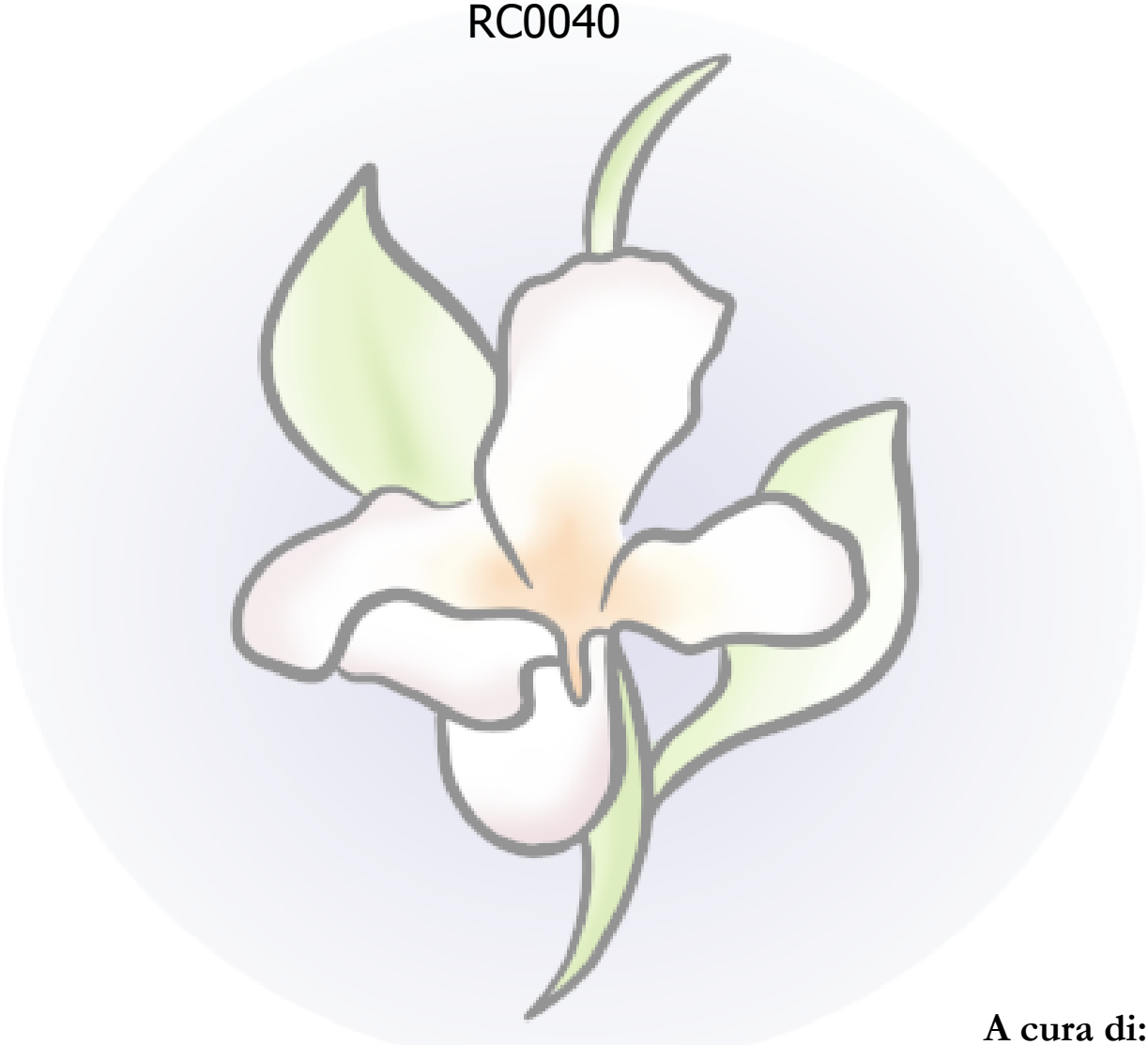
- 1 volta all'anno:

Day-service PAC68

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA

RC0040



A cura di:
U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti"
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La pubertà precoce è definita nel sesso femminile dalla comparsa del bottone mammario prima degli otto anni di età, nel sesso maschile dall'aumento del volume testicolare (>4 ml) prima dei 9 anni di età.
Ha un'incidenza di 1/5000-10000 ed è più frequente nel sesso femminile. La pubertà precoce idiopatica rappresenta circa l'80% dei casi ed è causata da una precoce attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi senza causa apparente.
Il trattamento della pubertà precoce centrale è importante per evitare l'avanzamento della maturazione scheletrica con conseguente bassa statura in età adulta e per evitare il disagio psicologico.

- Team età pediatrica: pediatra endocrinologo
- Team età adulta: non pertinente

DIAGNOSI

• Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging): GnRH test, ecografia pelvica nelle femmine per la determinazione del volume di utero e ovaie, RX polso e mano sinistra per età ossea
• Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging): RMN ipofisi ed encefalo

CENTRI REGIONALI

Centro Capofila (età evolutiva)

-UOC Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti" Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII- Bari

-UO Pediatria IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

Centro Capofila (età adulta)//

Presido Ospedalieri e Unità operative funzionalmente collegate al HUB età pediatrica UOC Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"

- Malattie metaboliche A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII
- UO Pediatria Presidio Ospedaliero "A. Perrino" – Brindisi
- U.O.C di Pediatria ed Oncoematologia pediatrica Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" - Taranto
- Pediatria e neonatologia Presidio Ospedaliero "D. Camberlingo" Francavilla Fontana (BR)
- Presidio Ospedaliero "Sacro Cuore Di Gesù'" - Gallipoli (Le)
- Pediatria-UTIN Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase

Presido Ospedalieri e Unità operative funzionalmente collegate al HUB età pediatrica IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

-Pediatria, Neonatologia e Fibrosi Cistica Presidio Ospedaliero "G. Tatarella" - Cerignola (FG)
- Pediatria e neonatologia Ospedale "Teresa Masselli Mascia" - San Severo (FG)

TERAPIA

Analoghi del GnRH a somministrazione mensile o trimestrale da sospendere ad un'età ossea di 11-12 anni nelle femmine, 12-13 nei maschi o in caso di eccessivo rallentamento della velocità di crescita

FOLLOW UP

Visita endocrinologica semestrale; RX polso e mano sinistra per età ossea una volta all'anno; ecografia pelvica in caso di dubbia efficacia terapeutica.

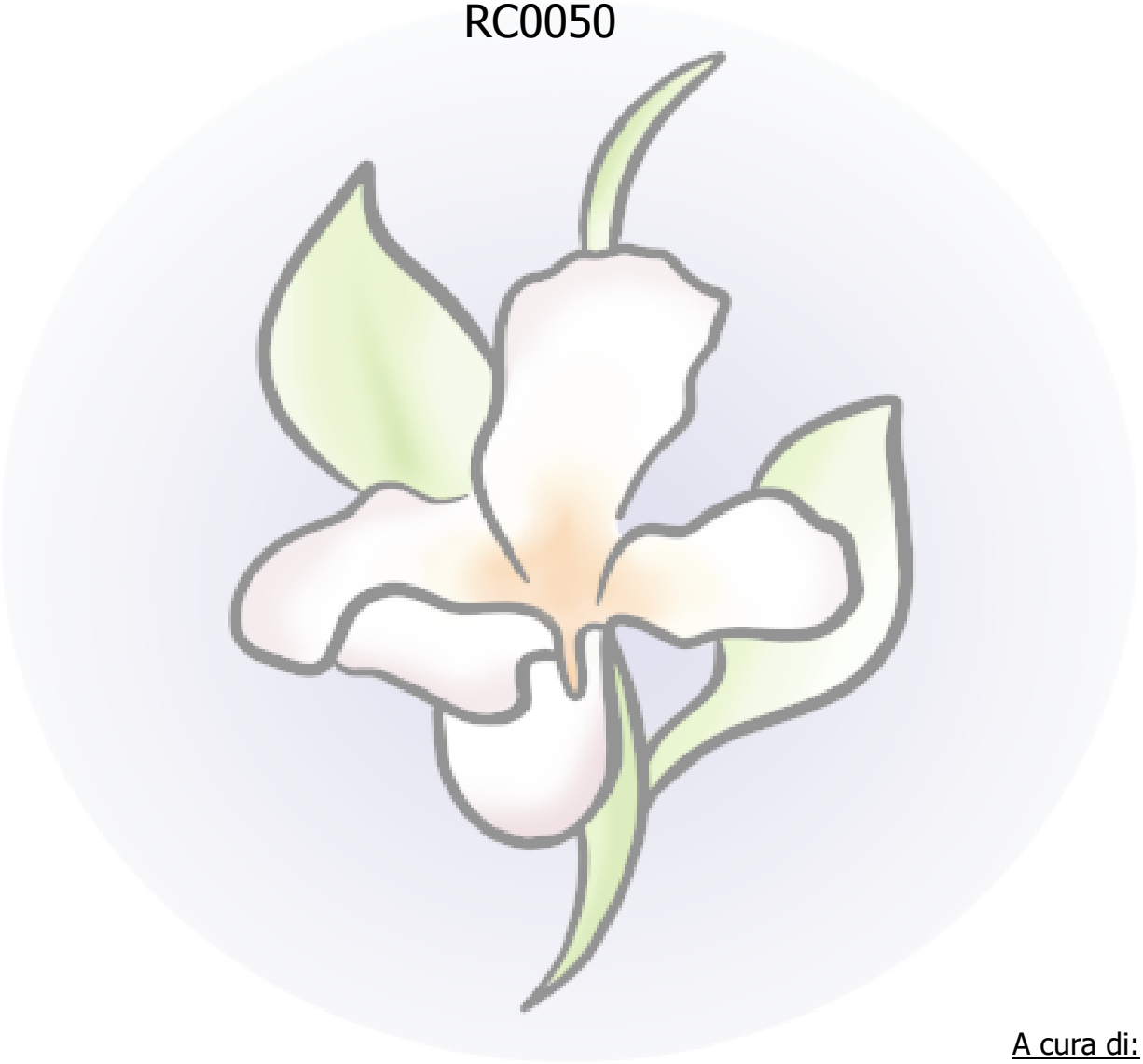
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Leprecaunismo (Sindrome di Donohue)

RC0050



A cura di:

Endocrinologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

Il leprecaunismo, noto anche come Sindrome di Donohue, è una condizione caratterizzata da una grave resistenza. La sindrome è determinate da una mutazione autosomica recessive del recettore dell'insulina (INSR; 19p13.3-p13.2). La malattia è spesso letale nei primi anni di vita.

Segni clinici e classificazione:

- Grave ritardo della crescita prenatale, che si accentua nella vita postnatale
- Facies caratteristica (simile a un leprecauno: naso ampio, bocca grande, labbra carnose)
- Acanthosis nigricans (aree di pelle scura e ispessita)
- Ipertricosi (eccessiva crescita dei peli)
- Lipoatrofia e ipoatrofia muscolare
- Ipoglicemia e iperinsulinemia
- Dismorfismi multipli
- Organomegalia (fegato e milza ingrossati)

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Endocrinologia

U. O. Capofila (pediatrico)
Malattie Metaboliche

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging):

- **Esami del sangue:**
  - Glicemia a digiuno e postprandiale: per valutare l'ipoglicemia.
  - Livelli di insulina: elevati in presenza di iperinsulinemia.
  - Emoglobina glicata (HbA1c): per valutare il controllo glicemico.
  - Esame urine: riscontro di glicosuria
  - Funzionalità epatica e renale.
  - IGF1
- **Imaging:**
  - Ecografia addominale: per valutare l'organomegalia.
  - Radiografia del torace: per valutare eventuali anomalie strutturali.

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging):

- **Test di tolleranza al glucosio orale (OGTT):** Per valutare la risposta glicemica e insulinica.
- **RMN cerebrale:** Per escludere anomalie strutturali cerebrali.

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari:

- **Sequenziamento genico mirato:** Identificazione di mutazioni nel gene INSR.
- **Test genetici familiari:** Per confermare la diagnosi e identificare portatori sani tra i familiari.

Consulenze specialistiche:

- **Consulenza genetica:** Per spiegare le implicazioni genetiche della malattia e il rischio di trasmissione.
- **Consulenza endocrinologica:** Per la gestione delle disfunzioni metaboliche e dell'insulino-resistenza.
- **Consulenza nutrizionale:** Per la gestione dietetica e il supporto nutrizionale.
- **Consulenza cardiologica:** Per monitorare e gestire le complicanze cardiache.
- **Consulenza gastroenterologica:** Per monitorare e gestire l'organomegalia e altre complicanze gastrointestinali.

TERAPIA

Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento e somministrazione, timing:

- **Gestione dell'ipoglicemia:**
  - Alimentazione frequente e somministrazione di carboidrati a rapido assorbimento.
  - Somministrazione di diazossido per ridurre la secrezione di insulina.

Presidi necessari:

- Glucometri/ sensori per il monitoraggio della glicemia.
- Alimenti per la gestione dell'ipoglicemia.

FOLLOW UP

2 volte l'anno:

- visita ambulatoriale (endocrinologo,cardiolgo,gastroenterologo, counselling nutrizionale)
- routine ematochimica comprensiva di insulinemia, glicemia, C-peptide e diario glicemico.
- 1 volta l'anno:
- Day Service endocrinologico

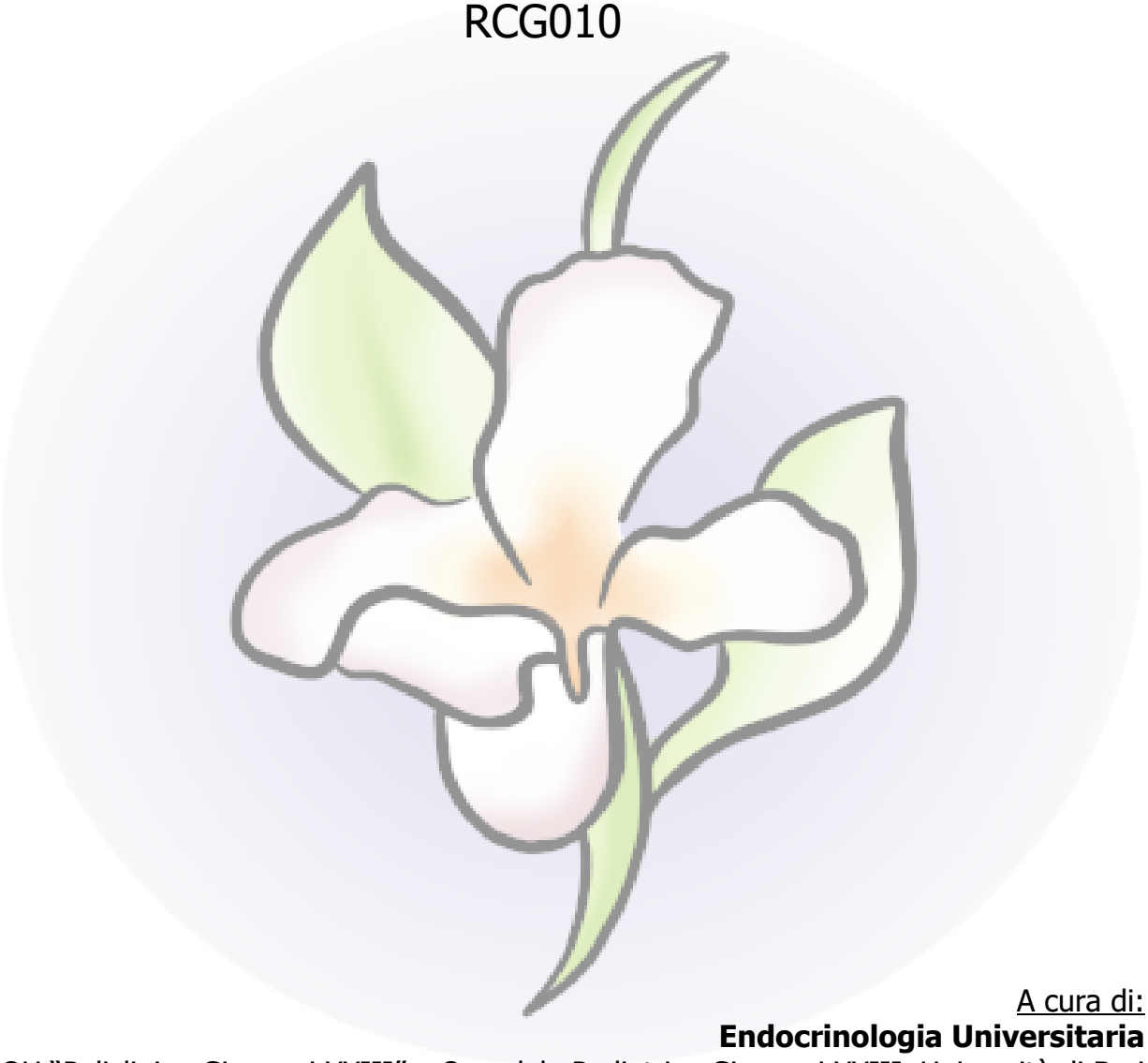
EMERGENZA/URGENZA

Crisi ipoglicemica: somministrazione di glucosio per via endovenosa, gestione nutrizionale a lungo termine, diazossido

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Iperaldosteronismo primitivo

RCG010



A cura di:

Endocrinologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

L'iperaldosteronismo primitivo (IAP) è una condizione caratterizzata da una produzione eccessiva di aldosterone da parte delle ghiandole surrenali, indipendentemente dai meccanismi di regolazione. Questo eccesso di aldosterone provoca ritenzione di sodio, aumento del volume ematico e ipertensione, accompagnata da un aumento dell'escrezione di potassio e di conseguenza di alcalosi metabolica.
I più comuni sottotipi di iperaldosteronismo primario sono:
• Adenoma aldosterone secernente (APA) – 30%
• Iperplasia surrenalica bilaterale idiopatica (IHA) – 60%
Le forme meno comuni invece sono:
• Iperaldosteronismo familiare (FH) dal tipo 1 al tipo 4 (vedi dopo)
• Iperplasia surrenalica unilaterale – 2%
• Carcinoma corticosurrenalico secernente aldosterone < 1%
• Tumori con secrezione ectopica di aldosterone – 1%
In genere gli APAs sono associati ad una maggiore secrezione plasmatica di aldosterone (> 25 ng/dL) e quindi ad un più severo stato di ipertensione e ipokaliemia (<3.2 mEq/L). Questi pazienti sono in genere più giovani rispetto a quelli con IHA.
IHA in genere si associa a manifestazioni cliniche più lievi, con minore secrezione di aldosterone e ipokaliemia. La causa dell'iperaldosteronismo primario dovuto all'iperplasia surrenalica bilaterale non è ancora stata determinata.

Segni clinici e classificazione:

- Ipertensione arteriosa resistente al trattamento
- Ipokaliemia (livelli di potassio nel sangue bassi)
- Alcalosi metabolica
- Debolezza muscolare
- Affaticamento
- Nei casi gravi, paralisi periodica

Team età pediatrica:

- Endocrinologo pediatrico
- Nefrologo pediatrico
- Cardiologo pediatrico

Team età adulta:

- Endocrinologo
- Nefrologo
- Cardiologo

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

U. O. Capofila (adulto)
Endocrinologia

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Endocrinologia

UU.OO afferenti
Nefrologia Universitaria

U. O. Capofila (pediatrico)
Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"

UU.OO afferenti
Malattie Metaboliche

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" - Taranto	Endocrinologia

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging):

- **Esami ematici:**
  - Elettroliti
  - Livelli di aldosterone plasmatico
  - Attività reninica plasmatica (ARP)
  - Rapporto aldosterone/renina (ARR)
- **Esami urinari:**
  - Aldosterone urinario nelle 24 ore
  - Elettroliti urinari
- **Imaging:**
  - Ecografia addominale: per valutare le ghiandole surrenali.
  - TAC (Tomografia Assiale Computerizzata) dell'addome: per identificare adenomi surrenalici o iperplasia.

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging):

- **Test di conferma:**

-Test di infusione di soluzione salina
-Test al captopril
- Test di carico salino (sodio)
- Test con fludrocortisone

- **Scintigrafia surrenalica con iodocolesterolo:** Per valutare l'attività delle ghiandole surrenali.

Per distinguere tra malattia surrenalica unilaterale e bilaterale si esegue:

- **Cateterismo delle vene surrenaliche**

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari:

- **Sequenziamento genico mirato:** In caso di sospetto iperaldosteronismo familiare tipo I, II o III, esami genetici per identificare mutazioni specifiche (es. mutazione del gene CYP11B1 per il tipo I).

Consulenze specialistiche:

- **Consulenza endocrinologica**
- **Consulenza nefrologica e urologic**
- **Consulenza cardiologica**
- **Consulenza genetica:** Se necessario

TERAPIA

Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento e somministrazione, timing:

- **Farmaci antagonisti dell'aldosterone:**
  - Spironolattone: blocca l'azione dell'aldosterone.

    - Eplerenone: un altro antagonista dell'aldosterone, con meno effetti collaterali rispetto allo spironolattone.
- **Bloccanti dei canali del sodio:**
    - Amiloride: per ridurre la perdita di potassio.
- **Interventi chirurgici:**
    - Adrenalectomia laparoscopica unilaterale: per rimuovere un adenoma surrenalico o una ghiandola surrenalica iperplastica. Indicata nei casi di iperaldosteronismo unilaterale.

Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura):

- Antipertensivi:
    - ACE inibitori o ARB (antagonisti del recettore dell'angiotensina): per il controllo della pressione arteriosa.
    - Diuretici tiazidici: per la gestione dell'ipertensione.
- Supplementi di potassio: Per correggere l'ipokaliemia.

FOLLOW UP

Accertamenti (laboratorio e imaging): tipologia e cadenza:

2 volte l'anno:

- visita ambulatoriale(endocrinologo,cardiolgo,nefrologo)
- Routine ematochimica (elettroliti), esame urine, Cortisolo sierico, ACTH PRA (aldosterone/renina), adrenalina, noradrenalina, dosaggi urinari dei composti 18-oxo e 18-OH del cortisolo; test di infusione salina, test al captopril, test di soppressione al desametasone (test dinamici ove indicato)
- TAC surreni, rX torace, scintigrafia surrenalica, ecografia surreni, ecocardiogramma, angio-RM encefalo, ecodoppler tronchi sovra-aortici (esami strumentali di II livello ove indicato)

1 volta all'anno:

- day-service PCA 68

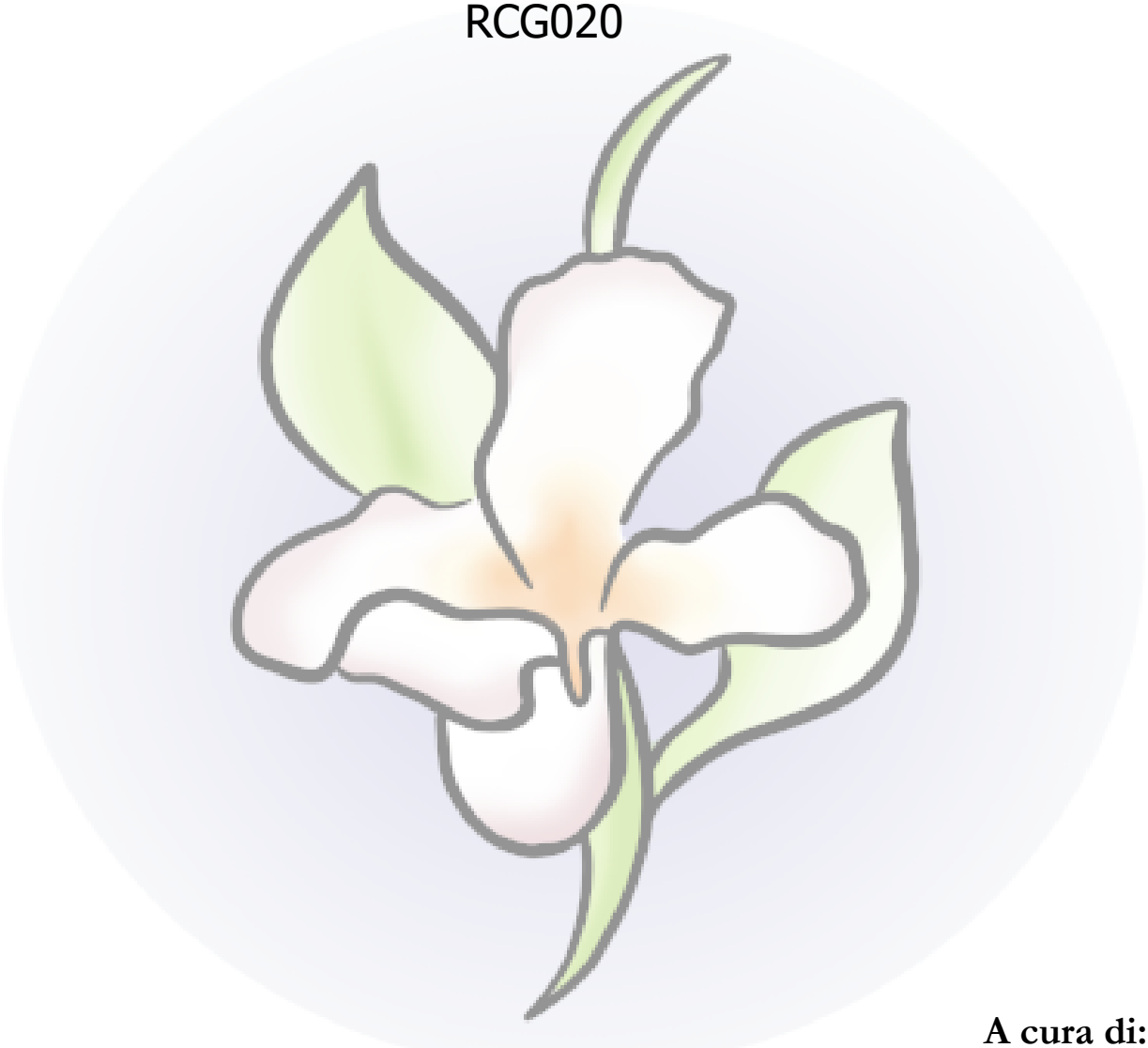
EMERGENZA/URGENZA

- Gestione crisi ipertensiva
- Gestione crisi ipokaliemica: infusione ev di potassio.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME ADRENO-GENITALE

RCG020



A cura di:
U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti"
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La sindrome adreno-genitale o iperplasia surrenalica congenita è una patologia a trasmissione autosomica recessiva causata da alterazioni a carico di enzimi coinvolti nella produzione del cortisolo; il difetto enzimatico più frequente interessa l'enzima 21-idrossilasi e determina oltre il 90-95% dei casi.
I bassi valori di cortisolo prodotti non sono in grado di esercitare il feed-back negativo sull'ipotalamo e sull'ipofisi; CRH e ACTH, a loro volta, determinano iperstimolazione della corteccia surrenalica, la quale diventa iperplasica. I precursori accumulati, pertanto, non potendo proseguire lungo la via che dovrebbe portarli verso la sintesi del cortisolo, vengono deviati verso altre vie biosintetiche che conducono all'iperproduzione di steroidi androgeni, che nei feti femmina determinano virilizzazione dei genitali esterni.
Si distinguono due forme:
• Forma classica: ad esordio in epoca neonatale, può essere ulteriormente distinta in una *forma con perdita di sali* più in cui vi è un contemporaneo difetto di produzione del cortisolo e dell'aldosterone e si manifesta con disidratazione iponatriemica e, nei casi non trattati anche shock ipovolemico, e con virilizzazione dei genitali esterni nelle femmine. La *forma virilizzante semplice* è caratterizzata da insufficiente produzione di cortisolo e sufficiente produzione di aldosterone; nelle femmine la diagnosi si pone già alla nascita per il riscontro di ambiguità dei genitali mentre nei maschi la diagnosi può essere più tardiva e generalmente a causa della precoce comparsa del pubarca.
• Forma non classica o late-onset: caratterizzata da sufficiente produzione di cortisolo e aldosterone; questo compenso funzionale però, può essere raggiunto solo con una iperstimolazione del surrene e quindi a spese di un'aumentata sintesi di precursori degli androgeni. La sintomatologia del deficit non classico di 21-OH varia a seconda del sesso. Le manifestazioni cliniche sono più evidenti nel sesso femminile con irsutismo, irregolarità mestruali, acne e anovularietà cronica; i maschi sono spesso asintomatici, possono occasionalmente presentare pubertà precoce o lo sviluppo di tessuto surrenalico testicolare (adrenal rest) con oligospermia.

• Team età pediatrica: neonatologo, pediatra endocrinologo, urologo
• Team età adulta: endocrinologo

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

U. O. Capofila (adulto) Endocrinologia	U. O. Capofila (pediatrico) Pediatria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "G. Tatarella" - Cerignola (FG)	Pediatria, Neonatologia e Fibrosi Cistica

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto) Endocrinologia Universitaria	U. O. Capofila (pediatrico) Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale
UU.OO afferenti	UU.OO afferenti Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti" Malattie Metaboliche

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" – Brindisi U.O.S.D. endocrinologia, malattie metaboliche, dietetica e nutrizione clinica	Pediatria
Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" – Taranto	U.O.C di Pediatria ed Oncoematologia pediatrica
Presidio Ospedaliero "Sacro Cuore Di Gesù" - Gallipoli (Le)	Pediatria

DIAGNOSI

• Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging): dosaggio sierico di ACTH, cortisolo, 17-idrossiprogesterone, deiadroepiandrostenedione solfato, testosterone, elettroliti
• Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging): ACTH test
• Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari: analisi gene CYP21 da estendere anche al nucleo familiare e counseling genetico per il rischio di ricorrenza familiare della patologia

TERAPIA

Terapia ormonale sostitutiva con formulazioni a base di idrocortisone standard (da somministrare tre volte al giorno) o a rilascio prolungato a partire dai 12 anni di età (da somministrare una o due volte al giorno); per correggere il deficit di aldosterone nelle forme con perdita di sali è necessario somministrare formulazioni a base di fludrocortisone; talora, nel corso dei primi mesi di vita può essere necessaria la supplementazione con cloruro di sodio per via orale.
Le ambiguità dei genitali nei soggetti di sesso femminile possono necessitare di correzione chirurgica con timing e modalità da stabilirsi in base al grado di virilizzazione.

FOLLOW UP

• Visita endocrinologia semestrale e dosaggio sierico di ACTH, cortisolo, 17-idrossiprogesterone, deiadroepiandrostenedione solfato, testosterone, elettroliti con cadenza variabile in base all'età (mensile nel corso del primo semestre di vita, trimestrale fino al primo anno di vita, semestrale successivamente).
• Radiografia di polso e mano sinistra per età ossea una volta all'anno; ecografia testicolare nei maschi.

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Al fine di prevenire le crisi surrenaliche il paziente dispone di indicazioni sulla gestione della terapia a domicilio in caso di febbre e/o vomito e sulle condizioni che necessitano intervento ospedaliero.

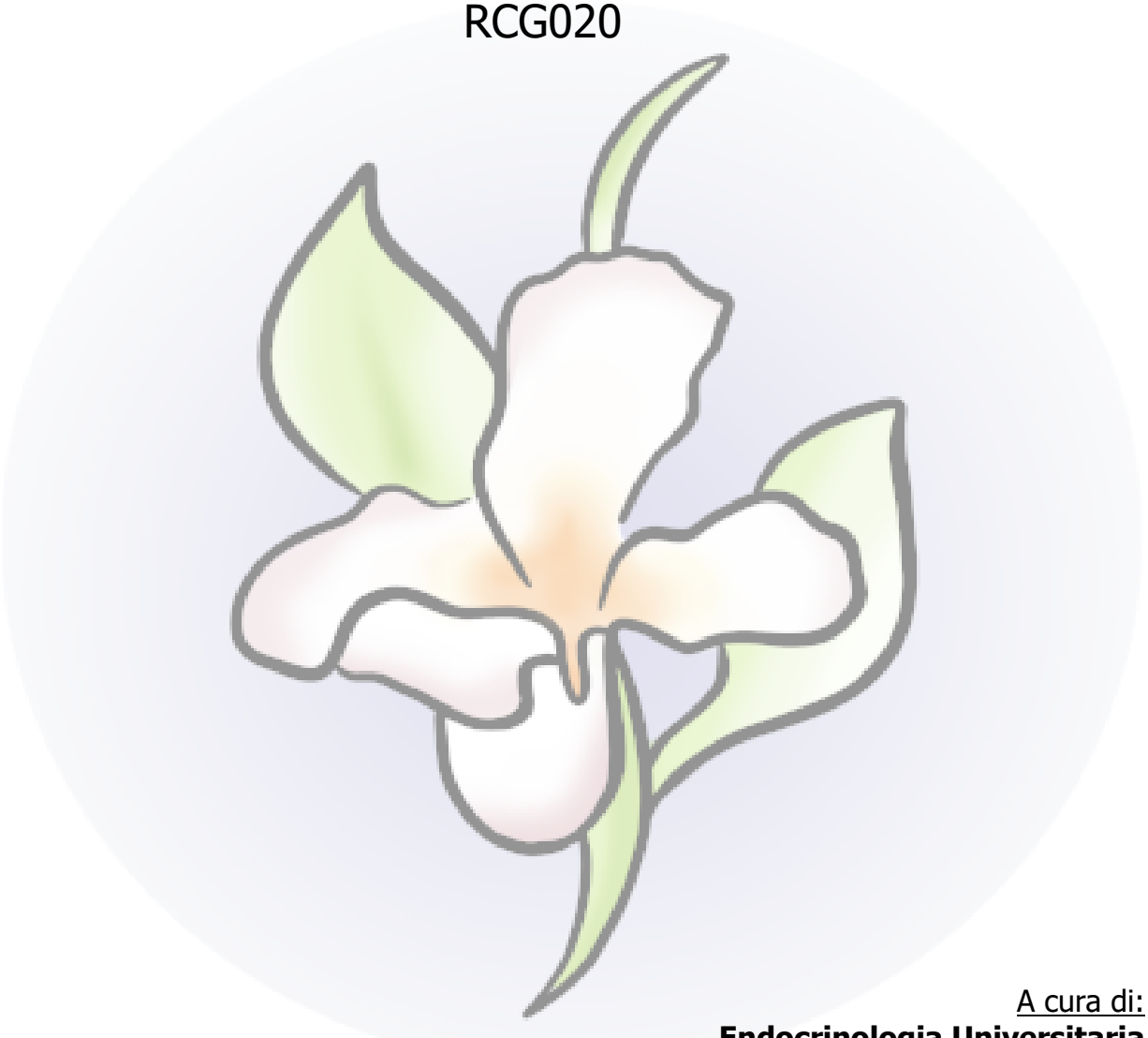
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Sindromi adrenogenitali congenite

RCG020



A cura di:
Endocrinologia Universitaria
AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

Le sindromi adrenogenitali congenite, note anche come iperplasia surrenalica congenita, sono un insieme di disturbi congeniti geneticamente determinati che correlano l'aumentata dimensione dei surreni con un difetto della steroidogenesi. In più del 95% dei casi la mutazione coinvolge il gene della 21-alfa-idrossilasi. Sono note ad oggi circa 100 mutazioni di questo gene: in base al tipo di mutazione si osserva una attività enzimatica variabile con una diversa sintesi di cortisolo, aldosterone e androgeni surrenalici. Si distinguono pertanto:

- una forma classica, più grave a causa della severa riduzione della sintesi di cortisolo e conseguente eccesso di androgeni sotto stimolo a feedback dell'ACTH, a sua volta suddivisa in forma con perdita di sali (risulta deficitaria anche la sintesi di aldosterone), e forma virilizzante semplice (la sintesi di aldosterone è adeguata).
- una forma non classica in cui la sintesi di cortisolo è lievemente ridotta ma vi è comunque un eccesso di androgeni surrenalici sotto stimolo dell'ACTH.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

U. O. Capofila (adulto) Endocrinologia	U. O. Capofila (pediatrico) Pediatria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "G. Tatarella" - Cerignola (FG)	Pediatria, Neonatologia e Fibrosi Cistica

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto) Endocrinologia Universitaria	U. O. Capofila (pediatrico) Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale
UU.OO afferenti	UU.OO afferenti Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti" Malattie Metaboliche

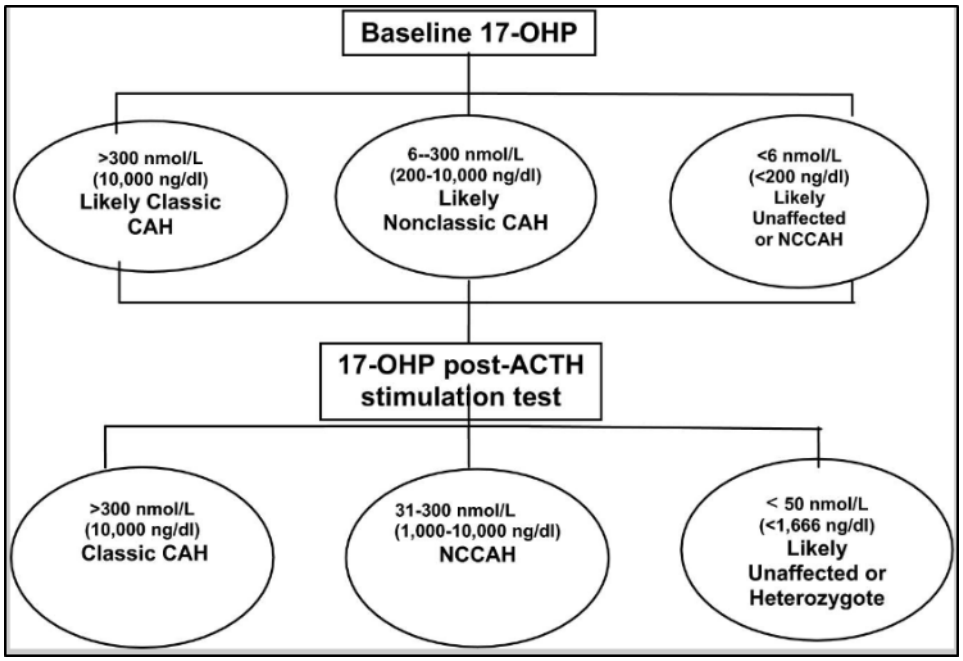
OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" – Brindisi U.O.S.D. endocrinologia, malattie metaboliche, dietetica e nutrizione clinica	Pediatria
Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" – Taranto	U.O.C di Pediatria ed Oncoematologia pediatrica
Presidio Ospedaliero "Sacro Cuore Di Gesù" - Gallipoli (Le)	Pediatria

DIAGNOSI

Nelle forme classiche, la diagnosi avviene in epoca neonatale a causa della crisi surrenalica causata dal deficit di cortisolo con conseguente squilibrio idroelettrolitico tipico delle insufficienze surrenaliche con iponatremia e iperkaliemia.
Le forme non classiche o late onset spesso vengono diagnosticate in epoca puberale presentandosi come causa di pubertà precoce nel maschio e di iperandrogenismo clinico e biochimico nella femmina.
La diagnosi si basa sul dosaggio basale di 17-OHP da misurare entro le ore 9 di mattina. Se 17OHP > 10 ng/ml, si pone diagnosi di sindrome adrenogenitale classica; se < 2 ng/ml, si esclude la sindrome adrenogenitale; se compreso tra 2 e 10 ng/ml, si esegue un test di secondo livello. Oltre al dosaggio di 17-OHP si suggerisce di dosare anche ACTH, cortisolo, DHEAS, androstenedione, testosterone totale, progesterone. La TC addome evidenzierà una iperplasia surrenalica bilaterale.
In caso di valori dubbi di 17-OHP, si esegue il test al Synachten (ACTH 250 mcg) con dosaggio di 17-OHP ai tempi 0', 30' e 60' dalla somministrazione di ACTH. Se 17-OHP > 10, si pone diagnosi di sindrome adrenogenitale classica, se compreso tra 1 e 10 ng/ml, si pone diagnosi di sindrome adrenogenitale non classica; se <1 ng/ml, si esclude diagnosi di sindrome adrenogenitale.
Il paziente deve essere sottoposto poi a indagine genetica per cercare mutazioni del gene CYP21A2 o degli altri geni coinvolti nella steroidogenesi. La patologia si trasmette in modalità autosomica recessiva. L'indagine genetica va estesa a tutti i parenti di primo grado per ricercare eventuali carrier della mutazione.

FLOW-CHART riassuntiva



TERAPIA

Le forme classiche necessitano di una terapia sostitutiva, per sostituire l'inefficace sintesi di cortisolo. Le molecole oggi maggiormente utilizzate sono quelle di idrocortisone a rilascio modificato che mimano meglio la cortisolemia del soggetto normale: tra queste, la più recente e nuovo standard di cura in Italia è l'Efmody/Chronocort che si assume in 2 momenti della giornata, di cui 2/3 o ¾ del dosaggio vanno assunti la sera prima di coricarsi e la restante parte al risveglio. Nei pazienti con forma classica con perdita di sali è necessario somministrare anche fludrocortisone a causa del deficit di aldosterone. Nelle forme non classiche , i maschi non necessitano di trattamento a meno che non presentino tessuto surrenalico ectopico a livello testicolare: in quel caso è indicato l'uso di desametasone per ridurre lo stimolo indotto dall'ACTH. Nelle donne il trattamento si basa su estroprogestinici o antiandrogeni nel caso di irregolarità mestruali e lieve iperandrogenismo, mentre nei casi più gravi caratterizzati da iperandrogenismo severo, infertilità e aborti ripetuti sarà necessario avviare basse dosi di terapia steroidea per sopprimere l'eccessiva sintesi surrenalica di androgeni causata dall'elevato valore di ACTH.

FOLLOW UP

2 volte l'anno:
visita ambulatoriale portando in visione routine ematochimica e dosaggio dei seguenti ormoni: 11-deossicortisolo, 17-OHprogesterone, corticosterone, deossicorticosterone, PRA, aldosterone, 18-idrossicorticosterone 18-idrossiDOC, 17-KS urinari, tetra-idro-metaboliti urinari; FSH, LH, ACTH, DHEA, DHEAS, 17-beta-estradiolo, progesterone, testosterone totale e libero, Delta-4-androstenedione.
1 volta l'anno:
Day Service endocrinologico

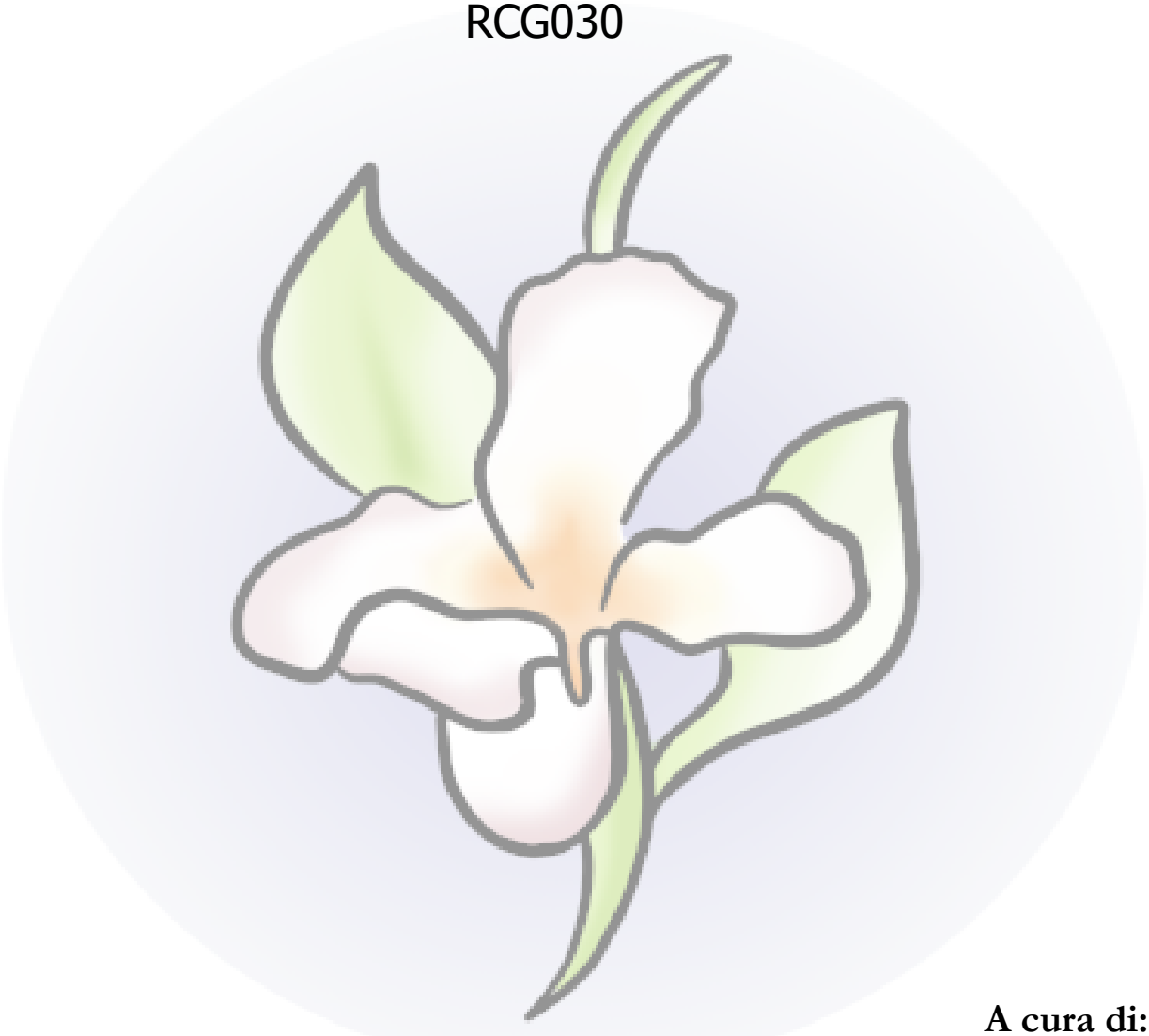
Gestione delle urgenze/emergenze

In condizioni di stress psico-fisico i pazienti con sindrome adrenogenitale classica necessitano di un aumento della dose steroidea. Per stress minori come febbre, infezioni lievi e traumi minori è utile raddoppiare la dose di steroide usualmente utilizzata. Nel caso di stress maggiori come interventi chirurgici o traumi maggiori è necessaria la somministrazione endovenosa di idrocortisone.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI

RCG030



A cura di:
U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti"
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Poliendocrinopatie autoimmunitarie di tipo 1 (APS-1), nota anche con il nome di sindrome di Witahcker, si caratterizza per l'associazione di ipoparatiroidismo, candidosi mucocutanea cronica e morbo di Addison. L'esordio avviene generalmente già durante l'infanzia.

- **Poliendocrinopatie autoimmunitarie di tipo 2 (APS-2)** nota anche con il nome di sindrome di Schmidt, si caratterizza per la presenza del morbo di Addison in associazione a tiroidite autoimmune e/o al diabete mellito di tipo 1. A differenza delle APS-1, questa forma tende a manifestarsi in età adulta.
- **Poliendocrinopatie autoimmunitarie di tipo 3 (APS-3)** Anche in questo caso è presente una tiroidite autoimmune in associazione ad altre patologie autoimmuni legate a specifici organi, mentre risulta assente il morbo di Addison. Così come l'APS-2, anche l'APS-3 tende a manifestarsi in età adulta e colpisce maggiormente il sesso femminile.

I sintomi varano in base agli organi colpiti, alle manifestazioni cliniche tipiche della tiroidite autoimmune, infatti, possono associarsi i segni e i sintomi del diabete mellito, dell'anemia perniciosa, dell'alopecia, della vitiligine e della sindrome di Sjogren.

- **Poliendocrinopatie autoimmunitarie di tipo 4 (APS-4):** ogni associazione di malattie autoimmuni non compresa tra le altre.

- Team età pediatrica: pediatra endocrinologo, dermatologo, immunologo, gastroenterologo
- Team età adulta: endocrinologo, dermatologo, reumatologo, gastroenterologo

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

U. O. Capofila (adulto)	U. O. Capofila (pediatrico)
Endocrinologia	Pediatria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "G. Tatarella" Cerignola (FG)	Pediatria, Neonatologia e - Fibrosi Cistica

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)	U. O. Capofila (pediatrico)
Endocrinologia	Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"
UU.OO afferenti	UU.OO afferenti Malattie Metaboliche

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi U.O.S.D. endocrinologia, malattie metaboliche, dietetica e nutrizione clinica	Pediatria

DIAGNOSI

La diagnosi delle poliendocrinopatie autoimmuni corrisponde alla diagnosi delle singole manifestazioni che le caratterizzano e comprende la valutazione dell'assetto ormonale e della funzionalità d'organo nonché la determinazione di autoanticorpi organo-specifici e di autoanticorpi più generici quali gli anticorpi anti-interferone.
• Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging): funzionalità tiroidea, funzionalità
surrenalica, glicemia, insulina, HbA1c, peptide C
• Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging): autoimmunità organo-specifica, ecografia tiroidea, gastroscopia.

• Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari: analisi del gene AIRE
• Consulenze specialistiche: da stabilirsi in relazione al quadro clinico

TERAPIA

La terapia deve essere personalizzata in base alle manifestazioni cliniche.
La terapia ormonale sostitutiva è utilizzata per trattare i disturbi endocrini.
La somministrazione di antifungini per via orale è efficace per il trattamento della candidiasi anche se alcuni pazienti sono resistenti a questi farmaci.

FOLLOW UP

• Visita endocrinologica semestrale, routine ematochimica completa e dosaggio autoanticorpi annualmente
• Consulenze specialistiche: da stabilirsi in relazione al quadro clinico

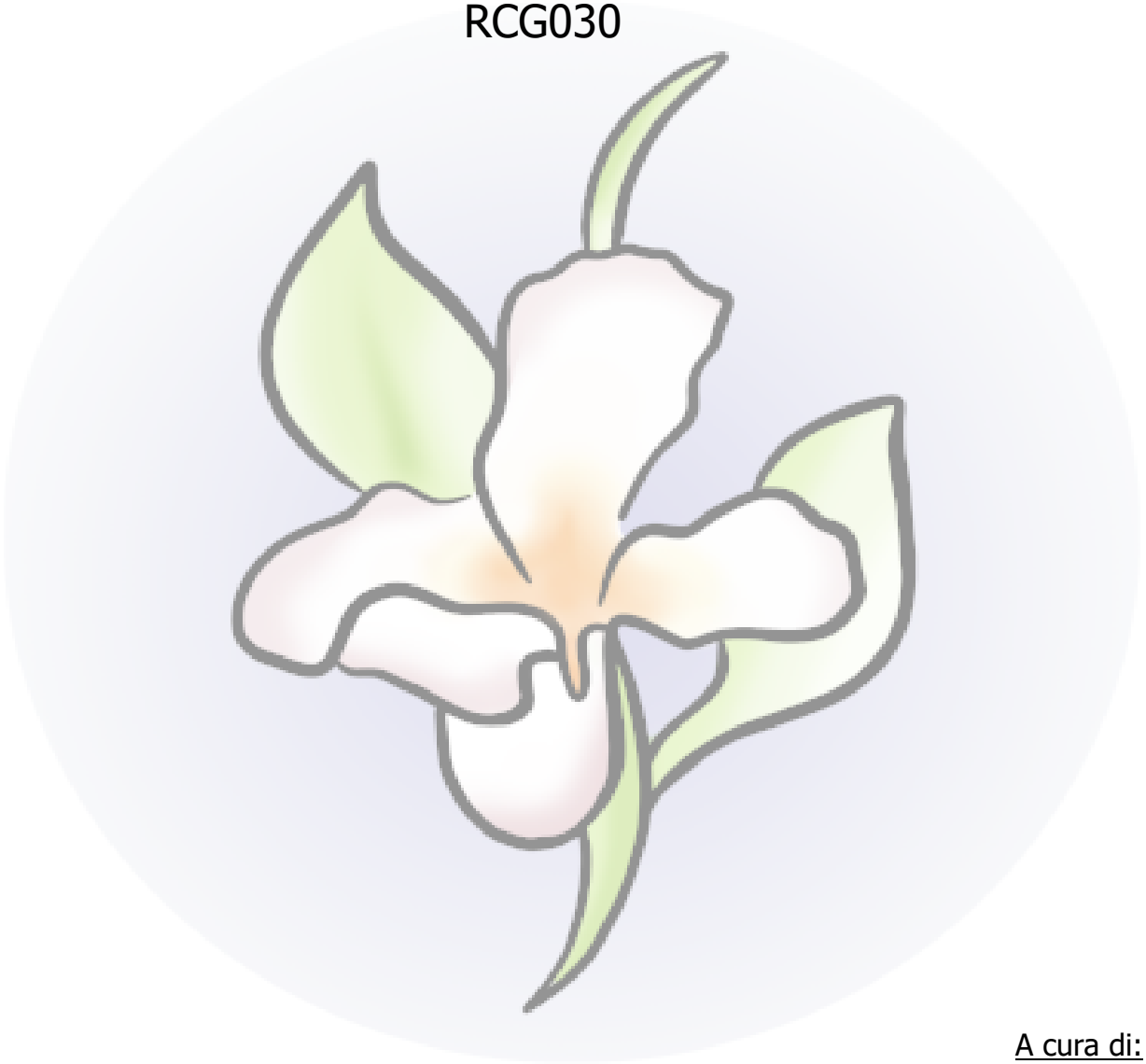
GESTIONE URGENZE EMERGENZE

In presenza di insufficienza surrenalica il paziente dispone di indicazioni sulla gestione della terapia a domicilio in caso di febbre e/o vomito e sulle condizioni che necessitano intervento ospedaliero.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Poliendocrinopatie autoimmuni multiple

RCG030



A cura di:

Endocrinologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

SEGNI CLINICI E PRESENTAZIONE

Le sindromi polighiandolari autoimmuni (SPA) sono malattie autoimmuni organo-specifiche che interessano alcune ghiandole endocrine ma che possono interessare anche altri organi non appartenenti al sistema endocrino.
La sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 1 di solito esordisce durante l'infanzia. È causata da mutazioni nel gene AIRE ed è ereditata con un modello autosomico recessivo. è definita dalla presenza di ≥ 2 dei seguenti: candidosi mucocutanea cronica; ipoparatiroidismo autoimmune; insufficienza surrenalica (morbo di Addison).
Il sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 2, anche conosciuta come sindrome di Schmidt, di solito compare negli adulti; il picco di incidenza è a 30 anni. Si verifica 3 volte più spesso nelle donne. È associato ad alcuni genotipi dell'antigene leucocitario umano e presenta un'ereditarietà poligenica. Si manifesta tipicamente con: insufficienza surrenalica (morbo di addison); ipotiroidismo o ipertiroidismo autoimmuni; diabete mellito di tipo 1.
Il tipo 3 è meno definito rispetto alle prime due e include pazienti con almeno due malattie autoimmuni endocrine, esclusa l'insufficienza surrenalica. Include principalmente la combinazione di tiroidite autoimmune (come la tiroidite di Hashimoto o il morbo di Graves) con altre malattie autoimmuni endocrine e non. È molto più frequente rispetto alle prime 2 tipologie.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

U. O. Capofila (adulto)	U. O. Capofila (pediatrico)
Endocrinologia	Pediatria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "G. Tatarella" Cerignola (FG)	Pediatria, Neonatologia e - Fibrosi Cistica

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)	U. O. Capofila (pediatrico)
Endocrinologia	Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"
UU.OO afferenti	UU.OO afferenti Malattie Metaboliche

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi U.O.S.D. endocrinologia, malattie metaboliche, dietetica e nutrizione clinica	Pediatria

DIAGNOSI

La diagnosi delle SPA si basa su criteri clinici, la storia familiare, e test di laboratorio per identificare gli anticorpi specifici contro le varie ghiandole endocrine. Vanno ricercati sintomi e segni clinici specifici delle varie disfunzioni endocrine, come stanchezza, perdita di peso, iperpigmentazione della pelle, ipoglicemia. Sulla base del sospetto clinico bisogna poi dosare i relativi ormoni potenzialmente coinvolti e ricercare anticorpi specifici contro le ghiandole colpite.
In alcuni casi può essere utile eseguire un test di stimolo, come l'ACTH test nel caso dell'insufficienza surrenalica.
L'indagine genetica può essere utile per confermare il sospetto di PGA 1 nel caso di mutazione del gene AIRE. Nel caso delle alter forme di PGA è utile valutare l'aplotipo HLA per stabilire l'eventuale suscettibilità a malattie autoimmune multiple.

TERAPIA

La terapia si basa sul trattamento dei singoli disturbi e di solito è di tipo ormonale sostitutivo. Il trattamento di carenze multiple può essere più complesso del trattamento di un deficit endocrino isolato. Per esempio, il trattamento dell'ipotiroidismo con ormone tiroideo sostitutivo può aggravare una crisi surrenalica in pazienti con insufficienza surrenalica non diagnosticata.

FOLLOW UP

2 volte l'anno:
visita ambulatoriale portando in visione routine ematochimica, esame urine e dosaggio di Glicemia, Insulina, c-peptide, anticorpi anti-recettore insulinico, anticorpi-anti-GAD, anticorpi-anti-IA2, Anticorpi-anti-21-idrossilasi, Anticorpi-anti-ovaio, anti-ipofisi, Anticorpi-anti-Tg, Anticorpi-anti-TPO, Anticorpi-anti-recettore del TSH, anti-mucosa gastrica, anti fattore intrinseco, ACTH, LH, FSH, PRL, GH, IGF-1, PTH, calcemia, fosforemia, cortisolemia, 17-β-estradiolo, testosterone libero, testosterone totale, TSH, fT4, fT3, renina, aldosterone, elettroliti, cortisolo sierico e urinario.
Ecografia surrene, ecografia tiroide, ecografia addomino- pelvica.

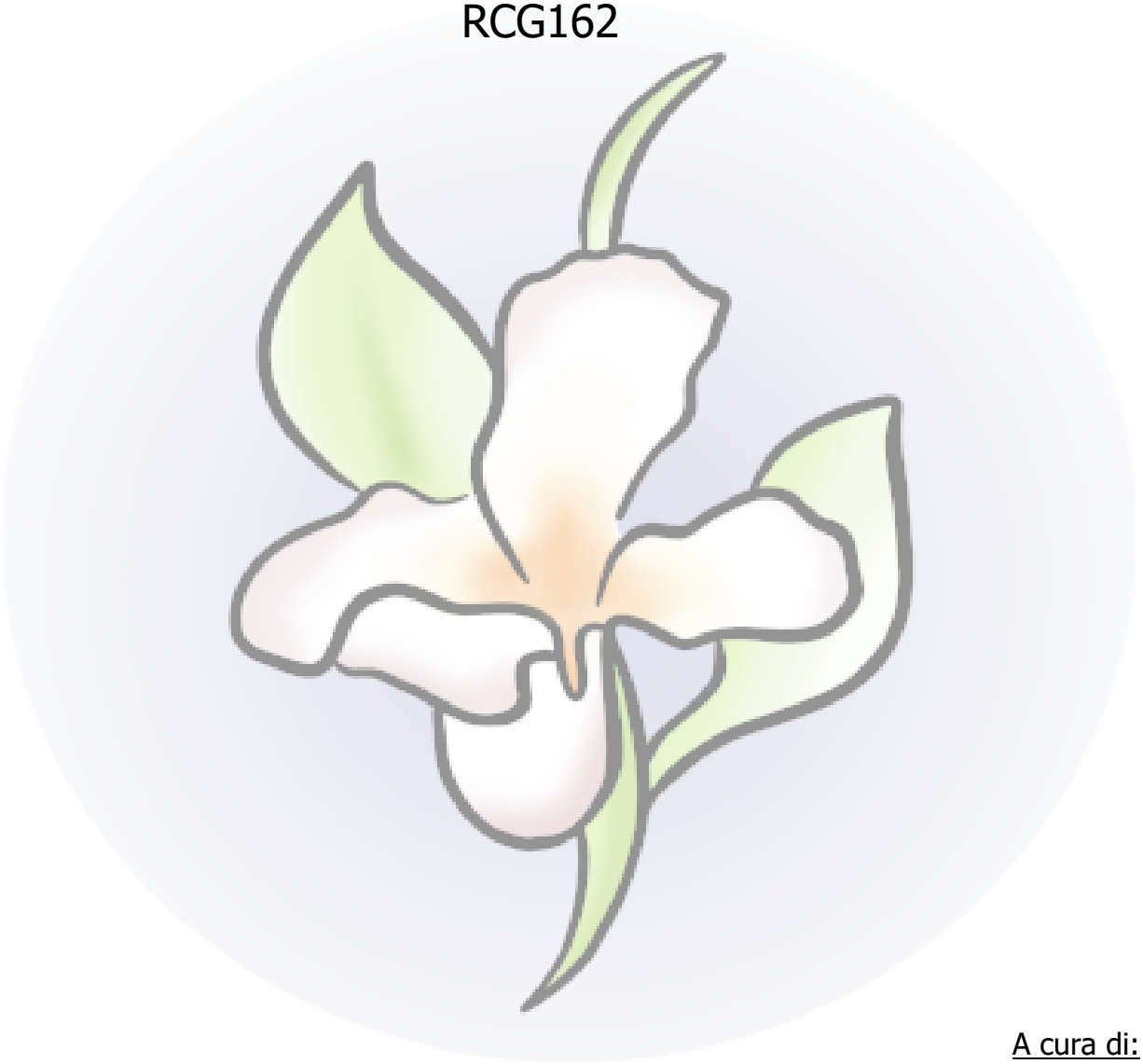
1 volta l'anno:
Day Service endocrinologico
Gestione di urgenze/emergenze: i pazienti con morbo di Addison necessitano un aumento del dosaggio di steroide utilizzato in condizioni di stress psico-fisico. Per stress minori come febbre, infezioni lievi e traumi minori è utile raddoppiare la dose di steroide

usualmente utilizzata. Nel caso di stress maggiori come interventi chirurgici o traumi maggiori è necessaria la somministrazione endovenosa di idrocortisone.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROMI DA NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE

RCG162



A cura di:

Endocrinologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

La sindrome da neoplasie endocrine multiple (MEN) è una condizione ereditaria rara caratterizzata dalla presenza di tumori in più ghiandole endocrine. Esistono diverse tipologie di MEN, principalmente MEN1, MEN2A, MEN2B, e MEN4. Ogni tipo ha caratteristiche specifiche riguardanti le ghiandole colpite e il tipo di tumori che si sviluppano.

La neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (MEN1) è una rara malattia ereditaria caratterizzata classicamente da una predisposizione ai tumori delle ghiandole paratiroidi, dell'ipofisi anteriore e delle cellule delle isole pancreatiche. La MEN1 include anche una predisposizione ai gastrinomi nel duodeno, tumori neuroendocrini broncopolmonari e timici, carcinoidi gastrici, adenomi surrenalici (occasionalmente carcinomi), angiofibromi, lipomi e altri tumori. É causata da mutazioni del gene MEN 1 (menina) a trasmissione autosomico dominante.

La neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (MEN2) è sottoclassificata in due sindromi distinte: tipo 2A (MEN2A) e 2B (MEN2B).
La MEN2A è caratterizzata da carcinoma midollare della tiroide (MTC), feocromocitoma e iperplasia paratiroidea primaria. La MEN2B è caratterizzata da MTC e feocromocitoma ma non iperparatiroidismo. È associata a caratteristiche cliniche aggiuntive (ad esempio, neuromi mucosi e habitus marfanoide) non osservate nella MEN2A.
Tutti i pazienti con MEN2 devono essere sottoposti a indagine del gene RET perché, in base al tipo di mutazione si modifica l'aggressività delle mutazioni e l'età della diagnosi.

La MEN 4 si caratterizza per la presenza di tumori delle paratiroidi (di solito adenoma) e tumodi dell'ipofisi. È causata dalla mutazione del gene CDKK1B.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

U. O. Capofila (adulto)
Endocrinologia

U. O. Capofila (pediatrico)
Pediatria

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico “Giovanni XXIII”

U. O. Capofila (adulto)
Endocrinologia

DIAGNOSI

La MEN1 deve essere sospettata nel caso di pazienti affetti da tumore delle paratiroidi, del pancreas o dell'ipofisi, in particolare quelli con un'anamnesi familiare positiva per endocrinopatie. Deve essere presa in considerazione anche in individui con diagnosi di iperparatiroidismo prima dei 30 anni.
L'analisi biochimica comprende lo studio del metabolismo calcio-fosforo, il dosaggio di paratormone, gastrina e prolattina (perchè i tumori più frequenti sono i gastrinomi pancreatici e i prolattinomi). Momento fondamentale è la localizzazione dei tumori mediante tecniche di imaging specifiche per ogni neoplasia e l'analisi genetica del gene MEN1, da suggerire a tutti I parenti di primo grado.
Molti casi di MEN2a sono identificati durante lo screening dei familiari di casi noti. Va sospettata nei pazienti con feocromocitoma bilaterale o che presentano almeno 2 delle sue tipiche manifestazioni endocrine. La diagnosi può essere confermata dal test genetico (gene RET). Anche se solo il 25% dei casi di carcinoma midollare della tiroide è familiare, i test genetici devono essere eseguiti in tutti i pazienti con carcinoma midollare della tiroide. Nei pazienti con familiari affetti, lo screening annuale per iperparatiroidismo e feocromocitoma deve iniziare nell'adolescenza e continuare indefinitamente.
La MEN 2B va sospettata in soggetti con un'anamnesi familiare di neoplasia endocrina multipla di tipo 2B, feocromocitoma, neuromi mucosi multipli o carcinoma midollare della tiroide. Il test genetico è estremamente preciso e viene eseguito per confermare la malattia. Il test genetico viene effettuato anche nei parenti di 1o grado e in ogni familiare sintomatico di pazienti con neoplasia endocrina multipla di tipo 2B mediante studio del gene RET.
I pazienti con MEN 4 segue lo stesso approccio della neoplasia multiendocrina di tipo 1 (MEN 1) e comprende esami del sangue per l'eccesso di ormone e test genetici per identificare la mutazione causale nel gene CDKK1B. A causa della somiglianza clinica tra la neoplasia endocrina multipla (MEN o NEM) di tipo 1 (MEN 1) e la MEN 4 (MEN 4), i pazienti con questa costellazione di sintomi devono essere sottoposti a test genetici utilizzando un pannello di geni che comprende sia MEN1 che CDKK1B.

TERAPIA

Il trattamento è per lo più chirurgico per la quasi totalità dei tumori coinvolti. Nelle forme particolarmente aggressive o metastatiche è necessario un trattamento farmacologico sistemico. Nei pazienti portatori di mutazione RET è necessaria la tiroidectomia profilattica per evitare la comparsa di carcinoma midollare.

FOLLOW UP

2 volte l'anno:

- visita ambulatoriale portando in visione routine ematochimica, esame urine e dosaggio di calcio totale, albumina, fosfato, vitamina D, paratormone, calcinonina, gastrina, insulina, prolattina, ACTH, cortisolo, raccolta urinaria delle 24 ore per studio di metanefrine urinarie.
- Ecografia surrene, ecografia tiroide, ecografia addomino- pelvica.

1 volta l'anno:

- Day Service endocrinologico

Secondo giudizio clinico:

- Imaging specifico per il follow up delle singole neoplasie secondo linee guida

Gestione delle urgenze/emergenze

- Crisi ipercalcemica in caso di iperparatiroidismo: si consiglia idratazione endovenosa, somministrazione di diuretici, bisfosfonati e, nei casi più gravi, dialisi.

- Crisi ipoglicemica nel caso di insulinoma: somministrazione di glucosio per via endovenosa, gestione nutrizionale a lungo termine, diazossido.

- Crisi ipertensiva se feocromocitoma: Le opzioni di trattamento per le crisi ipertensive includono nitroprussiato di sodio per via endovenosa, fentolamina o nicardipina .

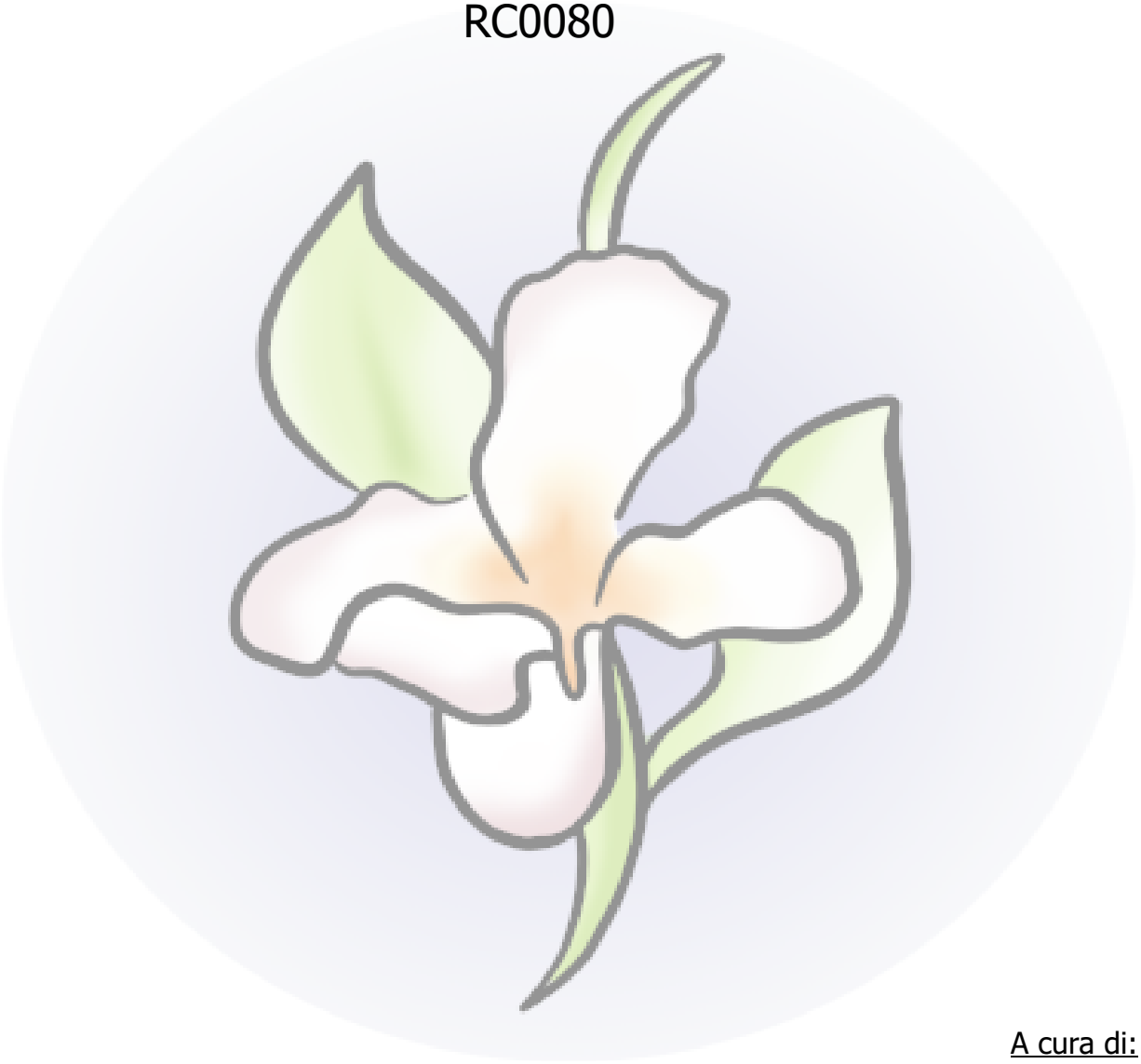
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Lipodistrofia totale

RC0080



A cura di:

Endocrinologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

La lipodistrofia generalizzata è un disturbo caratterizzato da una atrofia generalizzata del tessuto adiposo sottocutaneo con conseguenti alterazioni metaboliche di varia natura. Si distinguono delle forme geneticamente determinate o congenite e delle forme acquisite.

La forma congenita generalizzata (CGL), nota anche come sindrome di Berardinelli-Seip, è un raro disturbo autosomico recessivo associato a una con una quasi totale assenza di tessuto adiposo. I pazienti presentano una marcata muscolatura, un'apparente flebomegalia e acantosi nigricans. I pazienti possono presentare caratteristiche acromegaloidi, a partire dall'adolescenza. La distensione addominale dovuta all'epatomegalia si osserva di solito fin dalla prima infanzia; l'ernia o la protrusione ombelicale sono comuni. In alcuni casi, l'ipertricosi è una caratteristica prominente. L'appetito vorace è comune nella prima infanzia.
Le CGL di tipo 1 (associati a BSCL2) e 2 (associati a BSCL2) sono le più frequenti. Il tipo 2 è caratterizzato da complicazioni metaboliche più gravi e deficit cognitivo.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Endocrinologia

U. O. Capofila (pediatrico)
Malattie Metaboliche

DIAGNOSI

Fin dai primi mesi di malattia, i pazienti affetti da CGL presentano un'ipertrigliceridemia che, se grave, può portare alla pancreatite acuta. I livelli plasmatici di insulina sono elevati e il diabete, che di solito compare nella seconda decade di vita è spesso molto difficile da controllare, anche con dosi elevate di insulina.
Lo stesso accade nei pazienti con AGL, ma in età adulta.
Caratteristiche comuni che facilitano la diagnosi sono diabete insulino-resistente, grave ipertrigliceridemia, steatosi epatica e stigmate dell'insulino-resistenza.
Il livello medio di leptina è molto basso. Anche l'adiponectina è molto ridotta: il suo dosaggio permette la diagnosi differenziale rispetto ad altre possibili cause di magrezza (es. anoressia).
Per la forma acquisita, il sospetto sorge dalla perdita di tessuto adiposo che si verifica in genere nell'infanzia o nell'adolescenza, preceduta o seguita da manifestazioni autoimmuni in vari siti.
Per la CGL è indicato lo studio dei principali geni coinvolti (AGPAT2 e BSCL2): l'indagine va estesa poi a tutti i familiari per cercare eventuali carrieri.
Nel caso dell'AGL, le indagini genetiche saranno negative. Possono essere spesso positivi vari tipi di Ab coinvolgenti diversi tipi di apparati.

TERAPIA

La terapia si basa su una dietoterapia volta a ridurre il tessuto adiposo viscerale che si accumula in questi pazienti, soprattutto a livello epatico e che causa le complicanze metaboliche tipiche della patologia. Si consiglia una dieta ipo/eucalorica ipolipidica associata a esercizio fisico per potenziare la massa magra. L'insulino-resistenza e il diabete vanno poi trattati con i farmaci già approvati evitando l'uso di insulina e preferendo analoghi del GLP1 e glicosurici in base al quadro clinico. L'ipertrigliceridemia è in genere responsiva a statine, fibrati e omega 3. Le eventuali complicanze (cardiologiche, nefrologiche, epatologiche…) vanno trattate dallo specialista di riferimento. In particolari pazienti, a forte rischio di complicanze o che abbiano già un quadro metabolico particolarmente severo nonostante la migliore terapia possibile è possibile utilizzare la metreleptina, farmaco iniettivo a base di leptina umana.

FOLLOW UP

visita ambulatoriale portando in visione routine ematochimica, ecografia addome e dosaggio di leptina, assetto lipidico completo, glicemia, Hb glicata, transaminasi,

proteinuria delle 24 ore, esame urine standard, ACR. Se necessario, valutazione cardiologica e nefrologica. Contestuale counselling nutrizionale.
1 volta l'anno:
Day Service endocrinologico

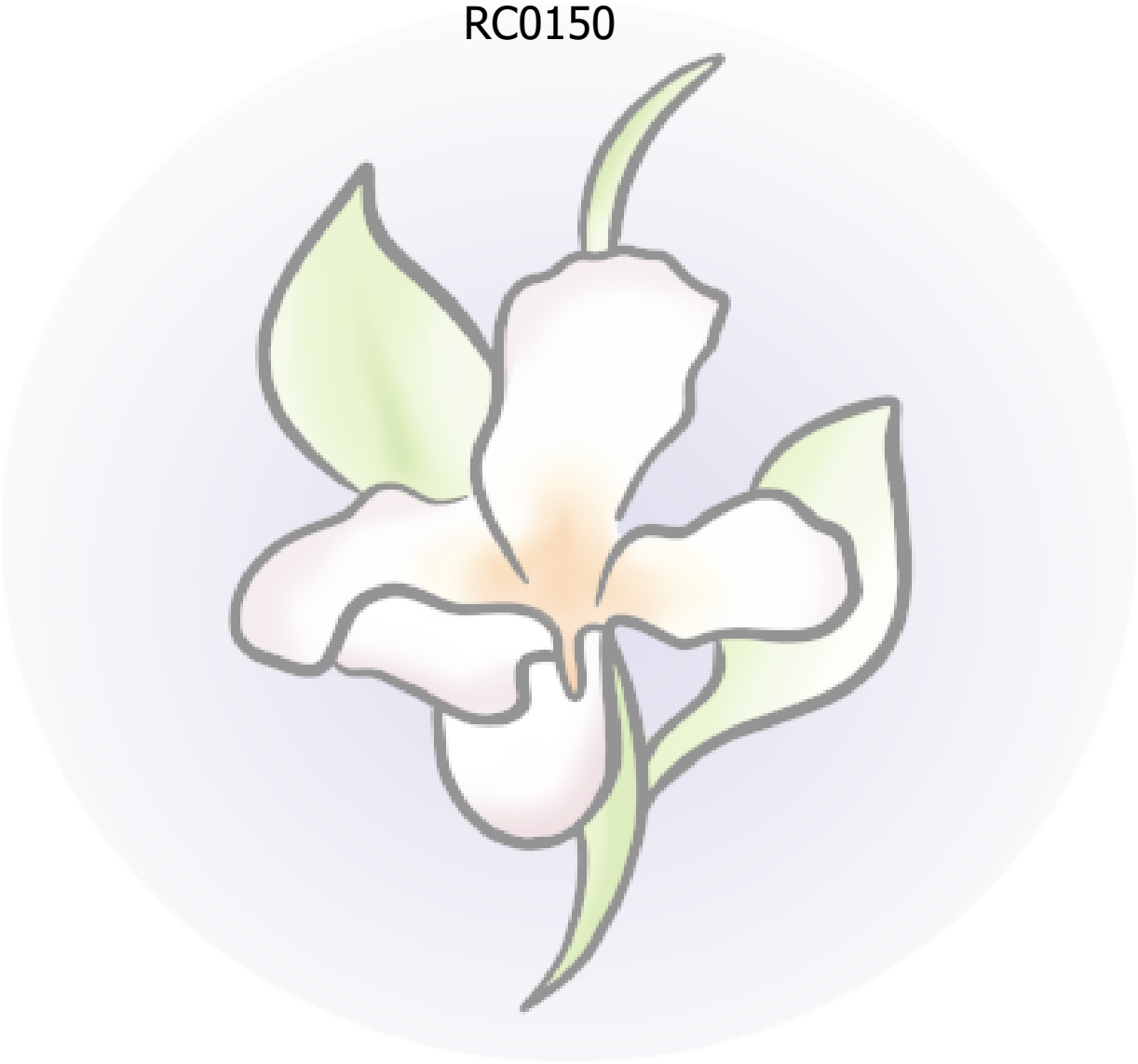
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

MALATTIA DI WILSON

RC0150



A cura di:
U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti"
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

È una malattia rara che colpisce circa 1 soggetto ogni 30.000-100.000 persone.
La malattia di Wilson è una malattia genetica caratterizzata da un accumulo tossico, di rame nell'organismo, in particolare nel fegato e nel cervello. Anche altri organi possono essere coinvolti (occhi, reni, ossa, ecc.).
La malattia può essere trattata in modo molto efficace, mentre, se non trattata, evolve verso complicazioni epatiche: epatite, ittero, cirrosi, insufficienza epatica, e disturbi neurologici come tremori, disturbi del linguaggio, disturbi del comportamento, presenza di movimenti involontari.

- Team età pediatrica: pediatra gastroenterologo-epatologo, oculista, radiologo, anatomopatologo, neurologo-neuropsichiatra infantile
- Team età adulta: gastroenterologo-epatologo, neurologo, radiologo, psichiatra, ginecologo

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Neurologia Amaducci

U. O. Capofila (pediatrico)
UOC Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"

U.O. afferente
Endocrinologia

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS Casa Sollievo Sofferenza
San Giovanni Rotondo Foggia
-Epatologia
IRCCS "S.De Bellis" - Castellana Grotte
Gastroenterologia 1 - Indirizzo Epatologico

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello: transaminasi ed esami virologici
Test di screening di secondo livello: dosaggio della ceruloplasmina, cupruria, anello di Kaiser-Fleischer all'esame oculistico della cornea, RMN encefalo

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari: indagini genetiche che svelano le mutazioni del gene ATP7B

Consulenze specialistiche: neurologo, oculista, centro trapianti

TERAPIA

Acetato di zinco che a livello intestinale stimola la produzione di una metallotionina che legandosi al rame ne favorisce l'eliminazione attraverso le feci.
Agenti chelanti (penicillamina o la trientina) che si legano al rame favorendone l'eliminazione dal fegato e dagli altri tessuti attraverso le urine.

Il trattamento va personalizzato sulla base del singolo paziente, dei dati clinici, degli esami di laboratorio inclusi i parametri del metabolismo del rame e di eventuali effetti collaterali. In particolare, in caso di effetti collaterali o di intolleranza, la terapia va modulata in modo che il paziente prosegua senza interruzioni un trattamento farmacologico appropriato.
In tutti i casi il trattamento deve essere proseguito per tutta la vita.

Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali: evitare tutti gli alimenti ad alto contenuto di rame, vitamine del gruppo B
Presidi necessari: possibili interventi riabilitativi-logopedico-psicomotorio-psicologico (in relazione alla clinica del paziente)

FOLLOW UP

Accertamenti: valutazione della cupruria nella raccolta delle urine delle 24 ore dà informazioni essenziali riguardo la risposta terapeutica e l'aderenza alla terapia. (controllo ogni 3-6 mesi)

Consulenze specialistiche: in base all'organo interessato

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

In caso di presentazione con quadro di epatite acuta fulminante prendere contatti con centro trapianti di fegato

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

RACHITISMO IPOFOSFATEMICO X-LINKED

RC0170



A cura di:
UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto Universitaria
A.O.U. Policlinico di Bari

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Il rachitismo ipofosfatemico legato al cromosoma X (XLH) è una rara malattia congenita caratterizzata da perdita renale del fosfato e conseguente ipofosfatemia. È una malattia a trasmissione dominante, legata al cromosoma X, causata da mutazioni del gene *Phosphate Regulating Endopeptidase Homolog X-Linked* (PHEX), localizzato in Xp22.1.
I pazienti adulti con XLH possono presentare manifestazioni cliniche molto variabili da forme lievi a più gravi, comprendenti: osteomalacia, fratture e pseudofratture, deformità ossee, dolore osseo, malattie dentali, entesopatie (calcificazioni dei legamenti e giunzioni teno-ossee), debolezza muscolare, malattie articolari degenerative, rigidità, ridotta mobilità articolare e ridotta funzionalità fisica, e perdita dell'udito.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (età adulta)
Nefrologia Universitaria

U. O. Capofila (età evolutiva)
Malattie Metaboliche

UU.OO. afferenti

Nefrologia pediatrica
Pediatria Generale e Specialistica "B.Trambusti"

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" — Pediatria
San Giovanni Rotondo

Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli - Acquaviva delle fonti - Bari
Nefrologia

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
U.O.S.D. endocrinologia, malattie metaboliche, dietetica e nutrizione clinica — Pediatria

DIAGNOSI

Segni clinici/radiologici:

- osteomalacia,
- pseudofratture e/o deformità degli arti inferiori,
- artrosi precoce ed entesopatie associate a concentrazioni sieriche di fosfato inferiori all'intervallo di riferimento correlato all'età e all'eccessiva perdita renale di fosfato

Alterazioni biochimiche (Tabella 1):

- ipofosfatemia,
- ridotto rapporto TmP/GFR,
- elevata attività della fosfatasi alcalina sierica
- livelli alti o inappropriati di FGF23

Analisi genetica (in assenza di familiarità): studio genetico del gene PHEX**.** Per la diagnostica genetica, l'U.O. di Genetica Medica dell'Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo è riferimento regionale.

Tabella 1. Alterazioni bioumorali

Calcemia	Normale
Fosforemia	Diminuito

Fosfatasi alcalina totale	Aumentato
Calciuria nelle 24 ore	Diminuito
Fosfaturia nelle 24 ore	Aumentato
TmP/GFR	Diminuito
FGF23	Aumentato o inappropriatamente normale
PTH	Normale o aumentato
25(OH)D3	Normale
1,25(OH)2D3	Diminuito

In tabella 2 sono riportati le valutazioni cliniche, bioumorali e strumentali utili per l'inquadramento diagnostico.

Clinica	**<5 anni**	**5-18 anni**	**>18 anni**
Tasso di crescita	✓	✓	✓
Segni di rachitismo e/o deformità arti inferiori	✓	✓	✓
Circonferenza testa e forma del cranio	✓	✓	**NA**

Esame obiettivo neurologico (come conseguenza di craniosinostosi e stenosi spinale)	✓	✓	✓
Valutazione udito	**NA**	✓	✓
Esame obiettivo denti e cavo orale	✓	✓	✓
Funzionalità muscolo-scheletrica	**NA**	✓	**NA**
Biochimica			
Sangue: Calcio, fosfato e creatinina	✓	✓	✓
Urine spot: calcio, fosfato e creatinina	✓	✓	✓
TmP/GFR	✓	✓	✓
eGFR stimato	✓	✓	✓
25(OH)vitamina D	✓	✓	✓
1,25(OH)$_2$vitamina D	✓	✓	✓
PTH	✓	✓	✓

ALP (bambini) BAP (adulti)	✓	✓	✓
FGF-23 intatto (in caso di assenza di familiarità)	✓	✓	✓
Imaging			
Evidenza radiografica di rachitismo (polso e/o ginocchio e/o anca)	✓	✓	**NA**
allineamento antero-posteriore dell'arto in piedi (utilizzando, se possibile, tecniche radiografiche a basso dosaggio)	✓	✓	✓
ortopantomografia dentale	**NA**	✓	✓
Evidenza ecografica di nefrocalcinosi	✓	✓	✓

Da Dieter Haffner et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X- linked hypophosphataemia. Nature. 2019

Consulenze specialistiche

Altri specialisti concorrono alla diagnosi e al-follow up dei pazienti affetti da XLH:

- endocrinologo
- odontoiatra
- ortopedico
- cardiologo
- otorinolaringoiatra
- neurologo
- psicologo

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione
Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi" sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.
Il paziente dovrà essere informato della esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

Transizione Team di cura pediatrico-team dell'adulto
Essendo questa patologia rara spesso diagnosticata nell'età infantile e i pazienti per anni in follow-up presso gli ospedali pediatrici, fondamentale è il momento della transizione pediatrico-adulto.
L'U.O.C. di Nefrologia dell'adulto del Policlinico e quella pediatrica dell'Ospedale Giovanni XXIII di Bari collaborano strettamente garantendo un'adeguata presa in cura dei pazienti al momento del passaggio all'età adulta.

TERAPIA

Terapia convenzionale
Il trattamento *convenzionale* nei pazienti adulti XLH si basa sull'uso di supplementi orali con **fosfato** (varia da 750 a 1.600 mg al giorno (fosforo elementare), suddiviso in 2–4 dosi giornaliere, con aumento della dose graduale per ridurre il rischio di effetti avversi gastrointestinali) e **calcitriolo o alfacalcidolo (**da 0,50 a 0,75 µg al giorno per il calcitriolo e da 0,75 a 1,5 µg al giorno per l'alfacalcidolo), da valutare, come consigliato dalle linee guida, solo nei pazienti sintomatici.
Tale trattamento può essere associato a scarsa aderenza alla prescrizione e potenziali eventi avversi a breve termine come intolleranza gastro-intestinale e a lungo termine quali iperparatiroidismo secondario-terziario, ipercalciuria, calcoli renali e nefrocalcinosi.
La carenza di 25(OH)D3 dovrebbe essere corretta come indicato nella popolazione generale.

Nuove terapie
Burosumab è un anticorpo IgG umano monoclonale ricombinante contro l'FGF23. Esso agisce legando l'FGF23 in eccesso e normalizzando gli effetti dell'FGF23 nei tessuti

bersaglio. Con la neutralizzazione dell'eccesso di FGF23, il riassorbimento renale del fosfato migliora grazie alla corretta espressione e localizzazione dei trasportatori del fosfato nei tubuli renali.
Per gli adulti con XLH, le ultime linee guida raccomandano di considerare il trattamento in coloro che hanno dolore osseo o articolare persistente dovuto alla XLH che limita le attività quotidiane, in caso di pseudofratture o fratture correlate all'osteomalacia e quelli con risposta insufficiente o che sono refrattari alla terapia convenzionale.
Per gli adulti con XLH, il Burosumab viene dosato a partire da circa 1 mg/kg ogni quattro settimane, con una titolazione, se necessario, fino alla dose massima di 90 mg ogni quattro settimane.

FOLLOW UP

	0-5 anni	**5 anni – inizio pubertà**	**Pubertà**	**Vita adulta**
Frequenza delle visite	1-3 volte al mese	1 volta ogni 3-6 mesi	Ogni 3 mesi	1-2 volte all'anno
Altezza, peso, IMD e ICD	√	√	√	√
Circonferenza e morfologia del cranio	√	NA	NA	NA
Presenza di segni di rachitismo, dolore, rigidità e astenia	√	√	√	√
Valutazione neurologica (ricerca di segni di craniosinostosi e stenosi spinale)	√	√	√	√
Funzioni muscoloscheletriche, 6MWT	Non realizzabile	Una volta l'anno		
Valutazione ortopedica	Una volta l'anno, in presenza di significativo inarcamento delle gambe			Una volta l'anno

Valutazione odontoiatrica	Due volte l'anno, dopo l'eruzione dei denti	Due volte l'anno		
Valutazione udito	Non realizzabile	A partire dagli 8 anni, in presenza di difficoltà uditive		
Livelli sierici di ALP (bambini), BLP (adulti), calcio, fosfato, PTH, creatinina, calcolo eGFR	√	√	√	√
Livelli di 25(OH)vitamina D	Una volta l'anno			
uACR/uPCR	Ogni 3-6 mesi			
TmP/GFR	-Terapia con Burosumab: ogni 2 settimane durante il primo mese, ogni 4 settimane nei successivi due mesi, e successivamente quando appropriato - Periodo di titolazione: idealmente 7-11 giorni dopo l'ultima iniezione per rilevare l'ipofosfatemia -Dopo il raggiungimento dello steady-state (che può essere considerato dopo circa 3 mesi da una dose stabile): preferibilmente poco prima dell'iniezione nei bambini o nella settimana prima dell'iniezione negli adulti -Anche 4 settimane dopo l'aggiustamento della dose			
1.25(OH)$_2$vitamina D	Una volta l'anno			
Pressione arteriosa	Due volte l'anno			
Ecografia renale	Ogni 1-2 anni sia nei pazienti in trattamento convenzionale, sia nei pazienti in trattamento con Burosumab			

Radiografia del polso sinistro e/o degli arti inferiori	-Se l'inarcamento delle gambe non migliora dopo il trattamento -Se è indicato il trattamento chirurgico -Su aree con dolore intenso e persistente -In caso di bassa statura		In adolescenti con persistenti deformità agli arti inferiori, nella transizione verso l'età adulta	NA
OPT	Non realizzabile	Se clinicamente necessario		
Esame del fondo oculare e RM cerebrale	In presenza di morfologia cranica alterata, cefalea persistente o sintomi neurologici	In presenza di cefalea ricorrente, performance scolastiche/cognitive in declino, sintomi neurologici		
Ecocardiogramma	In presenza di pressione arteriosa persistentemente elevata			
QOL (Quality Of Life)	Non realizzabile	Ogni 2 anni, se disponibile		

I pazienti vengono gestiti da teams multidisciplinari, afferendo ai presidi più vicini al domicilio.
All'interno dell'A.O.U.C. Policlinico di Bari il centro capofila è l'U.O.C. di Nefrologia. Sebbene non riconosciuti come centri di riferimento, altre U.O. partecipano alla presa in cura dei pazienti:
-U.O.C. di Endocrinologia
-U.O.C. di Ortopedia
-U.O.C. di Cardiologia
-U.O.C. di Odontoiatria
-U.O.C. di Otorinolaringoiatria
-U.O.C. di Neurologia

I centri identificati come Spoke hanno a loro volta specialisti di riferimento all'interno del proprio presidio ospedaliero per una gestione ottimale del paziente, oltre che per minimizzare gli spostamenti dello stesso tra i vari presidi di riferimento.

AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

CISTINURIA

DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI

RCG040



A cura di:
U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto
A.O.U.C. Policlinico di Bari

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

REGIONE PUGLIA

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La cistinuria è una rara tubulopatia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva. È provocata dal deficit del carrier della cistina, causato dalla mutazione dei geni SLC3A1 e SLC7A9, localizzati sul cromosoma 19, che codificano per le due subunità del trasportatore degli aminoacidi dibasici (proteina rBAT e subunità bAT). Il deficit della proteina determina un difetto di riassorbimento della cistina e degli aminoacidi dibasici (ornitina, lisina e arginina) nelle cellule dell'epitelio del tubulo prossimale renale e del tratto gastrointestinale, con conseguente precipitazione sotto forma di calcoli.
È possibile riconoscere due fenotipi clinici. Il fenotipo A è caratteristico dei pazienti che presentano la mutazione del gene SLC3A1 codificante la subunità rBAT, mentre i pazienti con mutazione del gene SLC7A9 che codifica per la subunità bAT sono classificati come affetti da cistinuria di tipo B. Le manifestazioni cliniche sono rappresentate dalla formazione di calcoli renali radiopachi giallo-brunastri, multipli e ramificati, che possono determinare lo sviluppo di calcolosi a stampo in età pediatrica, con conseguenti infezioni delle vie urinarie, pielonefriti, uropatie ostruttive e insufficienza renale cronica.

CENTRI REGIONALI

I pazienti vengono gestiti da team multidisciplinari, afferendo ai presidi più vicini al domicilio.
All'interno dell'A.O.U.C. Policlinico di Bari il team è composto da: **UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto Universitaria** (centro capofila) e U.O.C. di Urologia. Ulteriori specialisti utili nel percorso diagnostico-terapeutico sarebbero: genetista, radiologo, nutrizionista e psicologo.
Il centro identificato come nodo é: U.O. di Nefrologia dell'Ospedale Generale Regionale "F. Miulli". Tale centro ha a sua volta specialisti di riferimento all'interno del proprio presidio ospedaliero per una gestione ottimale del paziente, oltre che per minimizzare gli spostamenti dello stesso tra i vari presidi di riferimento.
Essendo questa patologia rara spesso diagnosticata nell'età infantile e i pazienti per anni in follow-up presso gli ospedali pediatrici, fondamentale è il momento della transizione pediatrico-adulto.
L'U.O.C. di Nefrologia dell'adulto del Policlinico e quella pediatrica dell'Ospedale Giovanni XXIII di Bari collaborano strettamente garantendo un'adeguata presa in cura dei pazienti al momento del passaggio all'età adulta.

DIAGNOSI

Per la diagnosi della cistinuria il gold standard è la misurazione dell'escrezione della cistina in un campione di urine delle 24 ore (valori significativi >250 mg/g).

Nella tabella di seguito le indagini bioumorali e strumentali necessarie per l'inquadramento diagnostico della patologia.

Esami bioumorali	Creatininemia, azotemia, GFR, sodiemia, potassiemia, cloremia, calcemia, fosforemia, uricemia, bicarbonatemia, albuminuria 24 ore, proteinuria 24 ore, uACR, uPCR, esame urine standard, PTHi, Vit D, sodiuria, potassiuria, cloruria, calciuria, fosfaturia, uricuria, glicosuria, aminoaciduria con cistinuria su urine spot e urine delle 24 h analisi cristallografica del calcolo
Esami strumentali	Ecografia renale TC addome con e senza MDC

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione

Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi" sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.
Il paziente dovrà essere informato della esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

TERAPIA

Terapia specifica

Il trattamento specifico per i pazienti prevede la somministrazione di Tioli, farmaci leganti la cistina.

- **Tiopronina: da 15 a 40 mg/kg/dia, diviso in 3 somministrazioni**
- **Penicillamina: da 20 a 30 mg/kg/die, divisi in 4 somministrazioni**

Terapia di supporto o sintomatica
Le terapie di supporto o sintomatiche sono utili alla gestione del danno d'organo e dei sintomi connessi alla patologia.

Terapia idropinica (4 l/die)
Dieta iposodica (< 2,5 g/die o 100 mEq/die) e ipoproteica (<1g/kg/die)
Farmaci alcalinizzanti: Potassio citrato (40-80 mEq/die), Sodio Bicarbonato
Terapia chirurgica (litotrissia, pielolitotomia)

FOLLOW UP

Di seguito le indicazioni circa le valutazioni e gli esami specialistici necessari per il follow-up dei pazienti affetti da cistinuria, con il rispettivo timing (tab. 2). Trattandosi di una malattia rara, tali indicazioni sono solo orientative, data la necessità di una personalizzazione del piano diagnostico, alla luce del quadro clinico del singolo paziente.

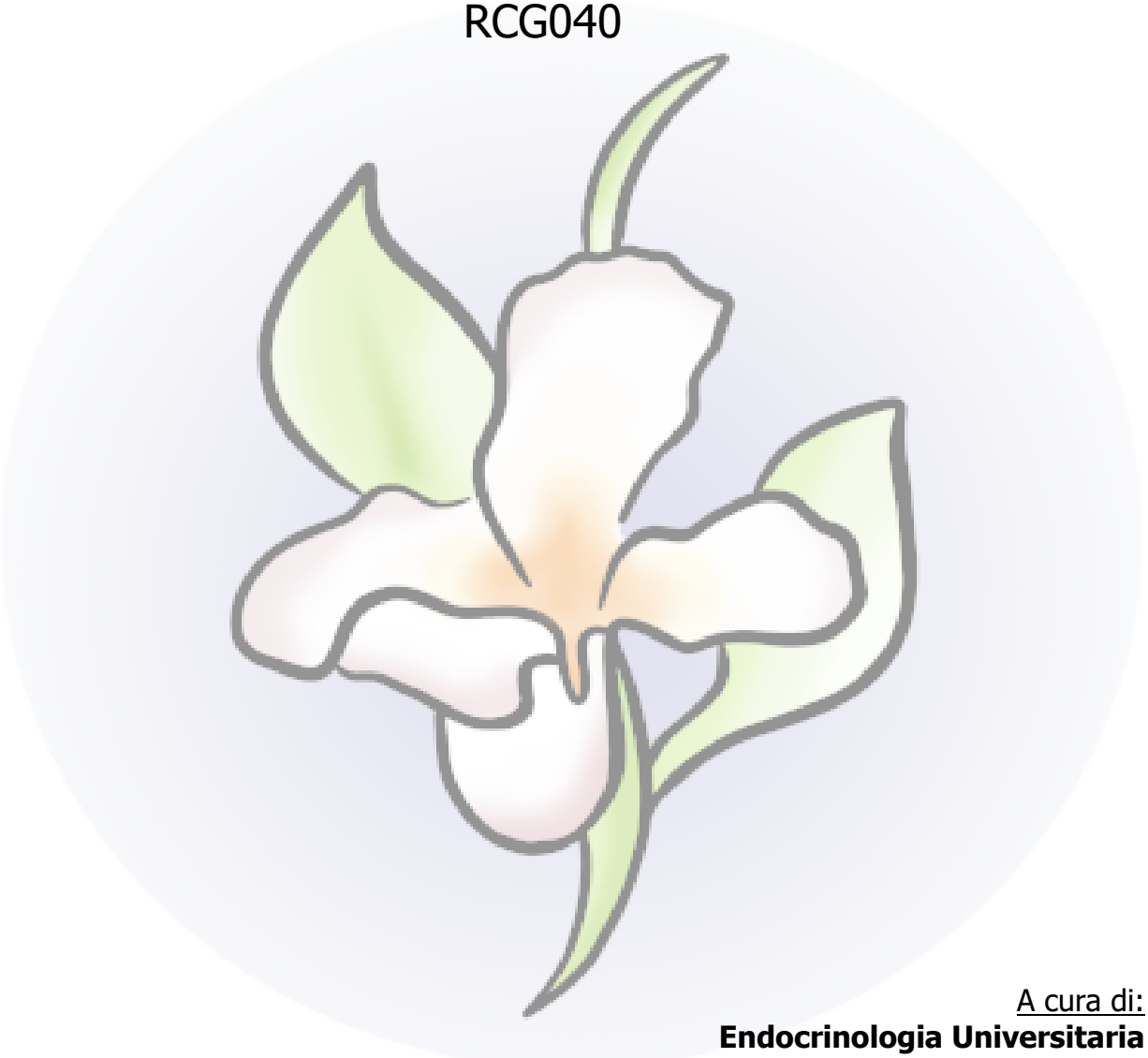
Valutazione	Indagini diagnostiche	Timing
Funzionalità renale	Creatininemia, azotemia, GFR, sodiemia, potassiemia, cloremia, calcemia, fosforemia, uricemia, bicarbonatemia, albuminuria 24 ore, proteinuria 24 ore, esame urine standard, PTHi, Vit D, sodiuria, potassiuria, cloruria, calciuria, fosfaturia, uricuria, glicosuria, aminoaciduria con cistinuria su urine spot e urine delle 24 h	Ogni 6/12 mesi
	Ecografia renale o TC addome con e senza mdc	Ogni 6/12 mesi

Tabella 2. Esami bioumorali e strumentali di follow-up

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Fenilchetonuria

RCG040



A cura di:
Endocrinologia Universitaria
AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

La fenilchetonuria è un raro errore congenito autosomico recessivo del metabolismo della fenilalanina (Phe) causato da varianti nel gene che codifica la fenilalanina idrossilasi (PAH). La PAH converte normalmente la Phe in tirosina (Tyr) richiedendo il cofattore tetraidrobiopterina (BH4), ossigeno molecolare e ferro. La carenza di PAH porta all'accumulo di Phe nel sangue e nel cervello. Se non trattata, la PKU è caratterizzata da disabilità intellettiva irreversibile, microcefalia, deficit motori, eruzione cutanea eczematosa, autismo, convulsioni, problemi di sviluppo, comportamento aberrante e sintomi psichiatrici.

DIAGNOSI

La diagnosi viene eseguita mediante screening neonatale mediante carta di Guthrie. Nel caso di riscontro di elevati valori di Phe si esegue la valutazione del gene fenilalanina idrossilasi (PAH).

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Endocrinologia Universitaria

U. O. Capofila (pediatrico)
Malattie Metaboliche

TERAPIA

La pietra miliare del trattamento della PKU è una dieta a basso contenuto di Phe in combinazione con integratori di L-aminoacidi privi di Phe. Nei pazienti adulti, con valori di Phe persistentemente sopra 600 mmol/l nonostante dietoterapia, è possibile avviare terapia iniettiva con Pegvaliase, il cui principio attivo è coniugato covalente della proteina fenilalanina ammoniaca liasi, in grado di eliminare la Phe in eccesso.

FOLLOW UP

2 volte l'anno:
visita ambulatoriale portando in visione routine ematochimica comprensiva di esame urine standard e indici di funzionalità epatica e dosaggio mensile di Phe mediante carta di Guthrie. Contestuale counselling nutrizionale.

1 volta l'anno:
Day Service endocrinologico

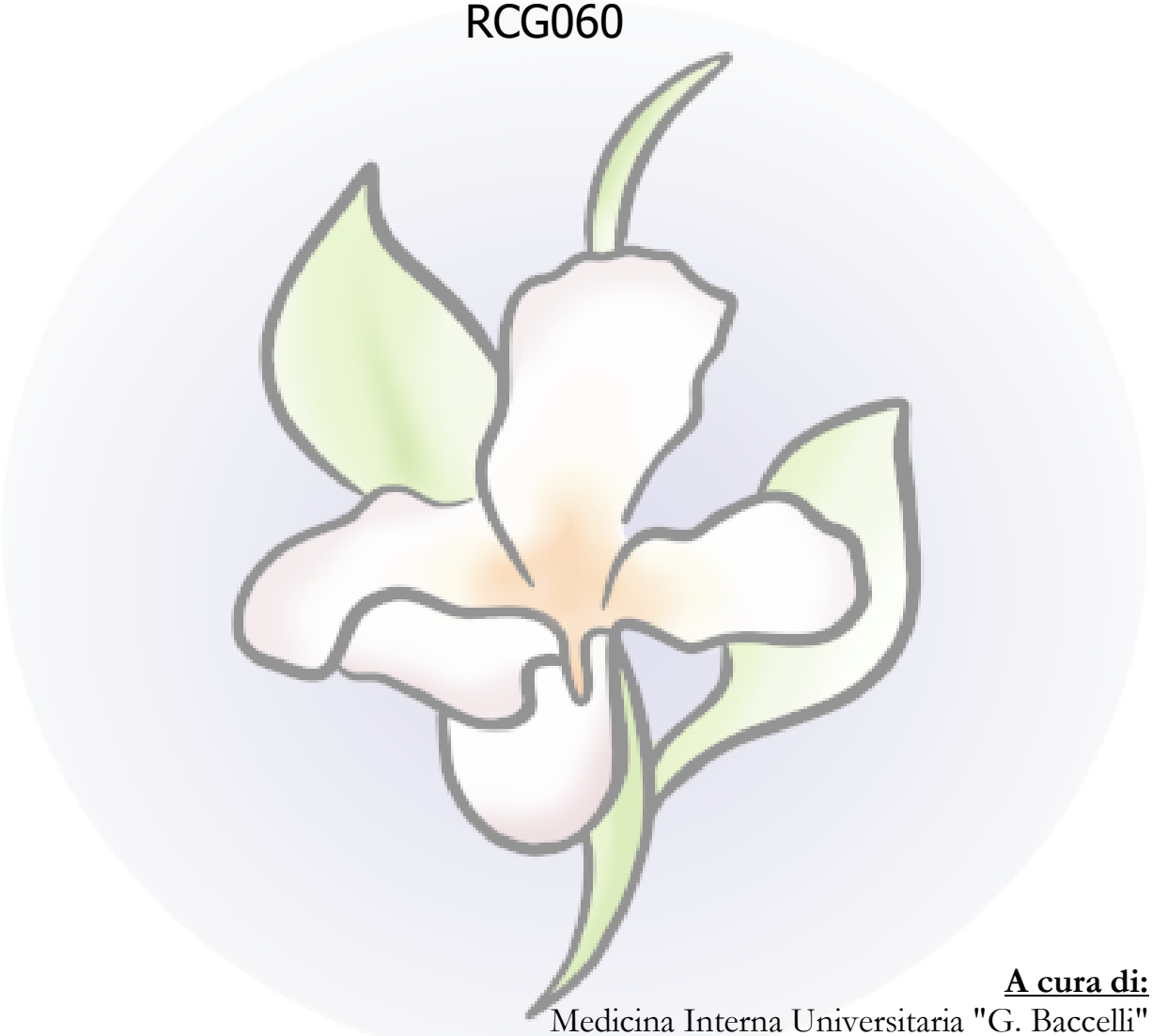
Secondo giudizio clinico: valutazione neuropsicologica, RMN encefalo, ecografia addome, densitometria ossea.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

MALATTIA DI POMPE

DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEI CARBOIDRATI

RCG060



A cura di:
Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione

La malattia di Pompe (GSD II, OMIM #232300) è una miopatia metabolica rara (incidenza globale è stimata in 1 su 40000 nascite) con decorso progressivo e fatale causata da un deficit dell'enzima lisosomiale α-glucosidasi acida (GAA) che degrada il glicogeno lisosomiale a glucosio. La carenza di questo enzima porta all'accumulo di glicogeno in varie tipologie tissutali – principalmente tessuto cardiaco, respiratorio e nel muscolo scheletrico – provocando una cardiomiopatia ipertrofica ed un progressivo indebolimento muscolare, inclusa la compromissione della funzione respiratoria.

Come per altre malattie lisosomiali, la presentazione clinica, l'età di esordio e il fenotipo sono molto eterogenei. In base all'età d'esordio, si riconoscono tre forme della malattia: la forma classica e più grave (*Classic Infantile Onset Pompe Disease*, IOPD), si manifesta subito dopo la nascita ed il quadro clinico è caratterizzato da cardiomiopatia ipertrofica rapidamente progressiva, cardiomegalia, insufficienza cardiorespiratoria, debolezza muscolare generalizzata e morte nei primi mesi di vita; la forma non classica (atipica, *Non-Classic Infantile Onset Pompe Disease*), con esordio tra il primo e il secondo anno di vita, caratterizzata da cardiomiopatia meno severa e dunque da prolungata sopravvivenza e prognosi variabile; la forma a esordio tardivo (*Late Onset Pompe Disease*, LOPD), che può manifestarsi a qualsiasi età dopo il primo anno di vita, caratterizzata da una progressione lenta e da esiti meno sfavorevoli di quelli della forma classica. Questa forma colpisce prevalentemente i muscoli e risparmia generalmente il cuore (tuttavia è riferito un coinvolgimento cardiaco fino al 4% circa dei pazienti con esordio tardivo della patologia). I pazienti con esordio in età adulta presentano in genere debolezza muscolare prossimale (muscoli scapolo-omerali e pelvi-femorali), con difficoltà a sollevare gli arti superiori, a fare le scale e alzarsi da una sedia bassa, correre), debolezza dei muscoli assiali, con iperlordosi o con spina rigida, dispnea da sforzo, aumento dei livelli di CPK e talvolta delle transaminasi.

Ultimamente si tende a differenziare la forma giovanile (*Juvenile Onset Pompe disease*, JOPD), con esordio dei segni e sintomi motori tra il primo e il dodicesimo anno di età e con decorso più invalidante, dalla forma adulta che mostra fenotipo più variabile.

Team età pediatrica
U.O.C. Malattie Metaboliche e Genetiche dell'Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII".

- Equipe medica:
  - Dott.ssa D. De Giovanni,
  - Dott. V. Favia,
  - Dott.ssa M. Masciopinto,
  - Dott.ssa F. Ortolani,
  - Dott.ssa E. Piccinno,
  - Dott.ssa A. Tummolo.

Team età adulta
U.O.C. Medicina interna "G. Baccelli" dell'Ospedale Policlinico di Bari - Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico.

- Direttore: Prof. Angelo Vacca;
- Referenti: Dott.ssa Simona D'Amore e Prof. Roberto Ria;
- Co-referente: Dott.ssa Assunta Stragapede.
- Equipe medica:
  - Prof. Sebastiano Cicco (ecocardiogramma),
  - Dott.ssa Anna Cirulli (ecocolordoppler),
  - Prof. Gianfranco Lauletta (epatologia, ecografia),
  - Dott.ssa Stefania Longo (ecografia),
  - Dott.ssa Tiziana Giliberti (pneumologia),
  - Dott.ssa Luciana Loponte (pneumologia),
  - Dr.ssa Carolina Marasco (FILE-F),
  - Dott.ssa Antonella Mascolo (reparto),
  - Dott. Fabrizio Pappagallo (reparto).

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"

U. O. Capofila (pediatrico)
Malattie Metaboliche

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)

In presenza di sintomi e/o segni suggestivi della malattia di Pompe; familiarità positiva per malattia di Pompe; presenza di aumento della CPK, talvolta delle transaminasi, della mioglobinemia e della lattatodeidrogenasi eseguire dosaggio dell'attività enzimatica della α-glucosidasi acida (*dried blood spot*, DBS; leucociti; fibroblasti cutanei; tessuto muscolare da biopsia).

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging)

In presenza di ridotta attività dell'enzima α-glucosidasi acida, proseguire con diagnosi molecolare per l'identificazione delle varianti patogeniche del gene GAA, localizzato sul cromosoma 17q23.
Indagini ematochimiche e strumentali, valutazioni specialistiche per la definizione del tipo e severità della malattia:

- **Esami di laboratorio:**
  - Emocromo con formula, reticolociti
  - Funzionalità epatica (AST, ALT, GGT)
  - Enzimi muscolari
  - Assetto lipidico/metabolico (colesterolo totale, HDL, LDL, glicemia)
  - Metabolismo fosfo-calcico, vitamina D
  - Elettroforesi sieroproteica
  - Coagulazione (PT, PTT)
  - Biomarcatori (tetrasaccaride del glucosio urinario)

- **Esami radiologici:**
  - ECG ed ecocardiogramma
  - Ecografia addome completo con valutazione aorta addominale
  - Radiografia del torace
  - Elettromiografia solo per LOPD
  - Spirometria, monitoraggio notturno cardiorespiratorio, picco tosse
  - Biopsia muscolare (in casi selezionati, per valutare interessamento d'organo)
  - Risonanza magnetica nucleare (RMN) muscolare - RMN e angio-RM cerebrale
  - Audiometria
  - Videofluorografia o transito esofageo

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari

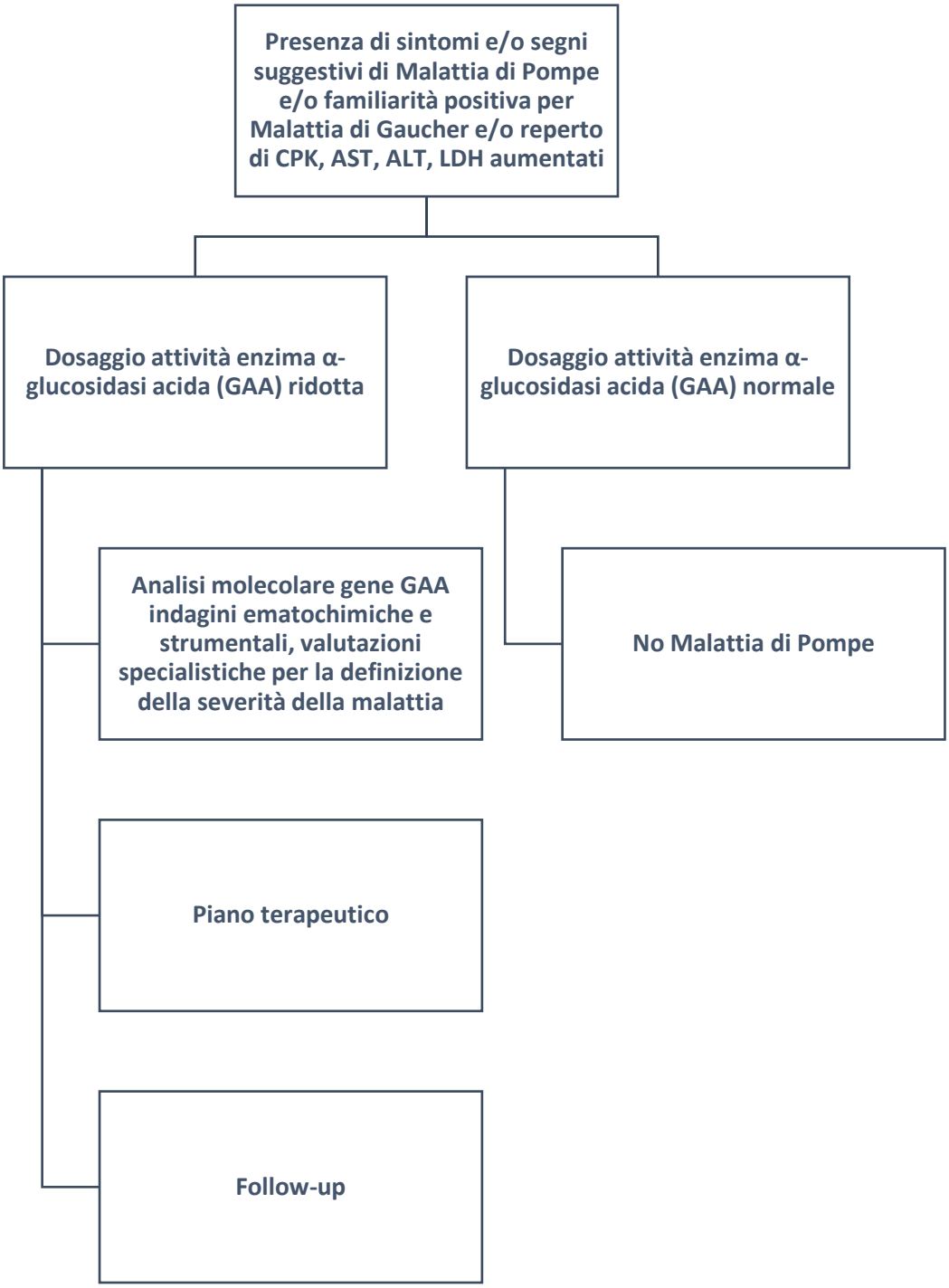
Trattandosi di malattia a trasmissione autosomica recessiva, lo screening dei parenti dei probandi è appropriato al fine di escludere la malattia o, in caso contrario, di includerli nei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA).

Consulenze specialistiche

Le consulenze specialistiche variano a seconda del tipo di malattia di Pompe e del quadro clinico del paziente che può esprimere un coinvolgimento multiorgano tale da necessitare un approccio multidisciplinare. Queste includono:

- Pneumologica
- Cardiologica
- Neurologica
- Neuropsichiatria
- Fisiatrica
- Ortopedica
- Otorinolaringoiatrica
- Gastroenterologica

FLOW-CHART riassuntiva



TERAPIA

Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento e somministrazione, timing

La terapia enzimatica sostitutiva con alglucosidase alfa (Myozyme®) ha cambiato drammaticamente la storia naturale della malattia; tuttavia, i pazienti necessitano di stretto monitoraggio che spesso include supporto respiratorio con ventilazione non-invasiva o invasiva. Altre terapie enzimatiche di nuova generazione (avalglucosidase alfa, cipaglucosidase alfa e miglustat) sono state inoltre approvate in US ed Europa.

La Tabella 1 mostra una panoramica delle caratteristiche delle terapie attualmente disponibili per la malattia di Pompe.

Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura)

La terapia di supporto deve essere personalizzata e si basa sulla valutazione dei problemi clinici del singolo paziente pertanto non è possibile fornire una lista esaustiva di farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali per la gestione del paziente con malattia di Pompe. Tra i farmaci più spesso utilizzati per gestire le complicanze legate alla malattia di Pompe vi sono le terapie per l'osteoporosi (bifosfonati, calcio e vitamina D), supplementi per la correzione dell'anemia (ferro, acido folico e vitamina B12), terapia per il dolore nei pazienti con complicanze ossee. Recentemente è stata inoltre dimostrata la funzione della carnitina di chaperone allosterico della terapia enzimatica nei pazienti con malattia di Pompe.

Presidi necessari

Valutare periodicamente i bisogni riabilitativi che necessitano di interventi fisioterapici, logopedici, cognitivi, neuropsicomotori, occupazionali. Nutrizione enterale e parenterale nelle forme evolute. Altri presidi sono deambulatori, sedia a rotelle.

Tabella 1. Caratteristiche delle attuali terapie disponibili per la malattia di Pompe

	Alglucosidasi alfa (Myozyme)	**Avalglucosidasi alfa (Nexviadyme)**	**Cipaglucosidase alfa (Pombiliti) e Miglustat**
Autorizzazione AIFA	Myozyme è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe (deficit di α-glucosidasi acida). **Nota Regione Puglia**: Richiesta motivata per singolo paziente, nel rigoroso rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate, tenendo presente che non sono stati determinati i benefici del farmaco nei pazienti con malattia di Pompe ad esordio tardivo.	Nexviadyme (avalglucosidasi alfa) è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe.	Pombiliti (cipaglucosidasi alfa) è una terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine usata in associazione allo stabilizzatore enzimatico miglustat per il trattamento di adulti con malattia di Pompea esordio tardivo.
Età	Myozyme è indicato negli adulti e nei pazienti pediatrici di qualsiasi età	Tutte	Adulti
Posologia	La dose è di 20 mg/kg di peso corporeo somministrata una volta ogni 2 settimane	La dose è di 20 mg/kg somministrata una volta ogni 2 settimane. Per i pazienti IOPD in trattamento con 20 mg/kg, che non manifestano un miglioramento o che presentano una risposta insufficiente nella funzione cardiaca, respiratoria e/o motoria, deve essere preso in considerazione un aumento della dose a 40 mg/kg a settimane alterne in assenza di problemi di sicurezza	La dose è di 20 mg/kg ogni due settimane. La dose raccomandata di miglustat è di 65 mg ogni due settimane.
Modalità di somministrazione	Le infusioni vanno somministrate in modo incrementale. L'iniziale velocità di infusione consigliata è 1 mg/kg/ora, con graduale aumento di 2 mg/kg/ora ogni 30 minuti in assenza di reazioni associate all'infusione (*infusion associated reactions*	Si consiglia di iniziare l'infusione a una velocità iniziale di 1 mg/kg/ora con un graduale aumento ogni30 minuti in assenza di segni di reazioni associate all'infusione	Cipaglucosidasi alfa deve essere usata in associazione a miglustat 65 mg capsule rigide. L'infusione di Pombiliti deve iniziare 1 ora dopo l'assunzione delle capsule di miglustat. In caso di ritardo nell'infusione, l'inizio dell'infusione non deve avvenire oltre

	- IARs), fino al raggiungimento della velocità massima di7 mg/kg/ora		3 ore dopo l'assunzione di miglustat. L'infusione della dose di 20 mg/kg viene normalmente somministrata nell'arco di 4 ore, se tollerata. La velocità di infusione iniziale di cipaglucosidasi alfa di 1 mg/kg/ora. La velocità può essere in seguito gradualmente aumentata di 2 mg/kg/ora circa ogni 30 minuti, se non ci sono segni di *infusion associated reactions*(IAR), fino a raggiungere un massimo di 7 mg/ kg/ora
Via di somministrazione	Endovena	Endovena	Endovena (cipaglucosidasi) e orale (miglustat)
Regime di erogazione	Ospedaliero	Orale	Ospedaliero
Monitoraggio	La risposta dei pazienti al trattamento deve essere controllata regolarmente, basandosi su una valutazione complessiva di tutte le manifestazioni cliniche della patologia. Capacità Vitale Forzata, 6MWT, Massa Ventricolare Sinistra (LVM)	La risposta dei pazienti al trattamento deve essere controllata regolarmente, basandosi su una valutazione complessiva di tutte le manifestazioni cliniche della patologia. Capacità Vitale Forzata, 6MWT, Massa Ventricolare Sinistra (LVM)	La risposta dei pazienti al trattamento deve essere controllata regolarmente, basandosi su una valutazione complessiva di tutte le manifestazioni cliniche della patologia. Capacità Vitale Forzata, 6MWT, Massa Ventricolare Sinistra (LVM)
Ricetta	-	Non presente nel prontuario della Regione Puglia	Non presente nel prontuario della Regione Puglia
Codice ATC	A16AB07	A16AB22	A16AB23

FOLLOW UP

Accertamenti (laboratorio e imaging): tipologia e cadenza

Esame/Procedura	Indicazioni
Visita generale	Basale e annuale nei pazienti con malattia stabile; basale e biannuale nei pazienti con malattia instabile
Emocromo con formula (Hb, Plt, Reticolociti); ferro e ferritina, acido folico e vitamina B12, vitamina D; AST, ALT, γGT, alfafetoproteina; Glicemia,TG, HDL, colesterolo totale; Quadro proteico elettroforetico;CPK, LDH; PT, PTT, Fibrinogeno; metabolismo fosfo-calcico, vitamina D	Basale e annuale nei pazienti con malattia stabile; basale e biannuale nei pazienti con malattia instabile
Anticorpi anti-drug IgG, anticorpi IgE, C3a, triptasi	In caso di eventi avversi alla terapia enzimatica sostitutiva
Tetrasaccaride del glucosio urinario	Basale e annuale nei pazienti che ricevono terapia di fondo
ECG, Ecocardiogramma	Basale, poi annuale o ad intervalli maggiori, previa valutazione clinica.
Ecografia addome	Basale, poi annuale o ad intervalli maggiori, previa valutazione clinica.
Spirometria, EGA, test del cammino	Basale, poi biannuale
Polisonnografia	In base al deficit ventilatorio
RX rachide e altri segmenti scheletrici	Secondo necessità clinica
RMN muscolare, encefalo	Secondo necessità clinica
EMG/ENG	Secondo necessità clinica
DXA	Secondo necessità clinica

Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza

Pediatra/Internista esperto in malattie metaboliche	Basale e annuale nei pazienti con malattia stabile; basale e biannuale nei pazienti con malattia instabile
Neurologo	Basale e annuale nei pazienti con malattia stabile; basale e biannuale nei pazienti con malattia instabile
Pneumologo	Basale e annuale nei pazienti con malattia stabile; basale e biannuale nei pazienti con malattia instabile
Cardiologo	Basale e annuale nei pazienti con malattia stabile; basale e biannuale nei pazienti con malattia instabile
Nutrizionista/dietista	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Radiologo	Annuale
Fisiatra	Basale e annuale nei pazienti con malattia stabile; basale e biannuale nei pazienti con malattia instabile
Ortopedico	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Neuropsichiatra/Psichiatra/Psicologo	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Otorinolaringoiatra	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Oculista	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Gastroenterologo	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Genetista	Screening
Chirurgo	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)

Anestesista	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)

Gestione Urgenze Emergenze

Il medico di Pronto Soccorso dell'Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" - in caso di paziente pediatrico - o del Policlinico di Bari - in caso di paziente adulto - prende in carico il paziente al fine di mettere in atto immediati interventi terapeutici per stabilizzare il paziente.

La terapia specifica per ogni patologia sarà eseguita dal medico consulente specialista del centro di riferimento degli adulti (se è già avvenuta la presa in carico totale) o del Pediatra specialista, con cui si valuterà la necessità di disporre il ricovero, secondo il grado di severità.

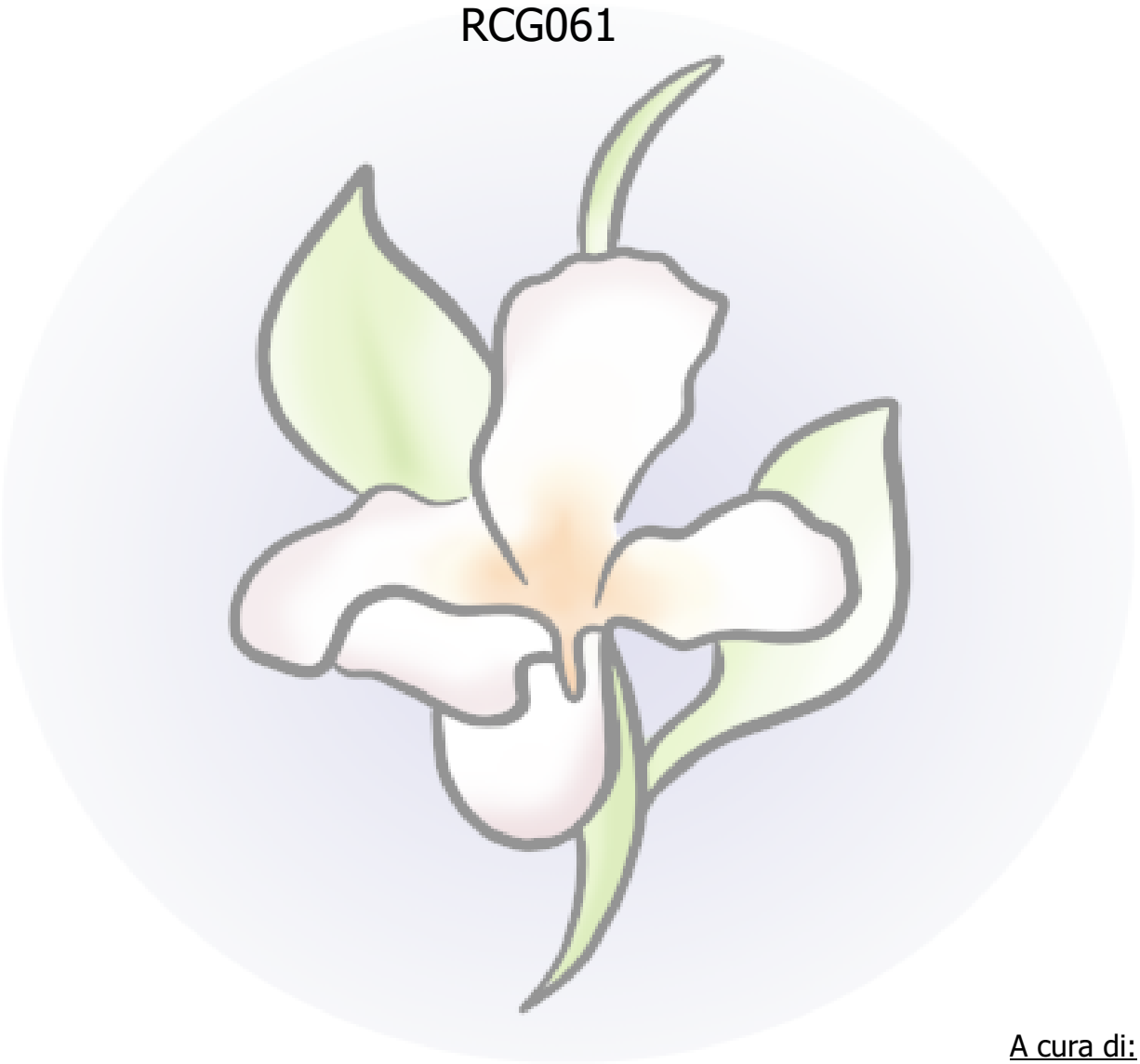
REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

1. Clinical and Genetic Aspects of Juvenile Onset Pompe Disease. Holzwarth J. et Al. Neuropediatrics. 2022 Feb;53(1):39-45. doi: 10.1055/s-0041-1735250
2. The genotype-phenotype correlation in Pompe disease. Kroos M. et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012;160C(1):59-68
3. Evidence Based Guidelines from Canadian Expert Panel. Tarnopolsky M. et al. Pompe disease: Diagnosis and Management. Can J Neurol Sci 2016; 43:472-485
4. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. van der Ploeg A.T. et al. European Journal of Radiology 2017
5. Pompe Disease: a Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Overview. Stevens D. et al. Curr Treat Options Neurol. 2022 Nov; 24(11): 573–588.
6. NHS Standard Contract for Lysosomal Storage Disorders Service – Service Specification https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/06/e06-lyso-stor-dis-child.pdf
7. Aggiornamento del Prontuario Terapeutico Regionale (PTR) - versione 33.0.- Rettifica D.D 75 del 12/10/2023 contenuto nel Bollettino Ufficiale della Regione Puglia - n. 94 del 19-10-2023
8. AIFA - Riassunto Caratteristiche Prodotto Myozyme
9. AIFA - Riassunto Caratteristiche Prodotto Nexviadyme
10. AIFA – Riassunto Caratteristiche Prodotto Pombiliti
11. Carnitine is a pharmacological allosteric chaperone of the human lysosomal α-glucosidase. Iacono R. et al. J Enzyme Inhib Med Chem. 2021; 36(1): 2068–2079.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

IPERINSULINISMI CONGENITI

RCG061



A cura di:

Endocrinologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

L'iperinsulinismo (HI) è la causa più comune di ipoglicemia persistente nei neonati e nei bambini. La secrezione disregolata di insulina da parte delle cellule beta del pancreas causa ipoglicemia grave e ricorrente e può essere monogenica (derivante da difetti genetici che influenzano fattori importanti nella regolazione della secrezione di insulina), transitoria (derivante da stress perinatale) o sindromica. Data la grave ipoglicemia e a causa della mancanza di combustibili alternativi (chetoni), l'HI comporta un alto rischio di danni neurologici e ritardi dello sviluppo, con fino al 50 percento dei bambini che sviluppano anomalie neurocognitive
La forma congenita di HI deriva da difetti genetici nei percorsi di secrezione dell'insulina della cellula beta. La forma più comune e grave è dovuta a mutazioni inattivanti del canale del potassio sensibile all'adenosina trifosfato (ATP) della cellula beta.
Lo stress in utero o durante il travaglio e il parto può portare a una forma transitoria di HI, che si risolve entro i primi tre-sei mesi di vita.
HI può verificarsi anche nel contesto di sindromi specifiche, come la sindrome di Beckwith-Wiedemann o la sindrome di Kabuki.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Endocrinologia

U. O. Capofila (pediatrico)
Malattie Metaboliche

DIAGNOSI

In occasione di sintomi ipoglicemici è utile dosare glicemia, insulinemia, C-peptide e beta-idrossibutirrato (BOHB). Quando il glucosio plasmatico è <50 mg/dL (2,8 mmol/L), qualsiasi quantità rilevabile di insulina è anormale. Allo stesso modo, una concentrazione di peptide C ≥0,5 ng/mL è la prova che la secrezione di insulina non è opportunamente soppressa in risposta alla diminuzione delle concentrazioni di glucosio. L'insulina sopprime la lipolisi e la chetogenesi, con conseguenti livelli inappropriatamente bassi di BOHB e FFA al momento dell'ipoglicemia. Una concentrazione di BOHB <1,8 mmol/L ha una sensibilità e specificità per HI del 100 percento. Infine, un aumento del glucosio di ≥30 mg/dL dopo la somministrazione di glucagone è coerente con l'HI perché riflette un'eccessiva azione dell'insulina sul fegato.
La diagnosi differenziale si pone con panipopituitarismo, ingestione di sulfaniluree, ipoglicemia factitia, insulinoma (raro nel neonato)

Fondamentale è stabilire se l'ipoglicemia risulta responsiva al diazossido e l'analisi genetica dei geni ABCC8 e KCNJ11.

L'imaging di routine del pancreas nei bambini con diagnosi di HI non è raccomandato.

TERAPIA

Nel caso di ipoglicemia severa, si deve infondere un bolo di destrosio e proseguire con infusione continua. Se ipoglicemia non responsiva, usare glucagone. Utile il diazossido nei pazienti che siano risultati sensibili. Nei casi non responsivi e con ipoglicemie frequenti deve essere preso in considerazione un intervento di pancreasectomia totale o parziale.

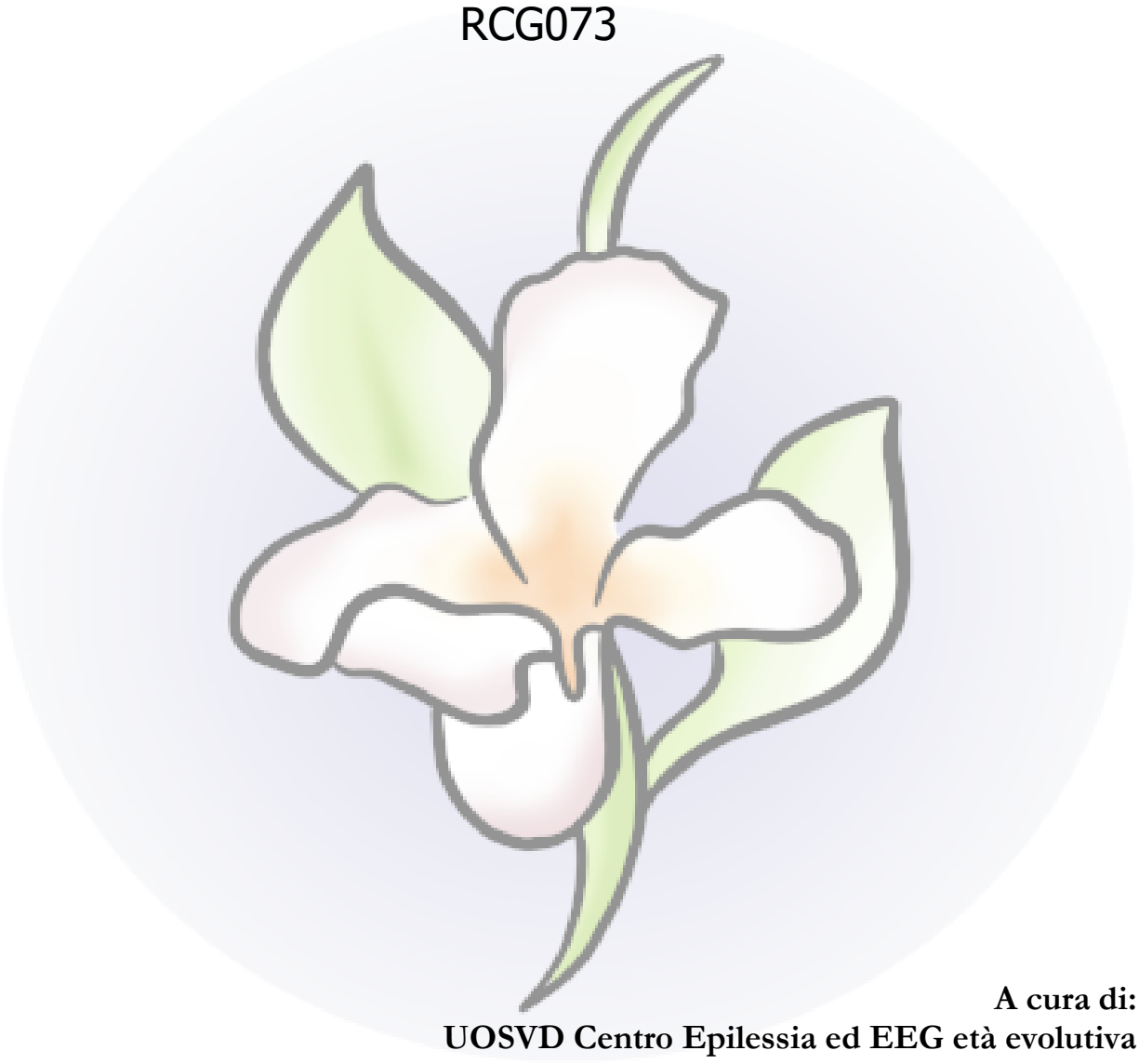
FOLLOW UP

2 volte l'anno:
visita ambulatoriale portando in visione routine ematochimica comprensiva di insulinemia, glicemia, C-peptide, BHOB e diario glicemico. Contestuale counselling nutrizionale
1 volta l'anno:
Day Service endocrinologico

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

DIFETTI CONGENITI DELLA SINTESI DEI FOSFOLIPIDI E DEI GLICOSFINGOLIPI

RCG073



A cura di:
UOSVD Centro Epilessia ed EEG età evolutiva
P.O. San Paolo Bari ASL BA

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Il deficit di GM3 sintasi è un difetto congenito raro della glicosilazione, causato da deficit della sintesi dei gangliosidi complessi. Questa condizione è causata da mutazione bialleliche con perdita di funzione nella ST3GAL5 e si caratterizza per un quadro di encefalopatia epilettica ad esordio precoce e da irritabilità, difficoltà di alimentazione, ritardo dello sviluppo. Nelle fasi successive, i pazienti presentano ritardo della crescita, grave ritardo o regressione dello sviluppo, grave disabilità intellettiva, sordità e anomalie della pigmentazione cutanea (soprattutto macchie simil-lentigginose iperpigmentate e depigmnentate). Di solito si manifesta progressivamente una compromissione della vista secondaria all'atrofia corticale (evidente alla risonanza magnetica), la coreoatetosi e la tetraparesi ipotonica.
Non esistono al momento, terapie specifiche. Sono in corso ricerche al fine di utilizzare eventuali terapie geniche da intraprendere precocemente.

DIAGNOSI

Non sono stati pubblicati criteri diagnostici clinici consensuali per il deficit di GM3 sintasi. Il deficit di GM3 sintasi deve essere preso in considerazione nei soggetti con le seguenti caratteristiche cliniche precoci e tardive, risultati di laboratorio di supporto, esami strumentali, e anamnesi familiare.

Caratteristiche cliniche precoci

- Grave irritabilità infantile con difficoltà di alimentazione
- Epilessia, inclusi spasmi infantili, convulsioni tonico-cloniche, miocloniche e/o generalizzate
- Ritardo della crescita
- Deficit dell'udito neurosensoriale
- Microcefalia progressiva acquisita (ad es. postnatale)
- Ipotonia
- Deficit visivo corticale o atrofia ottica
- Otite media e polmonite frequenti

Caratteristiche cliniche tardive

- Ritardo dello sviluppo da grave a profondo e disabilità intellettiva
- Distonia e disturbi del movimento ipercinetici tra cui coreoatetosi e discinesia
- Anomalie acquisite dell'iperpigmentazione cutanea e dell'ipopigmentazione che possono cambiare dinamicamente nel tempo. La pigmentazione anormale della pelle originariamente descritta come "sale e pepe" si trova in circa la metà degli individui affetti da un'età media di sei anni, ma non è presente alla nascita [Wang et al 2013].
- Scoliosi

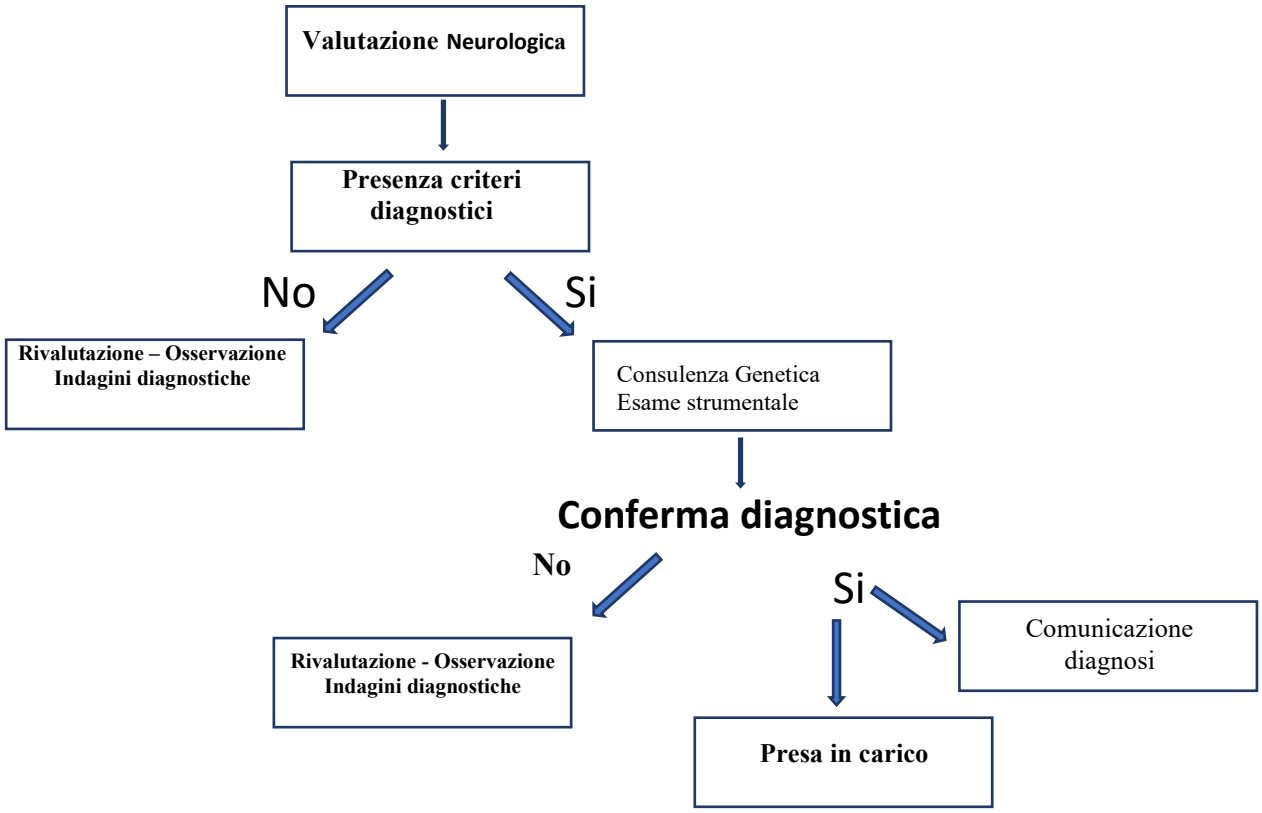
Risultati di laboratorio: la concentrazione plasmatica di ganglioside GM3 è estremamente bassa o non rilevabile. Tuttavia, questo test non è ampiamente disponibile clinicamente, anche se può essere disponibile in alcuni centri accademici specializzati.
L'anamnesi familiare è compatibile con l'ereditarietà autosomica recessiva (ad es., fratelli affetti e/o consanguineità parentale). L'assenza di una storia familiare nota non preclude la diagnosi.

Approcci ai test genetici molecolari
Gli approcci ai test genetici molecolari possono includere una combinazione di test mirati al gene (test a singolo gene, pannello multigenico NGS) e test genomici completi (sequenziamento dell'esoma, sequenziamento del genoma) a seconda del fenotipo.
Opzione 1 Quando i risultati fenotipici suggeriscono la diagnosi di deficit di GM3 sintasi, gli approcci di test genetici molecolari possono includere test su un singolo gene o l'uso di un pannello multigenico.
Opzione 2 Quando la diagnosi di deficit di GM3 sintasi non è stata presa in considerazione, può essere eseguito un test genomico completo. I test genomici completi non richiedono al medico di determinare quale gene è probabilmente coinvolto. Il sequenziamento dell'esoma è il più comunemente usato; È possibile anche il sequenziamento del genoma.

Elettroencefalografia:
• Attività di fondo disorganizzata con scariche multifocali e cicli sonno/veglia assenti
• Anomalie con Punta-Onda lente (riscontrati nel 75%) e ipsarritmia
Risultati dell'EEG. È probabile che gli studi EEG siano anormali in almeno il 90% di quelli con deficit di GM3 sintasi, anche senza evidenza di convulsioni cliniche [Bowser et al 2019]. Pertanto, la maggior parte delle convulsioni elettroencefalografiche nei bambini affetti sono clinicamente silenti.
Questi risultati EEG possono soddisfare i criteri clinici per le sindromi epilettiche, tra cui la sindrome di Lennox-Gastaut o la sindrome di West.

Neuroimaging
I risultati del neuroimaging riportati sono molto variabili e nella maggior parte di essi è riportata come normale.
• L'atrofia cerebrale diffusa è il reperto tardivo di malattia più consistente. Con la progressione della malattia, si può osservare neurodegenerazione.
• Bowser et al [2019] hanno riportato un assottigliamento del corpo calloso e deficit di mielinizzazione sottocorticale all'inizio della malattia, e Fragaki et al [2013] hanno riportato lesioni iperintense simmetriche della sostanza bianca sulle sequenze T2 in due individui affetti di età inferiore ai due anni.
• Al contrario, le risonanze magnetiche seriali sono state riportate come normali almeno fino all'età di 13 anni in un individuo affetto sintomatico [Indellicato et al 2019].

FLOWCHART DIAGNOSTICA RIASSUNTIVA



CENTRI REGIONALI

Centro Capofila
- UOSVD Epilessia ed EEG età evolutiva Presidio Ospedaliero "San Paolo" Bari

FOLLOW UP

Gli **esami di laboratorio** includono emocromo con formula, transaminasi e amilasi, indici infiammatori, folati, enzimi muscolari, ormoni tiroidei, dosaggio farmaci anticrisi.
Consulenze specialistiche da effettuare con periodicità annuale o seconda diversa indicazione

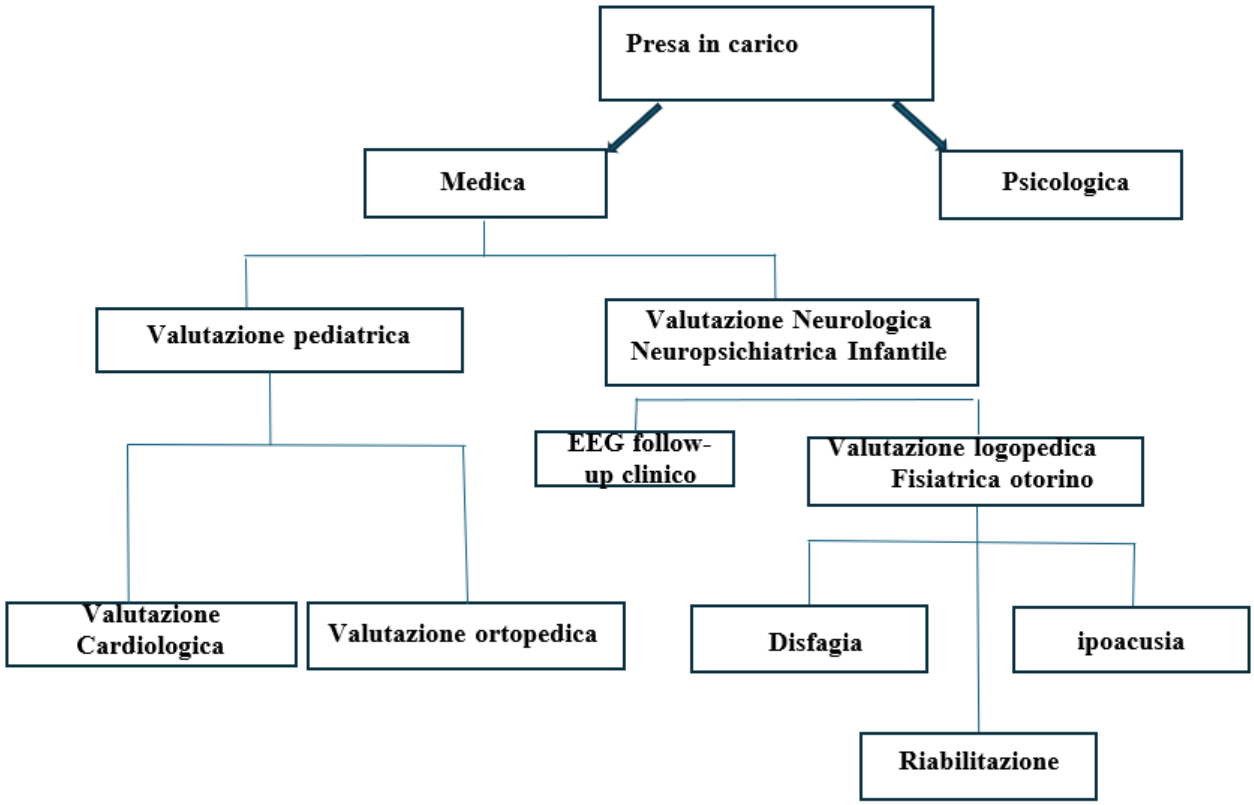
- **Valutazione logopedica** Il logopedista esperto di deglutizione fornirà informazioni sia al paziente sia al caregiver riguardanti le tecniche di deglutizione e le posture da assumere durante il pasto. Inoltre, la valutazione logopedica è propedeutica all'avvio di eventuali trattamenti riabilitativi.
- **Valutazione Otorinolaringoiatrica:** Viene richiesta la valutazione dell'ipoacusia attraverso metodiche adeguate alle capacità di collaborazione del bambino (Otoemissioni acustiche) e della capacità deglutitoria attraverso esami funzionali
- **Valutazione ortopedica:** La scoliosi è la patologia di pertinenza ortopedica più comune in questi pazienti ed è praticamente costante nelle fasi avanzate della malattia e nelle forme più gravi della stessa. Spesso si presenta con una curva dorso-lombare a largo raggio a forma di "C" associata ad obliquità pelvica. Essa si presenta in modo più grave proprio perché spesso non deambulano. Si ha inoltre una rapida progressione delle curve soprattutto nella prima fase dell'adolescenza e, in taluni casi, anche dopo l'arresto della crescita ossea. Essendo l'evoluzione della scoliosi praticamente costante e grave, è raccomandato un precoce inizio della terapia, sia nel tentativo di arrestare l'evoluzione della malattia, sia per permettere un adeguato sviluppo osseo, nei casi più gravi, in attesa dell'intervento chirurgico. L'obiettivo da raggiungere è l'arresto dell'evoluzione della curva ai fini di mantenere una buona capacità ventilatoria e di migliorare la postura delle pazienti. L'uso del corsetto correttivo è indicato fin dall'individuazione della malattia, non tanto per arrestare la naturale evoluzione della scoliosi ma per rallentarne l'aggravamento in attesa del raggiungimento di un'età scheletrica che permetta di sottoporre la paziente ad intervento chirurgico così da consentire ancora una corretta deambulazione, se non l'aveva già persa, o quantomeno una più corretta postura nella posizione seduta.
- **Consulenza fisiatrica:** Nelle prime fasi della malattia, dopo la diagnosi, per valutare piani di trattamento riabilitativo e per valutare eventuali presidi. Nel corso della valutazione fisiatrica si imposta la tipologia ed il *setting* del trattamento riabilitativo. Inoltre, la valutazione fisiatrica è finalizzata all'erogazione di eventuali

presidi per garantire al paziente l'autonomia possibile e migliorarne la qualità di vita.

GESTIONE EMERGENZA

L'emergenza è legata alla possibile insorgenza di Stato Epilettico, evento possibile ma non frequente
Team età pediatrica: Neurologo/Neuropsichiatra Infantile, Genetista, Gastroenterologo Pediatra, Logopedista/disfagista, Ortopedico, Psicologo, Otorinolaringoiatra.
Team età Adulta: non applicabile.

FLOWCHART RIASSUNTIVA



BIBLIOGRAFIA

Bowser LE, Young M, Wenger OK, Ammous Z, Brigatti KW, Carson VJ, Moser T, Deline J, Aoki K, Morlet T, Scott EM, Puffenberger EG, Robinson DL, Hendrickson C, Salvin J, Gottlieb S, Heaps AD, Tiemeyer M, Strauss KA. Recessive GM3 synthase deficiency: Natural history, biochemistry, and therapeutic frontier. Mol Genet Metab. 2019;126:475–88. PubMed PMID: 30691927.

Fragaki K, Ait-El-Mkadem S, Chaussenot A, Gire C, Mengual R, Bonesso L, Bénéteau M, Ricci JE, Desquiret, Dumas V, Procaccio V, Rötig A, Paquis-Flucklinger V. Refractory epilepsy and mitochondrial dysfunction due to GM3 synthase deficiency. Eur J Hum Genet. 2013;21:528–34. PubMed PMID: 22990144.
Indellicato R, Parini R, Domenighini R, Malagolini N, Iascone M, Gasperini S, Masera N. dall'Olio F, Trinchera M. Total loss of GM3 synthase activity by a normally processed enzyme in a novel variant and in all ST3GAL5 variants reported to cause a distinct congenital disorder of glycosylation. Glycobiology. 2019;29:229–41. PubMed PMID: 30576498.

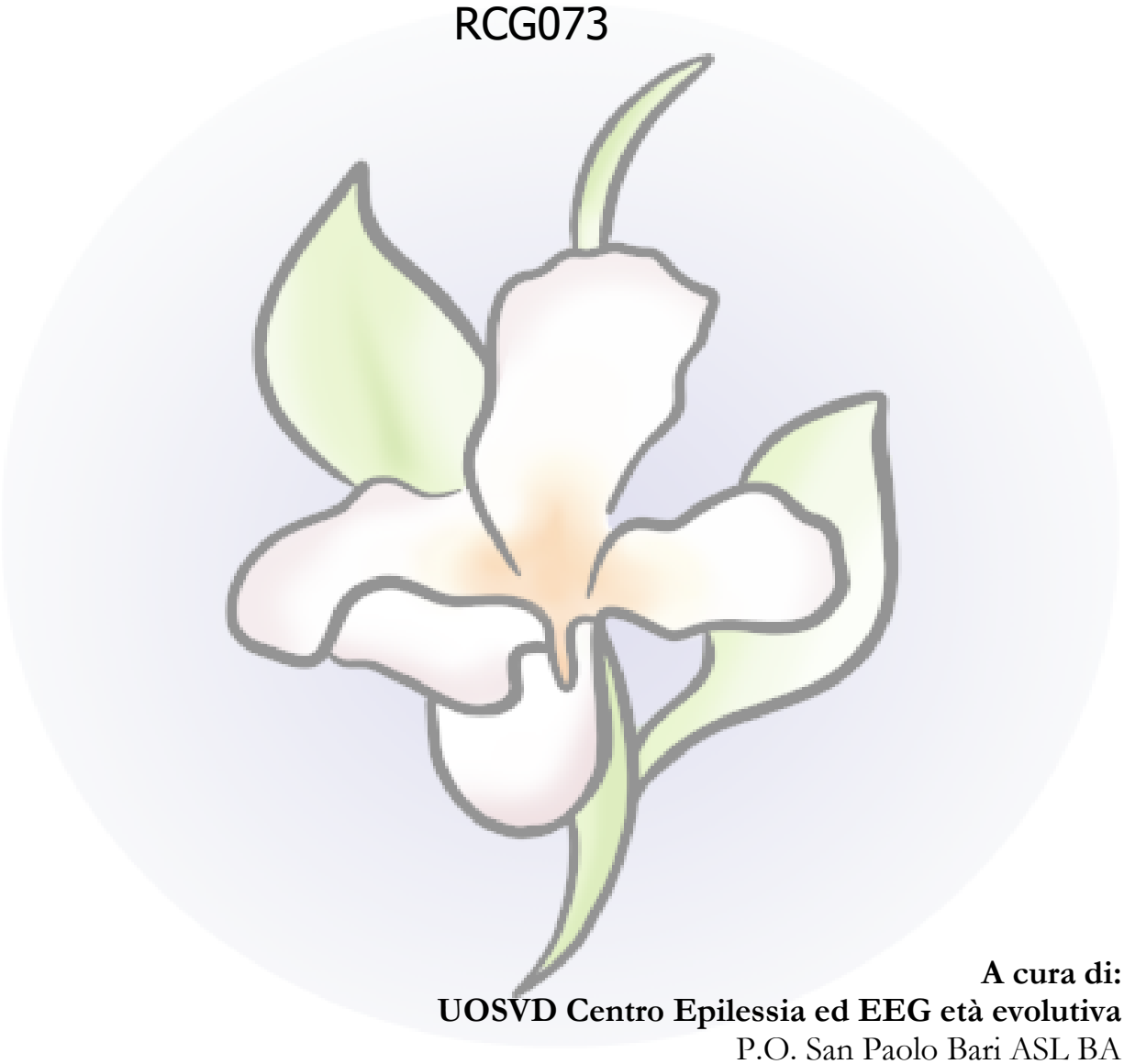
Wang H, Bright A, Xin B, Bockoven JR, Paller AS. Cutaneous dyspigmentation in patients with ganglioside GM3 synthase deficiency. Am J Med Genet A. 2013;161A:875–9. PubMed PMID: 23436467

Tonin R, Feo F, Falliano S, Giunti L, Calamai M, Procopio E, Mari F, Sciruicchio V, Conti V, Fanelli I, Bambi F, Guerrini R, Morrone A. Generation of a human-induced pluripotent stem cell line from a patient with GM3 synthase deficiency using self-replicating RNA vector. Stem Cell Res. 2024 May 3;77:103431. doi: 10.1016/j.scr.2024.103431. Epub ahead of print. PMID: 38703669.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

DIFETTI CONGENITI DELLA SINTESI DEI FOSFOLIPIDI E DEI GLICOSFINGOLIPI

RCG073



A cura di:
UOSVD Centro Epilessia ed EEG età evolutiva
P.O. San Paolo Bari ASL BA

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Il deficit di GM3 sintasi è un difetto congenito raro della glicosilazione, causato da deficit della sintesi dei gangliosidi complessi. Questa condizione è causata da mutazione bialleliche con perdita di funzione nella ST3GAL5 e si caratterizza per un quadro di encefalopatia epilettica ad esordio precoce e da irritabilità, difficoltà di alimentazione, ritardo dello sviluppo. Nelle fasi successive, i pazienti presentano ritardo della crescita, grave ritardo o regressione dello sviluppo, grave disabilità intellettiva, sordità e anomalie della pigmentazione cutanea (soprattutto macchie simil-lentigginose iperpigmentate e depigmnentate). Di solito si manifesta progressivamente una compromissione della vista secondaria all'atrofia corticale (evidente alla risonanza magnetica), la coreoatetosi e la tetraparesi ipotonica.
Non esistono al momento, terapie specifiche. Sono in corso ricerche al fine di utilizzare eventuali terapie geniche da intraprendere precocemente.

DIAGNOSI

Non sono stati pubblicati criteri diagnostici clinici consensuali per il deficit di GM3 sintasi. Il deficit di GM3 sintasi deve essere preso in considerazione nei soggetti con le seguenti caratteristiche cliniche precoci e tardive, risultati di laboratorio di supporto, esami strumentali, e anamnesi familiare.

Caratteristiche cliniche precoci

- Grave irritabilità infantile con difficoltà di alimentazione
- Epilessia, inclusi spasmi infantili, convulsioni tonico-cloniche, miocloniche e/o generalizzate
- Ritardo della crescita
- Deficit dell'udito neurosensoriale
- Microcefalia progressiva acquisita (ad es. postnatale)
- Ipotonia
- Deficit visivo corticale o atrofia ottica
- Otite media e polmonite frequenti

Caratteristiche cliniche tardive

- Ritardo dello sviluppo da grave a profondo e disabilità intellettiva
- Distonia e disturbi del movimento ipercinetici tra cui coreoatetosi e discinesia
- Anomalie acquisite dell'iperpigmentazione cutanea e dell'ipopigmentazione che possono cambiare dinamicamente nel tempo. La pigmentazione anormale della pelle originariamente descritta come "sale e pepe" si trova in circa la metà degli individui affetti da un'età media di sei anni, ma non è presente alla nascita [Wang et al 2013].
- Scoliosi

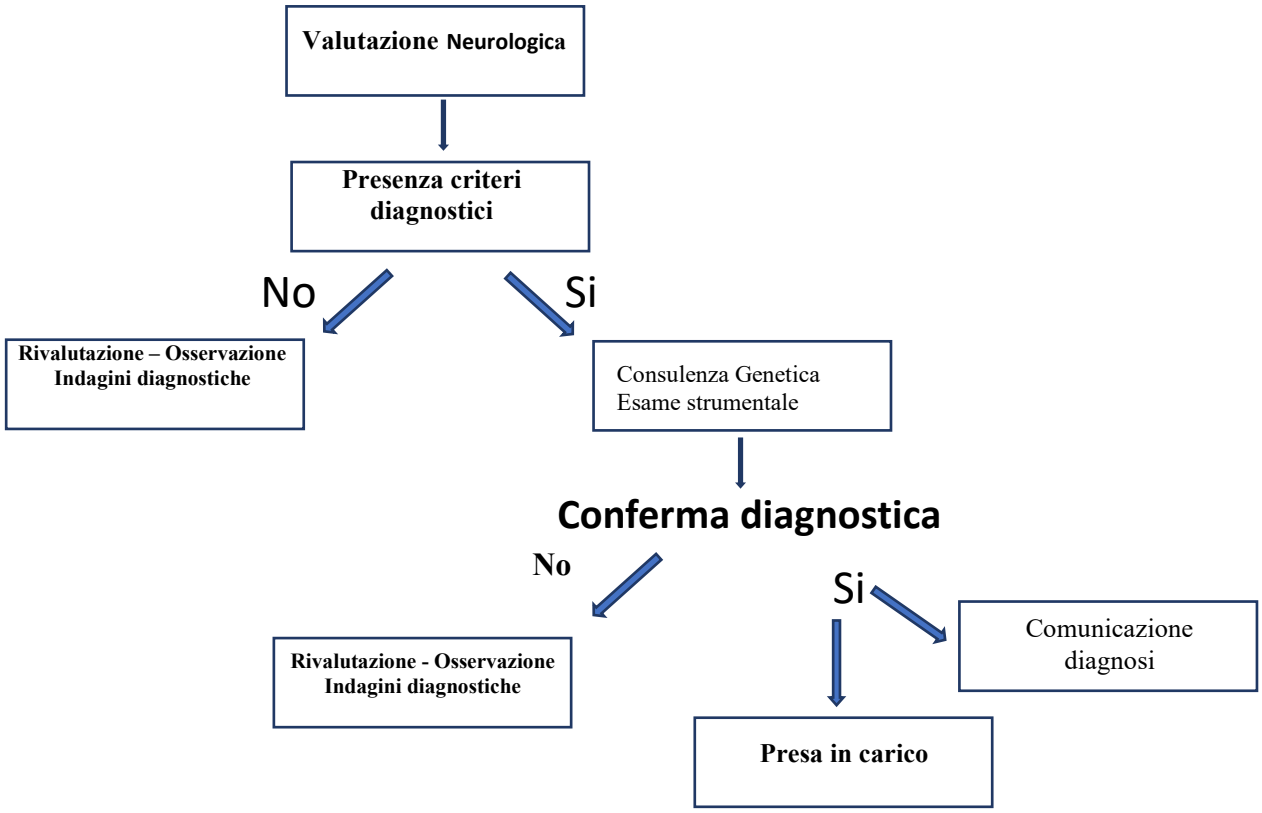
Risultati di laboratorio: la concentrazione plasmatica di ganglioside GM3 è estremamente bassa o non rilevabile. Tuttavia, questo test non è ampiamente disponibile clinicamente, anche se può essere disponibile in alcuni centri accademici specializzati.
L'anamnesi familiare è compatibile con l'ereditarietà autosomica recessiva (ad es., fratelli affetti e/o consanguineità parentale). L'assenza di una storia familiare nota non preclude la diagnosi.

Approcci ai test genetici molecolari
Gli approcci ai test genetici molecolari possono includere una combinazione di test mirati al gene (test a singolo gene, pannello multigenico NGS) e test genomici completi (sequenziamento dell'esoma, sequenziamento del genoma) a seconda del fenotipo.
Opzione 1 Quando i risultati fenotipici suggeriscono la diagnosi di deficit di GM3 sintasi, gli approcci di test genetici molecolari possono includere test su un singolo gene o l'uso di un pannello multigenico.
Opzione 2 Quando la diagnosi di deficit di GM3 sintasi non è stata presa in considerazione, può essere eseguito un test genomico completo. I test genomici completi non richiedono al medico di determinare quale gene è probabilmente coinvolto. Il sequenziamento dell'esoma è il più comunemente usato; È possibile anche il sequenziamento del genoma.

Elettroencefalografia:
• Attività di fondo disorganizzata con scariche multifocali e cicli sonno/veglia assenti
• Anomalie con Punta-Onda lente (riscontrati nel 75%) e ipsarritmia
Risultati dell'EEG. È probabile che gli studi EEG siano anormali in almeno il 90% di quelli con deficit di GM3 sintasi, anche senza evidenza di convulsioni cliniche [Bowser et al 2019]. Pertanto, la maggior parte delle convulsioni elettroencefalografiche nei bambini affetti sono clinicamente silenti.
Questi risultati EEG possono soddisfare i criteri clinici per le sindromi epilettiche, tra cui la sindrome di Lennox-Gastaut o la sindrome di West.

Neuroimaging
I risultati del neuroimaging riportati sono molto variabili e nella maggior parte di essi è riportata come normale.
• L'atrofia cerebrale diffusa è il reperto tardivo di malattia più consistente. Con la progressione della malattia, si può osservare neurodegenerazione.
• Bowser et al [2019] hanno riportato un assottigliamento del corpo calloso e deficit di mielinizzazione sottocorticale all'inizio della malattia, e Fragaki et al [2013] hanno riportato lesioni iperintense simmetriche della sostanza bianca sulle sequenze T2 in due individui affetti di età inferiore ai due anni.
• Al contrario, le risonanze magnetiche seriali sono state riportate come normali almeno fino all'età di 13 anni in un individuo affetto sintomatico [Indellicato et al 2019].

FLOWCHART DIAGNOSTICA RIASSUNTIVA



CENTRI REGIONALI

Centro Capofila
- UOSVD Epilessia ed EEG età evolutiva Presidio Ospedaliero "San Paolo" Bari

FOLLOW UP

Gli **esami di laboratorio** includono emocromo con formula, transaminasi e amilasi, indici infiammatori, folati, enzimi muscolari, ormoni tiroidei, dosaggio farmaci anticrisi.
Consulenze specialistiche da effettuare con periodicità annuale o seconda diversa indicazione

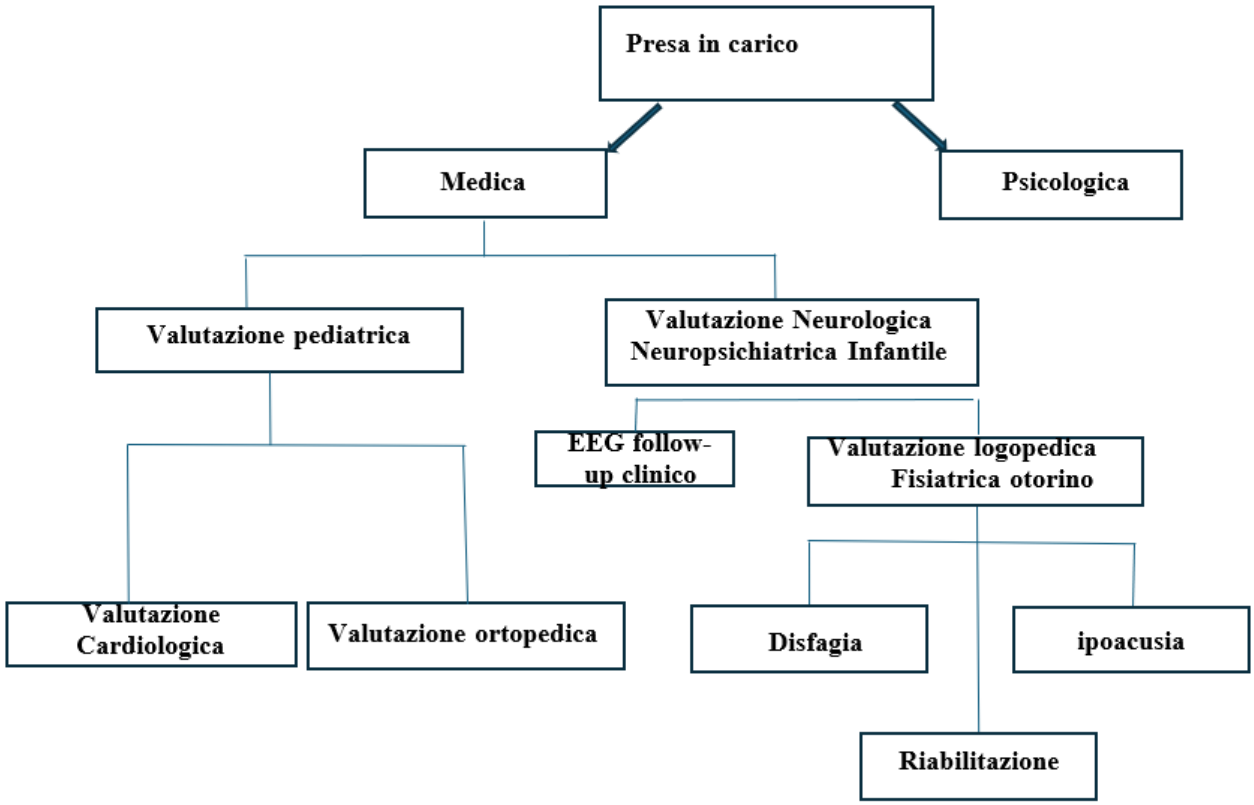
- **Valutazione logopedica** Il logopedista esperto di deglutizione fornirà informazioni sia al paziente sia al caregiver riguardanti le tecniche di deglutizione e le posture da assumere durante il pasto. Inoltre, la valutazione logopedica è propedeutica all'avvio di eventuali trattamenti riabilitativi.
- **Valutazione Otorinolaringoiatrica:** Viene richiesta la valutazione dell'ipoacusia attraverso metodiche adeguate alle capacità di collaborazione del bambino (Otoemissioni acustiche) e della capacità deglutitoria attraverso esami funzionali
- **Valutazione ortopedica:** La scoliosi è la patologia di pertinenza ortopedica più comune in questi pazienti ed è praticamente costante nelle fasi avanzate della malattia e nelle forme più gravi della stessa. Spesso si presenta con una curva dorso-lombare a largo raggio a forma di "C" associata ad obliquità pelvica. Essa si presenta in modo più grave proprio perché spesso non deambulano. Si ha inoltre una rapida progressione delle curve soprattutto nella prima fase dell'adolescenza e, in taluni casi, anche dopo l'arresto della crescita ossea. Essendo l'evoluzione della scoliosi praticamente costante e grave, è raccomandato un precoce inizio della terapia, sia nel tentativo di arrestare l'evoluzione della malattia, sia per permettere un adeguato sviluppo osseo, nei casi più gravi, in attesa dell'intervento chirurgico. L'obiettivo da raggiungere è l'arresto dell'evoluzione della curva ai fini di mantenere una buona capacità ventilatoria e di migliorare la postura delle pazienti. L'uso del corsetto correttivo è indicato fin dall'individuazione della malattia, non tanto per arrestare la naturale evoluzione della scoliosi ma per rallentarne l'aggravamento in attesa del raggiungimento di un'età scheletrica che permetta di sottoporre la paziente ad intervento chirurgico così da consentire ancora una corretta deambulazione, se non l'aveva già persa, o quantomeno una più corretta postura nella posizione seduta.
- **Consulenza fisiatrica:** Nelle prime fasi della malattia, dopo la diagnosi, per valutare piani di trattamento riabilitativo e per valutare eventuali presidi. Nel corso della valutazione fisiatrica si imposta la tipologia ed il *setting* del trattamento riabilitativo. Inoltre, la valutazione fisiatrica è finalizzata all'erogazione di eventuali

presidi per garantire al paziente l'autonomia possibile e migliorarne la qualità di vita.

GESTIONE EMERGENZA

L'emergenza è legata alla possibile insorgenza di Stato Epilettico, evento possibile ma non frequente
Team età pediatrica: Neurologo/Neuropsichiatra Infantile, Genetista, Gastroenterologo Pediatra, Logopedista/disfagista, Ortopedico, Psicologo, Otorinolaringoiatra.
Team età Adulta: non applicabile.

FLOWCHART RIASSUNTIVA



BIBLIOGRAFIA

Bowser LE, Young M, Wenger OK, Ammous Z, Brigatti KW, Carson VJ, Moser T, Deline J, Aoki K, Morlet T, Scott EM, Puffenberger EG, Robinson DL, Hendrickson C, Salvin J, Gottlieb S, Heaps AD, Tiemeyer M, Strauss KA. Recessive GM3 synthase deficiency: Natural history, biochemistry, and therapeutic frontier. Mol Genet Metab. 2019;126:475–88. PubMed PMID: 30691927.

Fragaki K, Ait-El-Mkadem S, Chaussenot A, Gire C, Mengual R, Bonesso L, Bénéteau M, Ricci JE, Desquiret, Dumas V, Procaccio V, Rötig A, Paquis-Flucklinger V. Refractory epilepsy and mitochondrial dysfunction due to GM3 synthase deficiency. Eur J Hum Genet. 2013;21:528–34. PubMed PMID: 22990144.
Indellicato R, Parini R, Domenighini R, Malagolini N, Iascone M, Gasperini S, Masera N. dall'Olio F, Trinchera M. Total loss of GM3 synthase activity by a normally processed enzyme in a novel variant and in all ST3GAL5 variants reported to cause a distinct congenital disorder of glycosylation. Glycobiology. 2019;29:229–41. PubMed PMID: 30576498.

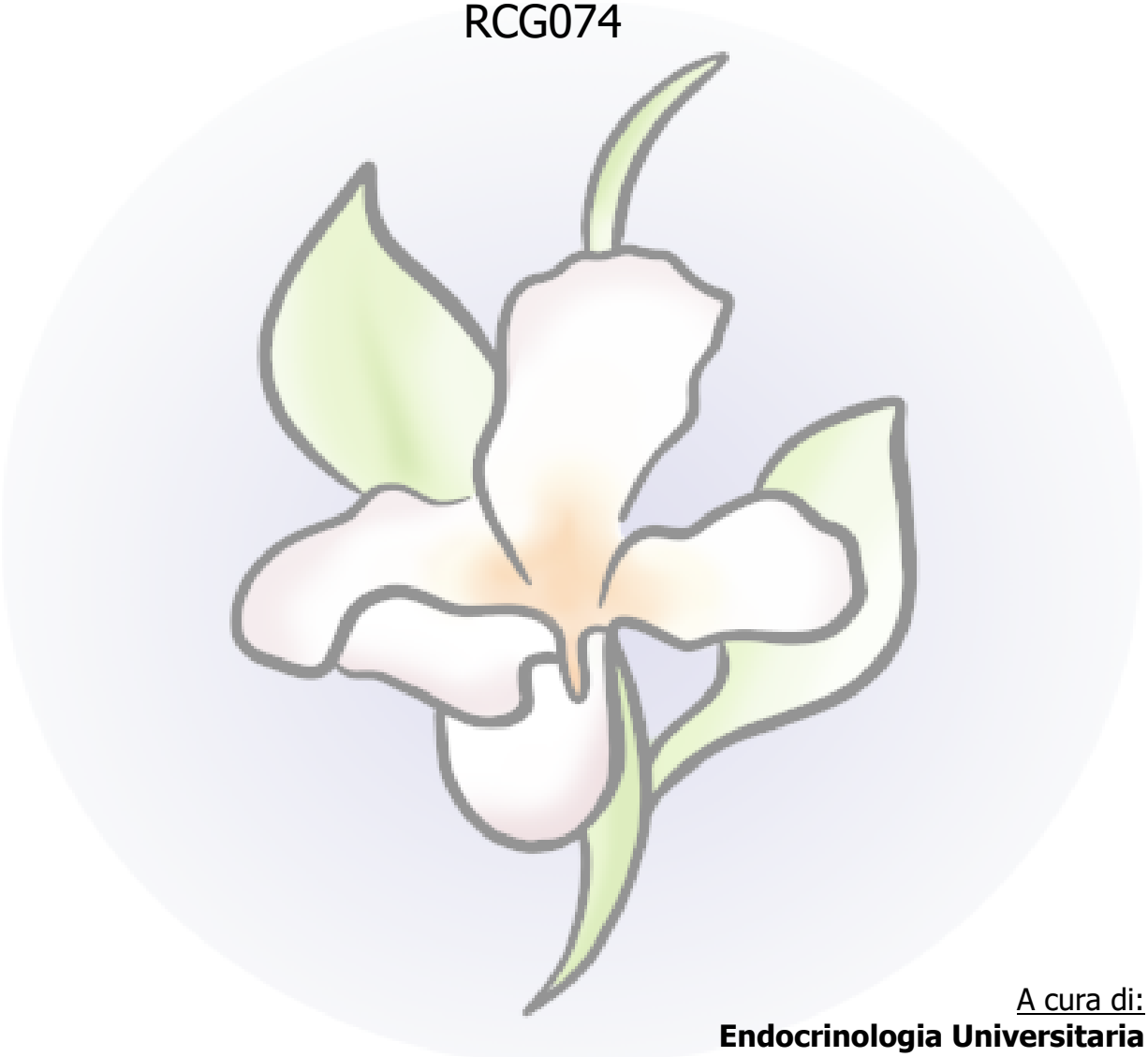
Wang H, Bright A, Xin B, Bockoven JR, Paller AS. Cutaneous dyspigmentation in patients with ganglioside GM3 synthase deficiency. Am J Med Genet A. 2013;161A:875–9. PubMed PMID: 23436467

Tonin R, Feo F, Falliano S, Giunti L, Calamai M, Procopio E, Mari F, Sciruicchio V, Conti V, Fanelli I, Bambi F, Guerrini R, Morrone A. Generation of a human-induced pluripotent stem cell line from a patient with GM3 synthase deficiency using self-replicating RNA vector. Stem Cell Res. 2024 May 3;77:103431. doi: 10.1016/j.scr.2024.103431. Epub ahead of print. PMID: 38703669.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Difetti congeniti dell'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi: deficit di carnitina-palmitoil transferasi 2 (CPT 2)

RCG074



A cura di:
Endocrinologia Universitaria
AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

Il deficit di carnitina-palmitoil transferasi 2 (CPT 2) è una malattia ereditaria del metabolismo a trasmissione autosomica recessiva che colpisce l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga (LCFA). Sono state descritte tre forme di deficit di CPT 2: una forma miopatica (la più comune (86% dei pazienti), una forma infantile grave e una forma neonatale.
Forma miopatica: è la meno grave ed è caratterizzata da attacchi ricorrenti di rabdomiolisi, dolore muscolare e debolezza, scatenati dall'esercizio fisico prolungato, dall'intolleranza al digiuno, da malattie virali o dalle temperature estreme.
Forma infantile grave: è caratterizzata da grave intolleranza al digiuno, che esita in alterazioni metaboliche, come l'ipoglicemia ipochetonica e l'encefalopatia epatica.
Forma neonatale letale: presenta i sintomi della forma infantile associati ad alcuni dismorfismi (ad es. displasia cistica renale).

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Endocrinologia Universitaria

U. O. Capofila (pediatrico)
Malattie Metaboliche

DIAGNOSI

Il deficit di CPT 2 è causato da oltre 60 mutazioni diverse del gene CPT2, consistenti per lo più in sostituzioni amminoacidiche o piccole delezioni.
La diagnosi viene posta inizialmente con la spettrometria in tandem massa delle acilcarnitine sieriche/plasmatiche, seguita dall'analisi delle mutazioni e dalla misurazione dell'attività dell'enzima CPT2 sui linfociti circolanti freschi, sul muscolo o sui fibroblasti.

La diagnosi differenziale della forma miopatica si pone soprattutto con la malattia di McArdle, la distrofia muscolare di Duchenne, il deficit di citocromo C ossidasi (si vedano questi termini), il deficit di carnitina-acilcarnitina traslocasi (CACT) e il deficit dell'acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga (si vedano questi termini) per le forme neonatali e infantili.

La diagnosi prenatale è possibile mediante una combinazione di test enzimatici e molecolari.

TERAPIA

Il trattamento consiste nell'evitare il digiuno superiore alle 12 ore e l'impiego di una dieta povera di grassi e ricca in carboidrati, associata a una limitazione dell'esercizio fisico; questi interventi sono in grado di evitare i dolori muscolari e la rabdomiolisi. Il trattamento della malattia può prevedere la somministrazione di L-carnitina e una dieta anaplerotica con triheptanoin; tuttavia, non ne è stata dimostrata l'efficacia. La forma miopatica della CPT II ha una prognosi buona.

FOLLOW UP

Durante il follow-up, il monitoraggio dei pazienti è basato sulla combinazione di valutazioni cliniche, biochimiche e strumentali**.**
Indagini biochimiche di primo livello:

- glicemia, acidi grassi liberi (NEFA), uricemia, ammoniemia, emogasanalisi, transaminasi, creatin chinasi (CK).

Indagini di secondo livello:

- dosaggio dei corpi chetonici della carnitina plasmatica, totale e libera, valutazione degli acidi organici urinari e delle acilcarnitine plasmatiche.

Indagini strumentali: soprattutto indicate per i pazienti che presentano patologia d'organo, epatica o cardiaca, e comprendono l'ecografia epatica e cardiaca.
Gestione Urgenze Emergenze: la forma miopatica del deficit di CPT 2 ha una buona prognosi sebbene possa essere caratterizzata da attacchi ricorrenti di rabdomiolisi, dolore muscolare e debolezza, scatenati dall'esercizio fisico prolungato, dall'intolleranza al digiuno, da malattie virali o dalle temperature estreme.

La triade classica di sintomi (mialgie, debolezza muscolare e urine color tè) è presente in < 10% dei casi.

Per la diagnosi, in genere, è necessario un livello di creatinchinasi > 5 volte il limite superiore della norma.

Il trattamento è di supporto con idratazione EV per prevenire il danno renale acuto, così come il trattamento concomitante della causa scatenante e delle eventuali complicanze che ne conseguono.
La forma infantile grave può portare a morte prematura durante la prima infanzia, di solito per aritmie cardiache parossistiche.
La forma neonatale è spesso letale nei primi mesi di vita.

GESTIONE URGENZE E EMERGENZE

Gestione Urgenze Emergenze: n/a.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

MALATTIA DI FABRY

RCG080



A cura di:
UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto
A.O.U.C. Policlinico di Bari
UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

A.O.U. "Ospedali Riuniti" di Foggia

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La malattia di Anderson-Fabry (AFD) o malattia di Fabry (MF) (OMIM 301500) è una rara tesaurismosi ereditaria X-linked, multisistemica e progressiva. È provocata dal deficit dell'enzima lisosomiale α-galattosidasi A (α-Gal A), dovuto a di mutazioni a carico del gene GLA, formato da 12.000 basi e localizzato sul braccio lungo del cromosoma X (Xq22.1). Fino ad ora sono state identificate più di mille mutazioni diverse (http://fabry-database.org/). Il deficit dell'enzima causa un accumulo sistemico di Globotriaosilceramide (Gb3), sia a livello delle cellule tessuto/organo specifiche che delle cellule endoteliali, con progressivo deterioramento e danno irreversibile di: apparato cardiovascolare, sistema nervoso centrale e periferico, apparato gastrointestinale, apparato urinario, cute, occhi, udito (tabella 1).

La forma classica di MF è il fenotipo clinico più severo e si sviluppa prevalentemente nei maschi emizigoti che hanno un'attività enzimatica residua nulla o minima (inferiore all'1% dei valori normali). I sintomi iniziano precocemente durante l'infanzia o l'adolescenza e includono le acroparestesie, gli angiocheratomi e le teleangectasie, i disturbi gastrointestinali, le alterazioni corneali (cornea verticillata), la proteinuria, l'insufficienza renale, l'ipo/iperidrosi e la perdita dell'udito. Successivamente nell'età adulta può presentarsi un progressivo interessamento cardiaco e cerebrovascolare. L'espressione fenotipica nelle femmine eterozigoti è più tardiva rispetto a quella dei soggetti di genere maschile ed in genere meno severa.

I pazienti con le varianti atipiche o late-onset in genere presentano la malattia più tardivamente (dalla terza alla settima decade di vita) rispetto a quelli con la forma classica. Il quadro clinico generalmente è dominato dal coinvolgimento di un singolo organo, più frequentemente il cuore.

I sintomi non specifici legati a questa malattia rara, uniti al ritardo diagnostico medio registrato (13,7 anni per i maschi e 16,3 anni per le femmine) sono alla base del numero ancora alto di diagnosi non corrette o non tempestive, che ritardando l'avvio della terapia specifica, aggravano il danno d'organo, complicando il quadro clinico e l'outcome del paziente affetto.

Manifestazioni cliniche	
Sintomi sistemici	Crisi febbrili
Sistema cardiovascolare	Ipertrofia cardiaca
	Aritmie
	Ischemia
	Anomalie della conduzione
	Cardiopatia valvolare (insufficienza mitralica)
Rene	Insufficienza renale cronica
	Microalbuminuria e proteinuria
	Cisti parapieliche
Sistema nervoso centrale	Infarti cerebrali e TIA
	RMN cerebrale con lesioni alla sostanza bianca
	Dolicoectasia vertebrobasilare
Sistema nervoso periferico	Acroparestesie
	Neuropatia dolorosa con distribuzone simmetrica e acrolocalizzata caratterizzata da disestesie/parestesie e dolore neuropatico.
	Intolleranza al freddo o al caldo
Cute e annessi	Angiocheratomi cutanei
	Disidrosi (Ipoidrosi/anidrosi)
	Teleangectasie cutanee
Occhi	Cornea verticillata
	Cataratta subcapsulare anteriore/posteriore
	Vasi retinici tortuosi
Orecchio	Ipoacusia
	Vertigini
	Acufeni
Apparato gastroenterico	Dolori addominali
	Nausea
	Vomito
	Diarrea
	Gonfiore post-prandiale
	Dolore addominale post-prandiale
	Senso di sazietà precoce
	Svuotamento gastrico ritardato
	Difficoltà nell'acquisire peso

Tabella 1. Manifestazioni cliniche

DIAGNOSI

➢ Attività enzimatica e lyso-Gb3

Per la diagnosi della MF è necessario effettuare il dosaggio dell'attività dell'enzima alfa-galattosidasi A nel plasma e nei leucociti periferici e/o nei fibroblasti cutanei (ottenuti mediante biopsia cutanea). Nel maschio emizigote con variante classica della malattia, l'attività enzimatica risulta molto ridotta o assente. Nelle femmine eterozigoti o nei maschi con varianti late-onset può essere presente attività enzimatica residua, per cui il dosaggio di alfa-galattosidasi A può non essere dirimente per la diagnosi, rendendosi necessaria l'analisi genetica del gene GLA. Il dosaggio di Gb3 o lyso-Gb3 (la forma deacetilata), su plasma o urine, può essere utilizzato come marcatore diagnostico della patologia, sebbene sia più utile per il monitoraggio clinico e terapeutico. Tali valutazioni possono essere effettuate con l'utilizzo di DBS (dried blood spot), forniti gratuitamente dalle aziende farmaceutiche, che vengono spediti e analizzati presso centri di riferimento nazionali (ad oggi centri di Palermo e Napoli).

➢ Analisi genetica

Rappresenta il gold standard per la diagnosi della MF.

Viene eseguita nei maschi dopo aver accertato la ridotta attività enzimatica e in prima analisi nelle femmine poiché, anche se affette, possono presentare normali valori di attività enzimatica. Un piccolo numero di mutazioni non è rilevato dall'analisi routinaria e richiede test aggiuntivi come la tecnica Multiple Ligation dependent Probe Amplification (MLPA), per identificare delezioni o duplicazioni del gene.

Anche questa analisi può essere eseguita su DBS, spediti e analizzati presso i centri di riferimento. Lo studio genetico può essere inoltre effettuato presso le U. O. di Genetica medica presenti sul territorio regionale.

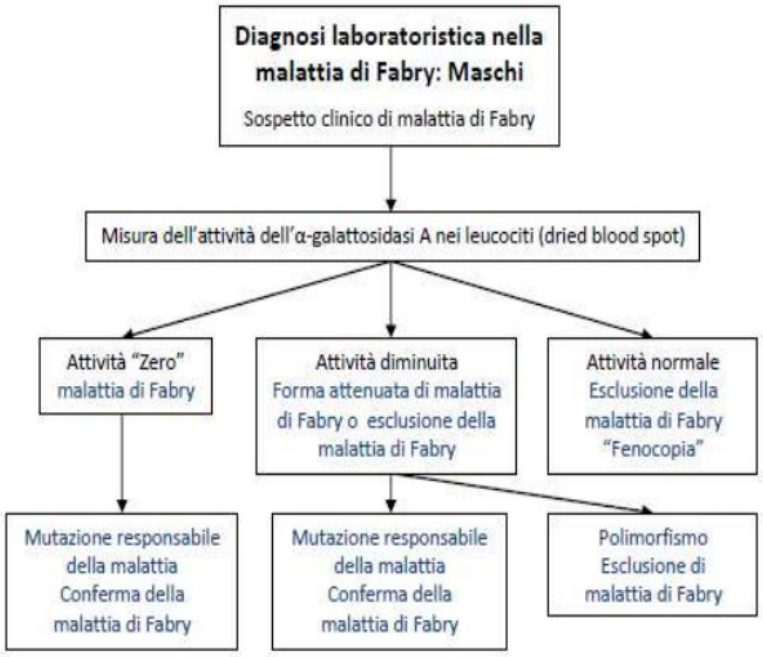
Nell'inquadramento diagnostico della MF fondamentale è l'anamnesi familiare, la ricostruzione dell'albero genealogico e, in caso di accertata diagnosi di malattia nel probando, la valutazione di attività enzimatica, dosaggio di lyso-Gb3 e analisi genetica del gene GLA nei familiari.

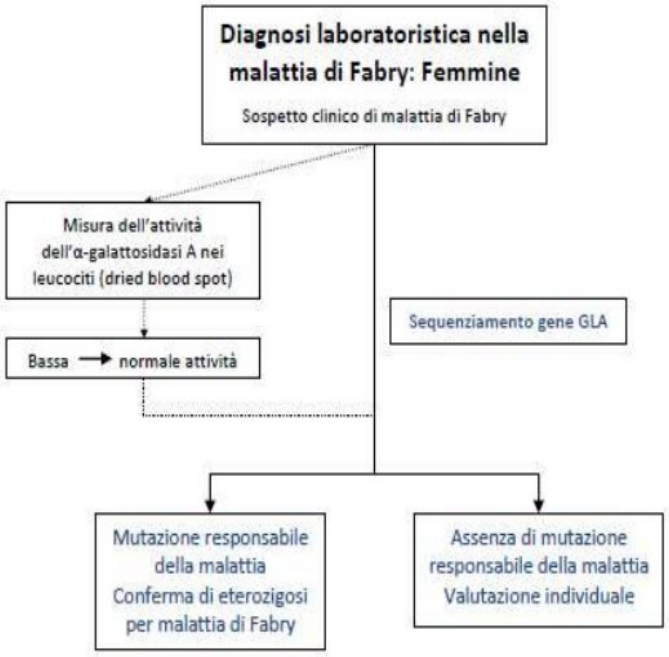
➢ **Diagnostica strumentale e di laboratorio** (tabella 2)

Cardiologica	○ TnI, pro-BNP, colestrerolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, omocisteina, lpa ○ ECG e Holter-ECG ○ Ecocolordoppler cardiaco ○ RMN cardiaca
Renale	○ Creatininemia, azotemia, GFR, albuminuria, proteinuria 24 ore, uACR, uPCR, esame urine standard con analisi del sedimento, calcemia, fosforemia, PTHi, Vit D ○ Ecografia renale
Neurologica	○ RMN encefalo
Oculistica	○ Fundus oculi e lampada a fessura
Otorinolaringoiatrica	○ Esame audiometrico ○ Timpanometria ○ Emissioni otoacustiche
Gastroenterologica	○ Ecografia dell'addome ○ Colonscopia e gastroscopia (se indicato)
Scheletrica	○ Calcemia, fosforemia, PTHi, Vit D ○ Densitometria ossea
Istologica (se indicata)	○ Biopsia cutanea ○ Biopsia renale ○ Biopsia miocardica

Tabella 2. Diagnostica strumentale e di laboratorio

➢ Flow-chart diagnostica





CENTRI REGIONALI

- **Team età pediatrica**

Centro capofila	Nodi
U.O. Malattie Metaboliche e Genetiche- A.O.U.C. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"	U.O. Nefrologia pediatrica- A.O.U.C. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII

- **Team età adulta**

Centro capofila	Nodi
U.O.C. Nefrologia Universitaria A.O.U.C. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"	• U.O. C. Cardiologia Universitaria A.O.U.C. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" • U.O.C. Nefrologia- Ospedale Generale Regionale "F. Miulli" - Acquaviva delle fonti • U.O. Cardiologia ed UTIC -P.O. "V. Fazzi" di Lecce • U.O. Neurologia -P.O. "V. Fazzi" di Lecce
Centro capofila	**Nodi**
U.O.C. Nefrologia, dialisi e trapianto - Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Foggia	Nessuno

Modalità di gestione multidisciplinare e relazioni capofila-nodi

I centri capofila, così come i centri identificati come nodi, hanno a loro volta specialisti di riferimento all'interno del proprio presidio ospedaliero per una gestione multidisciplinare del paziente, oltre che per minimizzare gli spostamenti dello stesso tra i vari presidi di riferimento. I possibili specialisti da coinvolgere sono numerosi e devono essere consultati in base all'espressione clinica della malattia, all'età dei pazienti e alla reale indicazione clinica (tabella 3).

Visita specialistica	**Indicazioni**
Internista o specialista esperto nella presa carico della Malattia di Fabry	Segni/sintomi; monitoraggio/coordinamento
Genetista	Consulenza genetica generale/coordinamento
Cardiologo Nefrologo Neurologo Dermatologo Oculista Otorinolaringoiatra Gastroenterologo	Diagnosi di coinvolgimento d'organo/tessuto e monitoraggio
Pneumologo	Specifiche esigenze cliniche per piccoli e grandi interventi
Chirurghi (generali e specialistici)	Indicazioni correlate alle esigenze cliniche
Anestesisti	In caso di intervento con valutazione dei rischi anestesiologici
Ostetrici/ginecologi	In caso di campagna di screening neonatale in gravidanze di donne senza e/o con diagnosi di malattia di Fab

Tabella 3. Team multidisciplinare

Ulteriori specialisti sarebbero utili nel percorso diagnostico-terapeutico: nutrizionista e psicologo.

TERAPIA

- **Terapia enzimatica sostitutiva**

La terapia specifica della MF è rappresentata dalla terapia enzimatica sostitutiva (*Enzyme replacement therapy*, ERT) con enzima ricombinante alfa-galattosidasi A.

Ad oggi sono disponibili tre preparazioni, da somministrare per via endovenosa, ogni 14 gg:

- **Agalsidasi-alfa** (Replagal, Takeda): 0.2 mg/kg di peso corporeo (durata di infusione circa 40 minuti) - prodotto da linee cellulari umane geneticamente ingegnerizzate;
- **Agalsidasi-beta** (Fabrazyme, Sanofi Genzyme): 1.0 mg/kg di peso corporeo (durata di infusione circa 240 minuti) – prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante da colture cellulari di ovaio di criceto cinese (CHO).
- **Pegunigalsidasi-alfa** (Elfabrio, Chiesi): 1.0 mg/kg di peso corporeo (durata di infusione circa 180 minuti) - prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante da colture cellulari di tabacco.

Infusione e monitoraggio delle reazioni avverse

L'infusione deve essere effettuata in ambiente protetto e sotto controllo medico. Devono essere sorvegliate eventuali reazioni avverse e gli intervalli cui si verificano, rispetto alle infusioni (durante, immediatamente dopo, a distanza).

Sono segnalate reazioni correlate all'infusione, transitorie e con picco tra la quinta e l'ottava infusione (comunque entro 6 mesi dall'inizio). Si instaurano tra i 20 e i 40 minuti dall'inizio dell'infusione stessa e si esauriscono di solito entro 30 minuti. Se la reazione è lieve, l'infusione può essere completata sotto controllo medico. Può essere presa in considerazione

la possibilità di un pretrattamento con antistaminici o steroidi o paracetamolo, da somministrare un'ora prima dell'inizio dell'infusione. Caratteristicamente, le reazioni correlate all'infusione si riducono con il tempo e sembrano indicare sviluppo di tolleranza alle infusioni.

La terapia può indurre la formazione di anticorpi neutralizzanti sia anti-Agalsidasi alfa, che anti-Agalsidasi beta, più frequente nei maschi rispetto alle femmine e questo può influenzare gli effetti della terapia. Utile pertanto è il monitoraggio periodico di tali anticorpi.

Il trattamento con ERT può essere condotto anche in pazienti affetti da insufficienza renale cronica in peritoneo-dialisi o trattamento emodialitico, durante la seduta emodialitica, e in pazienti che hanno ricevuto un trapianto di rene. L'infusione di ERT può iniziare 15 minuti dopo l'inizio della dialisi, per ridurre la probabilità che l'enzima venga adsorbito dalla membrana dialitica.

Per i pazienti portatori di trapianto d'organo, non vi sono interferenze con la terapia immunosoppressiva.

Nonostante l'ERT sia teoricamente controindicata in pazienti in gravidanza e in allattamento, i pochi dati disponibili indicano che la somministrazione in gravidanza è sicura; non sono riportati eventi avversi.

- **Terapia chaperonica**

Dal 2017 è disponibile in Italia la terapia chaperonica orale, il **Migalastat** (Galafold, Amicus Therapeutics) un chaperone farmacologico, progettato per formare legami ad alta affinità, selettivi e reversibili, con forme alterate di α-Gal A, instabili e ripiegate in maniera anomala, prodotte da varianti del gene GLA, definite "amenable". È possibile verificare l'eleggibilità a tale trattamento consultando il seguente indirizzo web www.galafoldamenabilitytable.com.

La posologia raccomandata negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 16 anni è 123 mg (1 capsula) a giorni alterni.

Il trattamento è controindicato nei pazienti con MF che hanno un GFR (tasso di filtrazione glomerulare) stimato inferiore ai 30 ml/min/1.73 m^2. Il migalastat non è indicato per un uso concomitante con la terapia enzimatica sostitutiva.

La prescrizione dei farmaci specifici per la malattia di Fabry viene effettuata dai centri di riferimento per la patologia.

Le prescrizioni dei farmaci per la MF vengono effettuate sul portale regionale Edotto e tramite il portale SIMARP, specificamente dedicato alle malattie rare.

- **Terapia di supporto o sintomatica**

Oltre alla terapia specifica per la MF, il trattamento prevede anche terapie di supporto o sintomatiche, utili alla gestione del danno d'organo e dei sintomi connessi alla patologia (tabella 4).

Coinvolgimento renale	○ Inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone ○ Vitamina D ○ Gliflozine ○ Dialisi e trapianto di rene
Coinvolgimento cardiaco	○ Farmaci antipertensivi ○ Farmaci antiaritmici ○ Farmaci antiaggreganti e/o anticoagulanti ○ Pace-maker/ICD ○ Farmaci diuretici ○ Farmaci ipolipemizzanti ○ Trapianto di cuore
Coinvolgimento neurologico	○ Farmaci per il dolore neuropatico (carbamazepina/oxcarbazepina, gabapentin, pregabalin o fenitoina, paracetamolo, FANS) ○ Farmaci per la profilassi cerebro-vascolare (antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti orali, statine, vitamina B12, acido folico)
Coinvolgimento Otorinolaringoiatrico	○ Apparecchi acustici ○ Impianto cocleare
Coinvolgimento gastroenterologico	○ Metoclopramide ○ H2-inibitori ○ Inibitori di pompa protonica

Tabella 4. Terapia di supporto/sintomatica

FOLLOW UP

Di seguito le indicazioni circa le valutazioni e gli esami specialistici necessari per il follow-up del paziente affetto da MF, con il rispettivo timing (tabella 5). Trattandosi di una malattia rara, tali indicazioni sono solo orientative, data la necessità di una personalizzazione del piano diagnostico, alla luce del quadro clinico del singolo paziente.

ESAME E/O PROCEDURA	**INDICAZIONI**
Visita e valutazione generale, ricerca di segni clinici.	Basale (inclusi anamnesi familiare e ricostruzione dell'albero genealogico) e poi ogni 6-12 mesi, secondo giudizio clinico (a seconda di età, condizioni cliniche, etc.)
Valutazione nefrologica: esami ematochimici di funzionalità renale; rapporto proteinuria/creatinina e albumina/creatinina - in alternativa ai precedenti, se indicato, proteinuria 24 ore - Gb3 urine o Lyso-Gb3 (opzionali)	•Basale - ogni 12 mesi stadio 1 o 2 e proteinuria 0,5 g/die (tutti gli stadi), visite e controlli degli esami più ravvicinate durante la fase di aggiustamento della terapia antiproteinurica •Ogni 3 mesi nei pazienti con proteinuria ingravescente o indici di funzione renale in più rapido peggioramento rispetto ai dati precedenti, secondo giudizio clinico Basale - ogni 12-24 mesi a seconda dei valori basali, dell'età e genere e del coinvolgimento cardiovascolare del paziente
Ecografia renale, se necessario con valutazione doppler delle arterie renali e degli indici di resistenza intraparenchimali	Ogni 12 mesi, secondo giudizio clinico, per valutare eventuali alterazioni nefrovascolari e per la possibilità di patologie concomitanti
Verifica della presenza o assenza di palpitazioni o angina	Basale - Ogni 6 mesi in presenza di evidente coinvolgimento cardiaco Da definire in relazione all'età e al genere qualora alla valutazione basale non sia evidente un coinvolgimento cardiaco
Controllo della pressione arteriosa (PA) con diario del paziente e controllo del ritmo	In generale, ad ogni valutazione clinica
ECG, ecocardiogramma 2-D con Doppler	•Basale •Annuale o ad intervalli maggiori sulla base dell'età, del genere e dei riscontri alla valutazione basale
ECG Holter 24 ore	Basale per valutare i tempi di conduzione e su indicazioni personalizzate se sono presenti tachicardie o aritmie

RMN cardiaca	Alla diagnosi e quindi ad intervalli variabili da uno o più anni, previa valutazione clinica e sulla base dei dati riscontrati alla valutazione basale
Coronarografia	In presenza di segni o sintomi di ischemia miocardica
Visita neurologica: raccolta anamnestica circa la presenza di dolore e la sua esacerbazione in corso di febbre o repentini cambiamenti di temperatura e di sintomi correlabili ad ictus o TIA	Basale e annuale (salvo diversa indicazione)
RMN cerebrale senza contrasto	Alla valutazione basale ed ogni 3 anni in tutti i pazienti Uomini asintomatici per sintomi/segni cerebrovascolari. Annuale - Donne asintomatiche per sintomi/segni cerebrovascolari: eventuali controlli più ravvicinati a giudizio del neurologo per prevenire eventuali stroke clinicamente silenti. Uomini e donne sintomatici: Basale come per pazienti con ictus.
EcoColorDoppler tronchi sovraortici (TSA)	Basale - ogni 6 mesi se sintomi presenti Ad intervalli più lunghi se sintomi assenti
Screening trombofilico	Basale, poi annuale o ad intervalli maggiori, previa valutazione clinica, in rapporto anche ad età e genere
Elettromiografia (EMG), Elettroneurografia (ENG) EEG in veglia e in sonno	Basale e successivamente previa valutazione clinica ed in rapporto ai dati del basale
Valutazione ORL (tinniti, ipoacusia/sordità, vertigini). Audiometria, timpanometria, otoemissioni	Quando clinicamente necessario
Visita oculistica generale e oftalmoscopia con lampada a fessura, valutazione dell'acuità visiva e campo visivo	Basale e successivamente previa valutazione clinica ed in rapporto ai dati del basale
Valutazione dermatologica per angiocheratomi o altri problemi cutanei (disidrosi)	Basale e successivamente previa valutazione clinica ed in rapporto ai dati del basale
Valutazione gastroenterologica in presenza di sintomi o problemi clinici	Basale e successivamente previa valutazione clinica ed in rapporto ai dati del basale

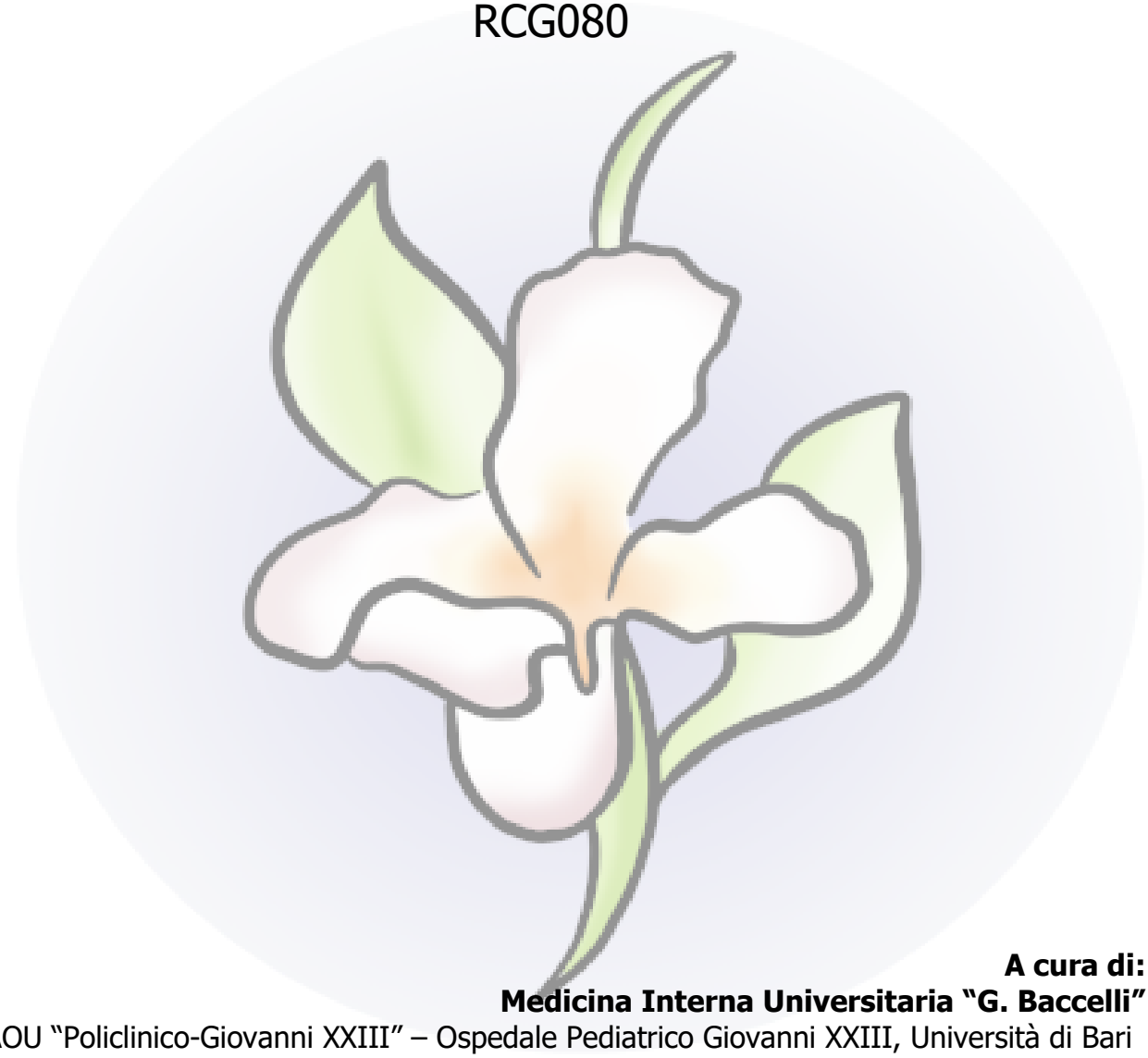
Tabella 5. Timing delle valutazioni cliniche, bioumorali e strumentali

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

MALATTIA DI GAUCHER

MALATTIE DA ACCUMULO DI LIPIDI

RCG080



A cura di:
Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"
AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione

La malattia di Gaucher (GD, OMIM #230800) è una patologia autosomica recessiva causata dal deficit dell'enzima lisosomiale glucocerebrosidasi (o β-glucosidasi acida) deputato alla metabolizzazione del glucosilceramide, un componente chiave della struttura lipidica delle membrane cellulari, in glucosio e ceramide. Le cellule infarcite di lipidi (dette cellule di Gaucher) sostituiscono le cellule sane normali a livello di midollo osseo, fegato, milza e talvolta nel sistema nervoso determinandone la disfunzione.

Le manifestazioni più frequenti della malattia sono epatosplenomegalia, trombocitopenia, anemia e patologie scheletriche particolarmente invalidanti (fratture patologiche e osteonecrosi). In aggiunta, la malattia di Gaucher è stata associata a un maggiore rischio di anomalie delle immunoglobuline, come la gammopatia policlonale, la gammopatia monoclonale ad origine indeterminata (MGUS) e il mieloma multiplo. L'ipertensione polmonare è un'altra complicazione nota della malattia di Gaucher.

Esistono tre differenti tipologie della malattia di Gaucher: il tipo I, ossia la forma cronica che rappresenta la stragrande maggioranza dei casi nell'adulto, e i tipi II e III, che rappresentano rispettivamente la variante neurologica acuta e subacuta. Il Gaucher di tipo I si manifesta con epatosplenomegalia e problemi ematologici (pancitopenia), non ci sono segni di coinvolgimento cerebrale, ma senza trattamento si assiste all'insorgenza di complicanze scheletriche severe. Il tipo II riguarda esclusivamente i bambini, ed è caratterizzata da epatosplenomegalia, coinvolgimento cerebrale e morte precoce (intorno ai 2 anni di età). Nel tipo III, la presenza di epatosplenomegalia è variabile, mentre il coinvolgimento respiratorio è comune così come la presenza di manifestazioni neurologiche (crisi epilettiche) e alterazioni della motilità oculare.

L'estrema eterogeneità fenotipica della malattia di Gaucher ha reso difficile sviluppare protocolli standardizzati per la sua gestione; i goals terapeutici sono pertanto personalizzati ed in generale includono il monitoraggio dei parametri ematochimici, delle manifestazioni viscerali e scheletriche.

Team età pediatrica
U.O.C. Malattie Metaboliche e Genetiche dell'Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII".

- Equipe medica:
  - Dott.ssa D. De Giovanni,
  - Dott. V. Favia,
  - Dott.ssa M. Masciopinto,
  - Dott.ssa F. Ortolani,
  -
  - Dott.ssa E. Piccinno,
  - Dott.ssa A.Tummolo.

Team età adulta
U.O.C. Medicina interna "G. Baccelli" dell'Ospedale Policlinico di Bari - Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico.

- Direttore: Prof. Angelo Vacca;
- Referenti: Dott.ssa Simona D'Amore e Prof. Roberto Ria;
- Co-referente: Dott.ssa Assunta Stragapede.
- Equipe medica:
  - Prof. Sebastiano Cicco (ecocardiogramma),
  - Dott.ssa Anna Cirulli (ecocolordoppler),
  - Prof. Gianfranco Lauletta (epatologia, ecografia),
  - Dott.ssa Stefania Longo (ecografia),
  - Dott.ssa Tiziana Giliberti (pneumologia),
  - Dott.ssa Luciana Loponte (pneumologia),
  - Dr.ssa Carolina Marasco (FILE-F),
  - Dott.ssa Antonella Mascolo (reparto),
  - Dott. Fabrizio Pappagallo (reparto),
  - Prof. Antonio Solimando (emato-oncologia).

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024
OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

U. O. Capofila (adulto)
Ematologia e trapianto di Midollo Osseo (REP)

UU.OO afferenti
Epatologia

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia
Ematologia Ospedaliera (REP)
Nefrologia, Dialisi e Trapianti

Presidio Ospedaliero Trani Bisceglie
Oncologia ed Ematologia

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"

U. O. Capofila (pediatrico)
Malattie Metaboliche

UU.OO afferenti
Ematologia con trapianto (REP)
Specialistica "B. Trambusti"

UU.OO afferenti
Pediatria Generale e

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" – Lecce
Ematologia

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Ematologia

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)

In presenza di sintomi e/o segni suggestivi della malattia di Gaucher; familiarità positiva per malattia di Gaucher; presenza di cellule di Gaucher nella biopsia osteo-midollare eseguire dosaggio dell'attività enzimatica della glucocerebrosidasi (*dried blood spot*, DBS; leucociti; fibroblasti cutanei). A supporto del riscontro di un deficit dell'attività della glucocerebrosidasi sono il dosaggio della chitotriosidasi (prodotta in eccesso dai macrofagi attivati) e del biomarker di accumulo lyso-Gb1 (prodotta dall'enzima ceramidasi acida tramite la deacetilazione della ceramide viene accumulata nei lisosomi dei pazienti con malattia di Gaucher).

* eseguibili presso ARCHIMEDLife Laboratories Vienna (Austria)

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging)

In presenza di ridotta attività dell'enzima glucocerebrosidasi, proseguire con diagnosi molecolare per l'identificazione delle varianti patogeniche del gene GBA1, localizzato nel locus 1q21 del cromosoma 1.
Indagini ematochimiche e strumentali, valutazioni specialistiche per la definizione del tipo e severità della malattia

- Esami di laboratorio:
  - Emocromo con formula, reticolociti
  - Funzionalità epatica (AST, ALT, GGT, alfafetoproteina)
  - Assetto lipidico/metabolico (colesterolo totale, HDL, LDL, glicemia)
  - Metabolismo fosfo-calcico, vitamina D
  - Elettroforesi sieroproteica, immunoglobuline sieriche, beta-2microglobulina
  - Coagulazione (PT, PTT, fibrinogeno, D-Dimeri)
  - Biomarcatori (lyso-Gb1 e/o fosfatasi acida, ferritina)

- Esami radiologici:
  - ECG ed ecocardiogramma
  - Ecografia addome completo con misurazione diametro epatico e splenico
  - RMN scheletrica (colonna, bacino e femori) e viscerale con misurazione volumetria epatica e splenica
  - Densitometria DEXA

- Esame complementare:

- Biopsia osteomidollare (lo studio del midollo osseo con identificazione delle tipiche cellule di Gaucher (cellule mononucleate macrofagiche giganti con accumulo del metabolita glucosilceramide) permette la diagnosi istologica della malattia

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari

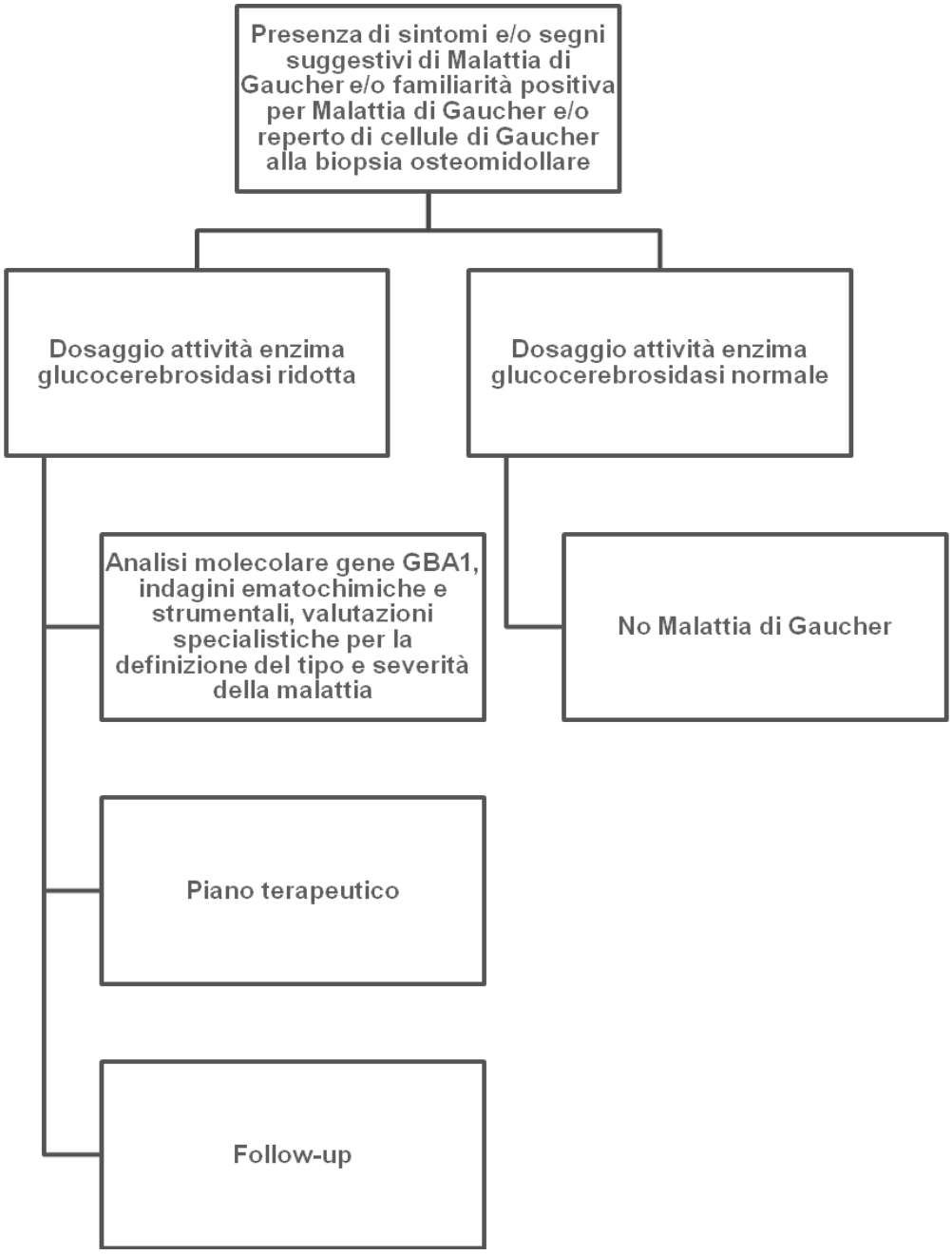
Trattandosi di malattia a trasmissione autosomica recessiva, lo screening dei parenti dei probandi è appropriato al fine di escludere la malattia o, in caso contrario, di includerli nei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA).

Consulenze specialistiche

Le consulenze specialistiche variano a seconda del tipo di malattia di Gaucher e del quadro clinico del paziente che può esprimere un coinvolgimento multiorgano e necessitare un approccio multidisciplinare. Queste includono:

- Neurologica
- Neuropsichiatria
- Oculistica per analisi movimenti saccadici (Gaucher tipo III)
- Fisiatrica
- Ortopedica
- Cardiologica
- Otorinolaringoiatrica

FLOW -CHART riassuntiva



TERAPIA

Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento e somministrazione, timing

Attualmente per trattare il GD è possibile ricorrere alla terapia enzimatica sostitutiva (*enzyme replacement therapy*, ERT) o alla terapia di riduzione del substrato (*substrate reduction therapy*, SRT): entrambi i trattamenti sono in grado di ridurre l'accumulo di glucosilceramide a livello cellulare.

Le terapie enzimatiche sostitutive attualmente disponibili per la malattia di Gaucher di tipo I e III sono Imiglucerasi (Cerezyme®) e Velaglucerasi alfa (Vpriv®). L'infusione dell'enzima deficitario avviene tramite infusione endovenosa periodica (ogni due settimane). Il dosaggio deve essere personalizzato per ciascun paziente sulla base della gravità del quadro clinico e della risposta terapeutica: nella maggiorparte dei pazienti il dosaggio iniziale è 30-60 U/kg ogni 2 settimane; tuttavia, dosi iniziali più elevate possono essere richieste nei pazienti a rischio maggiore.

Per il Gaucher di tipo I sono inoltre disponibili le terapie orali di riduzione del substrato, Eliglustat (Cerdelga®) e Miglustat (Zavesca®). Per i pazienti candidati alla terapia orale con Eliglustat è necessario effettuare l'analisi del gene CYP2D6 allo scopo di stabilire lo stato di metabolizzatore per CYP2D6. Eliglustat è infatti indicato a dosaggi differenti nel trattamento dei pazienti che sono metabolizzatori lenti (*poor metabolisers*, PMs), metabolizzatori intermedi (*intermediate metabolisers*, IMs) o controindicato nei metabolizzatori estensivi (*extensive metabolisers*, EMs) per CYP2D6.

La Tabella 1 mostra una panoramica delle caratteristiche delle terapie attualmente disponibili per la malattia di Gaucher.

Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura)

La terapia di supporto deve essere personalizzata e si basa sulla valutazione dei problemi clinici del singolo paziente pertanto non è possibile fornire una lista esaustiva di farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali per la gestione del paziente con malattia di Gaucher. Tra i farmaci più spesso utilizzati per gestire le complicanze legate alla malattia di Gaucher vi sono le terapie per l'osteoporosi (bifosfonati, calcio e vitamina D), supplementi per la correzione dell'anemia (ferro, acido folico e vitamina B12), terapia per il dolore (antidolorifici) nei pazienti con complicanze ossee, antibioticoterapia per trattare le infezioni.

Presidi necessari

Valutare periodicamente i bisogni riabilitativi che necessitano di interventi fisioterapici, logopedici, cognitivi, neuropsicomotori, occupazionali. Altri presidi sono deambulatori, sedia a rotelle.

Tabella 1. Caratteristiche delle terapie attualmente disponibili per la malattia di Gaucher

	Imiglucerasi (Cerezyme)	**Velaglucerasi alfa (Vpriv)**	**Eliglustat (Cerdelga)**	**Miglustat (Zavesca)**
Autorizzazione AIFA	Terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine, in pazienti con diagnosi confermata di malattia di **Gaucher tipo I** o **tipo III**, i quali evidenzino inoltre significative manifestazioni cliniche non neurologiche della malattia	VPRIV è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti affetti da malattia di **Gaucher di tipo I**.	Trattamento orale a lungo termine di pazienti adulti con malattia di **Gaucher di tipo I** che sono metabolizzatori lenti (poor metabolisers), metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers) o metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers) per CYP2D6.	Trattamento orale di seconda linea (qualora terapia enzimatica sia non indicata) della malattia di **Gaucher di tipo I** con sintomatologia lieve-moderata
Età	Tutte	Tutte	Adulti	Adulti
Posologia	Una dose iniziale sino a 60 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane ha dimostrato un miglioramento dei parametri ematologici e viscerali entro 6 mesi di terapia e l'uso continuato ha arrestato la progressione o ha migliorato i problemi ossei. La somministrazione di basse dosi quali 15 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane ha dimostrato di migliorare i parametri ematologici e	La dose raccomandata è di 60 Unità/kg una volta ogni due settimane. A seconda del raggiungimento e del mantenimento degli obiettivi terapeutici è possibile effettuare aggiustamenti della dose su base individuale.	Dose di 84 mg due volte al giorno nei metabolizzatori intermedi ed estensivi. Dose di 84 mg una volta al giorno nei metabolizzatori lenti. Cerdelga non è indicato: - nei metabolizzatori ultrarapidi o indeterminati - nei metabolizzatori estensivi con compromissione epatica moderata e severa (Child-Pugh B e C) - nei metabolizzatori intermedi e lenti con qualsiasi compromissione epatica	Dose iniziale di 100 mg 3 volte al giorno. In caso di diarrea la dose può essere ridotta a 100 mg 1 o 2 volte al giorno. In caso di clearance tra 50-70 ml/min/1.72 m2 la dose è ridotta a 100 mg due volte al giorno; in caso di clearance tra 30-50 la dose è ridotta a 100 mg 1 volta al giorno. In caso di clearance <30 Zavesca non è indicato.

	l'organomegalia, ma non i parametri ossei.		- nei metabolizzatori estensivi con malattia renale terminale - nei metabolizzatori intermedi e lenti con qualsiasi compromissione renale	
Modalità di somministrazione	Nelle infusioni iniziali, Cerezyme deve essere somministrato a una velocità non superiore a 0,5 unità per kg di peso corporeo al minuto. Alle successive somministrazioni, la velocità di infusione può essere aumentata, ma senza superare 1 unità per kg di peso corporeo al minuto.	Somministrare come infusione EV nell'arco di 60 minuti.	Cerdelga deve essere assunto per via orale. Le capsule devono essere deglutite intere, preferibilmente con acqua, e non devono essere frantumate, disciolte o aperte.	Zavesca può essere assunto a digiuno o a stomaco pieno.
Via di somministrazione	Endovena	Endovena	Orale	Orale
Regime di erogazione	Ospedaliera	Ospedaliera	Distribuzione diretta (PHT)	Distribuzione diretta (PHT)
Monitoraggio	Emocromo, ecografia addome, RM scheletrica/addominale, DXA	Emocromo, ecografia addome, RM scheletrica/addominale, DXA	Emocromo, ecografia addome, RM scheletrica/addominale, DXA	Emocromo, ecografia addome, RM scheletrica/addominale, DXA
Ricetta	RR	RR	RRL	RRL
Codice ATC	A16AB02	A16AB10	A16AX10	A16AX06

FOLLOW UP

Accertamenti (laboratorio e imaging): tipologia e cadenza

Esame/Procedura	Indicazioni
Visita generale	Basale e annuale nei pazienti con malattia stabile; basale e biannuale nei pazienti con malattia instabile
Emocromo con formula (Hb, Plt, Reticolociti); ferro e ferritina, acido folico e vitamina B12, vitamina D; AST, ALT, γGT, alfafetoproteina; Glicemia, TG, HDL, colesterolo totale; Quadro proteico elettroforetico, immunoglobuline sieriche, B2 microglobulina; PT, PTT, Fibrinogeno	Basale e annuale nei pazienti con malattia stabile; basale e biannuale nei pazienti con malattia instabile
Analisi del gene CYP2D6	Basale
Lyso-Gb1	Basale e annuale nei pazienti che ricevono terapia di fondo
Anticorpi anti-drug IgG, anticorpi IgE, C3a, triptasi	In caso di eventi avversi alla terapia enzimatica sostitutiva
ECG, Ecocardiogramma	Basale, poi annuale o ad intervalli maggiori, previa valutazione clinica.
Ecografia addome	Basale, poi annuale o ad intervalli maggiori, previa valutazione clinica.
RM addome e ossea	Basale, poi annuale o ad intervalli maggiori, previa valutazione clinica.
DXA	Basale ed ogni 3 anni

Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza

Pediatra/Internista esperto in malattie metaboliche	Basale e annuale nei pazienti con malattia stabile; basale e biannuale nei pazienti con malattia instabile
Neurologo	Basale e annuale nei pazienti con Gaucher tipo III e Gaucher tipo I con manifestazioni neurologiche stabile; basale e biannuale nei pazienti con malattia instabile
Pneumologo	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Cardiologo	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Nutrizionista/dietista	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Radiologo	Annuale
Fisiatra	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Ortopedico	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Neuropsichiatra/Psichiatra/Psicologo	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Otorinolaringoiatra	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Oculista	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Gastroenterologo	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Genetista	Screening
Chirurgo	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Anestesista	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Il medico di Pronto Soccorso dell'Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" - in caso di paziente pediatrico - o del Policlinico di Bari - in caso di paziente adulto - prende in carico il paziente al fine di mettere in atto immediati interventi terapeutici per stabilizzare il paziente.

La terapia specifica per ogni patologia sarà eseguita dal medico consulente specialista del centro di riferimento degli adulti (se è già avvenuta la presa in carico totale) o del Pediatra specialista, con cui si valuterà la necessità di disporre il ricovero, secondo il grado di severità.

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

1. Grabowski G, Kolodny E, Weinreb N, Rosenbloom B, Prakash-Cheng A, Kaplan P, Charrow J, Pastores G, Mistry P. In: The Online Metabolic and Molecular Basis of Inherited Metabolic Disease. Scriver C, Beaudet A, Valle D, Slye W, editor. New York: McGraw-Hill Publishers; 2010. Gaucher Disease: Phenotypic and Genetic Variation.
2. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. M Biegstraaten et al. Blood Cells Mol Dis. 2018
3. Recommendations on the follow-up of patients with Gaucher disease in Spain: Results from a Delphi survey Pilar Giraldo et al. on behalf of the SEGA (SEguimiento del paciente de GAucher, Gaucher patient follow-up) Group. JIMD 2022
4. NHS Standard Contract for Lysosomal Storage Disorders Service – Service Specification https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/06/e06-lyso-stor-dis-child.pdf
5. Aggiornamento del Prontuario Terapeutico Regionale (PTR) - versione 33.0.- Rettifica D.D 75 del 12/10/2023 contenuto nel Bollettino Ufficiale della Regione Puglia - n. 94 del 19-10-2023
6. AIFA - Riassunto Caratteristiche Prodotto Cerezyme
7. AIFA - Riassunto Caratteristiche Prodotto Vpriv
8. AIFA - Riassunto Caratteristiche Prodotto Cerdelga
9. AIFA - Riassunto Caratteristiche Prodotto Zavesca
10. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. Hughes D. et al. J Bone Min. Res. 2019 Jun;34(6):996-1013. doi: 10.1002/jbmr.3734
11. Survey of hematological aspects of Gaucher disease. Zimran A. et al. Hematology 2005; 10:2,
151-156, DOI: 10.1080/10245330500067181

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

MALATTIA DI GAUCHER

RCG081



A cura di:
U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti"
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Si tratta di una patologia caratterizzata da: piastrinopenia (ed altre citopenie), splenomegalia, dolore osseo, osteoporosi, ritardo di crescita e di sviluppo puberale, compromissione neurologica.

Classificazione:

- Tipo 1: non neuropatica, è la forma più frequente, caratterizzata da un coinvolgimento del midollo osseo e/o viscerale (milza, fegato, polmoni) e/o delle ossa. I sintomi possono comparire sia in età pediatrica che in quella adulta. Con la terapia attualmente disponibile la prognosi è buona, come pure la qualità della vita.
- Tipo 2: è la forma neuropatica acuta. I sintomi neurologici e viscerali sono presenti alla nascita o compaiono entro i primi mesi di vita e progrediscono rapidamente. Ha prognosi infausta, la terapia attualmente disponibile è inefficace e l'exitus avviene entro i 3 anni di vita.
- Tipo 3: è la forma con un coinvolgimento neurologico ad andamento cronico. sintomi neurologici possono variare, e l'andamento può essere più o meno progressivo. Il coinvolgimento viscerale è anch'esso variabile. La terapia attualmente disponibile è efficace solo per la compromissione viscerale. La prognosi dipende dal tipo e dal grado di coinvolgimento neurologico.

- Team età pediatrica: neonatologo, pediatra, radiologo
- Team età adulta: internista, radiologo, ortopedico, specialista del dolore

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024
OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

U. O. Capofila (adulto)
Ematologia e trapianto di Midollo Osseo (REP)
UU.OO afferenti
Epatologia

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia
Ematologia Ospedaliera (REP)
Nefrologia, Dialisi e Trapianti

Presidio Ospedaliero Trani Bisceglie
Oncologia ed Ematologia

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"

UU.OO afferenti
Ematologia con trapianto (REP)

U. O. Capofila (pediatrico)
Malattie Metaboliche

UU.OO afferenti
Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" – Lecce
Ematologia

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Ematologia

La UOC Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti" dell'Ospedale Giovanni XXIII a Bari, all'interno del codice di gruppo RCG080 è il centro di riferimento per la malattia di Gaucher per l'età evolutiva.

DIAGNOSI

- Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging): analisi enzimatica su dried blood spot
- Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging): esame emocromocitometrico, assetto marziale, metabolismo calcio/fosforo, eco addome, risonanza magnetica ossa lunghe arti inferiori e colonna vertebrale
- Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari: ricerca delle mutazioni causative
- Consulenze specialistiche: genetista clinico ed endocrinologo

TERAPIA

- Terapia specifica autorizzata enzimatica sostitutiva o terapia enzimatica di riduzione del substrato rilasciati con piano terapeutico regionale e dispensati dalle farmacie territoriali delle ASL
- Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura): antidolorifici, vitamina D

FOLLOW UP

Visita ematologica pediatrica semestrale con dosaggio enzimatico ed esami di laboratorio volti ad investigare l'assetto ematologico, coagulativo, endocrinologico, osseo.
Controllo annuale radiologico con ecografia addominale e risonanza magnetica ossa lunghe arti inferiori e colonna vertebrale
Consulenze specialistiche: a seconda dell'organo interessato consulenze ad hoc

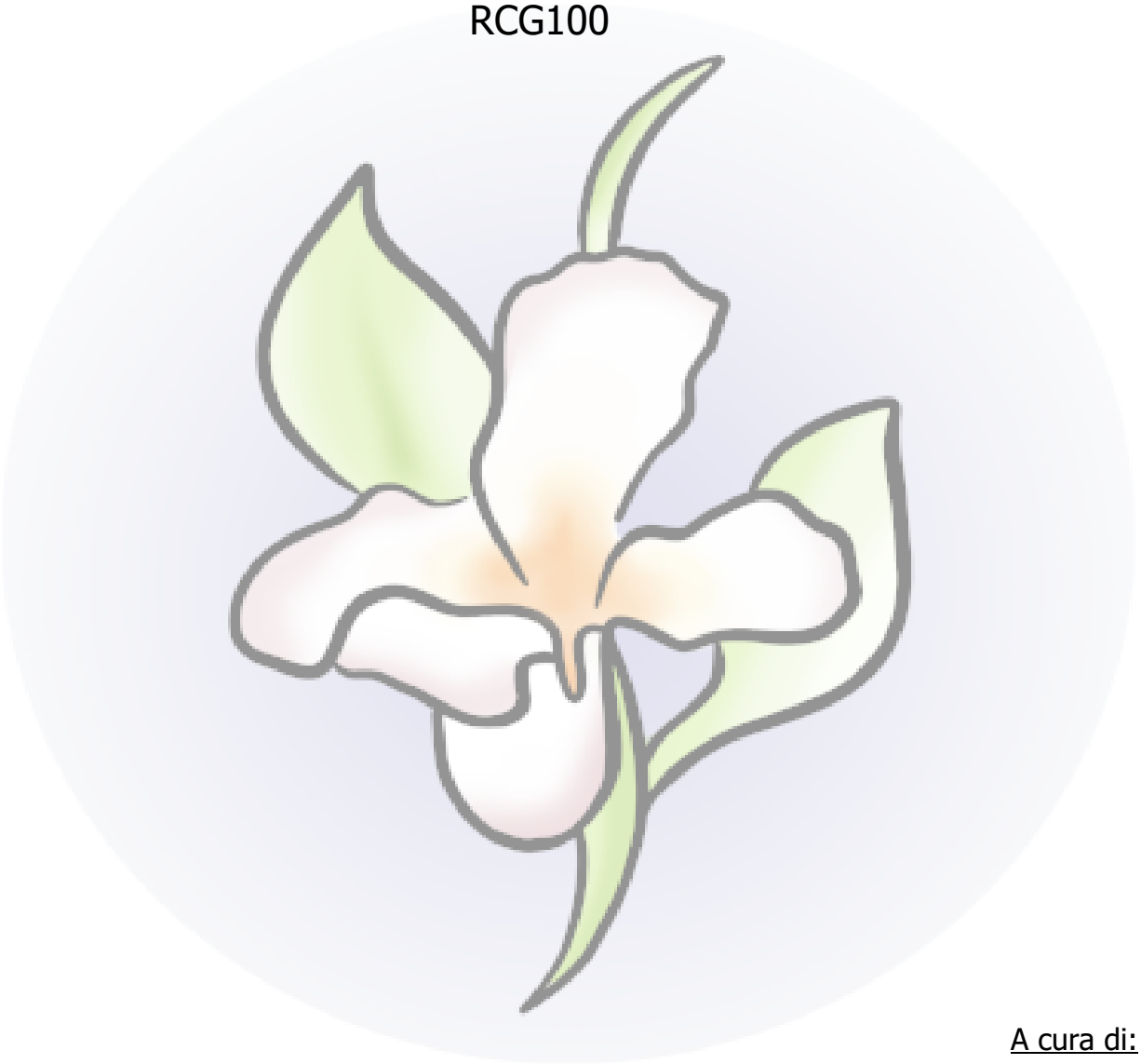
GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Dolore osseo (crisi ossee, infarti ossei)

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Emocromatosi

RCG100



A cura di:

Ematologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

L'emocromatosi è una malattia genetica caratterizzata da un eccessivo assorbimento di ferro dall'intestino, che porta all'accumulo di ferro nei tessuti e negli organi, causando danni potenzialmente gravi.

Tipi di Emocromatosi
Emocromatosi Primaria (Ereditaria):
Emocromatosi di Tipo 1: La forma più comune, causata da mutazioni nel gene HFE, in particolare nelle mutazioni C282Y e H63D.
Emocromatosi di Tipo 2: Nota anche come emocromatosi giovanile, causata da mutazioni nei geni HJV (emocromatosi tipo 2A) o HAMP (emocromatosi tipo 2B).
Emocromatosi di Tipo 3: Causata da mutazioni nel gene TFR2.
Emocromatosi di Tipo 4: Conosciuta anche come emocromatosi ferroportina, causata da mutazioni nel gene SLC40A1.
Emocromatosi Secondaria:
Può essere causata da condizioni come anemie croniche (ad esempio, talassemia), trasfusioni di sangue frequenti, epatopatie croniche e altre malattie metaboliche.

Sintomi
Sintomi Precoci:
Affaticamento
Debolezza
Dolori articolari
Dolori addominali
Sintomi Avanzati:
Artrite: Specialmente nelle articolazioni delle dita.
Diabete Mellito: Dovuto al danno pancreatico.
Cirrosi Epatica: Accumulo di ferro nel fegato.
Insufficienza Cardiaca: Dovuta all'accumulo di ferro nel cuore.
Disturbi Endocrini: Ipogonadismo e ipotiroidismo.
Pigmentazione Cutanea: Colorazione bronzea della pelle.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Ematologia con trapianto

U. O. Capofila (pediatrico)

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" – Brindisi
Ematologia
Medicina Interna

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" – Lecce
Ematologia (REP)

Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" – Tricase
Ematologia
Medicina

IRCCS "S.De Bellis" - Castellana Grotte
Gastroenterologia 1 - Indirizzo Epatologico

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G.
Ematologia (REP)

Presidio Ospedaliero "F. Ferrari" . Casarano (LE)
Medicina interna (Emocromatosi Ereditaria)

DIAGNOSI

Esami del Sangue:
Ferritina Sierica: Livelli elevati indicano sovraccarico di ferro.
Saturazione della Transferrina: Valori superiori al 45% suggeriscono emocromatosi.
Emocromo Completo: Per valutare l'anemia e altre anomalie..
Routine Epatica, Markers Epatite, Markers neoplastici, Assetto lipidico ed insulinemia: per valutare iperferritinemie secondarie

Test Genetici:
Identificazione delle mutazioni HFE e altre mutazioni genetiche associate.
Biopsia Epatica:
Può essere eseguita per confermare l'accumulo di ferro nel fegato e valutare il grado di danno epatico.
Risonanza Magnetica (MRI):
Può essere utilizzata per misurare il contenuto di ferro nel fegato e in altri organi.
TC total body:
Utile per valutare la struttura degli organi interni. Può identificare l'ingrossamento del fegato (epatomegalia), della milza (splenomegalia) e i cambiamenti strutturali dovuti alla cirrosi epatica. Per diagnosi differenziale di iperferritinemia secondarie.
PET scan:
Può essere utilizzato per valutare la funzionalità degli organi che potrebbero essere compromessi dall'accumulo di ferro, come il cuore e il fegato. Può identificare aree di infiammazione o danno metabolico. Per diagnosi differenziale di iperferritinemia secondarie.

TERAPIA

Flebotomia (Salassoterapia):
Rimozione periodica di sangue per ridurre i livelli di ferro. Di solito viene eseguita una volta alla settimana fino a raggiungere livelli normali di ferritina.
Chelanti del Ferro:
Farmaci che legano il ferro e facilitano la sua eliminazione dal corpo, utilizzati nei pazienti che non tollerano la flebotomia.
Dieta a Basso Contenuto di Ferro:
Limitare l'assunzione di cibi ricchi di ferro, evitare l'uso di integratori di ferro e vitamina C (che aumenta l'assorbimento del ferro).
Monitoraggio e Trattamento delle Complicanze:
Trattamento delle complicanze come il diabete, le malattie cardiache e le malattie epatiche.

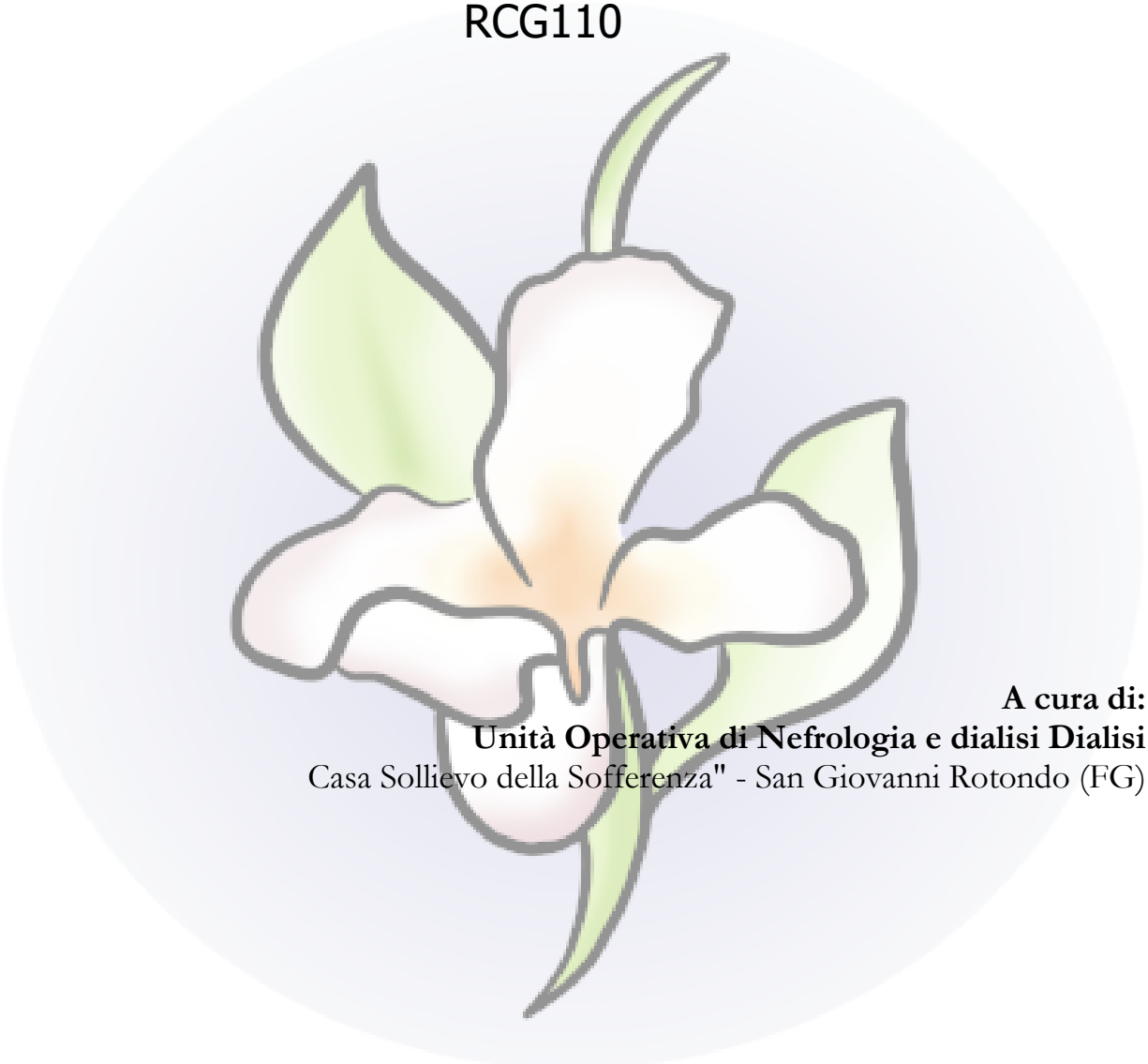
PROGNOSI

La diagnosi e il trattamento precoce possono prevenire o ritardare molte delle complicanze gravi associate all'emocromatosi. Tuttavia, se non trattata, l'emocromatosi può portare a danni d'organo irreversibili e a un aumento della mortalità.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

DIFETTI DEL METABOLISMO DELLE PORFIRIE E DELL'EME

RCG110



A cura di:
Unità Operativa di Nefrologia e dialisi Dialisi
Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo (FG)

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Si tratta di un gruppo di patologie dovute a difetti ereditari o raramente acquisiti a carico di uno degli 8 enzimi coinvolti nella biosintesi dell'eme, con conseguente eccessiva produzione ed accumulo dei precursori tossici (ALA e PORFOBILINOGENO) responsabili delle diverse manifestazioni cliniche neurologiche e/o cutanee.
Si distinguono in porfirie:
1) epatiche o eritropoietiche a seconda del tessuto in cui è maggiore l'espressione del difetto enzimatico
2) acute e croniche secondo il decorso clinico

PORFIRIE ACUTE

Cenni epidemiologici :
La prevalenza nei paesi occidentali è di 1-2 per 100.000 abitanti ad eccezione per la Svezia a causa "dell'effetto fondatore "con prevalenza 1 su 1500 e del Sud Africa dove è 1 su 10.000.
Descrizione clinica:
Caratterizzate da attacchi acuti neuroviscerali episodici e/o lesioni cutanee (pelle fragile se esposta al sole, con formazione di erosioni e bolle sub epidermiche)
Rare prima della pubertà.
Picco tra i 15/35 anni.
4/5 volte più interessato il sesso femminile.
La maggior parte dei pazienti presenta 1-2 attacchi acuti nel corso della vita con recupero totale. IL 10% dei pazienti sviluppano attacchi acuti ricorrenti (nelle donne correlati al ciclo mestruale). La frequenza e la gravità degli attacchi acuti è variabile.
Attacchi scatenati da fattori precipitanti:
1. assunzione di farmaci,
2. anestesia locale o generale,
3. uso di barbiturici,
4. diete ipoglucidiche,
5. infezioni virali o batteriche,
6. alterazioni dell'equilibrio ormonale (mestruazioni, terapia ormonale),
7. assunzione di alcool,
8. uso di droghe,
9. stress mentale o fisico

Un terzo dei pazienti non ha anamnesi familiare.
Malattia asintomatica nel 10/15% degli affetti.

Le crisi porfiriche si sviluppano nel giro di alcune ore o giorni se non diagnosticate e trattate possono persistere per più giorni o settimane.

Sintomi e segni neuroviscerali:
Dovuti all'azione dei fattori scatenanti con aumento ALAS1 con overproduction di ALA e PBG che si dimostrano essere sostanze neurotossiche (ALA -Y amminobutyric acid e/o glutamate receptor).
Dolore addominale: sintomo più comune, di intensità elevata da far considerare erroneamente la presenza di addome acuto di interesse chirurgico. Dolore tipicamente continuo, mal localizzato, con possibile irradiazione posteriore vertebrale e in sede inguinale. Spesso con caratteristiche crampiformi. Talvolta associato a distensione addominale dovuta ad ileo paralitico. Possono essere presenti: nausea, vomito, stipsi o diarrea, conseguenti agli effetti sulle terminazioni nervose viscerali. All'obbiettività la dolorabilità evocata alla palpazione non e' particolarmente pronunciata e la temperatura corporea è normale. Pertanto, i reperti obbiettivi sono scarsi rispetto alla gravità dei sintomi.
Disturbi urinari: ritenzione urinaria, incontinenza, disuria, pollachiuria. **Colore rosso scuro (dal color porto a fragola)** nel 70-80% degli attacchi acuti delle urine esposte alla luce.

Sintomi secondari agli effetti sul sistema nervoso autonomo e agli eccessivi livelli ematici di catecolamine:
Tachicardia, ipertensione, agitazione, irrequietezza
sudorazione profusa.

Sintomi e segni del sistema Nervoso Periferico:
10%-40% dei pazienti sviluppa neuropatia periferica con interessamento delle fibre motorie, sensitive, autosomiche:
Neuropatia motoria: debolezza arti inferiori e successivo interessamento del tronco dei nervi cranici, e degli arti superiori quadro che ricorda una poliradicolonevrite infiammatoria acuta (Guillain-Barre' Syndrom). All'obbiettività si riscontra assenza dei rifessi osteotendinei e ipostenia. Si possono verificare paralisi gravi, insufficienza respiratoria e raramente exitus.
Neuropatia sensitiva: deficit delle sensibilità profonde e superficiali, atassia e disturbi della marcia Parestesie transitorie degli arti, ipoestesia, in territorio trigeminale.
Dopo l'attacco acuto il recupero sensitivo-motorio è buono pur rimanendo il rischio di ricorrenti attacchi con possibile disabilità permanente.
Sintomi e segni del sistema nervoso centrale:
Episodi di agitazione psicomotoria, confusione, disorientamento, difficoltà alla concentrazione, allucinazioni, deliri, psicosi, insonnia e disturbi dell'umore (depressione, stato ansioso).

Inappropriata secrezione di ADH:
Secondaria al coinvolgimento ipotalamico può portare a ritenzione idrica e **iponatriemia** che potrebbe contribuire all'insorgenza di **crisi epilettiche.**

Sintomi e segni cutanei:
Nella Porfiria Variegata e nella Coproporfiria Ereditaria si riscontrano sintomi cutanei generalmente cronici, dopo esposizione alla luce solare, con andamento stagionale più intensi in estate ed autunno. La fotosensibilità cutanea è dovuta all'accumulo dei precursori dell'EME fotoreattivi a livello epidermico che eccitati dalla luce liberano radicali liberi dell'ossigeno con danno tissutale e flogosi nelle regioni esposte al sole. Ne consegue eccessiva fragilità cutanea con formazione di vescicole, bolle, erosioni, milia, iperpigmentazione ed ipertricosi. Le vescicole tendono a rompersi facilmente con formazione di croste a lenta risoluzione, aree precedentemente bollose appaiono atrofiche e brune.

Sintomi prodromici:
Ansia, irritabilità, stanchezza, insonnia.
Esiste maggiore incidenza di MAV e aneurismi cerebrali.
Aumento del rischio di epatocarcinomi e neoplasie del pancreas.
Insufficienza renale per effetto di danno da vasospasmo indotto dai metaboliti intermedi e danno renale da nefroangiosclerosi ipertensiva.

Elenco delle Porfirie acute
Porfiria acuta intermittente (AIP)
È la forma più frequente caratterizzata da attacchi acuti ricorrenti neuroviscerali ed assenza di lesioni cutanee.
Autosomica dominante. Esistono due forme una la più comune in cui entrambe le isoforme (eritroide e non eritroide) della PBG deaminasi sono carenti e quella variante (clinicamente identica (3%-5% dei pazienti) in cui solo l'isoforma non eritroide della PBG deaminasi è carente e l'attività della PBG deaminasi eritrocitaria è normale. AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ Coordinamento Malattie Rare Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari Telefono: +39.80.540.3421 mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it https://www.aress.puglia.it

Porfiria Variegata (VP):
Patologia ereditaria autosomica dominante presenta una prevalenza di circa 1/3 rispetto all'AIP. Circa il 60% dei pazienti presenta esclusivamente lesioni cutanee, il 20% esclusivamente attacchi acuti neurovisceralì e il rimante 20% entrambi i sintomi.

Coproporfiria ereditaria (HCP): autosomica dominante, presenta una prevalenza di circa 1/10 rispetto alla AIP. Il 70% dei pazienti si presenta con sola sintomatologia

neuroviscerale acuta, mentre il 30% presenta anche lesioni cutanee. Lesioni cutanee senza un attacco acuto sono rare.

Porfiria da deficit di ALAD autosomica recessiva estremamente rara

Elenco delle Porfirie Croniche

Caratterizzate da fotosensibilità cutanea sono di intensità variabile secondo il tipo di Porfiria. Ad eccezione della Porfiria cutanea tarda che ha un esordio tra la 3-4 decade di vita le porfirie croniche si manifestano in età pediatrica (non trattate dalla nostra Divisione), indistintamente nei diversi gruppi etnici ed in entrambi i sessi.
Cenni epidemiologici: PCT 1 su 25.000, EPP 1 su 15.0000, CEP 1 su 2-3.000.000.

Porfiria Cutanea Tarda (PCT)
La più comune delle Porfirie Croniche, può essere acquisita (tipo I sporadica, tipo IV tossica), nell'80% ereditaria (tipo II e tipo III familiare), nel 20% dei casi autosomica dominante con bassa penetranza. La sintomatologia cutanea di norma medio lieve: fragilità cutanea (croste, bolle, cicatrici), ipertricosi (parte superiore delle guance orecchie braccia ed alopecia).

Porfiria Eritropoietica Epatica (HEP)
Forma omozigote della PCT molto rara

Porfiria Eritropoietica congenita (CEP) condizione autosomica recessiva rara

Protoporfiria Eritropoietica (EPP)
Autosomica dominante a bassa penetranza con manifestazioni cutanee lievi: bruciore, edema, eritema, orticaria. Nel 94% dei pazienti l'espressione clinica richiede la co-ereditarietà di una mutazione patologica in trans allele a bassa espressione che è presente in circa 1% della popolazione italiana (10% europea). Il 4% è omozigote o eterozigote composto. Il restante 2% presenta una manifestazione clinica simile alla Protopofiria Eritropoietica, ma legata al cromosoma X.

CENTRI REGIONALI

L' UO di Nefrologia e Dialisi IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" a San Giovanni Rotondo (FG) è Centro Interregionale di Riferimento per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia della Porfiria e riferimento della rete pugliese delle malattie rare per il codice di esenzione RCG110.
Il Team età adulta è composto da: Dott. Filippo Aucella, Dott.ssa Annalisa Crisetti, Dott.ssa Aurora Perez Ys (S.C. di Nefrologia e Dialisi); Dott.ssa Savino Anna Maria (U.O. Medicina Trasfusionale e Laboratorio Analisi)
Sono assistiti solo pazienti adulti.

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello
Laboratorio:
1) Campione singolo estemporaneo schermato alla luce di ALA e PBG
2) Raccolta urine 24/h schermate alla luce porfirine totali
3) Dosaggio di Porfirine plasmatiche per ricerca picco di emissione registrabile in fluorescenza
Imaging:
etg addome, RX diretta Addome, ECG.
Nb il nostro laboratorio non esegue dosaggio di Coproporfirie.

Test di screening di secondo livello

Test genetici
ALAD-ALA S2: deficit da ALA deidrasi
HMBS: porfiria acuta intermittente
CPOX-PP: coproporfira ereditaria
OX-UROD-UROS-FE CH.
Le indagini genetiche possono essere eventualmente estese ai familiari

Imaging

EGDS
Colonscopia
TAC Addome con e senza MCI
RMN con studio perfusionale
Campo visivo
Angiografia cerebrale (in caso di MAV, Aneurismi cerebrali)
EMG arti e Studio Potenziali Evocati
EEG
Ecocardiogramma

Consulenze specialistiche: neurologica, dermatologica, psicologica, neurochirurgica

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione

Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi" sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.

Il paziente dovrà essere informato della esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.

Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

TERAPIA

Terapia specifica autorizzata attacco acuto:

1. Glucosata 100-500 g die (sol glucosata 5%-10%);

2. Normosang 2-5 mg/kl/die per 3-4 giorni (3 mg/kl/die) in fisiologica 100 ml in bottiglia di vetro oscurata alla luce in 45 minuti seguita da infusione di fisiologica 250 ml

Modalità di approvvigionamento e somministrazione ospedalieri, in regime di ricovero urgente.

Presidi necessari: Accesso Venoso Centrale (port a cath, cateteri femorali, giugulari, PICC, cannula lunga).

Terapia autorizzata in sintomatologia cronica (attacchi acuti ricorrenti e neuropatia periferica cronica):

1. Glucosata 100 gr (sol glucosata 5%) a domicilio , criterio per terminare la terapia: miglioramento

2. Fantomalt :1 mis x 6-8 /die (approvvigionamento in farmacia con piano terapeutico)

3. Givosiran (terapia RNA interference) :2.5 mg/Kg sc 1 fl al mese, approvvigionamento in farmacia territoriale con piano terapeutico AIFA. Modalità' di somministrazione: prime due somministrazioni ospedaliere in reparto nefrologica con PCA per somministrazione di farmaci ad alto costo senza onere del farmaco (approvvigionamento farmacia territoriale con ricetta EDOTTO prodotta dalla nostra divisione di nefrologia e attivazione AIFA), e

successivamente su richiesta del paziente, somministrazione a domicilio tramite Servizio Porfiriacare PHD.

4. Supplementazione di complessi vitaminici gruppo B e D.

5. Fotoprotettori topici .

FOLLOW UP

Accertamenti Laboratorio:
☐ Esami di routine e dosaggio ALA e Porfobilinogeno: cadenza 3-6 mesi per pazienti cronici asintomatici
☐ Esami mensili di routine ALA e Porfobilinogeno: cadenza mensile in pz in trattamento con Givosiran.
☐ Dosaggio omocisteina annuale in pz in trattamento con Givosiran.

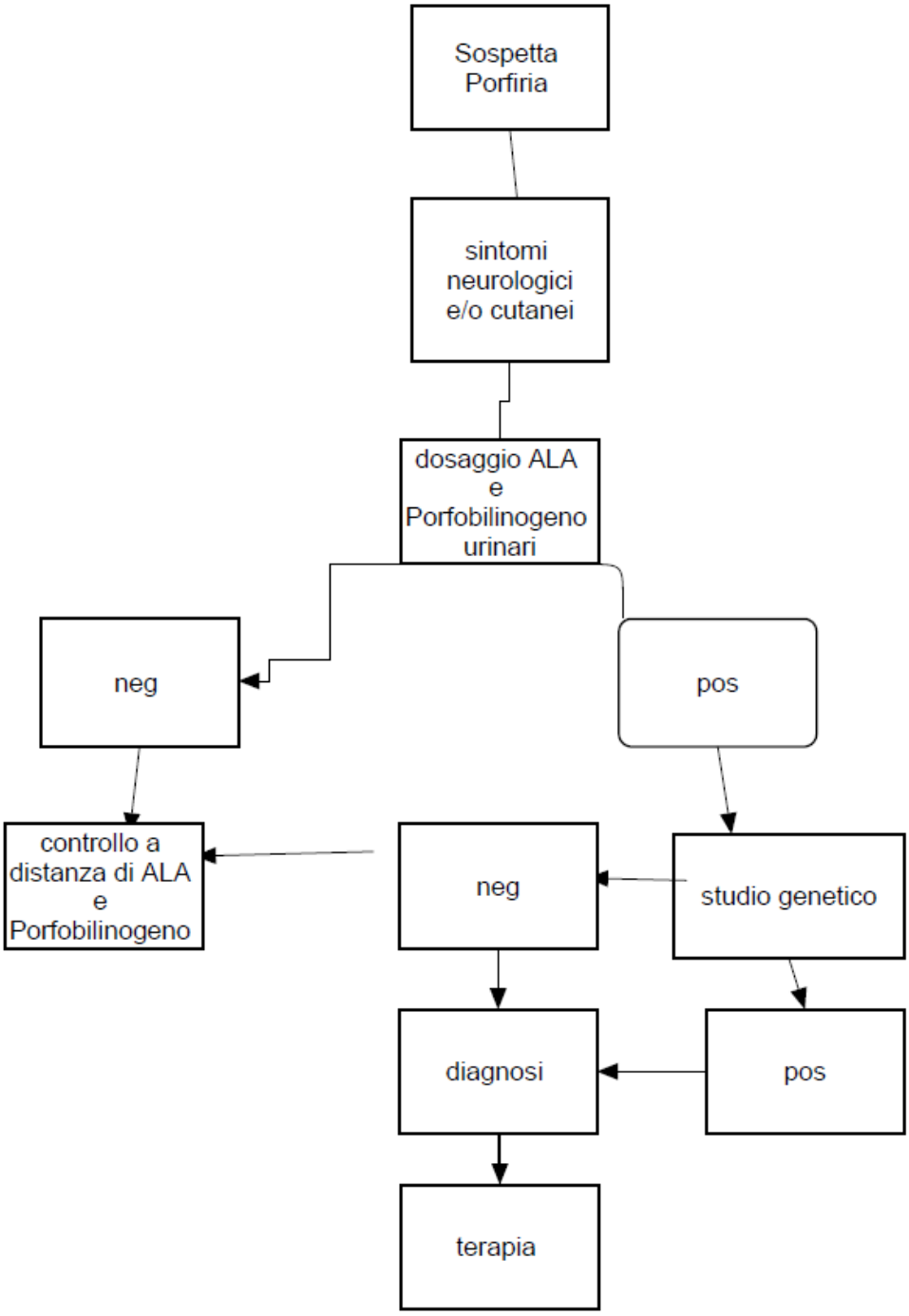
Imaging:
☐ Ecg 3-6 mesi
☐ Ecocardiogramma 3-6 mesi
☐ ETG addome semestrale
☐ Tac addome con e senza MCI 1-3 anni
☐ RMN encefalo 1-2 anni

Consulenze specialistiche:
☐ neurologica 6-8 mesi
☐ Psicologica/psichiatrica: 3-6 mesi

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Ricovero ospedaliero urgente con accesso in PS.

FLOW-CHART RIASSUNTIVA



Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

AMILOIDOSI

RCG130



A cura di:
Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

L'amiloidosi (amiloide = "simile all'amido") è inserita fra le malattie rare (codice RCG 130) ed è causata dall'"accumulo" progressivo e patologico negli organi e nei tessuti di proteine fibrillari insolubili ("sostanza amiloide") in quantità tali da comprometterne la funzione d'organo.
Dal momento che la diagnosi di amiloidosi è spesso tardiva o misconosciuta per la reale difficoltà a valutare e riconoscere i sintomi d'esordio come specifici per questa patologia, i dati epidemiologici disponibili sono scarsi e non rappresentativi del fenomeno. La frequenza delle singole forme di amiloidosi è, inoltre, molto variabile nelle diverse regioni geografiche e nei diversi gruppi etnici. Nei paesi industrializzati la forma più frequente è l'amiloidosi da deposito di catene leggere monoclonali (amiloidosi AL) seguita dall'amiloidosi ATTR nelle due forme eredo familiare e dell'anziano. Nei paesi più poveri prevale invece l'amiloidosi secondaria (amiloidosi AA), a causa della maggiore diffusione di malattie croniche come osteomielite, tubercolosi, lebbra.
Sono stati identificate finora più di trenta tipi di proteine amiloidogeniche. L'aspetto più complesso nell'inquadramento nosologico è dovuto a numerosi fattori: la grande varietà nei meccanismi eziopatogenetici, le diverse modalità d'esordio, le differenti sedi tissutali di accumulo dell'amiloide, l'andamento clinico. Questa grande variabilità ha una inevitabile ricaduta nella scelta terapeutica e nella conseguente differente prognosi.

Segni clinici e classificazione

Sul piano clinico, l'amiloidosi si caratterizza per un corteo sintomatologico correlato all'interessamento d'organo che può riguardare tutti gli organi e apparati. Frequentemente coinvolto è l'apparato vascolare, soprattutto il miocardio, sia nelle forme primitive sia in quelle associate al mieloma multiplo. Il coinvolgimento cardiaco è un'evenienza prognosticamente molto severa e può manifestarsi con cardiomegalia, scompenso cardiaco difficilmente trattabile e con aritmie gravi, causa di morte improvvisa. L'interessamento renale provoca una sindrome nefrosica, inizialmente in forma di modesta proteinuria, negli stadi avanzati responsabile di stato anasarcatico. L'amiloide a livello gastrointestinale può determinare alterazioni della motilità esofagea, gastrica, dell'intestino tenue e del colon, malassorbimento, sanguinamenti o pseudoostruzioni. Tipica è la macroglossia (ingrossamento della lingua) da deposito nella lingua. Il fegato e la milza sono spesso aumentati di volume e di consistenza dura, benché in genere i test di funzionalità epatica siano normali. Occasionalmente, si può instaurare ipertensione portale con varici esofagee e ascite. Si possono rilevare nel tratto respiratorio o in altre sedi "pseudotumori" amiloidi localizzati. È frequente l'interessamento delle ghiandole endocrine, in particolare tiroide e pancreas. Le lesioni cutanee possono essere ceree o traslucide; può essere presente una porpora, caratteristicamente localizzata al volto a livello periorale e/o periorbitale, dovuta all'interessamento dei vasi cutanei di piccolo calibro e a deficit di fattore X. Le forme

associate a neoplasie solide (es. carcinoma midollare della tiroide) si localizzano in associazione al tumore primitivo o nel contesto delle metastasi.

Team età pediatrica non applicabile

Team età adulta

U.O.C. Medicina interna "G. Baccelli" dell'Ospedale Policlinico di Bari - Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico.

- Direttore: Prof. Angelo Vacca;
- Referenti: Prof. Roberto Ria;
- Co-referente: Dott. Antonio Giovanni Solimando.
- Equipe medica:
    - Dott. Sebastiano Cicco (ecocardiogramma),
    - Dott.ssa Stefania Longo (ecografia),
    - Prof. Gianfranco Lauletta (epatologia, ecografia),
    - Dott.ssa Tiziana Giliberti (pneumologia),
    - Dott.ssa Luciana Loponte (pneumologia),
    - Dr.ssa Carolina Marasco (Immunodeficit secondari),
    - Dr. Antonio Giovanni Solimando (Immunodeficit secondari, ambulatorio infusioni FILE F).

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
U. O. Capofila (adulto)
Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" – Foggia

Nefrologia, Dialisi e Trapianti
Ematologia Ospedaliera
- Ospedale "Mons. Dimiccoli" - Barletta

Ematologia
- Presidio Ospedaliero Trani Bisceglie

Oncologia ed Ematologia

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
U. O. Capofila (adulto)
Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"
UU.OO. afferenti
Nefrologia Universitaria
Odontoiatria
Ematologia con trapianto
U.O. Cardiologia Universitaria (Amiloidosi da catene leggere Amiloidosi cardiaca da transtiretina)

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
- Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli
  Acquaviva delle fonti - Bari

Nefrologia
- Presidio Ospedaliero "San Paolo" Bari

U.O.C. Cardiologia UTIC (Amiloidosi da catene leggere Amiloidosi cardiaca da transtiretina)
- Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" – Tricase

Ematologia
Nefrologia e Dialisi
- Presidio Ospedaliero Centrale
  "SS. Annunziata - S.G. Moscati" – Taranto

Ematologia
- Presidio Ospedaliero "A. Perrino" – Brindisi

Ematologia

DIAGNOSI

Il percorso clinico, diagnostico e terapeutico di un paziente è caratterizzato dal ritardo nella diagnosi, nel trattamento (farmacologico o chirurgico) e ritardi organizzativi/gestionali, a causa delle difficoltà diagnostiche e della sintomatologia variabile e non specifica. Il ritardo diagnostico e/o terapeutico produce un danno che si traduce in una diminuzione delle chance di guarigione e in un aumento della inabilità/mortalità correlati.

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)

Indagini di laboratorio
- Emocromo, elettroforesi proteica sierica e urinaria, dosaggio di IgG, IgA, IgM,. Proteinuria su campione del mattino e delle 24 ore, Creatinina, Rapporto Albuminuria/creatininuria, Urea, Acido urico, Emocromo, Glicemia
- Dosaggio di NT.pro-BNP, BNP, Troponina T, Fosfatasi alcalina, AST, ALT, GGT, fosfatasi alcalina, beta2-microglobulina, VES. PCR, TSH, Ca, P, Na, K, Cl. HBV, HCV, Fattore X, PT INR, PTT, Fibrinogeno.

Esami strumentali
- ECG: che può dimostrare bassi voltaggi ECG, scarsa progressione dell'onda in V1 e V2, con aspetto talvolta pseudo-infartuale.
- Ecocardiografia: che può evidenziare ispessimento parietale del miocardio diffuso o a zone, soprattutto del setto con aspetto a "vetro smeriglio".
- Ecografia epatosplenica: che può mostrare organomegalia.

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging)

Indagini di laboratorio
- Immunofissazione sierica e urinaria, dosaggio delle catene leggere sieriche libere (FLC), dosaggio della Proteinuria di Bence Jones, SAA.

Esami strumentali
- TAC total body con valutazione della finestra ossea e RM della colonna vertebrale: per valutare la presenza di lesioni osteolitiche tipiche del mieloma multiplo (amiloidosi AL secondaria).
- RM cardiaca: che può evidenziare ispessimento parietale del miocardio diffuso o a zone, soprattutto del setto con aspetto ed effettua la valutazione del ritardo di assunzione del contrasto e il risparmio apicate.
- Esame neuromioelettrico periferico: che può evidenziare segni di ridotta conduzione sensitiva e/o motoria nervosa periferica.

- Scintigrafia total body con tracciante osseo: che può evidenziare la captazione cardiaca tipica dell'amiloidosi ATTR secondo lo score Perugini.
- Biopsia osteomidollare e citogenetica midollare: per la valutazione di un eventuale clone plasmacellulare causa di amiloidosi AL.
- Biopsia del grasso sottocutaneo e dell'organo coinvolto: per evidenziare la presenza di amiloide (colorazione al Rosso Congo) ed eventualmente tipizzarla (immunoistochimica/Maldi Toff).

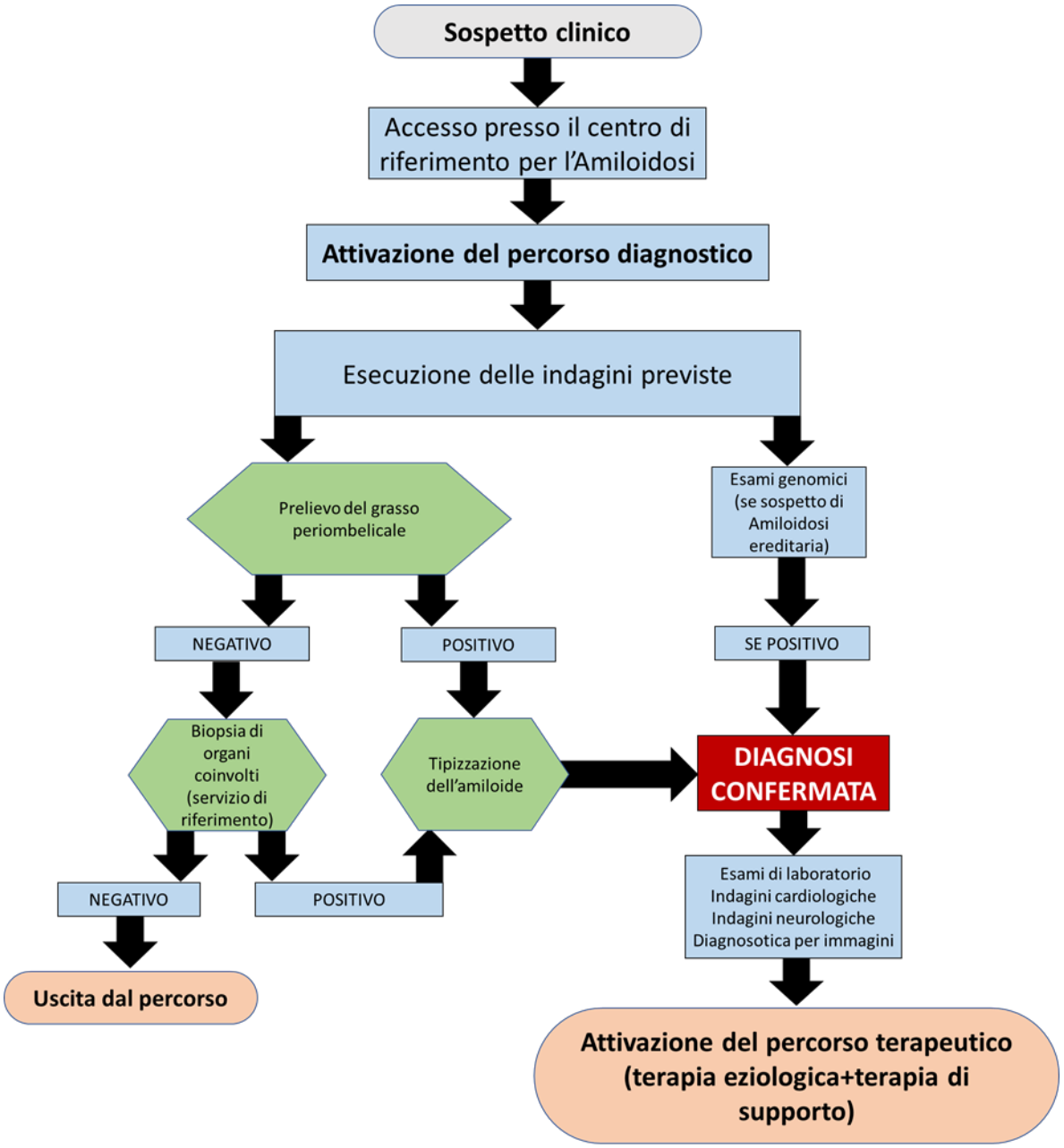
Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari
- Ricerca delle mutazioni a carico del gene della transitiretina: per diagnosticare le forme eredo-familiari.
- Ricerca di mutazioni genomiche per evidenziare altre forme più rare di proteine amiloidogeniche.

Consulenze specialistiche

Le consulenze specialistiche variano a seconda del tipo di Amiloidosi e del quadro clinico del paziente che può esprimere un coinvolgimento multiorgano e necessitare un approccio multidisciplinare. Queste includono:

- Cardiologica,
- Cardiochirurgica (pazienti candidati a trapianto cardiaco),
- Nefrologica,
- Neurologica,
- Pneumologica,
- Oculistica,
- Gastroenterologica.

FLOW-CHART riassuntiva



TERAPIA

Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento e somministrazione, timing

Il primo obiettivo della terapia delle amiloidosi sistemiche è rallentare o arrestare la produzione della proteina che dà origine ai depositi. Per questo motivo è di fondamentale importanza individuare precocemente e con certezza il tipo di amiloidosi. Riducendo la produzione della proteina che forma l'amiloide, diminuisce rapidamente la quantità del materiale disponibile per formare nuovi depositi, il processo che ha portato alla malattia si arresta, i depositi di amiloide possono essere riassorbiti e la funzione degli organi danneggiati (se il danno non è già irreversibile), può essere recuperata anche completamente.
Questa possibilità di ripristinare la normale funzione degli organi colpiti dall'amiloidosi nelle fasi iniziali della malattia sottolinea l'importanza di una diagnosi precoce.
I famaci impiegati variano per il trattamento delle varie forme di amiloidosi:
Per l'amiloidosi AL si impiegano i farmaci utilizzati per il mieloma multiplo ed in particolare anticorpi monoclonali (Daratumunab), inibitori del proteasoma (Bortezomib), immunomodulanti (Lenalidomide), chemioterapici (Ciclofosgfamide, Melfalan), syeroidi (Desametasone, Prednisone, Prednisolone), variamente associati fra loro in base agli schemi autorizzati.
Per l'amiloidosi ATTR si impiegano farmaci che interferiscono con la produzione della proteina amiloidogenica: oligonucleotidi antisenso (Inotersen), silenziatori genici (Patisiran, Vutrisiran), stabilizzatori della proteina ATTR (Tafamidis, autorizzato solo per l'amiloidosi ATTR wt cardiaca senza neuropatia e prescrivibile attualmente solo dagli specialisti cardiologi).
Nelle forme secondarie amiloidosi AL secondaria a mieloma multiplo o Macroglobulinemia di Waldenstrom e amiloidosi SAA secondaria a malattie croniche, la terapia si basa sul trattamento della patologia sottostante che causa l'amiloidosi.

Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura)
Molto importante è anche la terapia di supporto (cardiologica, neurologica, ecc), che sostiene la funzione degli organi interessati dall'amiloidosi, durante il tempo necessario alla terapia specifica per agire sulla causa della malattia.

Presidi necessari
In base agli organi coinvolti di volta in volta durante il follow-up vanno valutati eventuali bisogni riabilitativi e/o di supporto che potrebbero variare nel tempo.

FOLLOW UP
Accertamenti (laboratorio e imaging): tipologia e cadenza
Variano in base alla tipologia di amiloidosi e agli organi coinvolti.

Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza
Variano in base alla tipologia di amiloidosi e agli organi coinvolti.

Gestione Urgenze Emergenze
Il medico di Pronto Soccorso del Policlinico di Bari prende in carico il paziente al fine di mettere in atto immediati interventi terapeutici per stabilizzare il paziente che verrà successivamente avviato a ricovero presso l'UO più idonea al trattamento della complicanza in collaborazione con l'UO di riferimento per l'amiloidosi.

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

1.Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. Amyloid. 2016;23(4):209-213.
2.Dovidchenko NV, Leonova EI, Galzitskaya OV. Mechanisms of amyloid fibril formation. Biochemistry (Mosc). 2014;79:1515-1527. doi: 10.1134/S0006297914130057.
3.Aimo A, Emdin M, Musetti V, et al: Abdominal Fat Biopsy for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. JACC Case Rep 2(8):1182-1185, 2020. doi:10.1016/j.jaccas.2020.05.062.
4.Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al: Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 133(24):2404–2412, 2016.
5.Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al: Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. Circ Heart Fail 12(9):e006075, 2019.
6.Renal involvement in systemic amyloidosis: an Italian collaborative study on survival and renal outcome. Bergesio F, Ciciani AM, Manganaro M et al.: Immunopathology Group of the Italian Society of Nephrology.NephrolDialTransplant. 2008 Mar;23(3):941-51. Epub 2007 Oct 19.
7.Y. Ando, T. Coelho, JL Berk et al: Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians Orphanet Journal of Rare Diseases 2013, 8:31.
8.Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? Blood. 2016;128(2):159-168. pii: blood-2016-01-629790.
9.Gertz M, Lacy M, Dispenzieri A, et al. Risk-adjusted manipulation of melphalan dose before stem cell transplantation in patients with amyloidosis is associated with a lower response rate. Bone MarrowTransplant. 2004;34:1025-1031.
10.Wechalekar A, Goodman H, Lachmann H, Offer M, Hawkins P, Gillmore J. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. Blood. 2007;109:457-464.
11.Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. Blood. 2007;110:787-788.
12.Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med. 2007;357:1083-1093.
13.Wechalekar A, Lachmann H, Offer M, Hawkins P, Gillmore J. Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. Haematologica. 2008;93:295-298.
14.Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. Haematologica. 2007;92:1351-1358.

15.Reece D, Sanchorawala V, Hegenbart U, et al. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study. Blood. 2009;114:1489-1497.
16.Sanchorawala V, Wright D, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. Blood. 2007;109:492-496
17.Cohen A, Zhou P, Chou J, et al. Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone +/- thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial. Br J Haematol. 2007;139:224-233.
18.Sanchorawala V, Sun F, Quillen K, et al: Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. Blood 126: 2345–2347, 2015. doi: 10.1182/blood-2015-08-662726
19.Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al: Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. N Engl J Med 385(1):46-58, 2021. doi:10.1056/NEJMoa2028631
20.Quarta CC, Fontana M, Damy T, et al: Changing paradigm in the treatment of amyloidosis: From disease-modifying drugs to anti-fibril therapy. Front Cardiovasc Med 9:1073503, 2022. doi:10.3389/fcvm.2022.1073503
21.Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al: Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. JAMA 310: 2658–2667, 2013. doi: 10.1001/jama.2013.283815
22.Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al: Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 379:1007–1016, 2018.
23.Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al: Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 379:11–21, 2018.
24.Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al: Inotersen treatment for patients with transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 379:22–31, 2018.
25.Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al: Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. Amyloid 30(1):1-9, 2023. doi:10.1080/13506129.2022.2091985
26.Maurer MS, Fontanta MA, Berk JL, et al: Primary results from APOLLO-B, a phase 3 study of patisiran in patients with transthyretin-mediated amyloidosis with cardiomyopathy. Abstract presented at International Symposium of Amyloidosis, September 2022,Heidelberg Germany.
27.Writing Committee, Kittleson MM, Ruberg FL, et al: 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee [published correction appears in J Am Coll Cardiol 81(11):1135, 2023]. J Am Coll Cardiol 81(11):1076-1126, 2023. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.022
28.Obici L e Adams D. Acquired and inherited amyloidosis: knowledge driving patients' care. J Peripher Nerve Syst, 2020.

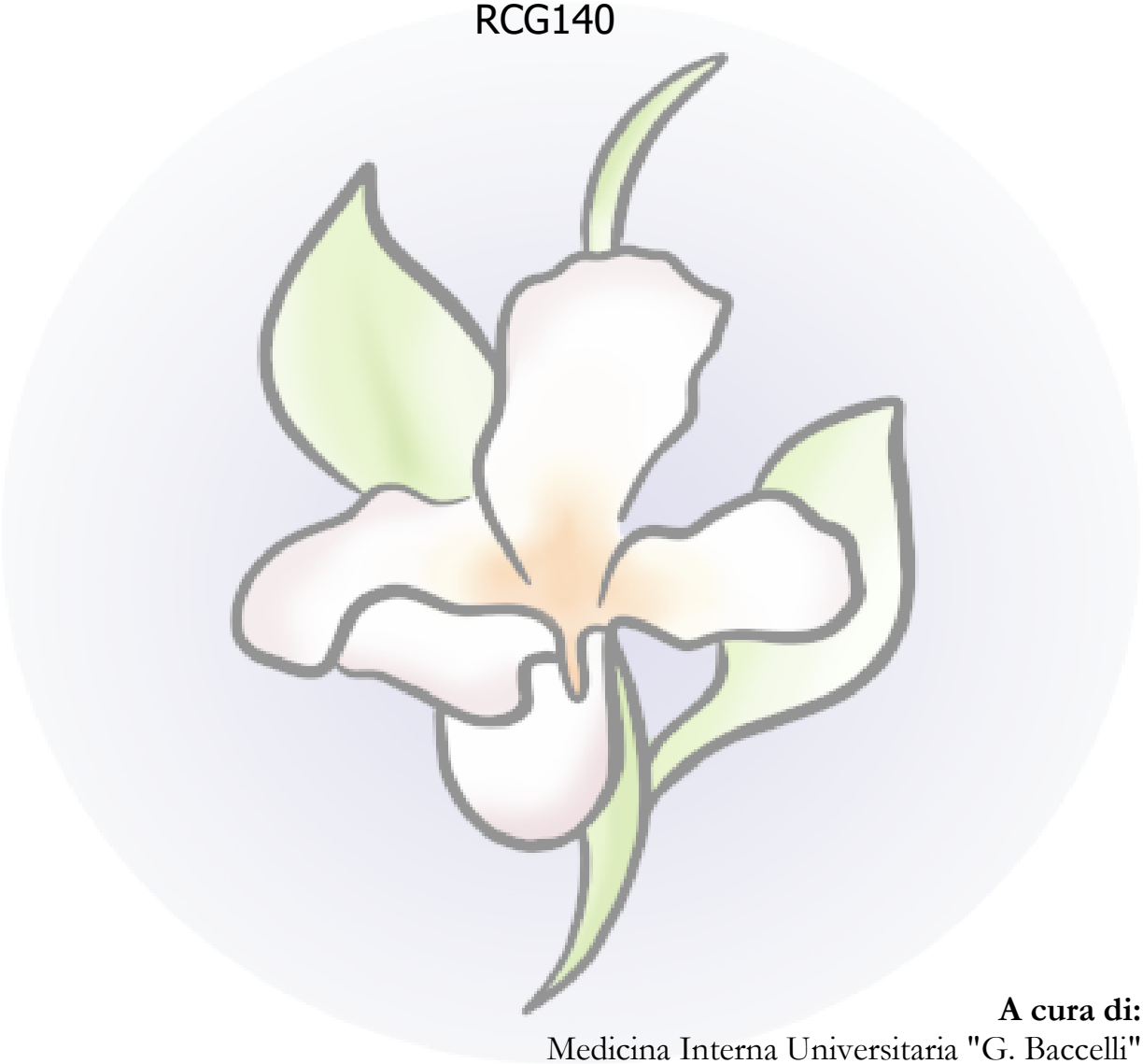
29.David Adams: Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. Ther. Adv. Neurol. Disord.2013 6(2) 129–139.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Mucopolisaccaridosi

MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE

RCG140



A cura di:
Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione

Le mucopolisaccaridosi (MPS) sono un gruppo di malattie associate a specifiche carenze di enzimi necessari al catabolismo dei glicosaminoglicani (GAG), i principali componenti della sostanza intercellulare e del tessuto connettivo. La maggior parte sono ereditate come forme autosomiche recessive ad eccezione della MPS II (la sindrome di Hunter) che è legata al cromosoma X.

La MPS I è una malattia eterogenea e multisistemica, caratterizzata da deficit di α-L-iduronidasi, un'idrolasi lisosomiale che catalizza l'idrolisi dei residui α-L-iduronici terminali del dermatansolfato e dell'eparansolfato. Un'attività ridotta o assente di α-L-iduronidasi porta all'accumulo di GAG, dermatansolfato ed eparansolfato in molte tipologie cellulari e tissutali. La MPS I viene suddivisa in 3 fenotipi, ossia sindrome di Hurler (la forma più severa), Hurler-Scheie e Scheie (la forma più mite). I pazienti con sindrome di Hurler hanno un esordio precoce e grave della patologia che porta a diagnosi precoce (primi 18 mesi di vita) manifestando ernia inguinale o ombelicale e ricorrenti infezioni delle vie aeree superiori. Se non trattata è letale entro i 10 anni di vita. La sindrome di Scheie esordisce più tardivamente ed i pazienti hanno generalmente un'intelligenza normale, statura nella norma e manifestazioni somatiche meno evidenti. La forma intermedia (sindrome di Hurler-Scheie) ha esordio tra i 3 e gli 8 anni e rappresenta un continuum fenotipico tra queste due forme.

La MPS II (sindrome di Hunter) è una malattia causata da livelli insufficienti dell'enzima lisosomiale iduronato-2-solfatasi, la cui funzione consiste nel catabolismo di dermatan solfato ed eparan solfato attraverso il clivaggio delle frazioni solfato legate agli oligosaccaridi. Nei pazienti affetti dalla sindrome di Hunter, a causa dell'assenza o della carenza dell'enzima iduronato-2-solfatasi si verifica un accumulo progressivo di glicosaminoglicani che porta alla congestione cellulare e organomegalia.

La MPS III (sindrome di Sanfilippo), di cui esistono 4 sottotipi (A, B, C e D), è causata dal deficit di una delle 4 idrolasi deputate al metabolismo dell'eparan-solfato. L'accumulo di eparan-solfato determina primariamente un danno al sistema nervoso centrale dovuto ad una disregolazione di molteplici vie cellulari con conseguente infiammazione, stress ossidativo e difetti nel signaling cellulare.

La MPS IVA è caratterizzata dall'assenza o dalla spiccata riduzione dell'attività della N-acetilgalattosamina 6-solfatasi. La carenza dell'attività della solfatasi provoca l'accumulo di cheratan solfato (KS) e condroitin-6-solfato (C6S), nel compartimento cellulare lisosomiale dell'intero organismo con disfunzione cellulare, tissutale e organica.

La MPS VI è un disturbo eterogeneo che coinvolge molti sistemi, caratterizzato da un deficit di N-acetilgalattosammina-4-solfatasi, una idrolasi lisosomiale che catalizza l'idrolisi della frazione solfata del glicosamminoglicano dermatan solfato. Un'attività diminuita o assente della N-acetilgalattosammina-4-solfatasi si traduce nell'accumulo di dermatan solfato in molti tipi di cellule e tessuti.

La MPS tipo VII (sindrome di Sly) è dovuta al deficit di beta-glucuronidasi (degradazione dell'eparan- e dermatan-solfato). Nella maggior parte dei casi la malattia è letale alla nascita a causa di un quadro di idrope fetale.

I pazienti con MPS hanno problemi complessi con interessamento di più organi che richiede una gestione multidisciplinare con un team dedicato di pediatri, internisti, cardiologi assieme ad altri specialisti oltre che ai membri della famiglia del paziente. Le varie forme condividono alcune caratteristiche cliniche e fenotipiche che comprendono in misura variabile: aspetto dismorfico (macrocefalia, lineamenti grossolani, sopracciglia folte, radice del naso appiattita, labbra carnose, bocca semiaperta con lingua protrusa, denti spaziati, gengive ipertrofiche, padiglioni auricolari grandi e carnosi); cute spessa, irsutismo, capelli crespi; ritardo mentale (presente in misura variabile a seconda del tipo di MPS, assente in alcune forme); sordità; opacità corneale; cardiopatia/valvulopatia; ernie ombelicali ed inguinali; visceromegalia; disostosi generalizzata, cifosi dorso-lombare, limitazioni della motilità articolare (gomito, ginocchia e mano), difetto staturale e della maturazione scheletrica.

Team età pediatrica

U.O.C. Malattie Metaboliche e Genetiche dell'Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII".

- Equipe medica:
  - Dott.ssa D. De Giovanni,
  - Dott. V. Favia,
  - Dott.ssa M. Masciopinto,
  - Dott.ssa F. Ortolani,
  - Dott.ssa E. Piccinno,
  - Dott.ssa A.Tummolo.

Team età adulta

U.O.C. Medicina interna "G. Baccelli" dell'Ospedale Policlinico di Bari - Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico.

- Direttore: Prof. Angelo Vacca;
- Referenti: Dott.ssa Simona D'Amore e Prof. Roberto Ria;

- Co-referente: Dott.ssa Assunta Stragapede.
- Equipe medica:
  - Prof. Sebastiano Cicco (ecocardiogramma),
  - Dott.ssa Anna Cirulli (ecocolordoppler),
  - Prof. Gianfranco Lauletta (epatologia, ecografia),
  - Dott.ssa Stefania Longo (ecografia),
  - Dott.ssa Tiziana Giliberti (pneumologia),
  - Dott.ssa Luciana Loponte (pneumologia),
  - Dr.ssa Carolina Marasco (FILE-F),
  - Dott.ssa Antonella Mascolo (reparto),
  - Dott. Fabrizio Pappagallo (reparto).

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA

A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)

Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"

U. O. Capofila (pediatrico)

Malattie Metaboliche

DIAGNOSI

A causa dell'eterogeneità delle mucopolisaccaridosi, il fenotipo clinico è raramente diagnostico del tipo di MPS ed è quindi necessaria una valutazione congiunta della sintomatologia, dei parametri biochimici (GAGs urinari, livello di attività enzimatica) e strumentali e dell'analisi genetica per arrivare ad una diagnosi.

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)

In presenza di sintomi e/o segni suggestivi della malattia di Pompe; familiarità positiva per Mucopolisaccaridosi; dosaggio dei GAGs urinari e dell'attività enzimatica (*dried blood spot*, DBS; leucociti; fibroblasti cutanei).

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging)

In presenza di ridotta attività enzimatica, proseguire con diagnosi molecolare per l'identificazione delle varianti patogeniche del gene responsabile.
Indagini ematochimiche e strumentali, valutazioni specialistiche per la definizione del tipo e severità della malattia

- Esami di laboratorio:
  - Emocromo con formula, reticolociti
  - Funzionalità epatica (AST, ALT, GGT, alfafetoproteina)
  - Assetto lipidico/metabolico (colesterolo totale, HDL, LDL, glicemia)
  - Metabolismo fosfo-calcico, vitamina D
  - Elettroforesi sieroproteica, immunoglobuline, beta2-microglobulina
  - Coagulazione (PT, PTT, fibrinogeno, D-Dimeri)
  - Biomarcatori (GAGs urinari)

- Esami radiologici:
  - ECG ed ecocardiogramma
  - Ecografia addome completo
  - TC o RM cerebrale e della colonna
  - Radiografia dello scheletro
  - Spirometria, monitoraggio notturno cardiorespiratorio, picco tosse, test del cammino
  - Audiometria
  - Elettromiografia/Elettroneurografia

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari

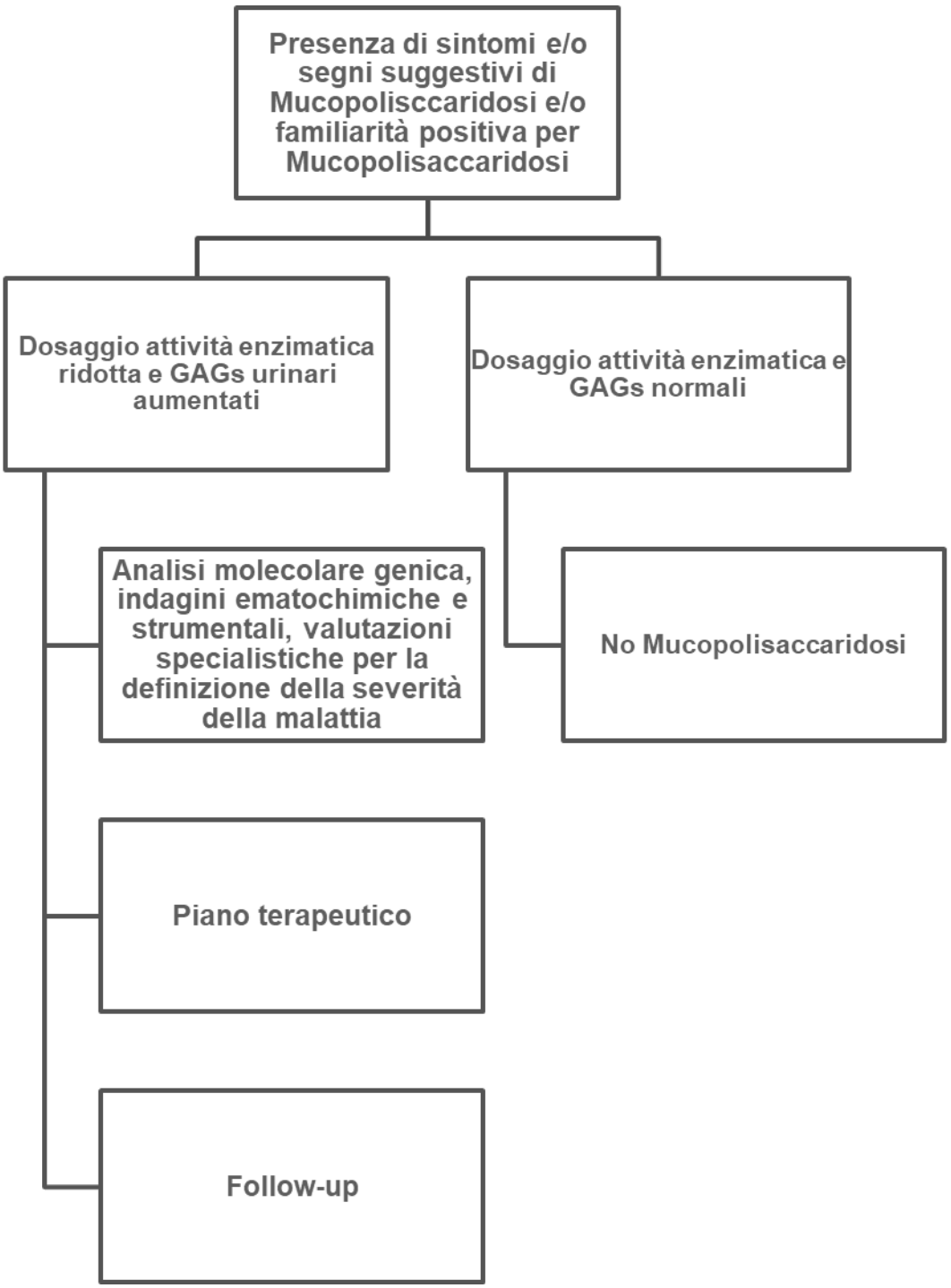
Trattandosi di malattie a trasmissione autosomica recessiva (ad eccezione della MPS II a trasmissione con cromosoma X), lo screening dei parenti dei probandi è appropriato al fine di escludere la malattia o, in caso contrario, di includerli nei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA).

Consulenze specialistiche

Le consulenze specialistiche variano a seconda del tipo di malattia di Pompe e del quadro clinico del paziente che può esprimere un coinvolgimento multiorgano tale da necessitare un approccio multidisciplinare. Queste includono:

- Pneumologica
- Cardiologica
- Neurologica
- Neuropsichiatria
- Fisiatrica
- Ortopedica/Chirurgica
- Otorinolaringoiatrica
- Oculistica

FLOW-CHART riassuntiva



TERAPIA

Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento e somministrazione, timing

Il trattamento delle forme severe di MPS I (sindrome di Hurler) è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Sono disponibili terapie enzimatiche sostitutive per la MPS I (Laronidasi, Aldurazyme®), la MPS II (Idursulfasi, Elaprase®), la MPS IV (Elosulfasi alfa, Vimizim®), la MPS VI (Galsulfasi, Naglazyme®) e la MPS VII (Vestronidasi alfa, Mepsevii®). Esistono inoltre cure palliative che non curano la patologia di base ma migliorano la qualità di vita del paziente (es. derivazione ventricolo-peritoneale per idrocefalo, adenotonsillectomia, etc.).

La Tabella 1 mostra una panoramica delle caratteristiche delle terapie attualmente disponibili per le Mucopolisaccaridosi.

Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura)

La terapia di supporto deve essere personalizzata e si basa sulla valutazione dei problemi clinici del singolo paziente pertanto non è possibile fornire una lista esaustiva di farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali per la gestione del paziente con Mucopolisaccaridosi. Tra i farmaci più spesso utilizzati per gestire le complicanze legate alla Mucopolisaccaridosi vi sono le terapie per ridurre la pressione intraoculare (gocce intraoculari), i disturbi comportamentali (antipsicotici), per l'epilessia (anticonvulsivanti), per trattare l'osteopenia/osteoporosi (bifosfonati, calcio e vitamina D), supplementi per la correzione dell'anemia (ferro, acido folico e vitamina B12), terapia per il dolore nei pazienti con complicanze ossee.

Presidi necessari

Valutare periodicamente i bisogni riabilitativi che necessitano di interventi fisioterapici, logopedici, cognitivi, neuropsicomotori, occupazionali. Nutrizione enterale e parenterale nelle forme evolute. Altri presidi sono deambulatori, sedia a rotelle.

Tabella 1. Caratteristiche delle terapie attualmente disponibili per le Mucopolisaccaridosi

	Laronidasi (Aldurazyme)	**Idursulfasi (Elaprase)**	**Elosulfasi alfa (Vimizim)**	**Galsulfasi (Naglazyme)**	**Vestronidasi alfa (Mepsevii)**
Autorizzazione AIFA	Terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di Mucopolisaccaridosi I (MPS-1)	Elaprase è indicato per il trattamento a lungo termine dei pazienti con sindrome di Hunter (MPS II)	Vimizim è indicato per il trattamento della mucopolisaccaridosi di tipo IVA (Sindrome di Morquio A, MPS IVA)	Naglazyme è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con una diagnosi confermata di Mucopolisaccaridosi VI (MPS VI; sindrome di Maroteaux-Lamy)	Mepsevii è indicato per la cura di manifestazioni non neurologiche di Mucopolisaccaridosi VII (MPS VII; sindrome di Sly).
Età	Tutte	Tutte	Tutte	Tutte	Tutte
Posologia	La dose è di 100 U/kg somministrato una volta a settimana	Dose di 0,5 mg/kg di peso corporeo una volta a settimana	La dose è di 2 mg/kg somministrato una volta a settimana	La dose è di 1 mg/kg somministrata una volta a settimana per infusione endovenosa in un arco di 4 ore	La dose è di 4 mg/kg, somministrata per infusione endovenosa ogni due settimane
Via di somministrazione	Endovena	Endovena	Endovena	Endovena	Endovena
Modalità di somministrazione	L'iniziale velocità di infusione di 2 U/kg/ora può essere aumentata gradualmente ogni quindici minuti fino a un massimo di 43 U/kg/ora. Il volume totale dell'infusione deve essere somministrato in 3-4 ore circa	Iniziale infusione nell'arco di 3 ore; la durata dell'infusione può essere gradualmente ridotta a 1 ora se non si osservano reazioni associate all'infusione	I pazienti che pesano 25 kg o più devono ricevere un volume totale di 250 ml con velocità di infusione iniziale di 6 ml/ora. La velocità di infusione può essere aumentata ogni 15 minuti come segue: aumentare dapprima la velocità di infusione a 12 ml/ora e quindi aumentarla progressivamente con incrementi di 12 ml/ora ogni 15 minuti fino a raggiungere	La velocità di infusione iniziale dev'essere regolata in modo da somministrare circa il 2,5% dell'intera soluzione nella prima ora, e la parte rimanente (circa il 97,5%) nelle 3 ore successive	La velocità più bassa somministrata ad un paziente nel programma di studio clinico è stata pari a 0,5 mL/ora durante i primi 30 minuti di infusione, seguita da 1 mL/ora nel corso dei successivi 30 minuti, equivalenti a 0,75 mL come volume totale

			una velocità di infusione massima pari a 72 ml/ora		più basso infuso durante la prima ora
Regime di erogazione	Ospedaliero	Ospedaliero	Ospedaliero	Non presente su prontuario regionale	Ospedaliero
Monitoraggio	Capacità Vitale Forzata e 6MWT, GAG urine	Capacità Vitale Forzata e 6MWT, GAG urine, Ecografia fegato/milza, massa ventricolo sinistro	Compressione del midollo spinale/cervicale, GAG urine, 6MWT, 3MSCT	Compressione del midollo spinale/cervicale, GAG urine, 6MWT, 3MSCT	Compressione del midollo spinale/cervicale, GAG urine, 6MWT,
Ricetta	RR	RR	Ospedaliera	Non presente su prontuario della Regione Puglia	Ospedaliera
Codice ATC	A16AB05	A16AB09	A16AB12	A16AB08	A16AB18

FOLLOW UP
Accertamenti (laboratorio e imaging): tipologia e cadenza

Esame/Procedura	Indicazioni
Visita generale	Basale e annuale nei pazienti con malattia stabile; basale e biannuale nei pazienti con malattia instabile
Emocromo con formula (Hb, Plt, Reticolociti); ferro e ferritina, acido folico e vitamina B12; AST, ALT, γGT, alfafetoproteina; Glicemia, TG, HDL, colesterolo totale; Quadro proteico elettroforetico; PT, PTT, Fibrinogeno; metabolismo fosfo-calcico, vitamina D Anticorpi anti-drug IgG, anticorpi IgE, C3a, triptasi GAGs urinari	Basale e annuale nei pazienti con malattia stabile; basale e biannuale nei pazienti con malattia instabile In caso di eventi avversi alla terapia enzimatica sostitutiva Basale e annuale nei pazienti che ricevono terapia di fondo
ECG, Ecocardiogramma	Basale, poi annuale o ad intervalli maggiori, previa valutazione clinica.
Ecografia addome	Basale, poi annuale o ad intervalli maggiori, previa valutazione clinica.
Spirometria, EGA, test del cammino	Basale, poi biannuale
Polisonnografia	In base al deficit ventilatorio
RX rachide e altri segmenti scheletrici	Secondo necessità clinica
RMN muscolare, RMN e angio-RMN encefalo	Secondo necessità clinica
EMG/ENG	Secondo necessità clinica
DXA	Secondo necessità clinica

Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza

Pediatra/Internista esperto in malattie metaboliche	Basale e annuale nei pazienti con malattia stabile; basale e biannuale nei pazienti con malattia instabile
Neurologo	Basale e annuale nei pazienti con malattia stabile; basale e biannuale nei pazienti con malattia instabile
Pneumologo	Basale e annuale nei pazienti con malattia stabile; basale e biannuale nei pazienti con malattia instabile
Cardiologo	Basale e annuale nei pazienti con malattia stabile; basale e biannuale nei pazienti con malattia instabile
Nutrizionista/dietista	Secondo necessità clinica
Radiologo	Annuale
Fisiatra	Basale e annuale nei pazienti con malattia stabile; basale e biannuale nei pazienti con malattia instabile
Ortopedico	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Neuropsichiatra/Psichiatra/Psicologo	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Otorinolaringoiatra	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Oculista	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Gastroenterologo	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Genetista	Screening
Chirurgo	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)

Anestesista	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)

Gestione Urgenze Emergenze

Il medico di Pronto Soccorso dell'Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" - in caso di paziente pediatrico - o del Policlinico di Bari - in caso di paziente adulto - prende in carico il paziente al fine di mettere in atto immediati interventi terapeutici per stabilizzare il paziente.

La terapia specifica per ogni patologia sarà eseguita dal medico consulente specialista del centro di riferimento degli adulti (se è già avvenuta la presa in carico totale) o del Pediatra specialista, con cui si valuterà la necessità di disporre il ricovero, secondo il grado di severità.

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

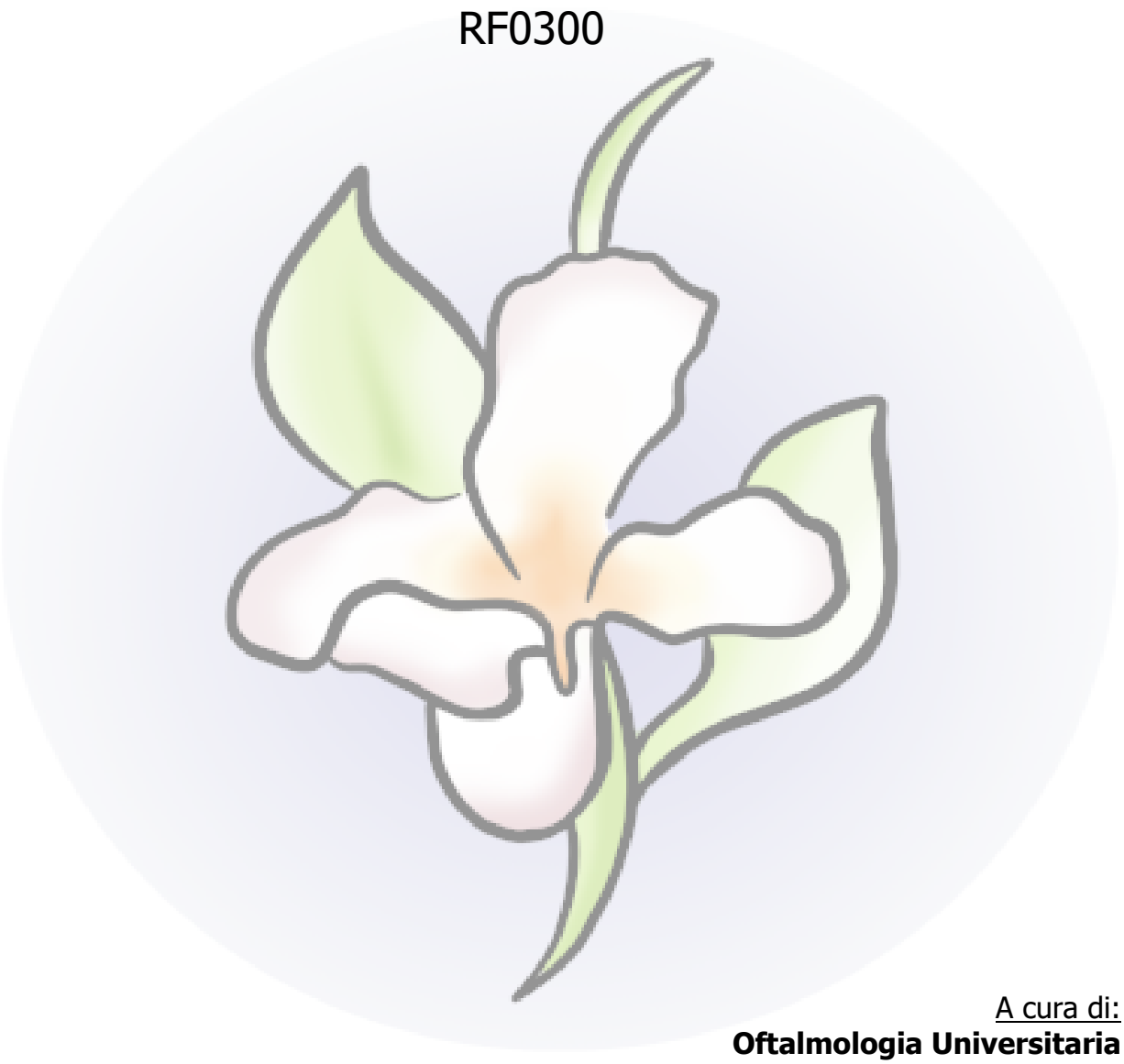
1. Neufeld EF. The mucopolysaccharidoses. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. Scriver CR et al. Eds. New York: McGraw Hill; 2001
2. Critical review of current MPS guidelines and management. Molly Stapleton et al. Mol Genet Metab. 2019
3. NHS Standard Contract for Lysosomal Storage Disorders Service – Service Specification https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/06/e06-lyso-stor-dis-child.pdf
4. Aggiornamento del Prontuario Terapeutico Regionale (PTR) - versione 33.0.- Rettifica D.D 75 del 12/10/2023 contenuto nel Bollettino Ufficiale della Regione Puglia - n. 94 del 19-10-2023
5. AIFA - Riassunto Caratteristiche Prodotto Aldurazyme
6. AIFA - Riassunto Caratteristiche Prodotto Elaprase
7. AIFA - Riassunto Caratteristiche Prodotto Vimizim
8. AIFA - Riassunto Caratteristiche Prodotto Naglazyme
9. AIFA - Riassunto Caratteristiche Prodotto Mepsevii
10. Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. Muenzer J. et al. 2008
11. Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. Martins A.M. et al. 2009
12. MPS II European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of rare disease. Scarpa M. et al. (2011)
13. Hunter Syndrome (Mucopolysaccharidosis II) – The Signs and Symptoms a Neurologist Needs to Know. Amartino H. 2015
14. Pathogenesis and Treatment of Spine Disease in the Mucopolysaccharidosis Peck S.H. et al. 2016
15. Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders. Scarpa M. et al. 2017

16. Ophthalmological Findings in Mucopolysaccharidoses. Tomatsu S. et al. 2019

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

NEUROPATIA OTTICA DI LEBER

RF0300



A cura di:

Oftalmologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

DEFINIZIONE, SEGNI CLINICI E CLASSIFICAZIONE

La neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON) è una malattia neurodegenerativa mitocondriale del nervo ottico, che spesso si caratterizza per una perdita improvvisa della vista nei giovani adulti.
Possono essere presenti sintomi neurologici. Queste anomalie sono note come Leber "plus" e possono comprendere disturbi motori, distonia, tremore posturale e atassia cerebellare.
La LHON è dovuta alle mutazioni nel DNA mitocondriale (mtDNA). Oltre il 90% delle mutazioni si localizzato nelle posizioni nucleotidiche 11778, 3460 o 14484. Tutte le mutazioni provocano difetti dei geni delle subunità del complesso I della catena respiratoria nel mtDNA: *MT-ND1*, *MT-ND4* e *MT-ND6*.

La diagnosi si basa sull'esame oftalmoscopico. I segni della LHON consistono nel rigonfiamento della testa del nervo ottico, nella tortuosità vascolare, nella telangiectasia peripapillare, nella microangiopatia e negli scotomi centrali nel campo visivo. La tomografia a coerenza ottica (OCT) conferma il rigonfiamento dello strato delle fibre nervose retiniche. Sono stati descritti anche discromatopsia al rosso-verde al test della visione dei colori e pseudopapilledema all'angiografia con fluoresceina. È caratteristica una misurazione Snellen dell'acuità visiva a 20/200 o meno.
Dato che la LHON è una malattia a trasmissione materna, le femmine portatrici trasmettono la mutazione a tutti i figli, a differenza dei maschi portatori.
La presenza di una mutazione può essere identificata con i test genetici, anche in assenza di segni clinici della malattia.

TEAM ETÀ PEDIATRICA
Dott.ssa Rosanna Dammacco
Dott.ssa Giuseppina Cardia
Dott.ssa Valeria Albano

TEAM ETÀ ADULTA
Dott.ssa Rosanna Dammacco
Dott.ssa Valeria Albano

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Oftalmologia Universitaria
UU.OO afferenti
Neurofisiopatologia

U. O. Capofila (pediatrico)
Malattie Metaboliche

DIAGNOSI

Test di screening di primo e di secondo livello:

- Esame Oftalmologico completo, Acuità visiva, tonometria.
- Imaging oculare:
  - Campo Visivo Computerizzato,
  - OCT delle fibre nervo ottico,
  - OCT delle cellule ganglionari,
  - Fluorangiografia,
  - Autofluorescenza,
  - Retinografia,
  - PEV

- Risonanza Magnetica
- Test genetici dei soggetti affetti ed estese ai familiari
- Consulenze specialistiche: neurologica e genetica

Segni Clinici
Oftalmoscopici: rigonfiamento della testa del nervo ottico, nella tortuosità vascolare, nella telangiectasia peripapillare, nella microangiopatia.

TERAPIA

Terapia specifica autorizzata

- **Idebenone** (farmaco orfano dal 2007), un analogo sintetico del coenzima Q10, ha migliorato la vista dei pazienti dopo un anno di terapia. Sono in corso studi sull'efficacia dei chinoni di terza generazione.

È importante che i pazienti si astengano dall'alcol, dal fumo e dall'utilizzo di alcuni antibiotici che possono interferire con la fosforilazione ossidativa mitocondriale.

Modalità di approviggionamento e somministrazione: compresse ad uso orale
Timing: 300 mg per 3 volte al giorno

Altri farmaci e parafarmaci ritenuti essenziali:

- α-tocotrienol-quinone, metabolita della vitamina E;
- Brimonidina;
- Minociclina;
- Curcumina;
- Glutatione,
- Tecniche di impianto genico con vettori virali

Presidi necessari:

- ausili ottici e digitali per ipovedenti

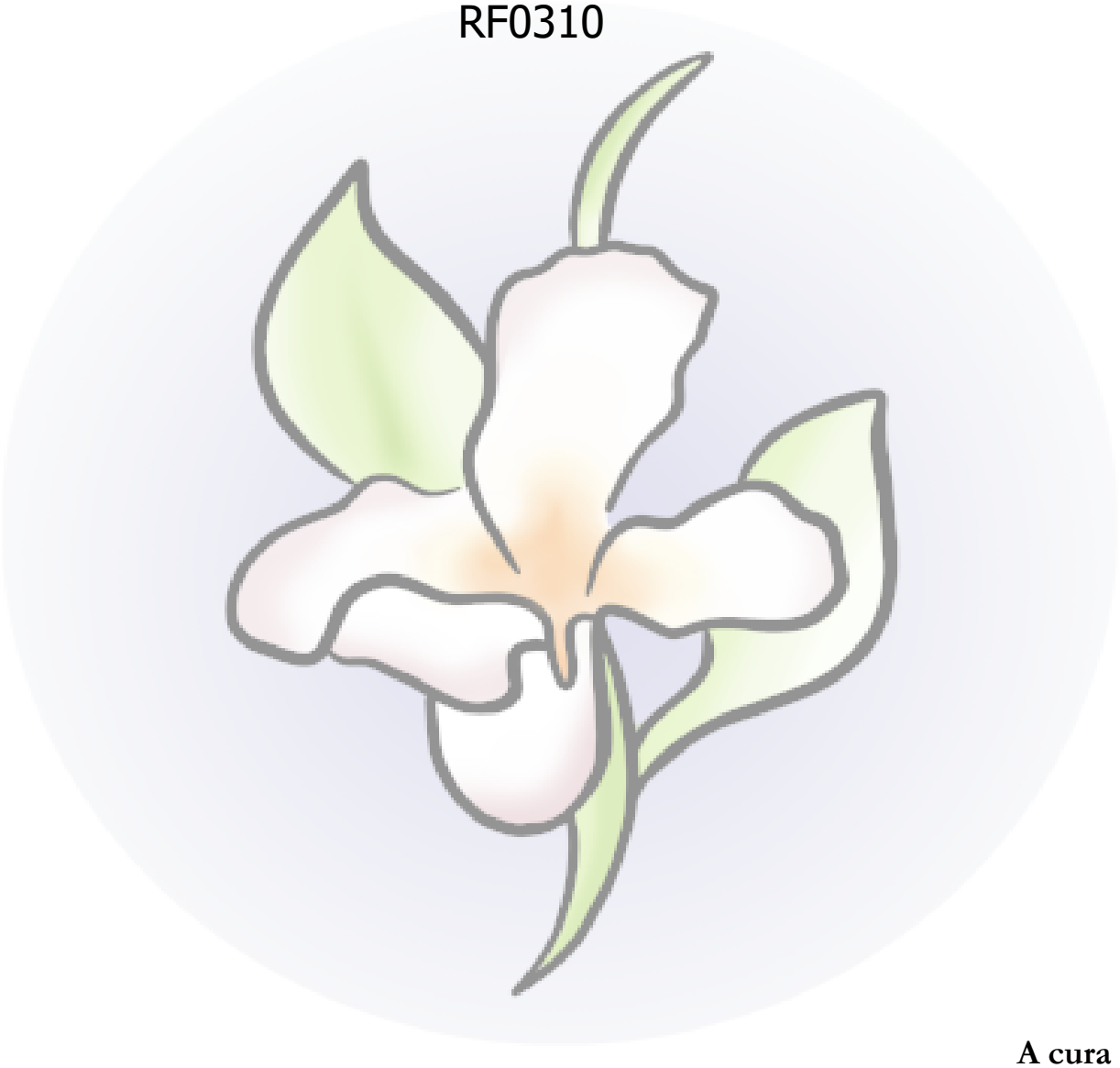
FOLLOW-UP

Accertamenti Laboratorio/Imaging: Esame Oftalmologico completo, Acuità visiva, tonometria , Campo Visivo Computerizzato, OCT delle fibre nervo ottico, OCT delle cellule ganglionari, Fluorangiografia, Autofluorescenza, Retinografia, PEV, Risonanza Magnetica, Test genetici (estesi ai familiari); consulenze specialistiche (Neurologica, Genetica).
Tipologia e cadenza: 2 volte/ anno

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Cadasil

RF0310



A cura di:
UOC Neurologia-IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza"
San Giovanni Rotondo (FG)

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Arteriopatia cerebrale autosomica dominante.
Prevalenza in Europa tra 1/50000 e 1/25000
Esordio età adulta (IV-V decade)
Autosomica dominante dovuta a mutazione del gene NOTCH 3 cr.19
Espressione fenotipica variabile; disturbi psichiatrici (depressione, psicosi), elevata frequenza di emicrania e stroke prima dei 60 aa, leucoencefalopatia severa con aree confluenti (temporale anteriore e capsula esterna), demenza vascolare.

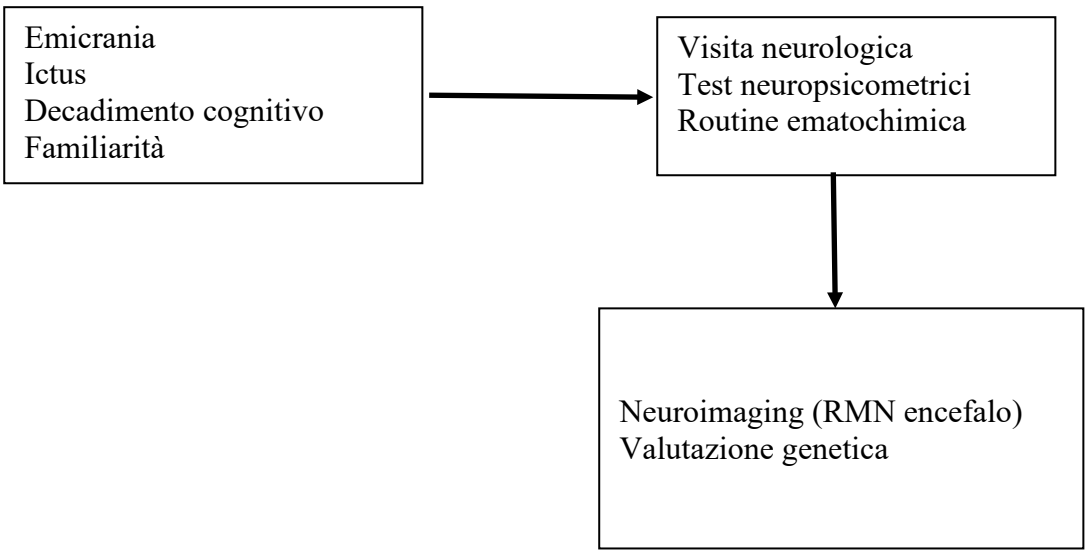
DIAGNOSI

Familiarità per emicrania, ictus e demenza
Routine ematochimica
Visita neurologica con test neuropsicometrici
RMN encefalo (grave leucoencefalopatia).
Studio genetico (gene NOTCH 3 cr.19).
Visita psichiatrica.
Biopsia cutanea (poco considerata)

CENTRI REGIONALI

Centro capofila (età adulta)
UOC Neurologia-IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (FG)

FLOW-CHART riassuntiva



TERAPIA :
sintomatica, eventuale profilassi per emicrania, antiaggreganti e trattamento dei fattori di rischio per ictus, psicoterapia, eventuale terapia antidepressiva e programma riabilitativo.

FOLLOW UP

Visita neurologica semestrale.
RMN encefalo annuale.
Psicoterapia
Eventuale terapia trombolitica in emergenza se ictus cerebrale ischemico.

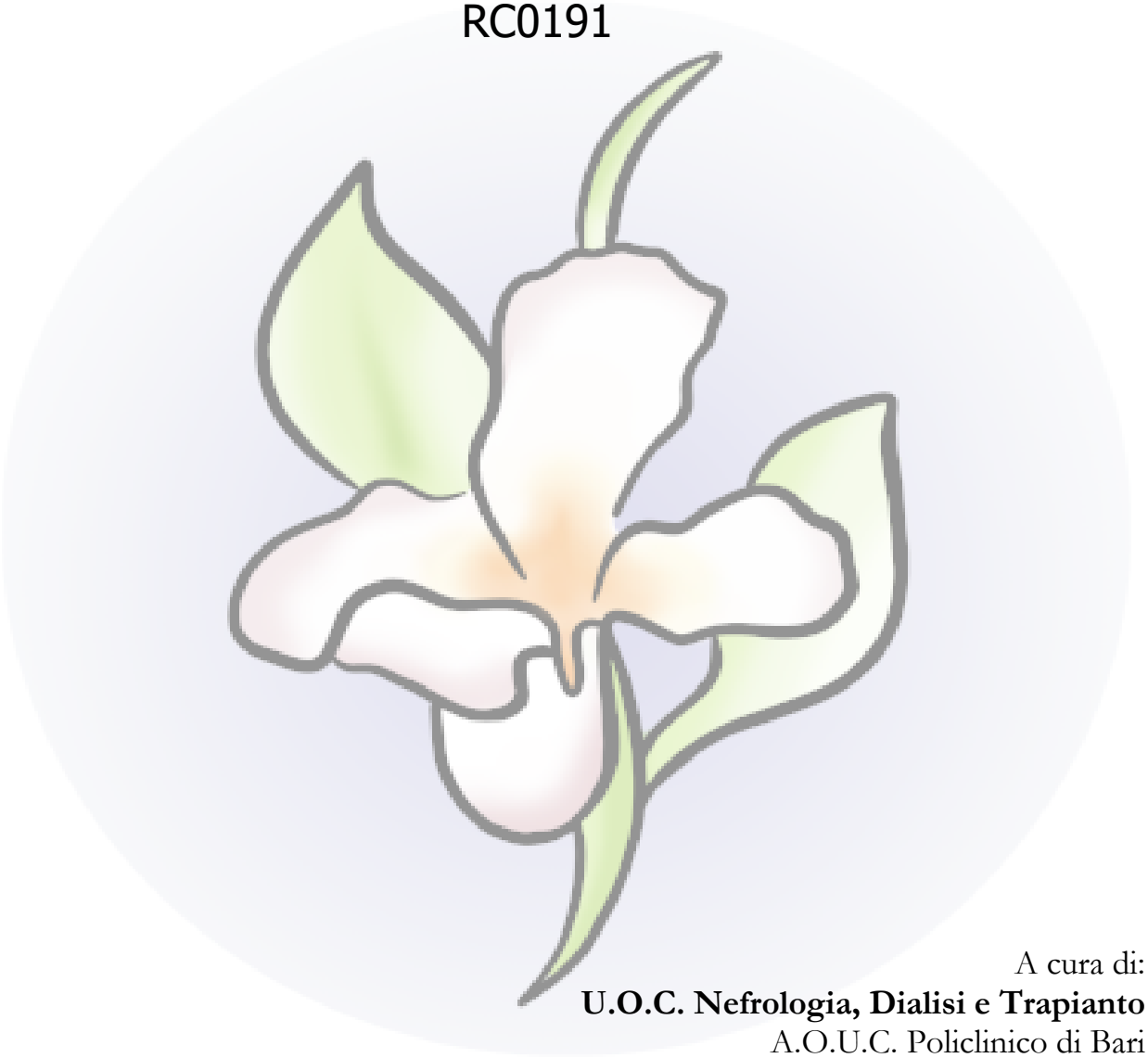
Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

ANGIOEDEMA EREDITARIO

RC0190

ANGIOEDEMA ACQUISITO DA DEFICIT DI C1 INIBITORE

RC0191



A cura di:
U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto
A.O.U.C. Policlinico di Bari

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

L'angioedema ereditario è una malattia rara (prevalenza 1/50000) caratterizzata dalla comparsa di edemi a livello della cute, delle mucose e degli organi interni.
L'età media di insorgenza è 26 anni e si giunge ad una diagnosi generalmente tardivamente, in media dopo un decennio di distanza dalla comparsa dei primi sintomi. Le due forme più note e frequenti di angioedema sono causate da mutazioni del gene SERPING1, che codifica per l'inibitore della C1-esterasi (C1-INH), una proteina del complemento, coinvolta nella risposta alle infezioni, nella guarigione delle ferite e nella coagulazione. Quando mutato, il gene porta ad un ridotto livello sierico di C1-INH per diminuita sintesi (HAE di 1 tipo) o ridotta attività funzionale (HAE di 2 tipo), che esita in entrambi i casi in una attivazione incontrollata del sistema del complemento. Il C1INH, inoltre, controlla l'attivazione del sistema di contatto, per cui un suo deficit funzionale, provoca una iperattivazione di quest'ultimo che culmina nella produzione di mediatori vasoattivi (bradichinina) e conseguente edema. Sebbene nel 75% dei casi la mutazione venga ereditata, nel 25% dei casi si tratta di una mutazione "de novo".
Ci sono altre forme di angioedema ereditario che però non presentano alterazioni genetiche del SERPING1 e sono caratterizzate da normali livelli di C1INH. In queste situazioni minoritarie, mutazioni di altri geni sono state implicate nel meccanismo patogenetico: i geni, responsabili sempre dello sviluppo di edemi, dovuto all'aumentata permeabilità vascolare sono angiopoietina-1, plasminogeno, kininogeno-1, mioferlina, *heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6.*
Si conoscono infine diversi tipi di angioedema acquisito mediato da bradichinina: tra questi l'angioedema da carenza acquisita di C1-INH (AAE-C1-INH) e l'angioedema indotto da ACE-inibitori (ACEI-AE).

Clinicamente l'angioedema, sia esso ereditario o acquisito, si manifesta con edema della cute, del tessuto sottocutaneo, delle mucose. L'edema può coinvolgere ogni distretto corporeo (più frequentemente volto, estremità, tronco), è tipicamente pallido e non associato ad orticaria e prurito e della durata di 2-5 giorni, cui segue una spontanea risoluzione. Esso non migliora con la terapia antistaminica o steroidea e può localizzarsi a livello delle mucose del tratto gastrointestinale, provocando algie addominali.
La più temibile localizzazione è a livello delle vie aeree, della laringe, del palato molle, dell'ugola e della lingua, che può provocare disfonia, dispnea e nei casi più gravi ostruzione delle vie respiratorie.
Gli episodi di angioedema sono imprevedibili e possono essere scatenati da numerosi trigger (trauma, stress…).

CENTRI REGIONALI ANGIOEDEMA EREDITARIO

Centro capofila (età adulta)
-UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto Universitaria A.O.U. Policlinico di Bari

Centri afferenti (età adulta) e unità operative funzionalmente collegate
-Nefrologia Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli - Acquaviva delle fonti
-Servizio di Genetica Medica Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

CENTRI REGIONALI ANGIOEDEMA ACQUISITO DA DEFICIT DI C1 INIBITORE

Centro capofila (età adulta)
-UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto Universitaria A.O.U. Policlinico di Bari

Centri afferenti (età adulta) e unità operative funzionalmente collegate
-U.O.C. Nefrologia Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli - Acquaviva delle Fonti

I Centri fanno parte del network italiano ITACA (*Italian Network for Hereditary and Acquired Angioedema*), associazione che promuove la ricerca medico-scientifica e la progressione delle conoscenze nel campo dell'angioedema. L'Associazione fornisce anche un supporto clinico ai pazienti, orientandoli verso le strutture assistenziali in grado di affrontare con idonei standard qualitativi ogni aspetto della loro malattia, inclusa la gestione delle urgenze.

DIAGNOSI

L'HAE 1 o 2 deve essere sospettato nei pazienti che presentano una storia di edema ricorrente della cute di estremità, volto e genitali, dolori gastrointestinali crampiformi, edema della laringe.
Il sospetto è rafforzato da tali condizioni: a) storia familiare di angioedema (sebbene questa non sia presente in circa il 25% dei pazienti); b) comparsa dei segni e sintomi durante l'infanzia o adolescenza; c) dolori addominali ricorrenti; d) storia di edema delle vie aeree superiori; e) mancata risposta ad antistaminici, glucocorticoidi, omalizumab o epinefrina; f) presenza di segni e sintomi prodromici prima della comparsa di edema; g) assenza di pomfi.
Il sospetto deve essere prontamente confermato con l'esecuzione degli esami di laboratorio: dosaggio di C1 inibitore quantitativo, C1 inibitore funzionale (attività di C1 inibitore), C4 (tabella 1).

Tali valutazioni bioumorali permettono una diagnosi piuttosto rapida e accurata.

	C1-INH funzionale	**C1-INH quantitativo**	**C4**
HAE-1	↓	↓	↓
HAE-2	↓	N/↑	↓

Tabella 1. Tipico profilo diagnostico di laboratorio di HAE-1 e 2

Lo studio genetico del gene SERPING1 può essere di supporto nell'iter diagnostico dei pazienti affetti da HAE1 e 2, tuttavia le indagini bioumorali sono efficaci e certamente meno costose. L'esame genetico può essere utile in casi particolari quali mosaicismi, al fine di consentire un migliore inquadramento genetico.

FLOW CHART DIAGNOSTICA

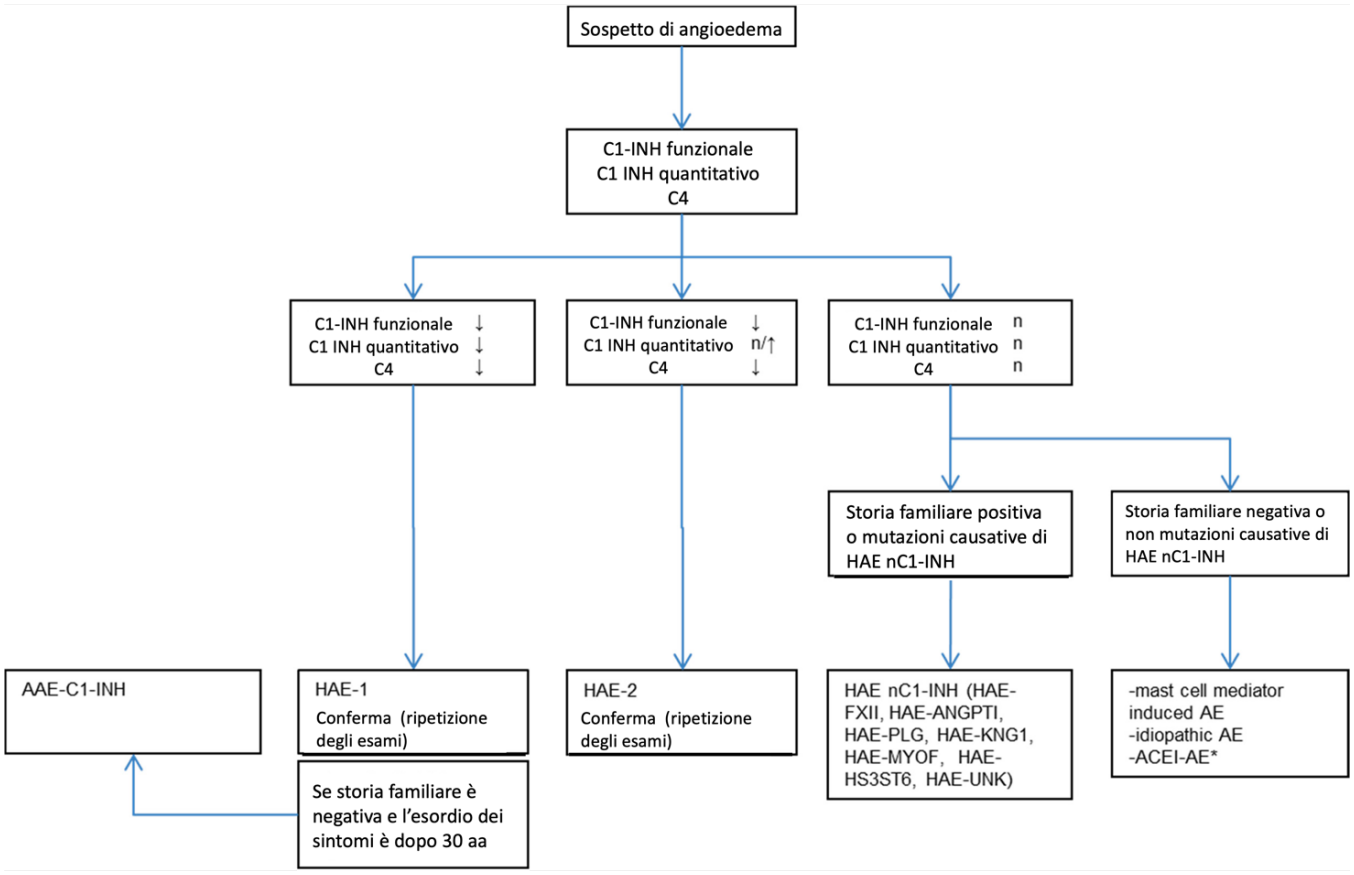


Figura 1. Flow-chart diagnostica. Da "*Marcus Maurer et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update".*

Modalità di gestione multidisciplinare e relazioni capofila-nodi

Attualmente l'U.O.C. di Nefrologia dell'A.O.U.C. Policlinico di Bari e l'U.O.C. di Nefrologia dell'Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli di Acquaviva delle fonti si occupano della diagnosi e del follow-up dei pazienti affetti da angioedema ereditario e acquisito. I due centri condividono, alla luce dell'esperienza clinica, i pazienti, i percorsi assistenziali e le scelte terapeutiche. L' U.O.C. di Genetica Medica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Foggia è centro di riferimento per la diagnostica genetica, non solo per i pazienti della Puglia, ma per tutto il territorio italiano. Altri specialisti dovrebbero concorrere alla presa in cura dei pazienti:
-allergologo
-psicologo
-gastroenterologo
-otorinolaringoiatra
-nutrizionista

TERAPIA

Lo scopo della terapia farmacologica è quello di:

- prevenire l'insorgenza degli attacchi evitando comportamenti a rischio e farmaci controindicati;
- limitare le complicanze degli attacchi acuti, favorendone la rapida risoluzione (trattamento on-demand dell'attacco acuto);
- limitare il numero degli episodi acuti e le complicanze associate, migliorando la qualità di vita dei pazienti che presentano numerosi episodi di angioedema (profilassi a lungo termine);
- ridurre il rischio di attacchi acuti in previsione di procedure invasive, chirurgiche o traumatiche (profilassi a breve termine).

Terapia dell'attacco acuto

Tutti i pazienti nei quali è stata posta diagnosi di HAE, anche asintomatici, devono avere sempre a disposizione i farmaci per il trattamento di 2 attacchi. Sebbene sia auspicabile trattare tutti gli attacchi acuti, in maniera assolutamente precoce, vanno sempre trattati gli edemi di cavo orale, volto, vie aeree superiori e addome;
I farmaci a disposizione ad oggi per il trattamento degli attacchi acuti sono elencati nella tabella seguente (tabella 2).

Berinert	C1-Inibitore plasma-derivato. Polvere e solvente da ricostituire.
	Somministrazione endovenosa alla dose di 20 U/Kg peso corporeo
Cinryze	C1-Inibitore plasma-derivato. Polvere e solvente da ricostituire.
	Somministrazione endovenosa alla dose unica di 1000 Unità ripetibile dopo 60 minuti, se necessario (prima dei 60 minuti nei casi più gravi)
Firazyr/Icatibant (Teva)	Icatibant 30 mg/3 ml
	Somministrazione sottocutanea. Siringhe pre-riempite pronte all'uso. Ripetibile, fino ad un massimo di 3 somministrazioni nelle 24 ore

Tabella 2. Farmaci per il trattamento degli attacchi acuti

La terapia degli attacchi acuti può essere somministrata al paziente da personale infermieristico dei centri di riferimento, di pronto soccorso (in condizioni di urgenza), da caregiver o autosomministrata dal paziente. I centri di riferimento e le aziende che producono e forniscono i diversi farmaci, infatti, mettono a disposizione corsi di formazione per la autosomministrazione dei farmaci o per l'addestramento dei caregiver.

Profilassi a lungo termine (*Long Term Prophylaxis*)

La profilassi a lungo termine (LTP) è indicata nei pazienti affetti da HAE che presentano sintomi frequenti e/o severi, ovvero in quei pazienti la cui gravità dei sintomi sia responsabile di limitazioni nello svolgimento delle attività quotidiane.
I farmaci a disposizione ad oggi per la profilassi a lungo termine sono elencati nella sottostante tabella (tabella 3)

Cinryze	C1-Inibitore Plasma-derivato. Somministrazione endovenosa alla dose unica di 1000 Unità
	Infusioni ogni 3-4 giorni, da valutare in base alla risposta del paziente. La necessità di una terapia profilattica continua va rivalutata periodicamente
Takhzyro	Lanadelumab 300 mg per iniezione sottocute. Somministrazione ogni 2 settimane. La periodicità di somministrazione può essere allungata fino a 300 mg ogni 4 settimane, tenendo conto della risposta terapeutica
Berinert	C1-Inibitore plasma-derivato. Polvere e solvente per soluzione iniettabile
	Dosi di 2000 UI e 3000 UI per somministrazione sottocutanea
	Somministrazione alla dose di 60 UI/Kg di peso corporeo due volte a settimana
Orladeyo	Berotralstat 150 mg/die, compresse.
Androgeni Attenuati	Danazolo 50-400 mg/die. Solitamente si inizia con una dose elevata, per poi diminuirla fino al dosaggio minimo efficace. Tale terapia è gravata da numerosi e gravi effetti collaterali

Tabella 3. Farmaci per la profilassi a lungo termine

Profilassi a breve termine (*Short Term Prophyilaxis*)

La profilassi a breve termine riguarda solitamente la prevenzione degli attacchi in condizioni che ne possano favorire lo sviluppo, soprattutto procedure chirurgiche invasive e manovre a livello di cavo orale, faringeo e laringeo come, per esempio, interventi odontoiatrici o manovre endoscopiche.
Viene effettuata mediante somministrazione di C1 inibitore plasma-derivato per via endovenosa alla dose di 1000 o 1500 UI prima della procedura (1 ora prima).

Trattamento dell'angioedema acquisito

Per il trattamento dell'angioedema acquisito si utilizzano gli stessi farmaci utilizzati nell'angioedema ereditario nonostante non siano mai stati effettuati degli studi clinici con questi farmaci nell'angioedema acquisito. Negli episodi acuti si utilizzano il C1 inibitore derivato plasmatico e l'icatibant. In alcuni pazienti, in presenza di anticorpi anti-C1

inibitore, possono essere necessari dosi di C1 inibitore più elevate oppure infusioni ripetute di C1 inibitore per risolvere una crisi. In questi pazienti l'icatibant risulta più indicato.
Per quanto riguarda la profilassi vengono utilizzati gli stessi farmaci utilizzati nell'angioedema ereditario. Non ci sono ancora dati sull'utilizzo del lanadelumab in questi pazienti.
Nei pazienti in cui è presente un linfoma (tipicamente in questi pazienti è presente un linfoma marginale splenico), la terapia della malattia può portare ad un miglioramento clinico e alla normalizzazione degli esami di laboratorio.

La prescrizione dei farmaci specifici per l'angioedema viene effettuata dai centri di riferimento per la patologia.
In Puglia sono stati identificati 1 centro capofila al quale afferiscono i rispetti nodi; tutti i centri sono autorizzati sia alla certificazione della malattia.
Al centro capofila **U.O.C. di Nefrologia dell'A.O.U.C. Policlinico di Bari**, afferiscono i seguenti nodi:

- U.O.C. di Nefrologia dell'Ospedale Generale Regionale "F. Miulli" di Acquaviva delle Fonti
- U.O.C. di Genetica Medica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Foggia.

Le prescrizioni dei farmaci specifici vengono effettuate sul portale regionale Edotto e tramite il portale SIMARP, specificamente dedicato alle malattie rare.

FOLLOW UP

Il follow-up dei pazienti affetti da angioedema ereditario o acquisito richiede, oltre alle visite specialistiche c/o i centri di riferimento per la patologia, la cui periodicità dipende dalla gravità e complessità del quadro clinico e alla recente prescrizione di nuovi farmaci (da visite mensili a visite annuali), monitoraggio bioumorale e strumentale.
Trattandosi di una malattia rara, tali indicazioni sono solo orientative, data la necessità di una personalizzazione del piano diagnostico, alla luce del quadro clinico del singolo paziente.

Esami bioumorali	C4	Ogni 6 mesi/ogni anno
	C1 inibitore quantitativo	
	C1 inibitore funzionale	
	C1q	
	Anticorpi-anti-C1 inibitore	
	Indici di citolisi e	

	colestasi epatica	
	Assetto lipidico	
	Emocromo	
	Coagulazione	
	Elettroforesi sierica	
Esami strumentali	Ecografia addome	Annuali
	Ecografia stazioni linfonodali/collo	
	RX torace	
Visite specialistiche	Visita Ginecologica/Urologica	Annuali

Tabella 4. Valutazioni per follow-up

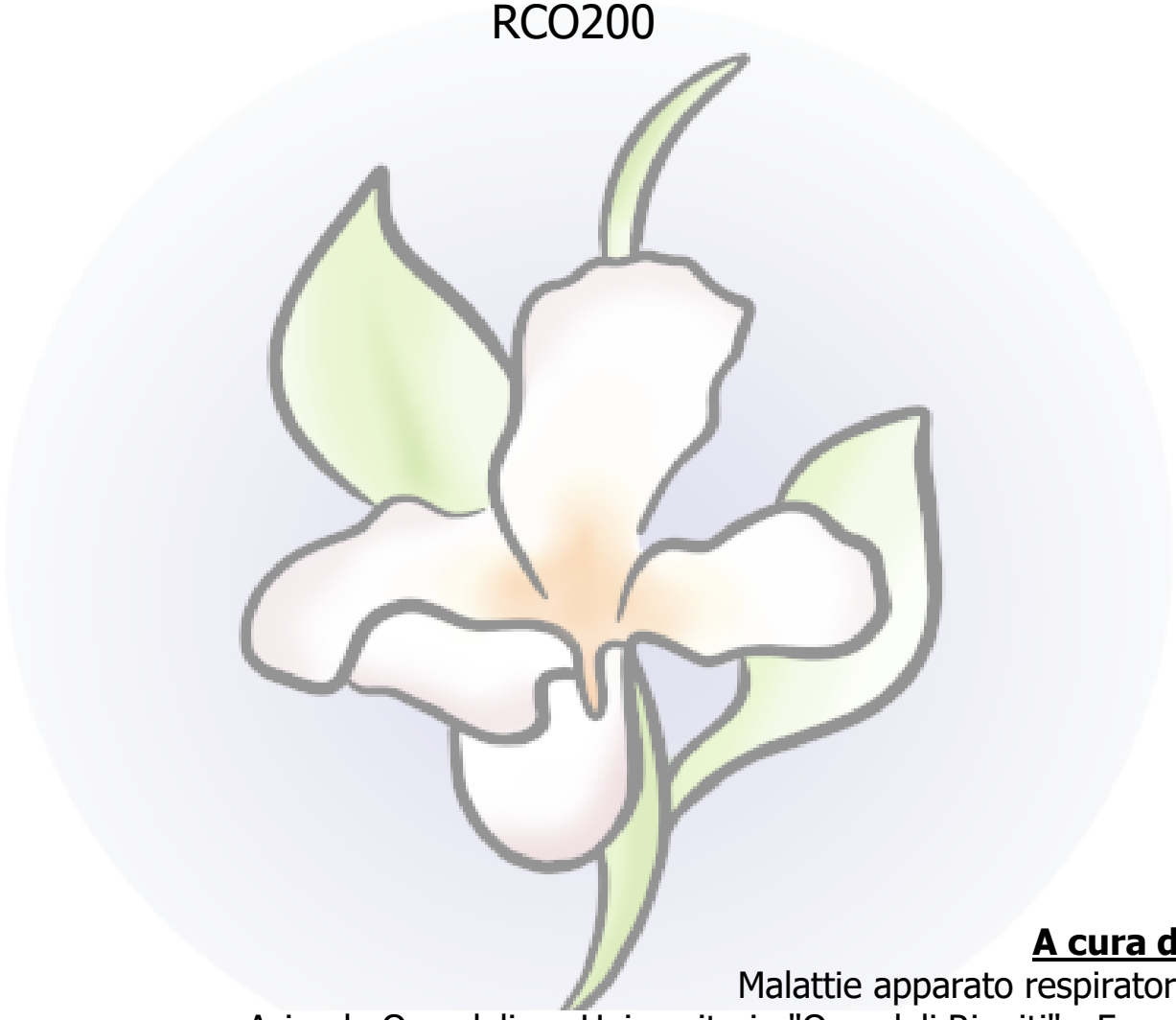
GESTIONE URGENZE-EMERGENZE

Il pronto soccorso è il luogo al quale più frequentemente si rivolgono i pazienti in corso di attacco acuto di angioedema. Tuttavia, in passato si è sviluppato il programma della home therapy, con specifici corsi di auto-somministrazione dei farmaci specifici. Spesso si tratta di un primo episodio, a volte invece l'angioedema rappresenta un sintomo ricorrente all'interno di un quadro clinico già definito. La vera emergenza medica è rappresentata dagli attacchi di angioedema a livello della glottide o anche dagli attacchi addominali severi, che possono condurre a manovre chirurgiche non necessarie se non tempestivamente riconosciuti. Quando il paziente con diagnosi accertata di angioedema ereditario o acquisito giunge al pronto soccorso, può mostrare il certificato rilasciato al momento della diagnosi e il piano terapeutico prescritto dal medico, con le indicazioni circa la tipologia di farmaco e la dose da utilizzare in caso di attacco acuto. Recentemente il network ITACA e l'associazione pazienti A.A.E.E. hanno ideato un tesserino per i pazienti, uno strumento informatico con tutti i dati clinici personali del malato. Attraverso un QR CODE i medici di medicina generale o il personale di un pronto soccorso possono accedere ad una sezione del portale web di ITACA, da cui avere tutte le informazioni corrette su come intervenire in caso di attacco acuto della patologia rara.
I farmaci da somministrare in caso di attacco acuto sono indicati nella tabella corrispondente. In assenza di tali farmaci è possibile somministrare plasma fresco.
I medici del pronto soccorso, in caso di sospetto di angioedema ereditario o acquisito, possono contattare i responsabili dei centri di riferimento per la patologia per una migliore gestione della problematica acuta.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA

RCO200



A cura di:
Malattie apparato respiratorio
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Mala=e Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.mala=erare@regione.puglia.it
hUps://www.aress.puglia.it

REGIONE PUGLIA

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

L'Alfa 1 – antitrispsin (AAT) è una glicoproteina (famiglia delle SERPINE) monomerica di fase acuta, prodotta principalmente dal fegato e rilasciata nel sangue; individui adulti sani presentano concentrazioni plasmatiche variabili a seconda del metodo utilizzato per la misurazione generalmente alla nefelometria 90-220 mg/L). AAT costituisce il più importante sistema di difesa delle vie respiratorie contro i danni causati dalle proteasi sulle pareti degli alveoli, quindi ridotti livelli di questa glicoproteina comportano un'attività amplificata dell'elastasi neutrofila sul polmone. Il deficit di AAT (DAAT) è una condizione ereditaria autosomica recessiva co-dominante dovuta a mutazioni del gene alfa-1 localizzato sul cromosoma 14 del DNA. È la conseguenza di uno o più alleli anormali, associati a fenotipi classificati come (1) AAT carente (variante S), (2) AAT disfunzionale (l'AAT è diminuita o non ha capacità di bloccare l'elastasi neutrofila o ha una funzione alterata) (variante Z), o (3) AAT assente (nessuna produzione di AAT, le cosiddette varianti nulle). Il DAAT è una malattia raramente diagnosticata ed è una delle condizioni ereditarie più frequenti al mondo: in Italia colpisce in media un abitante su 5000. La corretta diagnosi è il risultato di una discussione multidisciplinare che vede protagonisti pneumologo (e/o epatologo) e genetista e che si basa sui dati clinici, biochimici e genetici.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

U. O. Capofila (adulto)
Malattie Apparato Respiratorio 4 (MAR4)

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Epatologia

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico “Giovanni XXIII”

U. O. Capofila (adulto)
Malattie Apparato Respiratorio

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Fondazione Maugeri" – Bari
Pneumologia e Riabilitazione respiratoria

Presidio Ospedaliero Ostuni
Pneumologia

DIAGNOSI

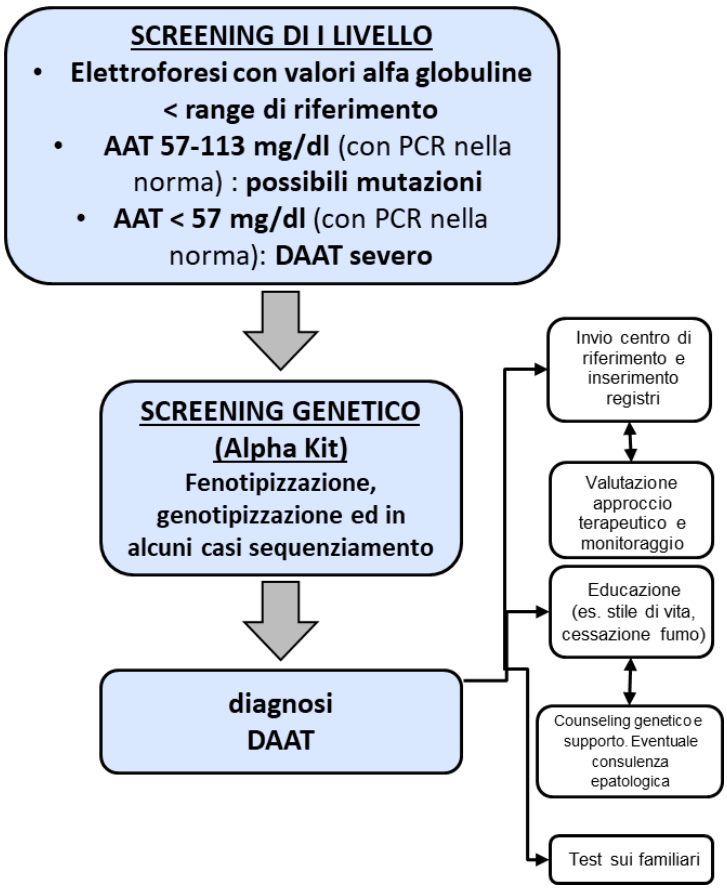
SOSPETTO: Enfisema precoce (prima dei 45 anni di età), enfisema in assenza di fattori di rischio riconosciuti (fumo, esposizione occupazionale a polveri), enfisema con prominente ipertrasparenza alle basi, BPCO, bronchiectasie senza eziologia nota, asma difficult-to-treat, in genere con ostruzione parzialmente o non-reversibile, storia familiare di dispnea e tosse in numerosi membri, epatopatia di causa sconosciuta, riduzione del picco alfa-1 all'elettroforesi proteica, panniculite o vasculite multiorgano di eziologia sconosciuta.

Test Di Screening Di Primo Livello: elettroforesi proteica, dosaggio quantitativo dei livelli di AAT su sangue (nefelometria) associato a dosaggio di proteina C reattiva.

Test Di Screening Di Secondo Livello: test genetici per identificare le mutazioni nel gene SERPINA1 mediante Alpha-kit (prelievo di campione di sangue o prelievo di saliva) da inviare a laboratori genetici di riferimento (Pavia e Foggia). Radiografie toraciche e tomografie computerizzate (CT) per valutare gli eventuali danni ai polmoni e al fegato.

- Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari: screening genetico familiare per i pazienti con mutazioni in omozigosi variante ZZ.
- consulenze specialistiche: counseling genetico; eventuale consulenza epatologica in presenza di manifestazioni epatiche.

FLOW-CHART RIASSUNTIVA



TERAPIA

- **Terapia specifica autorizzata:** terapia sostitutiva con AAT. Indicazioni:
  deficit documentato severo di inibitore dell'alfa1-proteinasi; in trattamento farmacologico e non farmacologico ottimale; con evidenza di malattia polmonare progressiva (per es. volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1) ridotto rispetto al predetto, compromissione della capacità di camminare o aumento del numero di esacerbazioni).
  Controindicazioni:
  deficit selettivo di IgA che possiedano anticorpi anti-IgA, dato che questo può portare a reazioni allergiche incluso lo shock anafilattico; ipersensibilità nota agli inibitori dell'alfa1- proteinasi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
  Posologia:
  È raccomandata dose settimanale di 60 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa, per mantenere i livelli sierici costantemente al di sopra di 80 mg/kg. Velocità di infusione lenta inferiore a 0,08 ml/kg/min (equivalente a 6 ml/minuto in un paziente di 75 kg di peso corporeo). Il tempo totale di infusione è di circa 30 minuti. Somministrazione da effettuare in ambiente ospedaliero o eventualmente, liddove sia possibile, mediante assistenza domiciliare assistita.
- **Altre strategie terapeutiche integrative:** broncodilatatori, steroidi inalatori, riabilitazione
  respiratoria, cessazione del fumo di sigaretta, profilassi vaccinale, ossigenoterapia suppletiva, trapianto polmonare.

FOLLOW UP

- Accertamenti: i pazienti avviati a terapia sostitutiva dovrebbero ripetere ogni 6 mesi misurazione dei livelli sierici di AAT, valutazione pneumologica con pletismografia e test della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO). I pazienti con diagnosi di DAAT in eterozigosi (con entrambi gli alleli patologici) dovrebbero effettuare una volta all'anno valutazione pneumologica con pletismografia e DLCO, test del cammino, follow up radiologica ed eventuale consulenza epatologica in caso di manifestazioni epatiche.

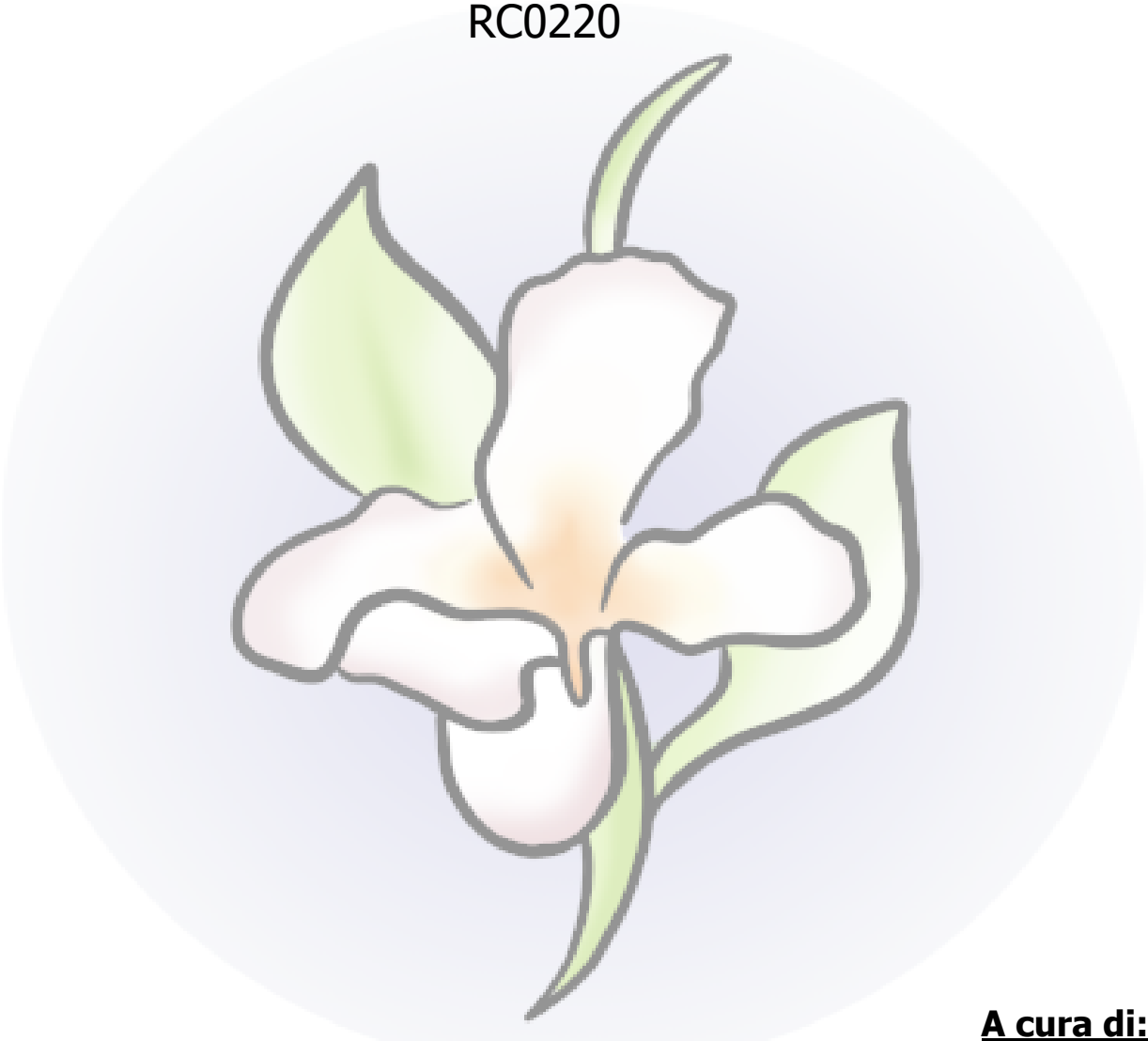
BIBLIOGRAFIA

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(7):818-900.
2. Miravitlles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, McElvaney NG, Parr D, Piitulainen E, Roche N, Stolk J, Thabut G, Turner A, Vogelmeier C, Stockley RA. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2017 Nov 30;50(5):1700610
3. Stefano Aliberti, Francesco Amati, Anna annunziata, et al. Diagnosis and management of patients with α1-antitrypsin deficiency: an Italian perspective. Minerva Respiratory Medicine 2022 June;61(2):63-70

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME DA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI PRIMITIVA

RC0220



A cura di:

Reumatologia Universitaria - Pediatria Universitaria
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione

La sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi è una malattia autoimmune, che definisce uno stato trombofilico e si manifesta con trombosi arteriose e venose ricorrenti, aborti ricorrenti, piastrinopenia e presenza di anticorpi anti fosfolipidi di membrana (anticardiolipina), anticorpi anti Beta 2-glicoproteina e anticoagulante circolante lupus-like. Può essere primitiva o secondaria nel caso in cui sia associata a altre patologie autoimmuni, in particolare a Lupus Eritematoso sistemico.

Manifestazioni cliniche

- Manifestazioni cliniche/laboratoristiche classiche (criteri diagnostici)

  1) Trombosi arteriose, venose o del microcircolo in qualsiasi sede, sia con presentazione clinica classica da localizzazione in sedi frequenti a localizzazione in sedi inconsuete

     a) <u>Manifestazioni ostetriche:</u>
     3 o piu' aborti a meno di 10 sett o fino a 16 sett oppure 1 aborto da 16 a 34 sett

     b) ≥ parti prematuro di neonati normo-conformati prima della 34ª settimana di gestazione associata a eclampsia, pre-eclampsia severa, segni di insufficienza placentare

     c) ≥ 3 aborti spontanei consecutivi al termine della 10ª settimana di gestazione, dopo esclusione di anomalia anatomica o ormonale materna e/o anomalia cromosomica materna/paterna

  2) Presenza di ≥ 1 tipologia di anticorpo anti-fosfolipidi in almeno 2 dosaggi consecutivi a distanza di 12 settimane tra i seguenti:
     a) Lupus anti coagulant (LAC),

     b) anti beta 2 glicoproteina I (anti b2 GPI) a titolo moderato/alto,

     c) anti cardiolipina (aCL) a titolo moderato/elevato

- Manifestazioni cliniche "aggiuntive" (da possibile meccanismo trombotico)
  - Neurologiche: convulsione, corea, alterazione funzioni cognitive, demenza vascolare

- Cardiologiche: malattia coronarica precoce, disfunzione diastolica/sistolica, ipertensione polmonare
- Dermatologiche: livedo racemosa/rerticolare, porpora necrotica, ulcere cutanee, gangrena secca, emorragie sottoungueali
- Renali: malattia occlusiva dei piccoli casi arteriosi renali ad evoluzione cronica
- Ematologiche: trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica, pancitopenia centrale da necrosi midollare
- Osteo-articolari: osteonecrosi asettica
- Endocrinologiche: necrosi surrenalica
- Gastroenterologiche: sindrome di Budd-Chiari

Presso la Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Foggia è attivo un ambulatorio dedicato alla diagnosi e al trattamento delle da Malattie Rare, supportato da team multispecialistico a supporto della presa in carico globale dei pazienti

Presso la Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Foggia è attivo un ambulatorio di Reumatologia Pediatrica Ubicato presso la SC di Reumatologia, in collaborazione con la SC di Pediatria, che dispone di una attività ambulatoriale multispecialistica a supporto della presa in carico globale dei piccoli pazienti

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia
U. O. Capofila (adulto)
Reumatologia Universitaria
U. O. Capofila (pediatrico)
Pediatria Universitaria
UU.OO. afferenti
Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Genetica Medica

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Emostasi e Trombosi

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
U. O. Capofila (adulto)
Reumatologia Universitaria
U. O. Capofila (pediatrico)
Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"
UU.OO. afferenti
Emostasi e Trombosi
Nefrologia Universitaria
Nefrologia pediatrica

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
Presidio Ospedaliero "San Paolo" Bari
Servizio ambulatoriale reumatologia
Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" – Taranto
Medicina Interna
Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" – Tricase
Medicina
Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Medicina interna - Reumatologia
Medicina Interna
Nefrologia e Dialisi
Presidio Ospedaliero Ostuni
Medicina Interna
Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce
Reumatologia
U.O.S.D. reumatologia e immunologia pediatrica

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)

- VES, PCR, emocromo
- LAC, anti beta 2 anti b2 GPI), anti cardiolipina (aCL)
- ANA (esclusione forme secondarie associate a connettiviti)

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging)

Consulenze specialistiche

- Ematologo/patologo clinico (monitoraggio farmaci Antivitamina K, AVK), Specialista emostasi/trombosi
- Ginecologo

In base a tipologia di interessamento viscerale:

- Gastroenterologo
- Nefrologo
- Cardiologo
- Endocrinologo (ritardo di crescita dovuto a infiammazione cronica)
- Ortopedico (osteonecrosi asettica)

FLOW-CHART riassuntiva

Ricerca degli anticorpi anti fosfolipidi (completa) in presenza delle seguenti condizioni cliniche:

- Manifestazioni trombotiche non spiegabili da altre condizioni predisponenti
- Trombosi venose in sedi atipiche
- Trombosi arteriosa in soggetto di età < a 50 anni
- Trombosi venose profonde recidivanti in corso di terapia anticoagulante a dosaggio curativo in soggetti non affetti da patologia neoplastica
- Trombosi venose superficiali recidivanti
- Complicanze ostetriche
- Manifestazioni cliniche non trombotiche e non ostetriche descritte nella sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi

TERAPIA

- Anticoagulazione con AVK per una durata di tempo indefinita. Si raccomanda una valutazione periodica (variabile da paziente a paziente) dell'insorgenza di eventuali fattori di rischio emorragici per controllare al meglio gli effetti collaterali della terapia anticoagulante.

NB: l'interruzione anche temporanea di AVK è una condizione associata ad alto rischio trombotico, il trattamento con Anticoagulanti Orali diretti (rivaroxaban,dabigatran, etc) non è raccomandato nella triplice positività in quanto non sufficientemente sicuro nel prevenire il rischio di recidiva trombotica.

FOLLOW UP

Monitoraggio INR per adeguamento posologia della terapia con AVK

Valutazione sistematica ogni 6-12 mesi (valutazione evoluzione clinica, valutazione terapia antitrombotica in termini di efficacia, effetti collaterali, adesione terapeutica), rivalutazione eventuali trattamenti associati (contraccezione, trattamento ormonale)
La frequenza della valutazione clinica può variare in funzione della severità iniziale della malattia, dell'interessamento viscerale e della comparsa di nuovi eventi trombotici e/o manifestazioni attribuibili ad eventi trombotici.
La tipologia delle consulenze specialistiche e gli esami strumentali sono orientati dalle manifestazioni cliniche

La gestione della gravidanza deve essere presa in carico da team multidisciplinare (ginecologo, reumatologo, endocrinologo, nefrologo) con valutazione clinica almeno mensile in un contesto di "gravidanza a rischio")

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Valutazione rischio-beneficio di sanguinamento potenziale da manovre rianimatorie invasive

In caso di evento cerebro-vascolare ischemico, il momento della instaurazione della terapia anticoagulante deve essere oggetto di una attenta valutazione dei rischi trombo-embolico ed emorragico

La sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi può eccezionalmente presentarsi come una forma rapidamente evolutiva responsabile di trombosi multiple contemporanee, che possono portare ad una insufficienza multiorgano (sindrome da anticorpi anti fosfolipidi catastrofica) con una prognosi vitale non favorevole

Team Multidisclipinare malattie rare Foggia

Reumatologo
UOC Reumatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Francesco Paolo Cantatore
- Prof.ssa Ada Corrado
- Prof.ssa Cinzia Rotondo

Pediatra
UOC Pediatria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Angelo Campanozzi

Cardiologo
UOC Cardiologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Natale Daniele Brunetti
- Dott. Michele Correale

Pneumologo
UOC Malattie Apparato Respiratorio - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Donato Lacedonia
- Prof.ssa Giulia Scioscia

Nefrologo
UOC Nefrologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Giovanni Stallone

Gastroenterologo
UOC Gastroenterologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Rodolfo Sacco

Endocrinologo
UOC Malattie Endocrine - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Olga Lamacchia

Ortopedico
UOC Ortopedia Traumatologia Universitaria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Giuseppe Maccagnano

Fisiatra
UOC Medicina Fisica e Riabilitativa - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Andrea Santamato

Chirurgo plastico
UOC Chirurgia Plastica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Aurelio Portincasa
- Prod. Domenico Parisi

Specialista emostasi trombosi
Unità di Emostasi e Trombosi dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza,
Referente
- Prof. Elvira Grandone (la Professoressa Grandone è al momento conferita all'assistenza presso l'ospedale di San Giovanni Rotondo, ma è molto probabile che in tempi bresi sarà conferita all'assistenza presso gli Ospedali Riuniti)

Genetista
UOC di Genetica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referente
- Prof. Maurizio Margaglione

Ematologo
UOC di Ematologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Dottoressa Lorella Melillo
- Dott.ssa Graziana Franzese

Oculista
UOC di Oculistica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof.ssa Cristiana Iaculli

- Dott.. Andrea Stella

Dermatologo
SSVD Dermatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Dott. Gaetano Panniello
- Dott. Andrea Altobella

Neurologo
UOC di Neurologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Carlo Avolio
- Prof. Emanuele D'Amico
- Prof.ssa Aurora Zanghi'

Ginecologo
UOC di Ginecologia e ostetricia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Luigi Nappi

Chirurgo generale
UOC Chirurgia Generale Universitaria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Nicola Tartaglia

Chirurgo vascolare
UOC Chirurgia Vascolare- Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Dott. Maurizio Ruggeri

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (FORMA PRIMITIVA)

RC0220



A cura di:
U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti"
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La sindrome da antifosfolipidi è una malattia autoimmune caratterizzata da trombosi arteriose, venose o microvascolari o perdite di gravidanza ricorrenti causate da anticorpi diretti contro una o più proteine legate al fosfolipide (p. es., beta-2 glicoproteina 1, protrombina, annessina A5).
Nel laboratorio clinico, la sindrome da antifosfolipidi è associata agli anticorpi anticardiolipina, agli anticorpi anti beta-2 glicoproteina 1 e l'anticoagulante lupico (o inibitore lupico) che provoca il prolungamento dei test di coagulazione fosfolipide-dipendenti come il tempo di tromboplastina parziale o il tempo di veleno di vipera Russel diluito (DRVVT). Gli anticorpi che causano un prolungamento dei test di coagulazione sono stati originariamente chiamati anticoagulanti lupici perché sono stati inizialmente identificati in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico.

- Segni clinici: trombosi arteriose, venose, microvascolari, aborti ricorrenti

- Team età pediatrica: ematologo pediatra
- Team età adulta: ematologo

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

U. O. Capofila (adulto)
Reumatologia Universitaria

U. O. Capofila (pediatrico)
Pediatria Universitaria

UU.OO. afferenti
Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Genetica Medica

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Emostasi e Trombosi

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Reumatologia Universitaria

U. O. Capofila (pediatrico)
Pediatria Generale e
Specialistica "B. Trambusti"

UU.OO. afferenti
Emostasi e Trombosi
Nefrologia Universitaria

Nefrologia pediatrica

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
Presidio Ospedaliero "San Paolo" Bari
Servizio ambulatoriale reumatologia
Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" – Taranto
Medicina Interna
Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" – Tricase
Medicina
Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Medicina interna - Reumatologia
Medicina Interna
Nefrologia e Dialisi
Presidio Ospedaliero Ostuni
Medicina Interna
Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce
Reumatologia

U.O.S.D. reumatologia
e immunologia pediatrica

DIAGNOSI

- Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging): iniziando con il tempo parziale di tromboplastina (PTT) e il tempo di veleno di vipera Russel diluito (DRVVT). Nei pazienti con eventi clinici (trombosi o perdita della gravidanza) che suggeriscono una sindrome da antifosfolipidi, devono essere eseguiti esami di laboratorio per confermare la diagnosi. In presenza di anticorpi antifosfolipidi, il tempo di tromboplastina parziale è prolungato e non si corregge con la miscelazione 1:1 o 4:1 con un plasma normale. La correzione del tempo di tromboplastina parziale dopo l'aggiunta di fosfolipidi purificati in eccesso è coerente con la presenza di un anticorpo antifosfolipide. Il tempo di veleno di vipera Russel diluito (DRVVT) è un altro test per rilevare l'inibitore del lupus. È più sensibile del tempo di tromboplastina parziale alla presenza di anticorpi antifosfolipidi. Il veleno causa la coagulazione attivando il fattore X. La presenza di un anticoagulante lupico prolunga il processo di coagulazione. Il plasma normale non ha alcun effetto sul tempo di coagulazione, ma l'aggiunta di un eccesso di fosfolipidi ne inverte il prolungamento. Vengono anche effettuati test immunologici per gli anticorpi IgG e IgM contro la cardiolipina e la beta-2 glicoproteina 1. È importante eseguire sia i test immunologici che i test di coagulazione durante la procedura diagnostica della sindrome da antifosfolipidi perché alcuni pazienti avranno risultati positivi per un solo test.
- Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging): Per confermare la diagnosi, i test positivi devono essere ripetuti 12 settimane dopo i test iniziali per confermare risultati anormali.

TERAPIA

- Farmaci anticoagulanti e/o antiaggreganti

FOLLOW UP

- Visita ematologica pediatrica semestrale
- Consulenze specialistiche: a seconda dell'organo interessato consulenze ad hoc

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Gestione dell'evento trombotico acuto

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Febbre Mediterranea Familiare

RC0241



A cura di:

A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
Clinica Medica "A. Murri"
U.O.C. Reumatologia Universitaria
Ospedali Riuniti di Foggia
Reumatologia Universitaria - Pediatria Universitaria
Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi"
U.O.S.D. Reumatologia

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione

La febbre Mediterranea Familiare (FMF) è una sindrome monogenica autoinfiammatoria. È la più comune tra le malattie ereditarie autoinfiammatorie sistemiche che coinvolge l'immunità innata ed è causata da mutazioni del gene *MEFV*, braccio corto del cromosoma 16 (16p 13.3). La malattia presenta una maggiore prevalenza tra le comunità turche, armene, ebraiche e arabe ed è caratterizzata da episodi ricorrenti ed autolimitanti di febbre e sierositi, con una sintomatologia dolorosa che si localizza prevalentemente a livello addominale, toracico, articolare e muscolare. Gli attacchi infiammatori ripetuti possono provocare amiloidosi tipo AA.

Manifestazioni cliniche

In genere l'età di insorgenza della malattia è inferiore a 10 anni nella maggior parte dei pazienti, inferiore a 2 anni in un terzo dei pazienti pediatrici. Sono tuttavia frequenti esordi in età adulta e sono stati segnalati casi di comparsa dei sintomi anche in età avanzata. La frequenza e il decorso dei sintomi clinici varia a seconda degli individui e delle etnie.

- **Febbre**
  - La malattia è caratterizzata da episodi ricorrenti di febbre, che è il sintomo più importante ed essenziale per la diagnosi.
  - La febbre è tipicamente superiore a 38°C, aumenta rapidamente con un successivo plateau e una rapida defervescenza nel corso di 1-3 giorni, con periodi asintomatici di variabile durata tra gli episodi.
  - Comunemente associata ad astenia, mialgie, artralgie, cefalea e lombalgia.
  - Gli episodi si verificano in modo irregolare e tipicamente si risolvono senza alcun trattamento

- **Sierositi**

  - Peritonite e sintomi gastrointestinali ricorrenti. Gli episodi di peritonite si manifestano con un dolore addominale acuto che presenta le caratteristiche cliniche tipiche dell'infiammazione peritoneale. Il dolore addominale è il sintomo più comune, tipicamente generalizzato, alleviato dalla flessione e si risolve entro 24-48 ore. Di solito si associa ad alvo chiuso a gas e feci, sebbene circa il 10%-20% dei pazienti abbia diarrea. Il quadro clinico può simulare un'appendicite acuta con ileo paralitico.
  - Pleurite. Episodi di pleurite si verificano in circa il 40% dei pazienti. Caratterizzati da dolore toracico di solito unilaterale, che si intensifica con la

respirazione e può estendersi alla spalla. Dura in genere 1-4 giorni e può essere accompagnata da atelettasia del parenchima polmonare.
- Pericardite. Episodi di pericardite sono riportati nello 0,7% nei pazienti con FMF. Gli attacchi durano 1-14 giorni e sono spesso recidivanti.

- **Artriti**

  - Artralgia/artrite da infiammazione membrana sinoviale rappresentano il secondo sintomo clinico più comune nei pazienti con FMF. Comuni nei bambini.
  - Frequente presentazione mono-articolare, con coinvolgimento tipico delle grandi articolazioni degli arti inferiori.
  - Possibile associazione con eruzione cutanea di tipo eritematoso ("artrite rossa") sull'articolazione coinvolta. Tale manifestazione può essere più evidente sui malleoli mediali e/o laterali o sul dorso del piede (reperto spesso utile per differenziare la FMF da altre malattie autoimmuni).
  - Gli episodi di artrite possono associarsi a versamento intra-articolare con liquido sinoviale ricco di neutrofili. Gli attacchi sono autolimitanti e si risolvono di solito entro una settimana

- **Interessamento cutaneo**

  - orticaria
  - pseudo-eresipela
  - eritema diffuso su palmi e piante dei piedi (raro)
  - noduli sottocutanei (raro)
  - edema angioneurotico (raro)
  - piodermite
  - fenomeno di Raynaud

- **Mialgie (da sforzo/febbrili/fibromialgia)**
  - Il dolore muscolare post-esercizio si sviluppa tipicamente in età pediatrica, insorge dopo esercizio fisico, comparendo di solito nelle ore serali. Ha localizzazione prevalente negli arti inferiori, non si associa a febbre, dura in media 2-3 giorni e può assumere intensità severa.
  - La mialgia febbrile protratta è caratterizzata da dolore muscolare particolarmente intenso e debilitante, localizzato soprattutto agli arti inferiori, associato agli attacchi febbrili
  - Fibromialgia. Provoca dolore muscolare generalizzato. La soglia del dolore diminuisce progressivamente nel tempo

- **Manifestazioni renali**

- Possibili nel 22% circa dei pazienti, indipendentemente dalla eventuale comparsa di amiloidosi
- ematuria e proteinuria temporanee o permanenti
- episodi ricorrenti di pielonefrite acuta
- nefrite tubulo-interstiziale
- glomerulonefrite (proliferativa diffusa, membranosa, mesangio-proliferativa)

- **Altre possibili manifestazioni di malattia**

  - Dolore testicolare (10% circa dei pazienti). Interessa principalmente bambini e giovani adulti. Causato da infiammazione della tunica vaginale, si associa ad eritema cutaneo ed edema scrotale.
  - Manifestazioni oculari (rare): possibili sclerite posteriore o uveite

Team età adulta

Il Team di gestione della patologia in età adulta dovrebbe comprendere figure professionali dedicate alle caratteristiche cliniche della FMF:

- specialista in Medicina Interna o in Reumatologia (inquadramento diagnostico, gestione terapeutica, follow-up)
- specialista in Genetica Medica (test genetici)
- specialisti in nefrologia, dermatologia (monitoraggio eventuali complicanze a lungo termine)

Ulteriori profili dovrebbero essere resi edotti circa le manifestazioni cliniche, spesso fuorvianti, della FMF, specie in territori ad elevata prevalenza della patologia, come la Puglia.

- Medici di Medicina generali
- Gastroenterologi
- Cardiologi/Pneumologi
- Ortopedici
- Chirurghi generali

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

U. O. Capofila (adulto) Reumatologia Universitaria	U. O. Capofila (pediatrica) Pediatria Universitaria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo Medicina Interna - U.O.S. Reumatologia	Pediatria
Presidio Ospedaliero “Mons. Dimiccoli” - Barletta	UOC Pediatria e Neonatologia

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico “Giovanni XXIII”

U. O. Capofila (adulto) Clinica Medica "A. Murri"	U. O. Capofila (pediatrica) Oncologia e Oncoematologia Pediatrica Ospedaliera
UU.OO. afferenti Reumatologia Universitaria	Pediatria Ospedaliera

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce Reumatologia	U.O.S.D. reumatologia e immunologia pediatrica

DIAGNOSI

Criteri diagnostici

La presenza di FMF deve sempre essere sospettata in soggetti con episodi febbrili ricorrenti (periodici), specie se associati a peritonite, pleurite o artrite, in particolare se originari di Paesi del bacino Mediterraneo orientale o con familiari di primo grado affetti da FMF già diagnosticata. I test genetici molecolari rappresentano un ausilio diagnostico nei pazienti che presentino sintomi atipici, come bambini piccoli e pazienti con forme lievi di malattia.
I criteri più comunemente utilizzati per la diagnosi di FMF sono i criteri clinici di Tel-Hashomer

Criteri diagnostici di Tel-Hashomer

Sono i criteri diagnostici più semplicemente applicabili in caso di sospetto clinico

Criteri maggiori:

- episodi febbrili ricorrenti accompagnati da sierosite
- amiloidosi tipo AA senza malattia predisponente
- risposta favorevole al trattamento con colchicina

Criteri minori:

- episodi febbrili ricorrenti
- pseudo-erisipela
- FMF in un parente di primo grado

Diagnosi definigtiva:
2 criteri maggiori o 1 criterio maggiore + 2 criteri minori

Diagnosi probabile:
1 criterio maggiore + 1 criterio minore

- Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging, fase acuta di malattia)
  - VES, PCR, emocromo, siero-amiloide A (SAA)
  - Ecocardiogramma
  - Ecografia Addome
  - Rx torace

- Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging)
  - ANA, proteinuria 24/h, biopsia grasso addominale (ricerca amiloidosi)

- Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari

Il test di genetica molecolare può essere utilizzato come coadiuvante diagnostico nei pazienti che presentano un attacco incompleto o atipico. È indicato come parte dei criteri di classificazione Eurofever/Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) principalmente per differenziare la FMF da un gruppo selezionato di altre malattie autoinfiammatorie. Il test genetico è in ogni caso insufficiente per escludere con certezza la diagnosi di FMF e attualmente non è raccomandato per pazienti asintomatici o in familiari non affetti di pazienti con FMF.

- Ricerca 2 mutazioni gene MEFV; stessa mutazione sui due alleli (stato di omozigote) oppure due mutazioni differenti presenti ognuna su un allele (stato di eterozigote composito)

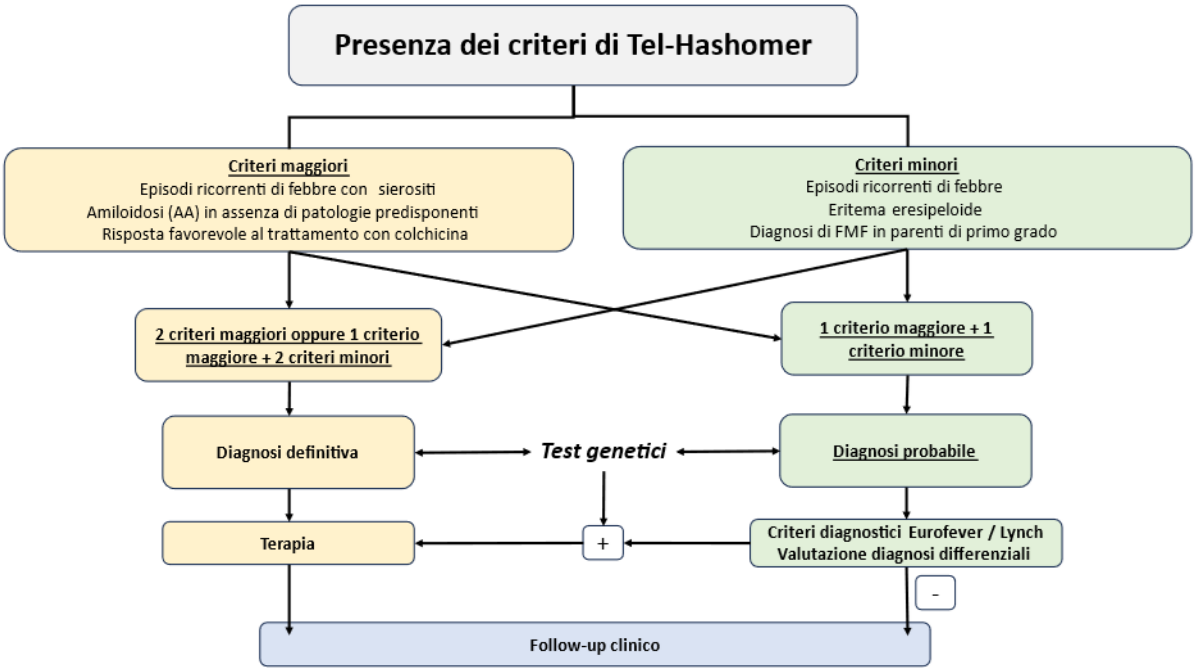
- Team multispecialistico

- Genetista
- Internista
- Reumatologo
- Gastroenterologo (addominalgie ricorrenti)
- Chirurgo generale (peritonite asettica)
- Dermatologo (manifestazioni cutanee recidivanti, in particolare pseudo-erisipela)
- Endocrinologo (ritardo di crescita dovuto a infiammazione cronica)
- Ginecologo (sintomatologia dolorosa addominale in donne giovani)
- Nefrologo (manifestazioni renali, amiloidosi secondaria)

FLOW-CHART riassuntiva

Sospetto diagnostico:

- 3 Episodi febbrili a regressione spontanea, di durata limitata (<4 giorni)
- Amiloidosi secondaria inesplicata (eccezionale)



TERAPIA

- Colchicina. Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana. Assunzione orale giornaliera, per tutta la vita. Il dosaggio è variabile a seconda dell'età e della gravità dei sintomi
  - 0,03-0,07 mg/kg/giorno nei bambini di età < 5 anni
  - - 0,5-1,2 mg/die nei bambini di età compresa tra 5 e 10 anni
  - - 1-1,8 mg/die in pazienti di età > 10 anni

  - Il dosaggio può essere gradualmente aumentato di 0,5 mg/die sino a un dosaggio giornaliero massimo di 2 mg/giorno nei bambini e 3 mg/giorno negli adulti che presentano una malattia particolarmente grave e complicata da amiloidosi, e se il dosaggio è tollerato in presenza di una funzionalità epatica e renale nella norma

Farmaci antagonisti dell'interleuchina-1 (anakinra, canakinumab). Terapia di seconda linea in non responders o intolleranti a colchicina. Prescrizione da parte di specialista in centri autorizzati, approvvigionamento presso la Farmacia ASL territoriale. Assunzione per via sottocutanea.

FOLLOW UP

- Accertamenti (laboratorio e imaging): tipologia e cadenza

- risposta, tossicità e compliance alla terapia con colchicina devono essere verificate con cadenza semestrale
- Nei pazienti con malattia attiva, PCR, VES, SAA, leucociti devono essere controllati ogni 3 mesi in caso di incremento della dose di colchicina. La frequenza dei controlli clinici può essere incrementata nei casi seguenti:

- indicatori di fase acuta (VES, PCR, SAA, leucociti) ripetutamente elevati
- malattia instabile
- comparsa di segni/sintomi attribuibili a tossicità da colchicina

- 1 volta anno in caso di stabilità delle condizioni cliniche, a giudizio dello specialista medico centro riferimento: valutazione clinica, emocromo, VES, PCR, SAA, GOT, GPT, gamma GT, GPT, GPT, fosfatasi alcalina, proteinuria 24 ore, creatinina, azotemia

- Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza

- Controllo presso centro riferimento almeno 2 volte/anno (valutazione complicanze/aderenza terapia), con frequenza maggiore nelle forme severe/resistenti a terapia
- Valutazione nefrologica 1 volta/anno
- Stessi specialisti implicati nell'inquadramento diagnostico, a giudizio dello specialista del centro di riferimento malattia rara

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

In caso di attacco infiammatorio acuto (febbre, addominoalgia con pseudo addome acuto, dolore toracico, artrite, reazione infiammatoria biologica):
Diagnostica strumentale e di laboratorio per escludere cause alternative (addome acuto, pielonefrite, colecistite, patologie ginecologiche, artrite infettiva)

Misure terapeutiche immediate

- Paracetamolo, FANS
- In casi di febbre molto alta e sintomatologia dolorosa resistente a paracetamolo, possibile utilizzo di corticosteroidi
- Reidratazione in caso di vomito e diarrea

La gestione delle urgenze/emergenze deve anche considerare la possibile **tossicità da colchicina**

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

TRAPS (sindrome periodica associata al recettore del TNF)

Sindromi auto infiammatorie

RCO243



A cura di:

Pediatria Ospedaliera

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

A cura di: Francesco La Torre, Adele Civino, Baldassarre Martire e Fabio Cardinale

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Introduzione ed eziopatogenesi: La sindrome periodica associata al recettore del TNF (TRAPS) è una malattia autoinfiammatoria causata da mutazioni autosomico dominanti sul cromosoma 12, con guadagno di funzione (GOF) nel gene della superfamiglia 1A del recettore del TNF (gene TNFRSF1A). La patogenesi della TRAPS rimane non perfettamente conosciuta; è noto che un ruolo chiave è giocato dalle mutazioni del gene TNFRSF1A che inducono l'ipersecrezione di citochine pro-infiammatorie e di IL-1β, con conseguente incontrollata reazione infiammatoria. Inoltre, le mutazioni del gene TNFRSF1A provocano stress intracellulare portando infine ad un aumento della produzione di interleuchina-1β, ma il meccanismo esatto a cui fa riferimento la connessione tra la mutazione del TNFRSF1A e l'aumento del rilascio di IL-1β è ancora in fase di studio. Ciò spiega perché il trattamento con l'inibizione dell'IL-1 può essere efficace nel trattamento dei pazienti con TRAPS.

Sintomatologia: I sintomi clinici tipici della TRAPS includono febbre ricorrente con episodi che durano più di 7 giorni, in genere fino a 2-3 settimane, insieme a rash migrante maculopapulare, edema periorbitario, dolore addominale, dolore toracico e/o artromialgie. Alcuni pazienti presentano episodi di infiammazioni seguiti da lunghi periodi di benessere e altri presentano un decorso continuo remittente della malattia. L'edema periorbitario è una caratteristica tipica della sindrome. Altre manifestazioni oculari includono congiuntivite o uveite anteriore ricorrenti. Le lesioni cutanee sono tipicamente caratterizzate da lesioni maculari migranti, molto dolenti o rash orticarioide. Il dolore addominale nella TRAPS può anche simulare un dolore acuto addome simile a quello osservato nei pazienti con febbre mediterranea familiare (FMF). Mialgie e artralgie sono i sintomi muscolo scheletrici più frequenti durante gli attacchi ma si possono associare episodi di artrite non erosiva, asimmetrica e monoarticolare. Nella TRAPS si riscontrano anche manifestazioni neurologiche quali cefalea, meningite asettica, neurite ottica e pleurite. Anche se la presenza di storia familiare con episodi febbrili ricorrenti che durano più di 7 giorni sono altamente predittivi della TRAPS, pazienti a bassa penetranza per mutazioni del TNFRSF1A possono avere una storia familiare negativa e un esordio clinico successivo.

TEAM ETA' PEDIATRICA

- Pediatra con perfezionamento reumatologico o immunologico,
- cardiologo pediatra,
- oculista,
- dermatologo

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA

A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)	U. O. Capofila (pediatrico)
Reumatologia Universitaria	Pediatria Ospedaliera

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Ospedale "Mons. Dimiccoli" – Barletta	UOC Pediatria e Neonatologia
Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce	
Reumatologia	U.O.S.D. reumatologia e immunologia pediatrica

DIAGNOSI

Criteri di malattia: non esistono criteri diagnostici ma solo criteri classificativi

Nel 2019 sono stati pubblicati i nuovi criteri classificativi Eurofever/PRINTO. Questi criteri hanno mostrato una sensibilità (0.95) e una specificità (0,99) molto elevata. Tali criteri sono stati validati su pazienti affetti da TRAPS presenti nel registro Eurofever. Per i loro aspetti puramente clinici i criteri di classificativi dovrebbero guidare la selezione dei pazienti da sottoporre ai test molecolari, anche se questo punto necessita di futura validazione. Secondo questi recenti criteri è possibile una diagnosi di TRAPS se presenti almeno 2 dei seguenti items oppure se presente la mutazione per TNFRSF1A associata ad almeno ad unodegli stessi:

- Durata degli episodi febbrili ≥ 7 giorni
- Mialgia
- Rash migrante
- Familiari di primo grado con TRAPS
- Edema periorbitario

Esami di primo livello

Esami di laboratorio:
Emocromo, VES, PCR, ALT, AST, creatinina, urea, glicemia, ferritina, LDH, CPK, IgA, IgG, IgM, urine.
Esami Strumentali: Ecoaddome, Rx Torace, ECG, Ecocardiogramma

Esami di secondo livello

Esami di laboratorio: Sieroamiloide A, Rapporto proteinuria/creatinuria (a fresco) oppure Proteinuira sulle urine delle 24 ore.
Esami Strumentali: RM Muscoloscheletrica; Biopsia cutanea (se indicato dal dermatologo)

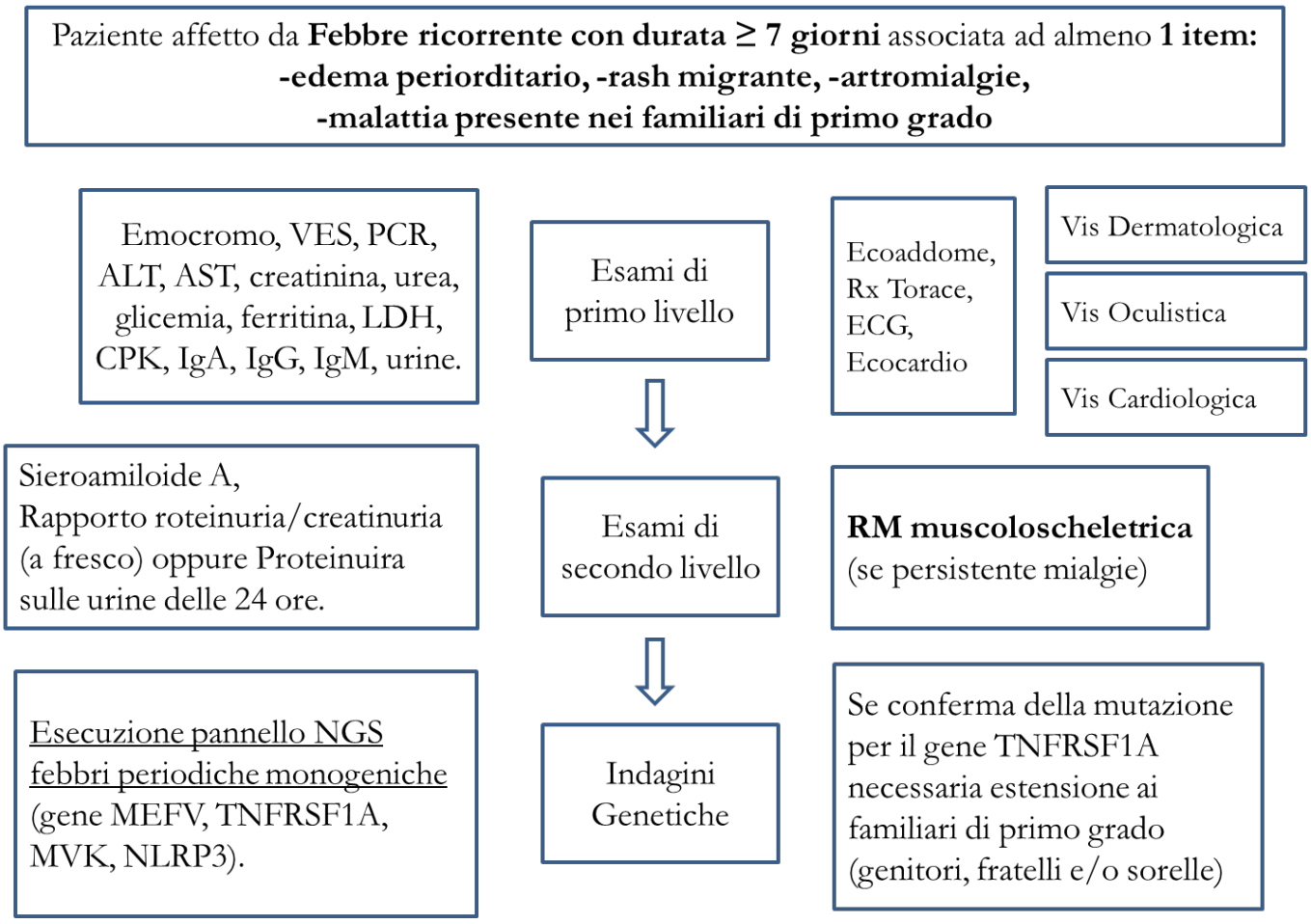
Indagini genetiche

Esecuzione pannello NGS febbri periodiche monogeniche (gene MEFV, TNFRSF1A, MVK, NLRP3).
Se conferma della mutazione per il gene TNFRSF1A necessaria estensione ai familiari di primo grado (genitori, fratelli e/o sorelle)

Consulenze Specialistiche

Visita Dermatologica (se rash cutaneo)
Visita Oculistica (screening e se edema periobitario, congiuntivite o uveite)
Visita Cardiologica (screening con ecocardiogramma e in caso di versamento pericardico)

FLOW-CHART riassuntiva



TERAPIA

La terapia della TRAPS si basa su controllo dell'infiammazione sistemica e sulla prevenzione delle complicanze (amiloidosi A). Infatti, nelle forme di importante gravità clinica correlate a mutazioni dei residui di cisteina con diagnosi ritardata e/o attività patologica prolungata, si può verificare nel 25% dei casi un quadro di amolidosi per deposito di amolide A nei tessuti. La normalizzazione precoce e sostenibile di tutti i segni e sintomi clinici dell'infiammazione e dei marcatori

dell'infiammazione è l'obiettivo primario del trattamento per ridurre il danno d'organo e la necessità di altre terapie.

- Schema di Trattamento se presenza di mutazioni a bassa penetranza e/o assenza di malattia ad andamento cronico-ricorrente:
  Trattamento "on demand" con: Ibuprofene e/o Prednisone
- **Ibuprofene**: 20-30 mg/kg/die da suddividere in 3 dosi giornaliere per bocca
- **Prednisone:** 1-2 mg/Kg/die in 1-2 dosi giornaliere per bocca con tapering in relazione alla risposta clinica

La terapia verrà inserita nel PTP della malattia rara

- Schema di Trattamento in caso di attacchi ravvicinati, malattia con andamento cronico-ricorrente, mancata risposta alla terapia con FANS e/o steroide, corticodipendenza o presenza di mutazioni ad alta penetranza con mutazione in cisteina: farmaco biologico inibitore di intereleukina-1 beta (IL-1β) rappresenta la terapia standard:

- **Canakinumab:** approvato dai 2 anni di vita sottocute ogni 4 settimane
  150 mg per pazienti con peso corporeo > 40 kg oppure
  2 mg/kg per pazienti con peso corporeo ≥ 7,5 kg e ≤ 40 kg
  Se dopo 7 giorni dall'inizio del trattamento non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente, si può prendere in considerazione una seconda dose di Canakinumabda 150 mg o 2 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento, si deve mantenere il regime di dosaggio intensificato di 300 mg (o 4 mg/kg per i pazienti con peso ≤ 40 kg) ogni 4 settimane

Il Canakinumab è autorizzato e rimborsato e verrà dispensato dalla farmacia territoriale di residenza del paziente.
La terapia verrà inserita nel PTP della malattia rara e verrà effettuata la prescrizione su edotto.

Altri farmaci:

- **Inibitori di pompa protonica** (necessari durante terapia prolungata con ibuprofene o prednisone) alla dose di 1 mg/kg/die (max 40 mg)
- **Vitamina D** (necessari durante terapia prolungata con prednisone) alla dose di 1000 UI/die

FOLLOW UP

Ogni 3 mesi:

- Visita Reumatologica pediatrica di controllo
- Esami di laboratorio: Emocromo, VES, PCR, ALT, AST, creatinina, urea, glicemia, urine.

Ogni 6 mesi:

- Esami di laboratorio oltre a quelli trimestrali: ferritina, Sieroamiloide A

Altri esami opzionali se necessari in qualsiasi momento del follow-up:

- Esami di laboratorio:
  Rapporto proteinuria/creatinuria (a fresco) oppure Proteinuira sulle urine delle 24 ore.
- Esami Strumentali: Ecoaddome, Rx Torace, ECG, Ecocardiogramma

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

In caso di urgenze correlate alla patologia di base in fase acuta (dolore toracico per versamento pericardico o pleurico oppure un dolore addominale acuto che simula una appendicopatia).
Il paziente:

- Contatterà il Pediatra di Libera Scelta / Medico di Medicina generale
- Contatterà il centro di riferimento che ha in carico il paziente
- Si recherà presso il Pronto soccorso del PO del centro che ha in carico il paziente e in caso di difficoltà di spostamento, si recherà al pronto soccorso del PO di residenza che contatterà il centro di riferimento.

BIBLIOGRAFIA

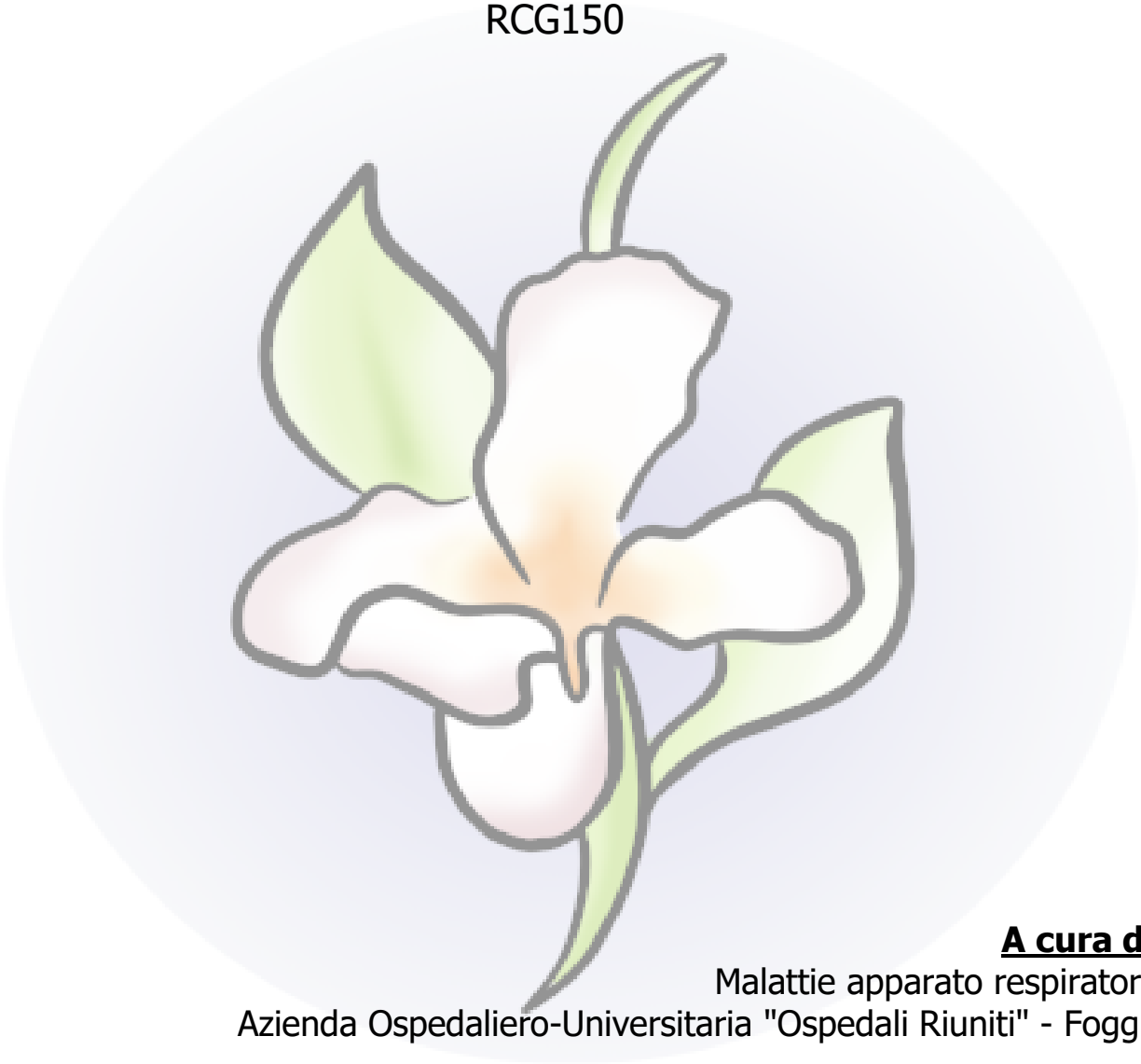
1) La Torre F, Caparello MC, CimazR..Canakinumab for the treatment of TNF-receptor associated periodic syndrome.Expert Rev Clin Immunol. 2017 Jun;13(6):513-523.
2) CetinGedik K, Arici ZS, KulCinar O, Garcia-Bournissen F, Romano M, Demirkaya E.Practical Approach to Diagnosis and Management of IL-1-Mediated Autoinflammatory Diseases (CAPS, TRAPS, MKD, and DIRA).
Paediatr Drugs. 2024 Mar;26(2):113-126. doi: 10.1007/s40272-023-00615-5. Epub 2024 Feb 20.
3) Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinfammaticus: the molecular pathophysiology of autoinfammatory disease (*). Annu Rev Immunol. 2009;27:621–68.
4) Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, et al. Evidence-based provisional clinical classifcation criteria for autoinfammatory periodic fevers. Ann Rheum Dis. 2015;74(5):799–805.
5) Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinfammatory diseases: concept and clinical manifestations. ClinImmunol. 2013;147(3):155–74. 45.
6) Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinfammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. Ann Rheum Dis. 2014;73(12):2160–7. 46.
7) Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinfammatory disorder. Medicine (Baltimore). 2002;81(5):349–68. 47.
8) Sangiorgi E, Rigante D. The clinical chameleon of autoinfammatory diseases in children. Cells. 2022;11(14):2231. https:// doi.org/10.3390/cells11142231. 48. Romano M, Arici ZS, Piskin D, Alehashemi S, Aletaha D, Barron K, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated

autoinfammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase defciency, and defciency of the interleukin-1 receptor antagonist. Arthritis Rheumatol. 2022;
9) GattornoM, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classifcation criteria for autoinfammatory recurrent fevers. Ann RheumDis. 2019;78(8):1025–32.74(7):1102–21.
10) De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hofman HM, et al. Canakinumab for the treatment of autoinfammatory recurrent fever syndromes. N Engl J Med. 2018;378(20):1908–19.
11) Ilaris, INN-canakinumab (europa.eu). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137164/anx_137164_it.pdf
12) Kineret, INN-anakinra (europa.eu). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230324158480/anx_158480_it.pdf

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

ISTIOCITOSI CRONICHE

RCG150



A cura di:
Malattie apparato respiratorio
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Mala=e Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.mala=erare@regione.puglia.it

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione

L'istiocitosi è un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate dalla proliferazione e dall'accumulo di cellule dendritiche e macrofagi, che sono tipi di cellule del sistema immunitario. Queste patologie possono variare notevolmente in termini di gravità, manifestazioni cliniche e prognosi.

L'istiocitosi può essere classificata principalmente in due categorie:

1. **Istiocitosi delle cellule di Langerhans (LCH):**
   Questa è la forma più comune di istiocitosi. È caratterizzata dalla proliferazione delle cellule di Langerhans, un tipo di cellule dendritiche. Può presentarsi in diverse forme cliniche, dalla malattia localizzata (spesso ossea) a quella multisistemica. Sintomi comuni includono lesioni cutanee, dolori ossei, febbre, perdita di peso, e disfunzioni d'organo.

2. **Istiocitosi non-Langerhans:**
   Comprende vari tipi di istiocitosi come l'istiocitosi a cellule non-Langerhans, l'istiocitosi emofagocitica (HLH), e altre forme rare.

Tra le varie forme di Istiocitosi, quelle di pertinenza Polmonare si caratterizzata per la proliferazione anomala di cellule di Langerhans nei polmoni (PLCH, Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis). È strettamente associata al fumo di sigaretta, con la maggior parte dei pazienti che sono fumatori attuali o ex fumatori.

Team età adulta:
Pneumologo, Radiologo eccezionalmente il chirurgo toracico per diagnostica invasiva e quindi anatomo-patologo

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

U. O. Capofila (adulto)
Malattie Apparato Respiratorio 4 (MAR4)

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Ospedale "Mons. Dimiccoli" – Barletta	UOC Pediatria e Neonatologia

Presidio Ospedaliero Trani Bisceglie
UOVD Pneumologia (sede Trani)

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto) Malattie Apparato Respiratorio Universitaria	U. O. Capofila (pediatrico) Oncologia e Oncoematologia Pediatrica Ospedaliera

UU.OO. afferenti
Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" – Taranto	U.O.C di Pediatria ed Oncoematologia pediatrica

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Medicina interna

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce	Oncoematologia Pediatrica

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Mala=e Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.mala=erare@regione.puglia.it

DIAGNOSI

La diagnosi si basa su una combinazione di esami clinici, radiologici e istopatologici.

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)

- Radiografia del torace: Può mostrare noduli polmonari e cisti, prevalentemente nella parte superiore e centrale dei polmoni.
- Tomografia computerizzata (TC) ad alta risoluzione: È fondamentale per la diagnosi, mostrando noduli, cisti e un aspetto "a griglia".
- Lavaggio broncoalveolare (BAL): Può rivelare un aumento delle cellule di Langerhans.

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging)

- **Biopsia polmonare:** È il metodo diagnostico definitivo. L'istologia mostra la proliferazione delle cellule di Langerhans e la presenza di granulomi eosinofili.

- **Immunoistochimica:** Rilevazione di marker specifici come CD1a, S100, e CD207 (Langerina) sulle cellule di Langerhans.

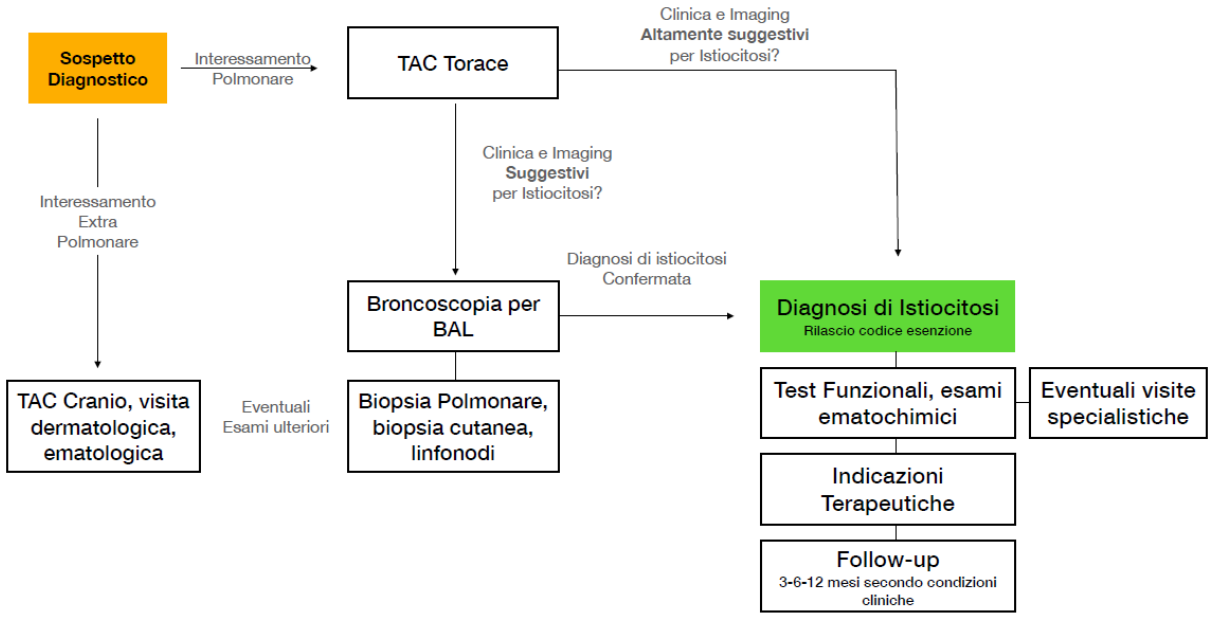
Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari

Le indagini genetiche, non vengono solitamente effettuate di routine ma riservati a casi particolari, tra le analisi genetiche va effettuata la ricerca di mutazioni di BFRA V600E riscontrata nel 50-60% dei casi di Istiocitosi. Inoltre talvolta può essere eseguito un esame genetico per effettuare la diagnosi differenziale con patologie simili quali la Linfangioleiomiomatosi o al sindrome di Birt- Hogg-Dubè.

FLOW-CHART riassuntiva

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Mala=e Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.mala=erare@regione.puglia.it

FLOW-CHART riassuntiva



TERAPIA

Il trattamento della PLCH varia a seconda della gravità della malattia e dello stato clinico del paziente:

- **Sospensione del fumo:** È la misura terapeutica più importante. La cessazione del fumo può portare a una stabilizzazione o regressione della malattia.
- **Corticosteroidi:** Utilizzati nei casi con sintomi significativi o progressione della malattia.
- **Terapie immunosoppressive:** Cladribina *(off label)* in casi refrattari ai corticosteroidi. Ciclo di 5 giorni: 0,1 mg/kg/die per 5 giorni consecutivi, ripetuto ogni 4-8 settimane
- **Trapianto di polmone:** Riservato ai casi più gravi con insufficienza respiratoria terminale

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Mala=e Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.mala=erare@regione.puglia.it

FOLLOW UP

Al momento non esistono delle linee guida o dei protocolli internazionali che abbiamo definito esattamente il timing e le modalità dei follow-up. In linea di massima questi dipendono dalla gravita della malattia. Nei casi piu lievi i controlli possono essere annuali, nei casi più severi (pazienti con insufficienza respiratoria o in lista di trapianto) il monitoraggio può essere piu frequente (3-6 mesi). Interessamento di altri organi può comportare la necessità d visite specialistiche, tra esse: endocrinologo, ematologo, ortopedico, ecc.

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

L'istiocitosi è una malattia che solitamente non comporta urgenze particolari. Tuttavia in alcuni casi è possibile che si presentino complicanze della malattia che possono richiedere degli interventi urgenti.
Le principali urgenze sono rappresentate da:
- Insufficienza respiratoria Acuta o acuta su cronica
- Pneumotorace

La gestione di tali urgenze dipende dalla gravità dei sintomi, nella maggior parte dei casi è possibile accedere a visite ambulatoriali entro 48h con richiesta di visita Urgente, in casi particolari è necessario l'accesso diretto al PS, dove il paziente verrà valutato ed eventualmente ricoverato nel reparto specialistico di riferimento.

I pazienti in lista di trapianto possono necessitare di interventi urgenti in caso di chiamata dal centro trapianti (come da procedure già codificate)

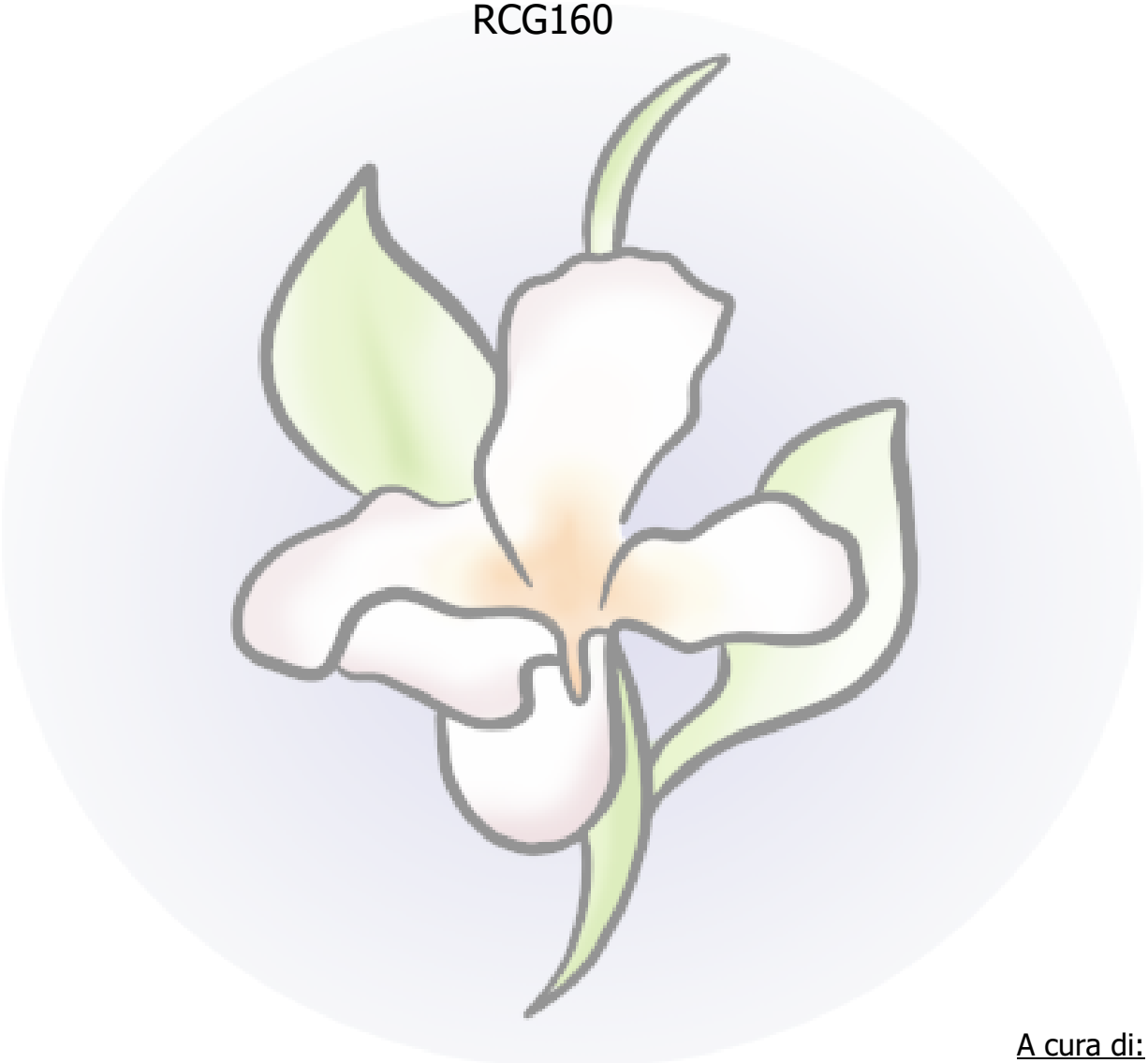
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group Consensus Statement for the Diagnosis and Evaluation of Adult Patients With Histiocytic Neoplasms: Erdheim- Chester Disease, Langerhans Cell Histiocytosis, and Rosai-Dorfman Disease.
Goyal G, Young JR, Koster MJ, et al Mayo Clin Proc. 2019 Oct;94(10):2054-2071

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY CVID

RCG160



A cura di:

Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

Le Immunodeficienza Primitive, oggi meglio definite come Malattie da Errori Congeniti dell'Immunità (Inborn Errors of Imunity - IEI), comprendono un gruppo eterogeneo di malattie geneticamente determinate e congenite caratterizzate da aumentata suscettibilità alle infezioni, fenomeni di autoimmunità, malattie infiammatorie, allergie e neoplasie.

L'Immunodeficienza Comune Variabile (Common Variable Immunodeficiency - CVID) è un disordine eterogeneo dell'immunità umorale caratterizzato da bassi livelli di immunoglobuline sieriche e da alterazione della maturazione dei linfociti B che non sono in grado di differenziarsi in plasmacellule secernenti i vari isotipi di immunoglobuline, da qui la condizione di ipogammaglobulinemia.

Si ritiene che il meccanismo patogenetico possa risiedere in un difetti intrinseco di maturazione del linfocita B o in un'alterazione dei meccanismi di cooperazione con il linfocita T.

La CVID è la più frequente immunodeficienza umorale sintomatica dell'età adulta (prevalenza di 1/25.000 nella popolazione caucasica). Colpisce in eguale misura soggetti di sesso maschile e femminile con una età di esordio dei sintomi tra la seconda e terza decade di vita.

Il quadro clinico d'esordio è nella maggior parte dei pazienti dovuto alla deficitaria risposta anticorpale nei confronti, principalmente, di patogeni capsulati ed è caratterizzato da infezioni ricorrenti delle vie respiratorie e dell'apparato gastrointestinale (episodi infettivi maggiori/minori).

Le infezioni ricorrenti generalmente dominano il quadro clinico alla diagnosi, sebbene, in alcuni pazienti l'esordio clinico può essere più atipico con manifestazioni cliniche spesso associate alla CVID, quali la presenza di splenomegalia, linfadenopatia, presenza di granulomi non caseosi, enteropatie autoimmuni o citopenie immuno-mediate (piastrinopenia, anemia emolitica e neutropenia).

In particolare, si e visto che, mentre in alcuni pazienti prevalgono le infezioni ricorrenti sia del tratto respiratorio (es. polmoniti lobari da patogeni capsulati), che gastrointestinale (es. da *Campylobacter, Giardia*) in altri prevalgono/coesistono manifestazioni da dis-regolazione del Sistema Immunitario.

Queste osservazioni cliniche hanno portato ad ampliare il concetto di immunodeficienza primitiva inglobando in questo termine non solo le forme da ipofunzione del sistema immune (forma classica

di CVID), ma anche quelle da iperattivazione del Sistema Immunitario. La diversa espressività clinica della CVID, diagnosticata semplicemente sulla base dell'immunofenotipo, ha portato a formulare l'ipotesi che questa forma in realtà non sia costituita da una singola malattia ma da diverse malattie a differente espressività clinica pur condividendo lo stesso immunofenotipo. Ipotesi confermata successivamente da tecniche di sequenziamento genico che hanno dimostrato che questa immunodeficienza è causata da mutazioni di geni differenti, e, in particolare, che, nella forma da iperattivazione, sono coinvolti geni (es. *CTLA4, LRBA, PIK3CD, PIK3R1*) che, oltre a essere coinvolti nella difesa contro le infezioni, lo sono anche nelle operazioni di spegnimento del sistema immune dopo attivazione. In altre parole, mutazioni di questi geni determinano una stimolazione continua del sistema immune (es. linfoadenopatia, splenomegalia) con aumentato rischio di sviluppare malattie autoimmuni (es. citopenia autoimmune) ma anche tumori.

Team età adulta

Centro HUB: rappresentato dalla U.O.C. di Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli" dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari, Direttore Prof. Angelo Vacca
Referente del Centro HUB: Dott.ssa Carolina Marasco

Centro afferenti: si tratta di Centri che già seguono pazienti con Immunodeficienze Primitive

- **Dott.ssa Marilena Serra**, U.O.C. di Medicina Interna del Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" di Lecce

DIAGNOSI

Secondo le linee guida ESID 2019 la diagnosi probabile di CVID si pone quando sono rispettati i criteri clinici e bioumorali riportati nella seguente tabella (*ESID Registry-Working definitions for clinical diagnosis of IEI ESID Registry-Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID, 2019*).

Almeno una delle seguenti: • Aumentata suscettibilità alle infezioni • Manifestazioni autoimmuni • Malattia granulomatosa • Linfoproliferazione policlonale non altrimenti spiegata • Familiare con deficit anticorpale
E riduzione marcata dei livelli di IgG e IgA con o senza riduzione dei livelli di IgM (misurati almeno due volte, con livelli inferiori a 2 deviazioni standard rispetto ai livelli di riferimento per età);
E almeno una delle seguenti: • Scarsa risposta anticorpale ai vaccini e/o isoemoagglutinine assenti o assenza di livelli anticorpali protettivi nonostante la vaccinazione • Bassi livelli di linfociti B switched memory (< 70% rispetto ai valori di riferimento per età)
E esclusione di cause secondarie di ipogammaglobulinemia
E diagnosi posta dopo i 4 anni d'età (sebbene i sintomi possano insorgere prima)
E assenza di deficit di cellule T, definita da almeno 2 delle seguenti: • Linfociti CD4+/ µL: 2-6 anni < 300, 6-12 anni < 250, > 12 anni < 200 • Percentuale di linfociti naïve CD4+: 2-6 anni < 25%, 6-16 anni < 20%, > 16 anni < 10% • Assente proliferazione dei linfociti T

Di fronte ad un paziente con sospetta immunodeficienza anticorpale si procede all'esecuzione, oltre ai classici esami ematochimici di routine (emocromo con formula leucocitaria, protidogramma, funzionalità renale ed epatica e indici di infiammazione) al dosaggio delle immunoglobuline sieriche (IgG, IgA e IgM) e alla valutazione della risposta vaccinale T-dipendente e T-indipendente; si devono, inoltre, escludere le cause di immunodeficienza secondaria. In un secondo momento, per migliorare l'inquadramento del paziente, si possono eseguire ulteriori indagini molecolari come lo screening genetico e lo studio del fenotipo secondo EUROclass.

Per porre diagnosi di CVID è necessario dosare i livelli sierici di IgG, IgA e IgM. La quantificazione delle sottoclassi IgG non è necessaria ai fini della diagnosi di CVID, ma è utile per la diagnosi differenziale (i.e. deficit di sottoclassi IgG). Il dosaggio delle IgE non è necessario per porre diagnosi, ma livelli aumentati non sono comuni e quindi dovrebbero far propendere per una diagnosi alternativa.

Prima di iniziare la eventuale terapia sostitutiva, è necessario dimostrare una riduzione delle immunoglobuline persistente nel tempo. I valori sierici normali delle immunoglobuline nei pazienti con più di 18 anni sono i seguenti: IgG 767-1590 mg/dL, IgA 61-356 mg/dL, IgM 37-286 mg/dL.

La valutazione della risposta anticorpale in seguito alla somministrazione di vaccini è indispensabile per quantificare la risposta T-dipendente e T-indipendente dei linfociti B. I vaccini composti da antigeni proteici o polisaccaridici coniugati a proteine carrier forniscono informazioni sulla risposta T-dipendente, mentre gli antigeni polisaccaridici permettono di valutare la risposta T-indipendente. Questa valutazione va fatta prima dell'inizio della terapia sostitutiva e consiste nel dosare gli anticorpi specifici prima della immunizzazione e dopo 3-6 settimane.

Qualora non fosse possibile valutare la risposta anticorpale dosando i livelli di immunoglobuline specifiche poiché il paziente ha già intrapreso il trattamento sostitutivo

con Ig, lo stesso punto dei criteri diagnostici può essere soddisfatto dalla assenza di isoemoagglutinine o dalla riduzione dei linfociti B switched memory senza la necessità di interrompere la terapia.

Secondo i criteri ESID 2019, per porre diagnosi di CVID è necessario escludere le altre cause di ipogammaglobulinemia che sono molto più comuni nella popolazione adulta rispetto ai deficit primitivi.

Nella seguente tabella sono riportate le principali cause di ipogammaglobulinemia.

Farmaci	Fenitoina, Carbamazepina, Acido valproico, Lamotrigina, Clorpromazide, farmaci alchilanti, analoghi delle purine, Azatioprina, Methotrexate, Corticosteroidi sistemici Anticorpi monoclonali diretti contro cellule B (anti-CD20, anti-CD52, anti-CD19, anti BAFF), plasmacellule (anti-CD38), o in grado di bloccare l'attivazione e l'interazione del compartimento B cellulare con le cellule T (inibitori delle proteasi/tirosinchinasi e farmaci anti-CD80/86).

Mutazioni di singoli geni e altri difetti	Atassia teleangectasia, forme autosomico-recessive di SCID (severe combined immunodeficiency) e altre forme di immunodeficienza combinata, sindrome iper-IgM,

	Agammaglobulinemia X-linked, disordini linfoproliferativi X-linked correlati ad EBV, SCID X-linked
Anomalie cromosomiche	Sindrome 18q-, monosomia 22, trisomia 8, trisomia 21
Malattie infettive	HIV, infezioni congenite da rosolia, infezioni congenite da CMV, infezioni congenite da Toxoplasma Gondii, EBV
Neoplasie	Leucemia linfatica cronica, immunodeficienza associata a timoma, linfomi non-Hodgkin, gammopatie monoclonali (mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldeström), immunodeficienza associata a Timoma
Altri disordini sistemici	Immunodeficienza causata da eccessiva perdita di immunoglobuline (sindrome nefrosica, ustioni gravi, linfangectasia, enteropatie proteino-disperdenti)

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)

- Esami di laboratorio:
  - esame emocromocitometrico con formula leucocitaria
  - proteine totali ed elettroforesi delle proteine sieriche
  - dosaggio sierico di IgG, IgA, IgM e IgE totali
  - Ricerca di anticorpi naturali (es. isoemoagglutinine)
  - Indici biologici di flogosi (VES e PCR)

- Valutazione della risposta anticorpale alle vaccinazioni: titolo anticorpale prima e dopo 3 settimane dalla vaccinazione con un vaccino peptidico (tossoidi tetanico o difterico) o polisaccaridico (vaccino anti-pneumococcico)
- Immunofissazione sierica e urinaria, catene leggere libere sieriche e urinarie

➢ Esami strumentali:
- Ecografia dell'addome completo
- Ecografia delle stazioni linfonodali superficiale
- RX del torace

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging)

➢ **Esami di laboratorio:**
- Funzionalità epatica e renale
- Dosaggio delle sottoclassi IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)
- Studio delle sottopopolazioni linfocitarie
- Dosaggio dei fattori del complemento (C3, C4)
- Test di Coombs e D-dimeri
- LDH, Beta2microglobulina
- Bilancio marziale (Ferritina, sideremia e saturazione transferrina)
- Funzionalità tiroidea (TSH, FT3 e FT4)
- Esame fisico-chimico delle urine
- HCV-RNA, HIV-RNA, HBV-DNA, HBsAg, Anti-HBs e Anti-HBc
- CMV e EBV
- Screening reumatologico
- Urea breath test per H. pylori o ricerca di antigene fecale H. pylori

- Anticorpi Anti-transglutaminasi, Anti-endomisio ed eventualmente HLA-DQ2-QD8
- Anticorpi Anti-tireoglobulina e Anti-tireoperossidasi
- Coprocoltura ed esame parassitologico delle feci
- Esame colturale dell'espettorato
- Urinocoltura e antibiogramma

➢ **Esami strumentali:**

- TC torace HR
- Prove di Funzionalità respiratoria (PFR) con valutazione della diffusione alveolo-capillare (DLCO)
- TC torace HR
- TC total body
- Ecografia della tiroide
- EGDS (obbligatoria > 20 anni d'età; su indicazione clinica prima dei 20 anni di età) con biopsie di principio
- Ileocolonscopia con biopsie di principio, se indicata Entero TC/RMN
- TC del massiccio facciale con studio dei seni paranasali
- PET

➢ **Procedure diagnostiche:**

- Broncoscopia con lavaggio bronco-alveolare (BAL)
- Biopsia osteo-midollare
- Biopsia linfonodale

L'indagine genetica per la ricerca di mutazioni note non è necessaria alla diagnosi e pertanto non rientra nei criteri diagnostici ESID; tuttavia, vengono suggeriti nel caso di familiarità per immunodeficienza primitiva anticorpale, esordio precoce di malattia, quadri infettivi particolarmente severi e presenza di numerose complicanze autoimmuni. Ad oggi l'individuazione di una eventuale mutazione genica sottostante la malattia non cambia

l'approccio terapeutico al paziente con CVID; tuttavia, essa può consentire diagnosi e trattamento anche nei pazienti con presentazioni cliniche atipiche, può fornire informazioni prognostiche e consente l'utilizzo di anticorpi monoclonali per controllare le manifestazioni cliniche.

Consulenze specialistiche

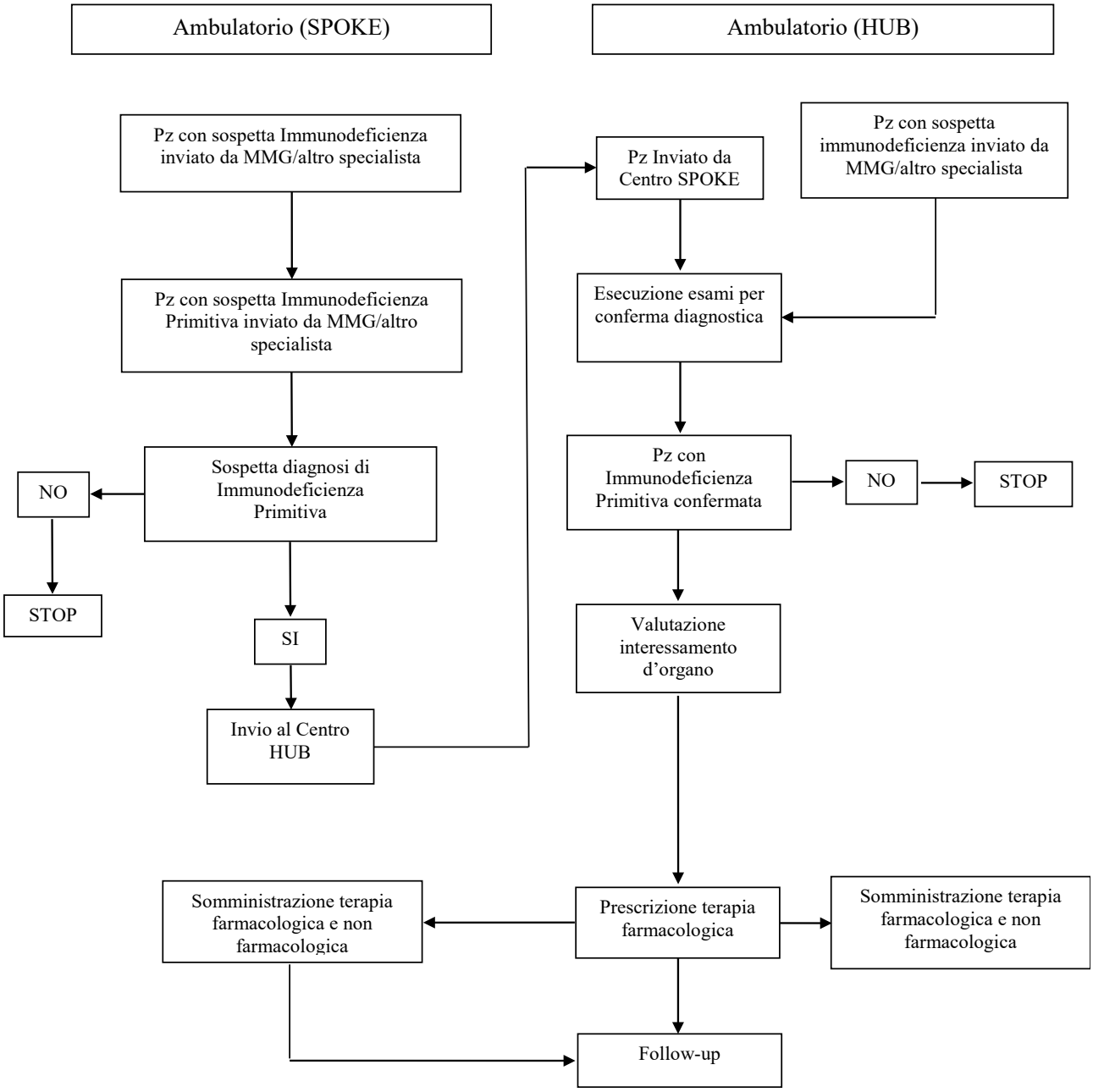
Visita Specialistica	Indicazioni
Consulenza infettivologica: da costruire	Gestione terapeutica di complicanza infettiva
Consulenza ematologica: eseguita presso l'HUB dal Prof. R. Ria e dal Prof. A.G. Solimando	Diagnosi differenziale: ipogammaglobulinemia secondaria a malattie linfoproliferative e discrasie plasma cellulari Complicanze ematologiche Biopsia osteo-midollare
Consulenza Reumatologica: eseguita presso l'HUB dalla Dott.ssa S. Noviello	diagnosi e gestione terapeutica di complicanza reumatologiche
Consulenza Endocrinologica: eseguita presso l'HUB dalla Dott.ssa A. Stragapede	Diagnosi e gestione terapeutica di complicanza endocrinologiche
Consulenza pneumologia: eseguita presso l'HUB dalla Dott.ssa L. Loponte e dalla Dott.ssa T. Giliberti	Diagnosi e gestione terapeutica di complicanze respiratorie

Consulenza di Fisiokinesiterapia respiratoria: Dott. L. Macchia	In caso di necessità per impostare programma di fisioterapia respiratoria
Consulenza di Otorinolaringoiatria-audiologia: da costruire	In caso di complicanze ORL infettive-in caso di complicanze audiologiche da infezioni/esito di malattie
Consulenza gastroenterologica: da costruire	Per esecuzione delle endoscopie digestive (EGDS e Ileocolonscopie), gestione terapeutica delle infezioni gastrointestinali e malattie IBD-like
Consulenza di Radiologia e interventistica: da costruire	Discussione di quadri radiologici di difficile interpretazione Biopsie mirate
Diagnostica ecografica: eseguita presso l'HUB dalla Dott.ssa S. Longo e dal Prof. G. Lauletta	Ecografia dell'addome completo, tiroide e stazioni linfonodali superficiali

Consulenza di Chirurgia Toracica: da costruire	Per esecuzione di biopsie polmonari e/o intervento chirurgico di lobectomia
Consulenza di chirurgia generale: da costruire	Esecuzione di biopsie
Consulenza di Medicina nucleare: da costruire	Esecuzione PET
Specialista Centro trapianti midollo osseo	Condivisione scelta terapeutica e gestione del trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Farmacista	Eventuale preparazione e dispensazione farmaci; coordinamento con farmacie del territorio per gestione terapie domiciliare

FLOW-CHART riassuntiva



TERAPIA

Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento e somministrazione, timing

Terapia sostitutiva con immunoglobuline umane normali polivalenti

La terapia sostitutiva con immunoglobuline umane normali polivalenti rappresenta la terapia elettiva per i pazienti con CVID. Tale trattamento può essere somministrato con formulazioni per via endovenosa (IVIg) che per via sottocutanea (SCIg).

La terapia con IVIg, in Italia, può essere somministrata presso le strutture ospedaliere del Centro HUB oppure presso le strutture ospedaliere del territorio, che svolge una funzione esclusivamente erogativa sulla base di quanto prescritto dagli specialisti del Presidio di Rete, ai quali spettano la sorveglianza periodica e la gestione delle eventuali modifiche al percorso terapeutico e assistenziale.

Tutti i preparati attualmente disponibili in Italia possono essere considerati ugualmente efficaci. Tuttavia non possono essere considerati equipollenti quanto ad effetti collaterali. Pertanto, se un paziente tollera bene un preparato è opportuno che continui il trattamento con questo preparato, per converso, di fronte al ripetersi di effetti collaterali è bene provare un preparato ottenuto con una differente metodica.

Il dosaggio di 400 mg/kg/21 giorni consente in genere di mantenere livelli di IgG sieriche superiori a 500 mg/dl, limite minimo considerato protettivo. Nel caso questi livelli non consentano un adeguato controllo degli episodi infettivi, può essere opportuno mantenere livelli di IgG sieriche pre-infusione più elevati.

Se i livelli sierici di IgG pre-infusionali risultano 500 mg/dl è opportuno aumentare il dosaggio di IVIg a 500 mg/kg/21 giorni od oltre (a giudizio del medico) o ridurre l'intervallo di tempo tra le somministrazioni di IVIg a 15 giorni.

La terapia sostitutiva con immunoglobuline può essere effettuata anche con preparati da somministrare per via sottocutanea. In questo caso il dosaggio è di 100-150 mg/kg/settimana. L'efficacia di questa via di somministrazione è sovrapponibile a quella per via endovenosa. La via sottocutanea presenta alcuni vantaggi rispetto alla via endovenosa: consente di raggiungere livelli di IgG più costanti nel tempo e può essere somministrata a domicilio liberando il paziente dalla necessità di recarsi in ospedale. Rispetto alla via endovenosa, in cui la somministrazione delle immunoglobuline viene eseguita una volta ogni 21-28 giorni, la somministrazione per via sottocutanea richiede una o più somministrazioni settimanali a seconda del peso del paziente. Le reazioni sistemiche alla somministrazione per via sottocutanea sono inferiori rispetto a quelle per via endovenosa (1% verso il 4%). Nella via sottocutanea ovviamente sono più frequenti le reazioni locali, mai gravi e spesso transitorie.

Nella scelta dei pazienti idonei a ricevere le immunoglobuline per via sottocutanea, vanno considerati alcuni parametri quali: la tollerabilità nei confronti del preparato somministrato, le condizioni cliniche presentate dal paziente, la compliance del paziente e della famiglia oltre che l'affidabilità e la capacità del paziente e della famiglia a gestire la terapia a domicilio. E' necessario che i pazienti che scelgono la via di somministrazione sottocutanea vengano adeguatamente istruiti mediante un periodo di addestramento da parte del personale sanitario qualificato. Il periodo di formazione in ospedale è mediamente di 4-8 settimane, da adattare poi ad ogni singolo paziente/familiare, per insegnare la modalità e la tecnica di esecuzione della terapia, ma anche per fare loro conoscere i fattori che controindicano l'esecuzione della terapia, come riconoscere gli eventi avversi e quali misure intraprendere in caso di insorgenza degli stessi.

Ad ogni infusione si raccomanda la registrazione del lotto utilizzato sull'apposito diario.

La cadenza ed il tipo dei controlli ematici, applicata nel caso della terapia per via endovenosa, sono ugualmente applicabili nel trattamento per via sottocutanea.

Terapia antibiotica

La terapia antibiotica rimane il cardine del trattamento quando sono presenti segni e/o sintomi suggestivi di infezione batterica, virale, micotica e da parassiti, anche in assenza di prove certe di malattia.

La terapia antibiotica va condotta, quando possibile, sulla scorta dell'antibiogramma dopo esame colturale di espettorato o di altri liquidi biologici. E' bene consultarsi con i Colleghi delle Malattie infettive o gli specialisti d'organo (ORL, pneumologo e gastroenterologo)

In particolare, nei paziente portatori di bronchiectasie e nei pazienti già in trattamento sostitutivo con immunoglobuline IVIg/SCIg con frequenti riacutizzazioni respiratorie necessitano di profilassi antibiotica con Azitromicina 250 mg/die per tre giorni consecutivi a settimana da ripetere ciclicamente fino a miglioramento clinico (ref. Milito/AIFA), così come in presenza di linfociti T CD4+ < 200 cellule/mm^3 in considerazione dell'elevato rischio di insorgenza di infezioni da patogeni opportunisti, necessitano di profilassi con TMP/SMX (Bactrim®) secondo schema 1 cp/die per tre giorni a settimana da ripetere ciclicamente.

Se è in previsione una procedura invasiva è obbligatoria la profilassi antibiotica, seguendo gli stessi schemi adottati per la prevenzione dell'endocardite.

Vaccinazioni

Assolutamente controindicati i vaccini a virus vivo attenuato (Morbillo-Parotite-Rosolia), una volta posta la diagnosi. Questi vaccini vanno invece raccomandati ai familiari del paziente al fine di ridurre il rischio di circolazione del virus all'interno della famiglia. I vaccini costituiti da patogeni uccisi o da antigeni purificati (DTP, Hib, epatite B, influenza, meningococco, pneumococco ed Herpes zoster) non sono dannosi in queste patologie. Le vaccinazioni vanno sempre incentivate anche se l'efficacia protettiva può non essere adeguata.

Fisiochinesiterapia respiratoria e altri interventi sull'apparato respiratorio

Le infezioni delle alte e basse vie respiratorie e le complicanze polmonari (esempio malattia polmonare cronica) ad esse associate, sono relativamente frequenti nei pazienti con CVID e rappresentano una delle maggiori cause di mortalità e di inabilità di questi pazienti. Pertanto è necessario instaurare sia a scopo profilattico che a scopo terapeutico la fisioterapia respiratoria secondo modalità concordate con il fisiatra e/o il fisioterapista, avvalendosi dei presidi più utili.

L'impiego di farmaci quali steroidi steroidi e broncodilatatori per via inalatoria e sistemica può essere valutato nei pazienti con manifestazioni respiratorie croniche come bronchite cronica ostruttiva e/o interstiziopatia polmonare.

Interventi sullo stato nutrizionale

Un programma di nutrizione basato su un corretto regime dietetico ed eventuale terapia enterale con integratori alimentari andrebbe impostato in pazienti che presentano alterazioni dello stato nutrizionale secondo uno schema personalizzato da concordare con il nutrizionista dell'Ospedale di riferimento e, laddove necessario, con lo specialista gastroenterologo

Trattamento delle complicanze autoimmuni

Oltre all'impiego di immunoglobuline per via endovenosa ad alte dosi, nei pazienti con CVID che presentano patologie autoimmuni associate dovrebbero essere prese in considerazione il trattamento con farmaci immunosoppressori, convenzionali e con anticorpi monoclonali, a seconda della specifica patologia.

FOLLOW UP

Accertamenti (laboratorio e imaging): tipologia e cadenza

Esame/Procedura	Indicazioni
Visita generale	Basale e bi-annuale nei pazienti con malattia stabile; a intervalli minori nei pazienti con malattia instabile
esame emocromocitometrico con formula leucocitaria, elettroforesi delle proteine sieriche, dosaggio sierico di IgG, IgA, IgM e IgE totali, Indici biologici di flogosi (VES e PCR), funzionalità renale ed epatica dosaggio sierico di IgG, IgA, IgM	Basale e bi-annuale nei pazienti con malattia stabile; a intervalli minori nei pazienti con malattia instabile Ogni tre mesi
TC torace HR	Basale e ogni 5 anni
TC del massiccio facciale con studio dei seni paranasali	Basale e ogni 5 anni
Ecografia addome completo	Basale e annuale

ecografia delle stazioni linfonodali superficiali ed ecografia della tiroide	Basale e annuale
EGDS e Ileocolonscopia	Basale e ogni 5 anni
Spirometria globale con DLCO	Basale e ogni 5 anni

Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza

Infettivologo	Secondo necessità clinica
Ematologo	Secondo necessità clinica
Reumatologo	Secondo necessità clinica
Endocrinologo	Secondo necessità clinica
Pneumologo	Secondo necessità clinica
Fisiatra	Secondo necessità clinica
Otorinolaringoiatria	Secondo necessità clinica
Gastroenterologo	Basale e ogni 5 anni
Radiologo	Secondo necessità clinica
Ecografista	Basale e annuale

GESTIONE URGENZE EMERGENZE:

Le situazioni di emergenza sono causate da infezioni, il più delle volte batteriche, più raramente da opportunisti, che minacciano questi pazienti.

- Distress respiratorio di origine infettiva (polmonite)
- Infezioni e loro complicanze (sepsi, meningite, meningoencefalite, diarrea, artrite, osteomielite, ascessi, infezioni cutanee, miocardite, ecc.)
    - I patogeni capsulati rimangono i principali colpevoli;
    - Terapia empirica a seconda delle localizzazioni.
- Complicanze ematologiche (trombocitopenia, anemia, neutropenia, ecc.)

Bibliografia

ESID Registry-Working definitions for clinical diagnosis of IEI ESID Registry-Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. 2019.

Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Jose Luis Franco et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Journal of Clinical Immunology. 2022 42:1473-1507

Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol. 1999 Jul;92(1):34-48.

Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, Espinosa-Rosales FJ, Hammarström L, Nonoyama S, Quinti I, Routes JM, Tang ML, Warnatz K. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 Jan-Feb;4(1):38-59.

Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. Br J Haematol. 2009 Jun;145(6):709-27.

Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, Lougaris V, Soresina A, Pecoraro A, Vultaggio A, Carrabba M, Lassandro G, Plebani A, Spadaro G, Matucci A, Fabio G, Dellepiane RM, Martire B, Agostini C, Abeni D, Tabolli S, Quinti I. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2019 Aug;144(2):584-593.

Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, Claudio P, Franco D, Maria Pesce A, Borghese F, Guerra A, Rondelli R, Plebani A., Italian Primary Immunodeficiency Network. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol. 2007 May;27(3):308-16.

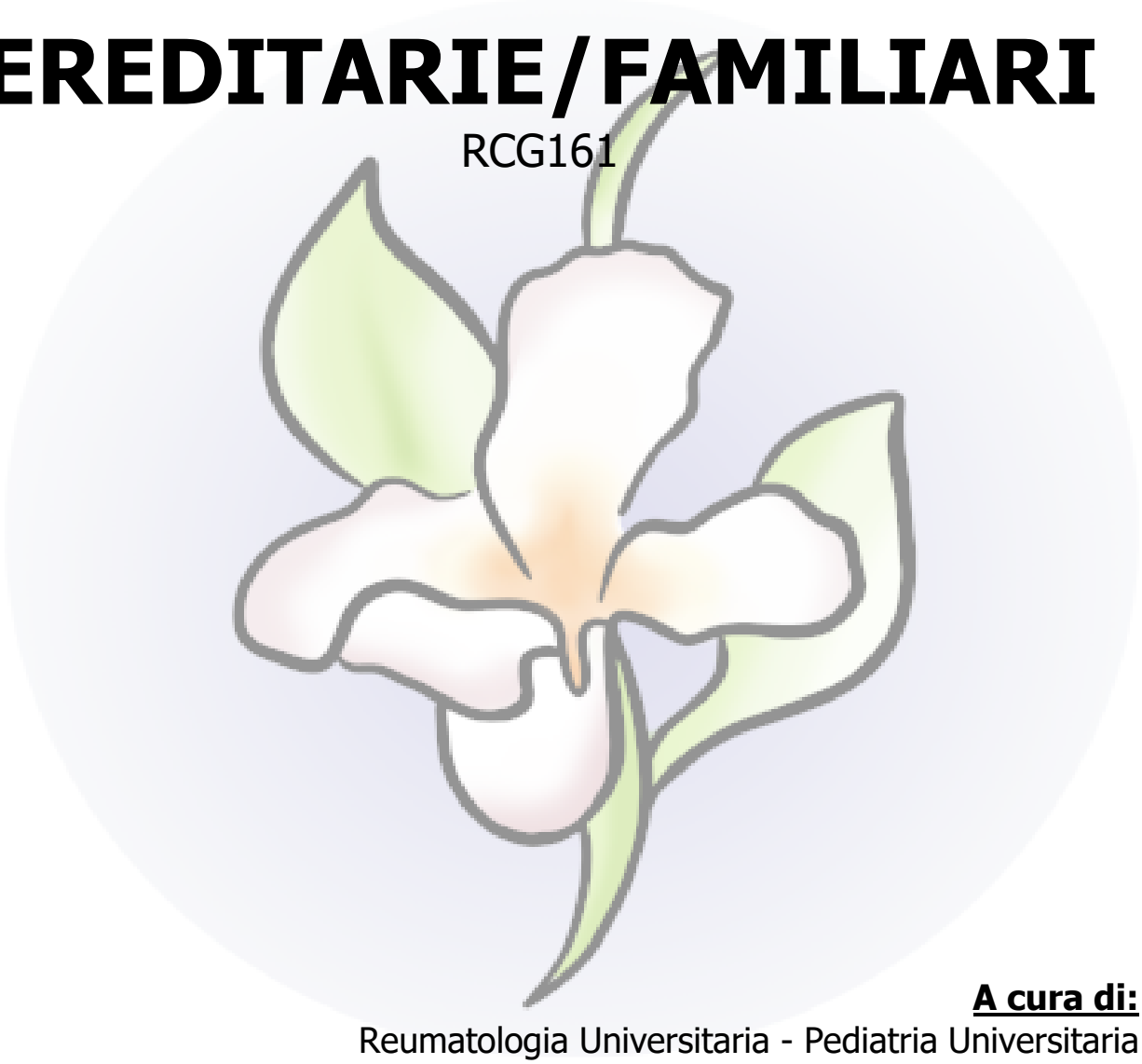
Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. Blood. 2010 Jul 08;116(1):7-15.

Cinetto F, Scarpa R, Carrabba M, Firinu D, Lougaris V, Buso H, et al. Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) in Common Variable Immunodeficiency (CVID): A Multicenter Retrospective Study of Patients From Italian PID Referral Centers. Frontiers in Immunology. 2021 Mar 10;12.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROMI AUTOINFIAMMATORIE EREDITARIE/FAMILIARI

RCG161



A cura di:
Reumatologia Universitaria - Pediatria Universitaria
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione

Le malattie autoinfiammatorie (Auto Inflammatory Diseases – AIDs) comprendono un gruppo eterogeneo di condizioni definite geneticamente e/o clinicamente, caratterizzate da una infiammazione sistemica senza causa apparente che determina episodi febblili e manifestazioni infiammatorie viscerali. In linea generale, la maggior parte delle AIDs si manifesta con febbre, manifestazioni cutanee, manifestazioni articolari, ad andamento periodico con una frequenza che varia a seconda della specifica entità nosologica; le crisi sono associate sistematicamente ad un aumento degli indici di flogosi. Molte di tali patologie sono la conseguenza di mutazioni monogeniche.

Alcune manifestazioni cliniche sono specifiche di determinate forme, tra cui:

- Manifestazioni mucocutanee:
- afte, rash cutaneo, eritema nodoso;
- manifestazioni intestinali sintomatologia dolorosa addominale, peritonite;
- manifestazioni oculari cataratta, uveite, atrofia nervo ottico, retinite pigmentosa, congiuntivite;
- manifestazioni neurologiche: ritardo psicomotorio, epilessia, atassia cerebellare progressiva, ipoacusia, faringite
- meningite cronica:
- Polisierosite: pleurite, pericardite, peritonite;
- amiloidosi secondaria;
- linfoadenopatie;
- artrite

Le AIDs piu conosciute sono:

- Febbre Mediterranea Familiare
- Deficit Mevalonato Kinasi (MKD)
- Febbre periodica associate al recettore del TNF (TNF receptor associated periodic syndrome - TRAPS)
- Febbri periodiche associate alla criopirina (CAPS); appartengono a questo gruppo l'orticaria familiare da freddo (FCASI, la sindrome di Muckle-Wells (MWS), la sindrome cronica infantile neuro-cutanea (CINCA)
- Febbre periodica con aftosi, faringite e adenite (PFAPA)
- Malattie di Still

Team età pediatrica/Team età adulta

Presso la Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Foggia è attivo un ambulatorio dedicato alla diagnosi e al trattamento delle da Malattie Rare, supportato da team multispecialistico a supporto della presa in carico globale dei pazienti

Presso la Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Foggia è attivo un ambulatorio di Reumatologia Pediatrica Ubicato presso la SC di Reumatologia, in collaborazione con la SC di Pediatria; quest'ultima dispone di una attività ambulatoriale multispecialistica a supporto della presa in carico globale dei piccoli pazienti

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

U. O. Capofila (adulto)	U. O. Capofila (pediatrico)
Reumatologia Universitaria	Pediatria Universitaria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

Medicina Interna - U.O.S. Reumatologia	Pediatria

Ospedale "Mons. Dimiccoli" – Barletta	UOC Pediatria e Neonatologia

OSPEDALE CAPOFILA

A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)	U. O. Capofila (pediatrico)
Reumatologia Universitaria	Pediatria Ospedaliera

UU.OO. afferenti

Oncologia e Oncoematologia
Pediatrica Ospedaliera

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Medicina interna - Reumatologia

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce

U.O.S.D. reumatologia
e immunologia pediatrica

DIAGNOSI

- Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)
  - VES,
  - PCR,
  - emocromo,
  - transaminasi,
  - creatinina,
  - esame urine

- Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging)
  - Ricerca amiloide AA

NB gli esami bioumorali e gli accertamenti strumentali devono essere stabiliti a seconda dello specifico interessamento d'organo elativo ad ogni singola patologia

- Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari
  - Ricerca mutazioni genetiche TNFRSF1A (sindrome TRAPS);
  - mutazioni NLRP3 (sindromi CAPS),
  - mutazioni gene MEVF (FMF),
  - mutazioni MVK (deficit mevalonato kinasi)

- Consulenze specialistiche

Le consulenze specialistiche devono essere stabilite a seconda dello specifica interessamento d'organo relativo ad ogni singola patologia e alla eventuale presenza di amiloidosi secondaria

FLOW-CHART riassuntiva

Valutazione clinica strumentale e di laboratorio va stabilita in considerazione delle peculiarità specifiche di ciascuna patologia

TERAPIA

- Corticoterapia. Assunzione per via ev, da somministrare in ambiente ospedaliero. Assunzione per os, Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana
- FANS Assunzione per via ev, da somministrare in ambiente ospedaliero. Assunzione per os, Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

- Antagonisti IL1 (anakinra, canakinumab) Assunzione per via sc. Prescrizione da parte di centro specializzato, somministrazione ev in ambiente ospedaliero/somministrazione sc con ritiro c/o farmacia gterritoriale ASL. I farmaci anti IL-1 vanno utilizzati in base alla specifica patologia e sono essenzialmente off-label, fatta eccezione per:
  - CAPS,
  - FMF
  - malattia di Still,

  per le quali sono autorizzati anakinra e canakinumab MKD,
  - sindromi TRAPS

  per le quali è autorizzato canakinumab

FOLLOW UP

- Accertamenti (laboratorio e imaging): tipologia e cadenza

In fase iniziale, la valutazione clinica a distanza ravvicinata (controllo efficacia terapia); in seguito, valutazione clinica ogni 6-12 mesi se malattia e ben controllata e/o manifestazioni non gravi
Indagini strumentali specifiche per il monitoraggio del coinvolgimento viscerale (interessamento neurologico, oculare) almeno 1 volta/anno
La valutazione clinica deve includere peso, altezza, valutazione dello sviluppo psicomotorio e puberale
Cadenza delle consulenze specialistiche: variabile a seconda dello specifico interessamento d'organo e della relativa gravità

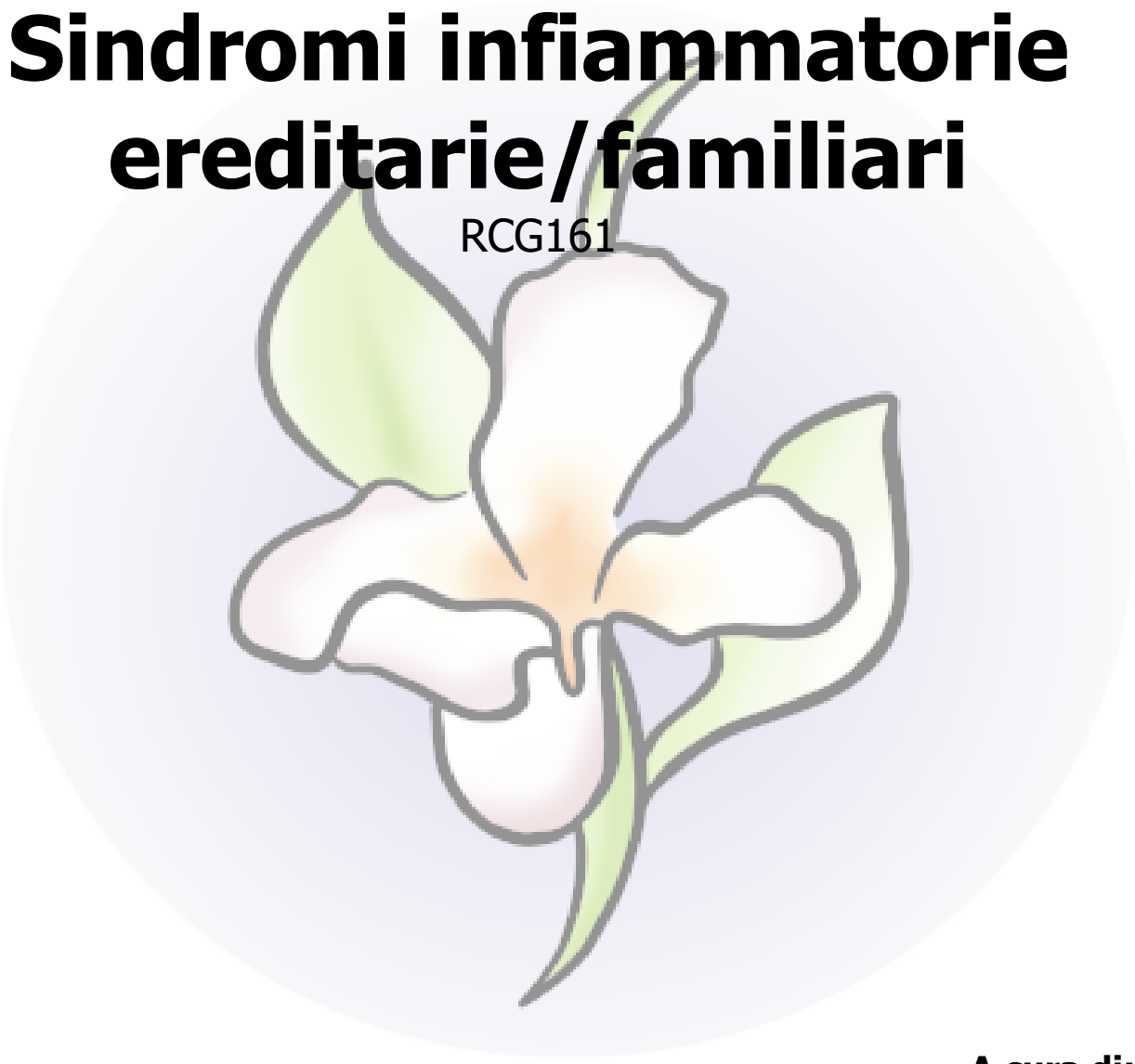
GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Non ci sono condotte assistenziali specifiche per il trattamento delle emergenze nei pazienti affetti da sindromi autoinfiammatorie rispetto alla popolazione generale

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Sindromi infiammatorie ereditarie/familiari

RCG161



A cura di:

Pediatria Ospedaliera

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

A cura di: Francesco La Torre, Adele Civino, Baldassarre Martire e Fabio Cardinale

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Le sindromi infiammatorie ereditarie/familiari includono le sindromi periodiche associate a criopirina (CAPS) e la sindrome da Iper-IgD (HIDS) detta anche deficit parziale di mevalonato-chinasi (MKD).

Introduzione ed eziopatogenesi

Le Sindromi CAPS (sindromi periodiche associate alla criopirina)

Le sindromi periodiche associate alla criopirina sono un gruppo di malattie auto infiammatorie legate alla mutazione del gene NLRP3 (proteina recettore NOD-like 3) con guadagno di funzione, a trasmissione autosomico dominante o de novo in eterozigosi, che determina una iperattivazione dell'inflammosoma e conseguente e sovrapproduzione di IL-1β e IL-18. Ciò spiega perché il trattamento con l'inibizione dell'IL-1 può essere efficace nel trattamento dei pazienti con CAPS.

Sintomatologia: Le CAPS possono presentare uno spettro fenotipico variabile che va da forme lievi a forme severe. Tutte le forme condividono sintomi comuni associati a febbre ricorrente come la manifestazione cutanea simile all'orticaria con infiltrato neutrofilo, manifestazioni oculari e dolori articolari. La forma più lieve è la sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS), che è caratterizzata da episodi di orticaria neutrofila, innescati dal freddo, che in genere dura meno di 24 ore. La sindrome di Muckle-Wells (MWS) è la forma moderata di CAPS e i pazienti tipicamente presentano orticaria neutrofila e artrite associati ad una progressiva sordità neurosensoriale. La forma più severa e meno frequente è la malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID) detta anche sindrome CINCA (cutanea,infantile, neurologica, cronica, articolare). Essa è associata a un disturbo infiammatorio sistemico quasi persistente con manifestazioni neurologiche ad esordio neonatale (meningite cronica asettica, aumento della pressione intracranica, papilledema, deterioramento cognitivo), grave sordità neurosensoriale progressiva e manifestazioni scheletriche (bombatura della fronte, crescita eccessiva del femore distale). L'età di esordio della malattia varia anche in base allo spettro fenotipico. La MWS si manifesta durante l'infanzia, mentre la CINCA/NOMID si manifesta precocemente, anche nel periodo neonatale. FCAS può presentarsi a qualsiasi età. L'anamnesi familiare è spesso positiva nei pazienti con FCAS e MWS, ma spesso negativa nei pazienti con CINCA/NOMID. Sebbene la congiuntivite acuta sia la manifestazione oculare più comune di queste forme, essa può diventare anche cronica. Altre manifestazioni oculari includono cheratite, episclerite e uveite. La maggior parte dei pazienti CINCA/NOMID sviluppare papilledema a causa di un aumento della pressione intracranica. La sordità neurosensoriale progressiva (per infiammazione cronica cocleare) si associa ai fenotipi MWS e CINCA/NOMID.

La sindrome da Iper-IgD (HIDS) o sindrome da deficit parziale di mevalonato chinasi (MKD)

La HIDS è causata da mutazioni con perdita di funzione (LOF) del gene della mevalonato chinasi (MVK), trasmessa in maniera autosomica recessiva che causa la diminuzione dell'attività enzimatica di MVKe influenzando un passaggio cruciale nella via della biosintesi degli isoprenoidi che produce molti prodotti lipidici che riducono le risposte infiammatorie. La carenza di isoprenoidi provoca una isoprenilazione proteica difettosa e alterato attaccamento degli isoprenoidi alle GTPasi, come la

Famiglia Rho delle GTPasi, con rilascio incontrollato di IL-1β dalle cellule immunitarie innate. Ciò spiega perché il trattamento con l'inibizione dell'IL-1 può essere efficace nel trattamento dei pazienti con HIDS.

Sintomatologia:
L'attività enzimatica del MVK in questa malattia è ridotta, ma ancora presente. L'assenza o minima presenza di attività enzimatica costituisce uno spettro clinico di una vera e propria malattia metabolica che è la mevalonico aciduria che non verrà pertanto trattata in questa sede.
I pazienti con HIDS di solito presentano l'esordio dei sintomi nel primo anno di vita. Gli episodi infiammatori di MKD sono generalmente innescati da vaccinazioni, infezioni, interventi chirurgici, stress o traumi e caratterizzati da febbre ricorrente che dura da 4-6 giorni con dolori addominali per lo più associati a diarrea o vomito. Frequentemente si osserva anche linfoadenopatia, in genere laterocervicale bilaterale, sebbene possa essere anche presente una linfoadenopatia generalizzata. La maggior parte dei pazienti presenta una varietà di sintomi mucocutanei come rash maculopapulari o orticarioidi, stomatite aftosa e/o faringite. I pazienti possono presentare artralgia e/o artrite non erosiva. In questi pazienti è stata segnalata anche artrite persistente.

TEAM ETA' PEDIATRICA

CAPS:
- pediatra con perfezionamento reumatologico o immunologico,
- dermatologo,
- oculista,
- otorinolaringoiatra,
- neurologo.

HIDS:
- pediatra con perfezionamento reumatologico o immunologico,
- dermatologo,
- metabolista,
- otorinolaringoiatra,
- gastroenterologo.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

U. O. Capofila (adulto)	U. O. Capofila (pediatrico)
Reumatologia Universitaria	Pediatria Universitaria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

Medicina Interna - U.O.S. Reumatologia	Pediatria

Ospedale "Mons. Dimiccoli" – Barletta	UOC Pediatria e Neonatologia

OSPEDALE CAPOFILA

A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)	U. O. Capofila (pediatrico)
Reumatologia Universitaria	Pediatria Ospedaliera

UU.OO. afferenti

Oncologia e Oncoematologia
Pediatrica Ospedaliera

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Medicina interna - Reumatologia

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce

U.O.S.D. reumatologia
e immunologia pediatrica

DIAGNOSI

CAPS

Criteri di malattia: non esistono criteri diagnostici ma solo criteri classificativi

Nel 2019 sono stati pubblicati i nuovi criteri classificativi Eurofever/PRINTO. Questi criteri hanno mostrato una sensibilità (1.0) e una specificità (1.0) molto elevata. Tali criteri sono stati validati su pazienti affetti da CAPS presenti nel registro Eurofever. Per i loro aspetti puramente clinici i criteri di classificativi dovrebbero guidare la selezione dei pazienti da sottoporre ai test molecolari, anche se questo punto necessita di futura validazione. Secondo questi recenti criteri è possibile una diagnosi di CAPS se presenti almeno 2 dei seguenti items oppure se presente la mutazione perNLRP3 associata ad almeno ad unodegli stessi:

- Rash orticarioide
- Interessamento oculare (congiuntivite, episclerite, uveite)
- Sordità neurosensoriale

Esami di primo livello

- Esami di laboratorio: Emocromo, VES, PCR, ALT, AST, creatinina, urea, glicemia, ferritina, LDH, CPK, IgA, IgG, IgM, urine.
- Esami Strumentali: Eco addome, Rx Torace, ECG, Ecocardiogramma, Rx ginocchia, Rx cranio, Fundus oculi, Audiogramma.
- Test del cubetto di ghiaccio: La maggior parte dei pazienti con FCAS e alcuni pazienti con MWS sviluppano tipiche lesioni cutanee innescate dall'aria fredda, ma non dal contatto con il ghiaccio o acqua fredda. Il test del cubetto di ghiaccio è utile per differenziare la FCAS dall'orticaria da freddo.

Esami di secondo livello

Esami di laboratorio: Sieroamiloide A, Rapporto proteinuria/creatinuria (a fresco) oppure Proteinuira sulle urine delle 24 ore.
Esami Strumentali: RM Encefalo (CINCA). Rachicentesi (CINCA). Biopsia cutanea (se indicato)

Indagini genetiche

Esecuzione pannello NGS febbri periodiche monogeniche (gene MEFV, TNFRSF1A, MVK, NLRP3).
Se è confermatala mutazione per il gene NLRP3necessaria estensione ai familiari di primo grado (genitori, fratelli e/o sorelle)

Consulenze Specialistiche

Visita Dermatologica (se rash cutaneo)
Visita Oculistica (screening e se congiuntivite o uveite)
Visita Neurologica (se sospetta CINCA o quadro di cefalea cronico-ricorrente associata)
Visita ORL con audiogramma (se sospetta CINCA o MWS)

FLOW-CHART riassuntiva

Paziente affetto da F**ebbre ricorrente** associata ad almeno 2 **items:**
-Rash orticarioide, -comparsa dopo trigger freddo/stress,
-sordità neurosensoriale, -meningite asettica,-interessamento oculare,
-anomalie scheletriche (ipertrofia patellare o bozze frontali)

Esami di primo livello

Emocromo, VES, PCR, ALT, AST, creatinina, urea, glicemia, ferritina, LDH, CPK, IgA, IgG, IgM, urine.

Ecoaddome, ECG, Ecocardio, Rx ginocchia, Rx cranio, Rx Torace Fundus oculi, Audiogramma

- Vis Neurologica
- Vis Dermatologica
- Vis Oculistica
- Vis ORL

⇩

Esami di secondo livello

Sieroamiloide A, Rapporto roteinuria/creatinuria (a fresco) oppure Proteinuira sulle urine delle 24 ore.

RM Encefalo (CINCA)
Rachicentesi (CINCA)
Biopsia Cutanea (se indicato)

⇩

Indagini Genetiche

<u>Esecuzione pannello NGS febbri periodiche monogeniche</u> (gene MEFV, TNFRSF1A, MVK, NLRP3).

Se conferma della mutazione per il gene NLPR3 necessaria estensione ai familiari di primo grado (genitori, fratelli e/o sorelle)

TERAPIA CAPS

La terapia delle CAPS si basa su controllo dell'infiammazione sistemica e sulla prevenzione delle complicanze (amiloidosi A) oppure meningite cronica e artropatia destruente nella CINCA. Infatti, nelle forme di importante gravità clinica e/o attività patologica prolungata, si può verificare in una percentuale variabile dei casi un quadro di amiloidosi per deposito di amiloide A nei tessuti. La normalizzazione precoce e sostenibile di tutti i segni e sintomi clinici dell'infiammazione e dei marcatori dell'infiammazione è l'obiettivo primario del trattamento per ridurre il danno d'organo e la necessità di altre terapie.

- Schema di Trattamento in caso di attacchi ravvicinati, malattia con andamento cronico-ricorrente, o presenza di mutazioni NLRP3, il farmaco biologico inibitore di intereleukina-1 rappresenta la terapia standard:

- **Canakinumab:** approvato dai 2 anni di vita sottocute ogni 8 settimane
  - 150 mg per pazienti con peso corporeo > 40 kg
  - 2 mg/kg per pazienti con peso corporeo ≥ 15 kg e ≤ 40 kg
  - 4 mg/kg per pazienti con peso corporeo ≥ 7,5 kg e < 15 kg

  Per i pazienti con una dose iniziale di 150 mg o 2 mg/kg, se dopo 7 giorni dall'inizio del trattamento non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente (risoluzione dell'eruzione cutanea e di altri sintomi infiammatori generali), si può prendere in considerazione una seconda dose di canakinumab da 150 mg o 2 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento si deve mantenereil regime di dosaggio intensificato di 300 mg o 4 mg/kg ogni 8 settimane. Se dopo 7 giorni da questo aumento di dose non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente, si può prendere in considerazione una terza dose di canakinumab da 300 mg o 4 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento, si deve considerare il mantenimento di un regime di dosaggio intensificato di 600 mg o 8 mg/kg ogni 8 settimane, sulla base di una valutazione clinica individuale.
  Per i pazienti con una dose iniziale di 4 mg/kg, se dopo 7 giorni dall'inizio del trattamento non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente, si può prendere in considerazione una seconda dose di canakinumab da 4 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento, si deve considerare il mantenimento di un regime di dosaggio intensificato di 8 mg/kg ogni 8 settimane, sulla base di una valutazione clinica individuale.

- **Anakinra:** approvato dagli 8 mesi di vita e sopra i 10 Kg di peso per iniezione Sottocutanea giornaliera.
  La dose iniziale raccomandata in tutti i sottotipi di CAPS è di 1-2 mg/kg/die. Generalmente i pazienti con CAPS lieve (FCAS, MWS lieve)sono ben controllati mantenendo la dose iniziale raccomandata
  In caso di CAPS con forma severa (MWS e NOMID/CINCA) possono rendersi necessari aumenti di dose entro 1-2 mesi in base alla risposta terapeutica. La dose di mantenimento usuale nella CAPS severa è di 3-4 mg/kg/giorno, che può essere aggiustata a unmassimo di 8 mg/kg/giorno.

La scelta del tipo di inibitore di IL-1 verrà decisa a parità di indicazioni in base alla valutazione clinica, alla compliance e alla gestione familiare.
Canakinumabe Anakinra sono autorizzati e rimborsati e verranno dispensati dalla farmacia territoriale di residenza del paziente.
La terapia verrà inserita nel PTP della malattia rara e verrà effettuata la prescrizione su edotto.

HIDS

Criteri di malattia: non esistono criteri diagnostici ma solo criteri classificativi
Nel 2019 sono stati pubblicati i nuovi criteri classificativi Eurofever/PRINTO. Questi criteri hanno mostrato una sensibilità (0.98) e una specificità (1.0) molto elevata. Tali criteri sono stati validati su pazienti affetti da HIDS presenti nel registro Eurofever. Per i loro aspetti puramente clinici i criteri di classificativi dovrebbero guidare la selezione dei pazienti da sottoporre ai test molecolari, anche se questo punto necessita di futura validazione. Secondo questi recenti criteri è possibile una diagnosi di HIDSsolo se presente la mutazione per MVKin omozigosi o doppia eterozigosi associata ad almeno ad uno degli stessi:

- Sintomi gastrointestinali
- Linfoadenite laterocervicale
- Stomatite aftosa

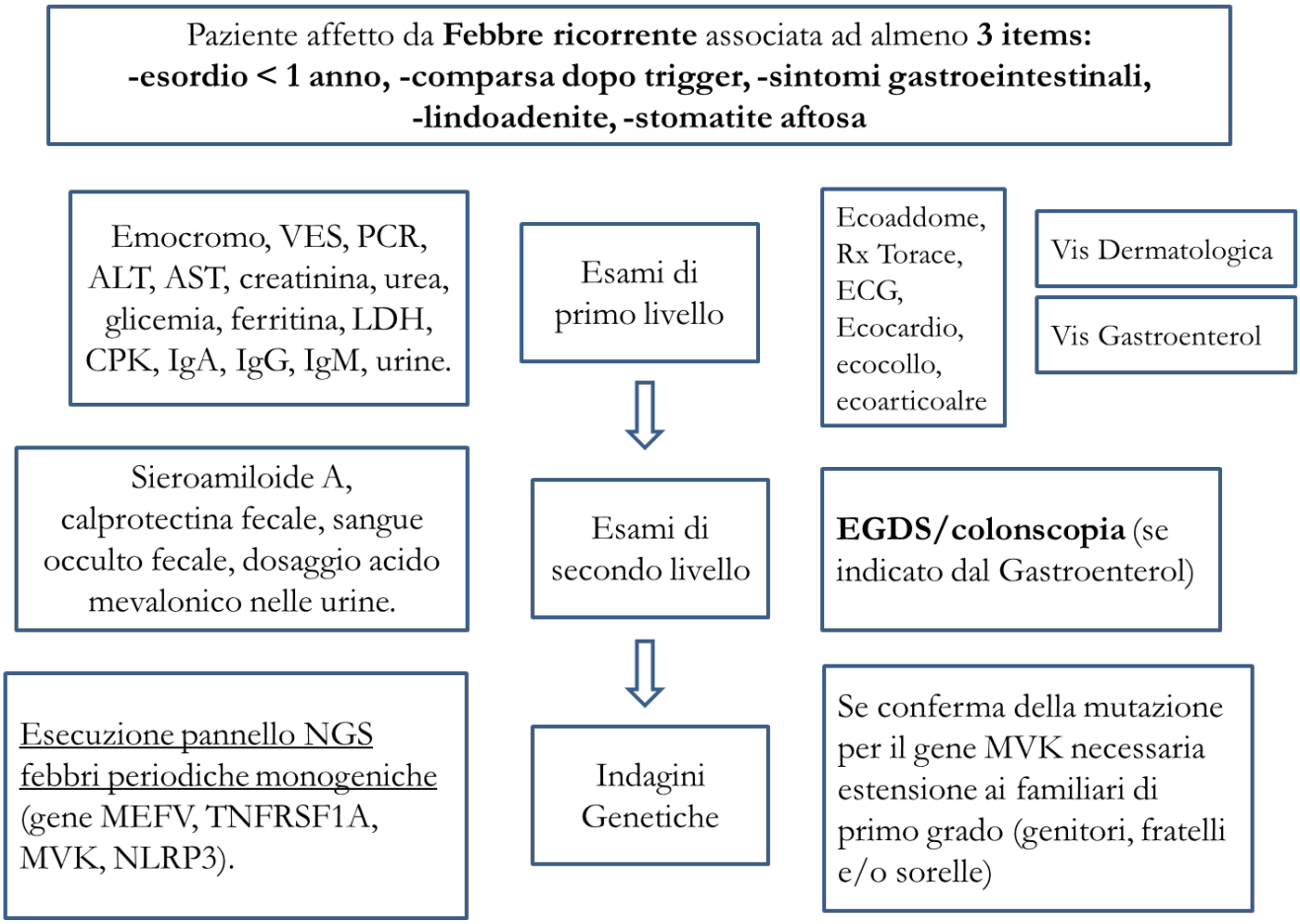
Esami di primo livello
Esami di laboratorio: Emocromo, VES, PCR, ALT, AST, creatinina, urea, glicemia, ferritina, LDH, CPK, IgA, IgG, IgM, urine.
Non eseguire dosaggio delle IgD: hanno una bassa sensibilità e specificitàdiagnostica. Possono risultare normali sei soggetti con HIDS sotto i 3 anni di vita e possono risultare elevate anche in altre patologie auto infiammatorie.
Esami Strumentali: Ecoaddome, Rx Torace, ECG, Ecocardiogramma, ecoarticolare (se presenza di artrite), ecografia del collo (linfoadenomegalia)

Esami di secondo livello
Esami di laboratorio: Sieroamiloide A, calprotectina fecale, sangue occulto fecale, dosaggio acido mevalonico nelle urine.
Esami Strumentali: EGDS e/o colonscopia (se indicato dal gastroenterologo).

Indagini genetiche
Esecuzione pannello NGS febbri periodiche monogeniche (gene MEFV, TNFRSF1A, MVK, NLRP3).
Se conferma della mutazione per il gene MVKnecessaria estensione ai familiari di primo grado (genitori, fratelli e/o sorelle)

Consulenze Specialistiche
Visita Dermatologica (se rash cutaneo)
Visita Gastroenterologica (se dolore addominale cronico-ricorrente o calprotectina elevata)

FLOW-CHART riassuntiva



TERAPIA HIDS

La terapia della HIDS si basa su controllo dell'infiammazione sistemica e nel miglioramento della qualità di vita. Infatti, tra le febbri periodiche ereditarie la sindrome da Iper-IgD non complica tipicamente con amolidosi, anche nelle forme molto ricorrenti, ma certamente influisce in maniera evidente sulla qualità di vita. La normalizzazione precoce e sostenibile di tutti i segni e sintomi clinici dell'infiammazione e dei marcatori dell'infiammazione è l'obiettivo primario del trattamento.

Schema di Trattamento in assenza di malattia ad andamento cronico:

- Trattamento "on demand" con: Ibuprofene e/o Prednisone
- **Ibuprofene**: 20-30 mg/kg/die da suddividere in 3 dosi giornaliere per bocca
- **Prednisone:** 1-2 mg/Kg/die in 1-2 dosi giornaliere per bocca con tapering in relazione alla risposta clinica

La terapia verrà inserita nel PTP della malattia rara

- Schema di Trattamento in caso di attacchi ravvicinati, malattia con andamento cronico-ricorrente, mancata risposta alla terapia con FANS e/o steroide, corticodipendenza:
- **Canakinumab:** approvato dai 2 anni di vita sottocute ogni 4 settimane
  150 mg per pazienti con peso corporeo > 40 kg oppure
  2 mg/kg per pazienti con peso corporeo ≥ 7,5 kg e ≤ 40 kg
  Se dopo 7 giorni dall'inizio del trattamento non si raggiunge una risposta clinica soddisfacente, si può prendere in considerazione una seconda dose di Canakinumabda 150 mg o 2 mg/kg. Se in seguito si raggiunge una risposta completa al trattamento, si deve mantenere il regime di dosaggio intensificato di 300 mg (o 4 mg/kg per i pazienti con peso ≤ 40 kg) ogni 4 settimane

Il Canakinumab è autorizzato e rimborsato e verrà dispensato dalla farmacia territoriale di residenza del paziente.
La terapia verrà inserita nel PTP della malattia rara e verrà effettuata la prescrizione su edotto.

Altrifarmaci:

- **Inibitori di pompa protonica** (necessari durante terapia prolungata con ibuprofene o prednisone) alla dose di 1 mg/kg/die (max 40 mg)
- **Vitamina D** (necessari durante terapia prolungata con prednisone) alla dose di 1000 UI/die

FOLLOW UP

Ogni 3 mesi:

- Visita Reumatologica pediatrica di controllo
- Esami di laboratorio: Emocromo, VES, PCR, ALT, AST, creatinina, urea, glicemia, sieroamiloide A, ferritina, urine.
- Visita Neurologica (CINCA)

Ogni 6 mesi:

- RM encefalo (CINCA), Ecoaddome (HIDS)
- visita oculistica (CAPS); visita ORL e audiogramma (MWS, CINCA)

Altri esami opzionali se necessari in qualsiasi momento del follow-up:

- Esami di laboratorio: Rapporto proteinuria/creatinuria (a fresco) oppure Proteinuira sulle urine delle 24 ore (nelle CAPS).
- Esami Strumentali: Rachicentesi (CAPS), Rx Torace, ECG, Ecocardiogramma

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

In caso di urgenze correlate alla patologia di base in fase acuta (dolore addominale acuto che simula una peritonite nella HIDS, convulsioni correlate a meningite asettica della CINCA).
Il paziente:

- Contatterà il Pediatra di Libera Scelta / Medico di Medicina generale
- Contatterà il centro di riferimento che ha in carico il paziente

- Si recherà presso il Pronto soccorso del PO del centro che ha in carico il paziente e in caso di difficoltà di spostamento, si recherà al pronto soccorso del PO di residenza che contatterà il centro di riferimento.

BIBLIOGRAFIA

1) CetinGedik K, Arici ZS, KulCinar O, Garcia-Bournissen F, Romano M, Demirkaya E.Practical Approach to Diagnosis and Management of IL-1-Mediated Autoinflammatory Diseases (CAPS, TRAPS, MKD, and DIRA). Paediatr Drugs. 2024 Mar;26(2):113-126. doi: 10.1007/s40272-023-00615-5. Epub 2024 Feb 20.
2) Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinfammaticus: the molecular pathophysiology of autoinfammatory disease (*). Annu Rev Immunol. 2009;27:621–68.
3) Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, et al. Evidence-based provisional clinical classifcation criteria for autoinfammatory periodic fevers. Ann Rheum Dis. 2015;74(5):799–805.
4) Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinfammatory diseases: concept and clinical manifestations. ClinImmunol. 2013;147(3):155–74. 45.
5) Sangiorgi E, Rigante D. The clinical chameleon of autoinfammatory diseases in children. Cells. 2022;11(14):2231. https:// doi.org/10.3390/cells11142231.
6) Romano M, Arici ZS, Piskin D, Alehashemi S, Aletaha D, Barron K, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinfammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase defciency, and defciency of the interleukin-1 receptor antagonist. Arthritis Rheumatol. 2022;
7) Harapas CR, Steiner A, Davidson S, Masters SL. An update on autoinfammatory diseases: infammasomopathies. CurrRheumatol Rep. 2018;20(7):40.
8) Hofman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinfammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nat Genet. 2001;29(3):301–5.
9) Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 infammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. Int J Mol Sci. 2019;20(13):3328. https://doi.org/10.3390/ijms20133328.
10) Johnstone RF, Dolen WK, Hofman HM. A large kindred with familial cold autoinfammatory syndrome. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;90(2):233–7.
11) Hofman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinfammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(4):615–20. 26.
12) Yildiz M, Haslak F, Adrovic A, Barut K, Kasapcopur O. Autoinflammatory diseases in childhood. Balkan Med J. 2020;37(5):236–46. 27. Nakagawa K, Gonzalez-Roca E, Souto A, Kawai T, Umebayashi H, Campistol JM, et al. Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes. Ann Rheum Dis. 2015;74(3):603–10. 28.

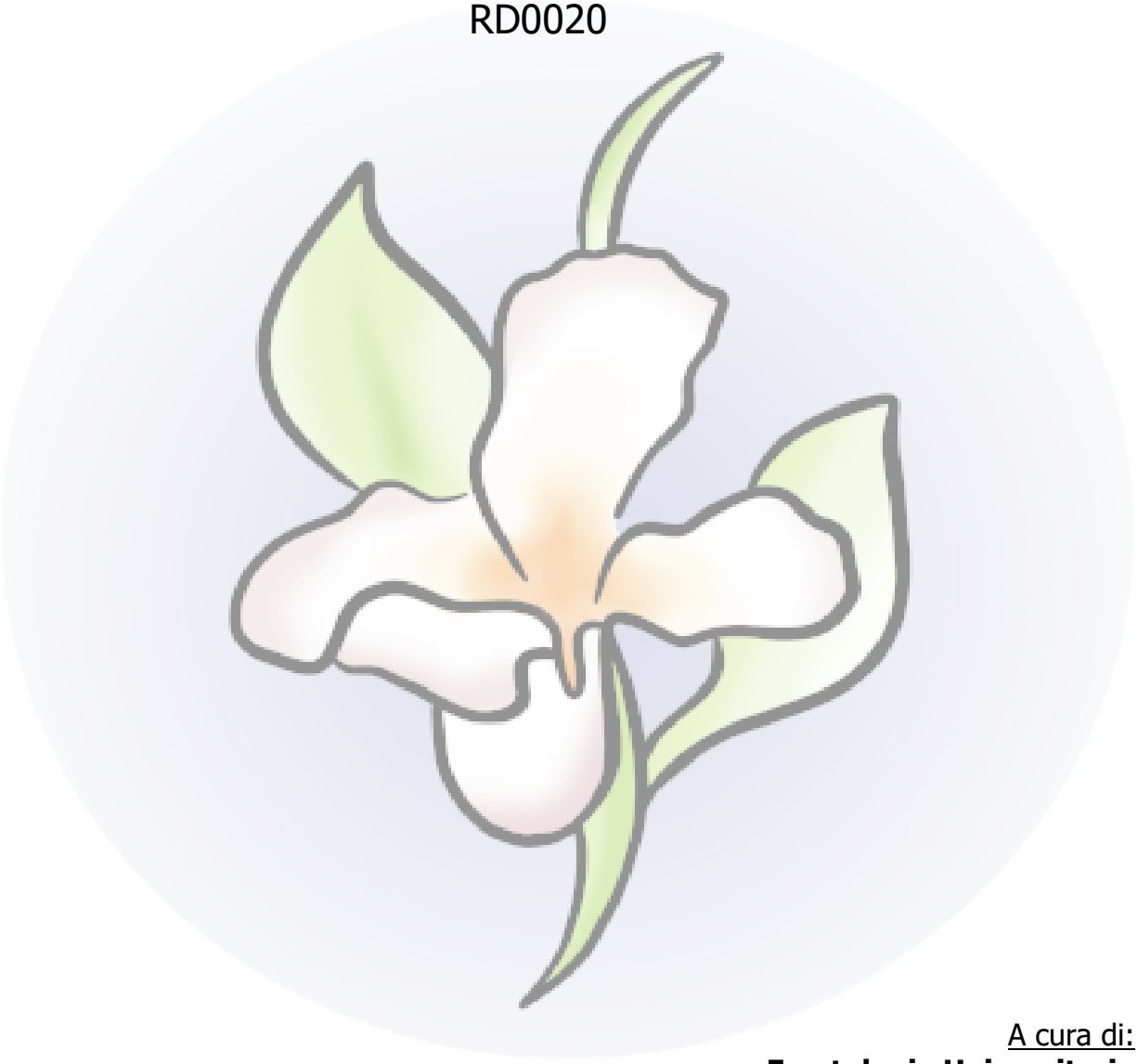
13) Kümmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Reess F, Kötter I, Lohse P, Girschick H, et al. Risk factors for severe Muckle-Wells syndrome. Arthritis Rheum. 2010;62(12):3783–91. 29.
14) Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. Arthritis Rheum. 2004;50(2):607–12. 30. Aksentijevich I, Putnam CD, Remmers EF, Mueller JL, Le J, Kolodner RD, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. Arthritis Rheum. 2007;56(4):1273–85.
15) Caroli F, Pontillo A, D'Osualdo A, Travan L, Ceccherini I, Crovella S, et al. Clinical and genetic characterization of Italian patients affected by CINCA syndrome. Rheumatology (Oxford). 2007;46(3):473–8.
16) 14) Welzel T, Kuemmerle-Deschner JB. Diagnosis and management of the cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): what do we know today? J Clin Med. 2021;10(1):128. https:// doi.org/10.3390/jcm10010128.
17) Goldbach-Mansky R. Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/ CINCA. CurrRheumatol Rep. 2011;13(2):123–31.
18) Haas N, Küster W, Zuberbier T, Henz BM. Muckle-Wells syndrome: clinical and histological skin findings compatible with cold air urticaria in a large kindred. Br J Dermatol. 2004;151(1):99–104.
19) Cekic S, Yalcinbayir O, Kilic SS. Ocular Involvement in Muckle-Wells Syndrome. Ocul Immunol Inflamm. 2020;28(1):70–8. 38. Alejandre N, Ruiz-Palacios A, Garcia-Aparicio AM, BlancoKelly F, Bermudez S, Fernandez-Sanz G, et al. Description of a new family with cryopyrin-associated periodic syndrome: risk of visual loss in patients bearing the R260W mutation. Rheumatology (Oxford). 2014;53(6):1095–9. 39.
20) Dollfus H, Hafner R, Hofmann HM, Russo RA, Denda L, Gonzales LD, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease syndrome: ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood. Arch Ophthalmol. 2000;118(10):1386–92.
21) Nakanishi H, Yamada S, Kita J, Shinmura D, Hosokawa K, Sahara S, Misawa K. Auditory and vestibular characteristics of NLRP3 infammasome related autoinfammatory disorders: monogenic hearing loss can be improved by anti-interleukin-1 therapy. Front Neurol. 2022;13:865763. https://doi.org/10.3389/ fneur.2022.865763.
22) Iida Y, Wakiguchi H, Okazaki F, Nakamura T, Yasudo H, Kubo M, et al. Early canakinumab therapy for the sensorineural deafness in a family with Muckle-Wells syndrome due to a novel mutation of NLRP3 gene. Clin Rheumatol. 2019;38(3):943–8.
23) Klein AK, Hornef G. Improvement of sensoneurinal hearing loss in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra. KlinPadiatr. 2010;222(4):266–8
24) Broderick L, Hofman HM. IL-1 and autoinfammatory disease: biology, pathogenesis and therapeutic targeting. Nat Rev Rheumatol. 2022;18(8):448–63.
25) Frenkel J, Houten SM, Waterham HR, Wanders RJ, Rijkers GT, Duran M, et al. Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinaemia D. Rheumatology (Oxford). 2001;40(5):579–84. 18.
26) Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. Nat Genet. 1999;22(2):175–7.

27) Politiek FA, Waterham HR. Compromised protein prenylation as pathogenic mechanism in mevalonate kinase defciency. Front Immunol. 2021;12: 724991.
28) Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin infammasome activation and RhoA signaling in the autoinfammatory diseases FMF and HIDS. Nat Immunol. 2016;17(8):914–21.
29) Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase defciency: a series of 114 cases from the Eurofever Registry. Arthritis Rheumatol. 2016;68(11):2795–805.
30) Lainka E, Neudorf U, Lohse P, Timmann C, Bielak M, Stojanov S, et al. Incidence and clinical features of hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS) and spectrum of mevalonate kinase (MVK) mutations in German children. Rheumatol Int. 2012;32(10):3253–60. 52.
31) Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, Acquaviva C, Hachulla E, Grateau G, et al. Mevalonate kinase defciency: a survey of 50 patients. Pediatrics. 2011;128(1):e152–9.
32) van der Hilst JCH, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JPH, van der Meer JWM, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. Medicine (Baltimore). 2008;87(6):301–10.
33) GattornoM, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classifcation criteria for autoinfammatory recurrent fevers. Ann RheumDis. 2019;78(8):1025–32.74(7):1102–21.
34) De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hofman HM, et al. Canakinumab for the treatment of autoinfammatory recurrent fever syndromes. N Engl J Med. 2018;378(20):1908–19.
35) Ilaris, INN-canakinumab (europa.eu). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137164/anx_137164_it.pdf
36) Kineret, INN-anakinra (europa.eu). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230324158480/anx_158480_it.pdf

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA

RD0020



A cura di:

Ematologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

Segni clinici e classificazione: L'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) è una malattia rara del sangue caratterizzata dalla distruzione dei globuli rossi (emolisi prevalentemente intravascolare), che porta a episodi di emoglobinuria, anemia e trombosi. È causata da una mutazione acquisita, non ereditaria, nel gene PIG-A che determina una carenza di proteine di membrana, rendendo i globuli rossi suscettibili alla lisi mediata dal complemento. L'incidenza dell'EPN è stimata tra 1 e 1.5 casi per milione di persone all'anno. In Italia, si stimano circa 60-90 nuovi casi all'anno. La malattia può manifestarsi a qualsiasi età, con una leggera prevalenza nel sesso maschile. I segni clinici includono:

- Emoglobinuria (urine scure, tipicamente al mattino)
- Fatica e debolezza dovuti all'anemia
- Dolori addominali e disfagia
- Complicanze trombotiche (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Disfunzione renale

La classificazione dell'EPN si basa sul quadro clinico e sulla gravità della malattia:
EPN classica: Sintomi emolitici predominanti
EPN associata a sindrome mielodisplastica (SMD) o anemia aplastica: Quadro clinico sovrapposto a un disordine mieloide
EPN subclinica: Riscontro casuale di cloni EPN senza manifestazioni cliniche evidenti

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto) U. O. Capofila (pediatrico)
Ematologia con trapianto

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" – Foggia
Ematologia Ospedaliera

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo

Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
Ematologia

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata – S.G. Moscati" – Taranto
Ematologia

Presidio Ospedaliero "Vito Fazzi" - Lecce
Ematologia

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging):

- Emocromo completo con conta reticolocitaria
- Esame morfologico del sangue periferico (striscio)
- Dosaggio del lattato deidrogenasi (LDH), bilirubina totale e frazionata
- Esame delle urine per emoglobinuria

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging):

- Citometria a flusso per la rilevazione di cloni EPN nei granulociti neutrofili e monociti
- Biospia osteomidollare (BOM) ed agoaspirato midollare nei casi di associazione a MDS/Aplasia

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari:
Nessuna (l'analisi mutazionale del gene PIGA non è estesa ai familiari data la natura acquisita della malattia)
Consulenze specialistiche:
Ematologia ed emostasiologica
Nefrologia
Gastroenterologia
Chirurgia vascolare in caso di complicanze trombotiche

FLOW-CHART RIASSUNTIVA

1. **Sospetto clinico:** Sintomi di emolisi, emoglobinuria, trombosi, soprattutto in sede atipica
2. **Screening di primo livello:** Emocromo, LDH, bilirubina, test di Coombs, esame delle urine
3. **Screening di secondo livello:** Citometria a flusso per cloni EPN, BOM
4. **Diagnosi definitiva:** Conferma con citometria a flusso
5. **Consulenze specialistiche:** Multidisciplinari
6. **Terapia:** Inibitori del complemento e terapia di supporto
7. **Follow-up:** Monitoraggio regolare e gestione delle complicanze

TERAPIA

Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento e somministrazione, timing:

- **Eculizumab (Soliris):** Inibitore del fattore del complemento C5, somministrato per via endovenosa ogni due settimane. Disponibile attraverso il Servizio Sanitario Nazionale.

- **Ravulizumab (Ultomiris):** Inibitore del fattore del complemento C5 a lunga durata d'azione, somministrato per via endovenosa ogni 8 settimane. Disponibile attraverso il Servizio Sanitario Nazionale.
- **Pegcetacoplan (Aspaveli):** Inibitore del fattore del complemento C3, somministrato per via sottocutanea 2 giorni a settimana. Disponibile attraverso il Servizio Sanitario Nazionale.
- **Trapianto allogenico di midollo osseo o cellule staminali periferiche:** in casi selezionati nelle forme associate ad aplasia midollare.

Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura):

- **Anticoagulanti:** Warfarin o eparina a basso peso molecolare per prevenire trombosi.
- **Trasfusioni di globuli rossi:** Per il trattamento dell'anemia severa.
- **Supplementi di ferro e folati:** Per sostenere la produzione di globuli rossi.

Presidi necessari:

- Pompa e dispositivi per infusione sottocutanea domiciliare
- Dispositivi per infusione endovenosa in regime ambulatoriale/day service (DS)

FOLLOW UP

Accertamenti (laboratorio e imaging) - tipologia e cadenza:

- Emocromo completo: ogni 0,5 -3 mesi
- LDH, bilirubina: ogni 1-3 mesi
- Funzionalità epato-renale ogni 1-3 mesi
- Citometria a flusso: ogni 6-12 mesi per monitorare i cloni EPN
- Ecografia addominale e cardiaca: annuale

Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza:

- Visita ematologica: ogni 0,5-6 mesi
- Visita nefrologica: ogni 6-12 mesi o secondo necessità
- Visita gastroenterologica: ogni 6-12 mesi o secondo necessità
- Visita chirurgica vascolare: ogni 6-12 mesi in caso di complicanze trombotiche
- Visita cardiologica: annuale, per la sorveglianza sull'ipertensione polmonare

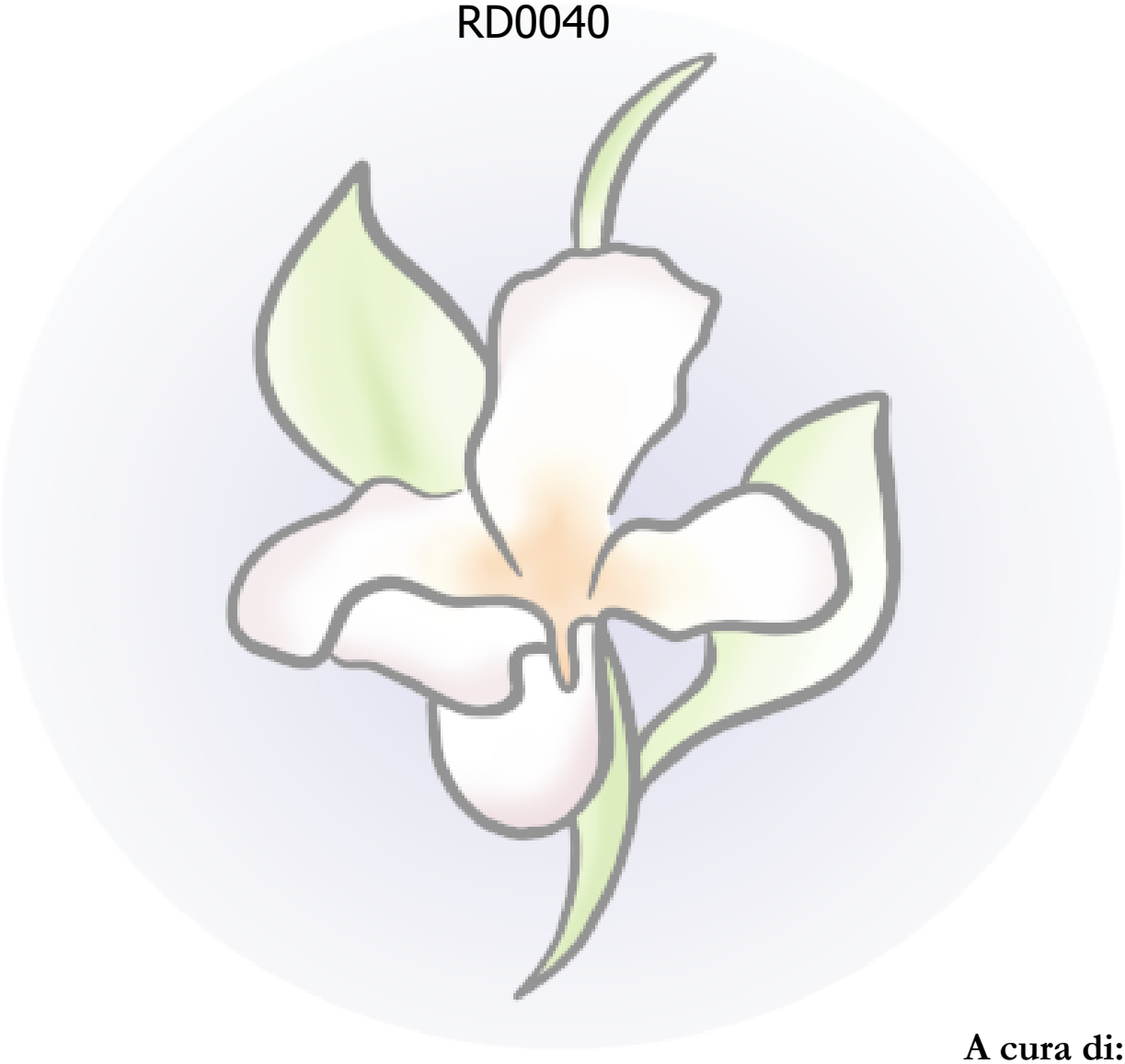
Gestione Urgenze Emergenze:

- Trasfusioni urgenti di globuli rossi in caso di anemia severa
- Anticoagulazione immediata in caso di trombosi acuta
- Trattamento di supporto in unità di terapia intensiva in caso di complicanze gravi

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

NEUTROPENIA CICLICA

RD0040



A cura di:

U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti"
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Classificazione: Neutropenia costituzionale caratterizzata da fluttuazione regolare (ciclo da 21 a 28 giorni) dei neutrofili associata a fluttuazioni meno importanti, ma tuttavia presenti, di monociti, piastrine, reticolociti e linfociti.E' una malattia rara, a trasmissione autosomica dominante, legata a mutazioni del gene ELANE con prevalenza stimata a 2 casi su 1.000.000. Esiste una sostanziale sovrapposizione tra le mutazioni di ELANE che causano NCG e quelle che causano NCicl, così che la identificazione del genotipo non è sufficiente a stabilire. I pazienti, al nadir della conta dei neutrofili, presentano marcata suscettibilità alle infezioni, alle afte della mucosa orale e ai dolori addominali e rischio di sepsi da C. Difficile.

Segni clinici: infezioni batteriche ricorrenti (cute, vie respiratorie, vie urinarie…)

- Team età pediatrica: ematologo pediatra, infettivologo
- Team età adulta: ematologo, infettivologo

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)	**U. O. Capofila (pediatrico)**
	Pediatria Ospedaliera
UU.OO afferenti	**UU.OO afferenti**
	Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"
	Oncologia e Oncoematologia **Pediatrica**

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo	Oncoematologia Pediatrica
Ospedale "Mons. Dimiccoli" – Barletta	UOC Pediatria e Neonatologia
Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase	Ematologia

DIAGNOSI

- Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging): la diagnosi clinica, che si basa ancora sulla documentazione del cycling dei neutrofili con la esecuzione di emocromi seriati (consigliati ancora 3 emocromi / settimana x 6 settimane).
- Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari: ricerca delle mutazioni causative
- Consulenze specialistiche: genetista clinico

TERAPIA

I pazienti con neutropenia ciclica rispondono bene al trattamento continuativo con G-CSF, che non annulla il cycling dei neutrofili, ma aumenta il numero assoluto dei neutrofili, accorcia la periodicità del ciclo anche fino a 14 gg e riduce il rischio infettivo.

Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura): profilassi antibiotica, altri agenti antinfettivi

FOLLOW UP

- Accertamenti (laboratorio e imaging): Visita ematologica pediatrica semestrale
- Consulenze specialistiche: a seconda dell'organo interessato consulenze ad hoc

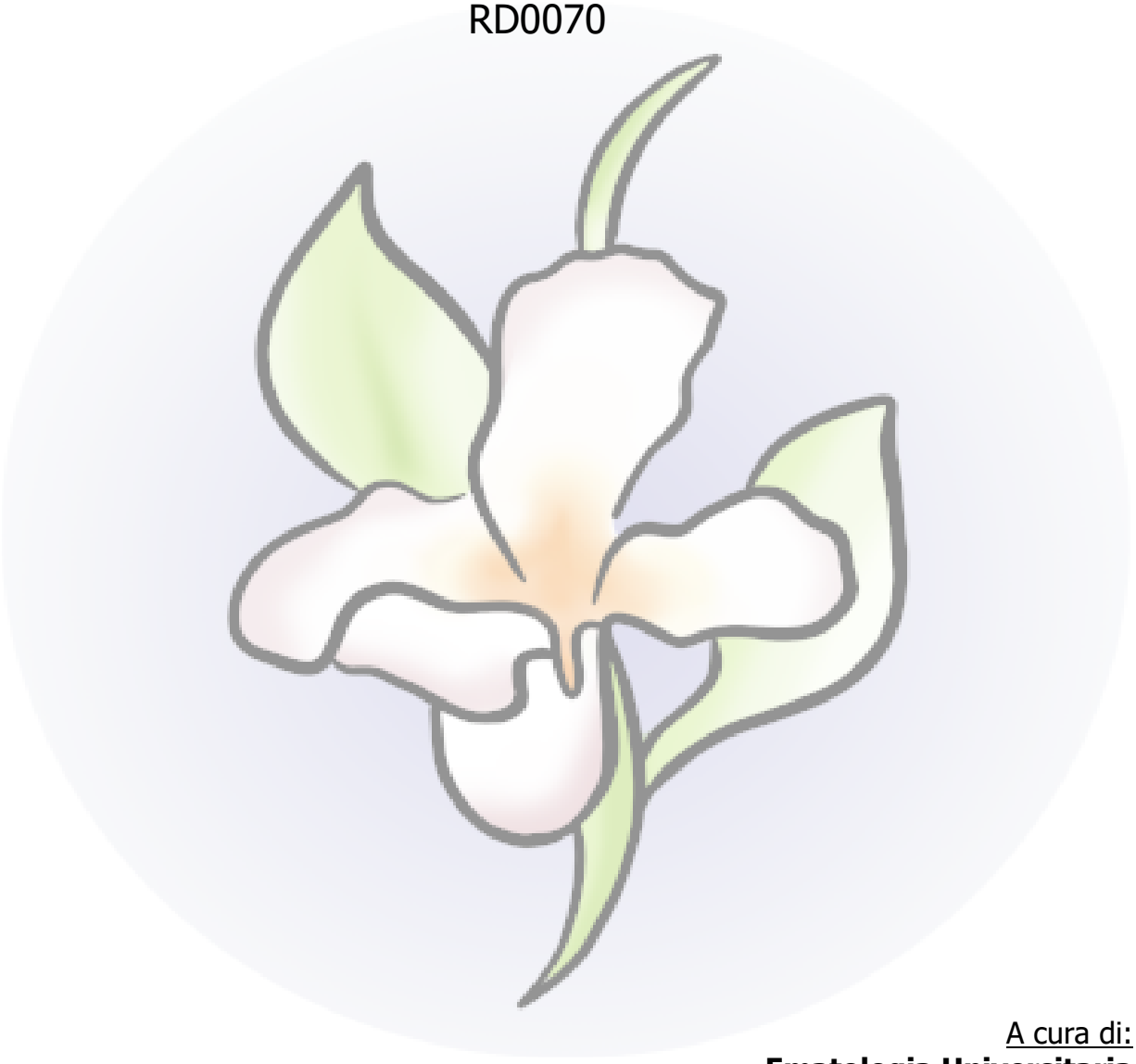
GESTIONE URGENZE EMERGENZE:

Gestione delle infezioni gravi

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

ANEMIA APLASTICA

RD0070



A cura di:
Ematologia Universitaria
AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

Segni clinici e classificazione: L'anemia aplastica è una malattia rara e grave caratterizzata dalla riduzione o assenza di cellule staminali ematopoietiche nel midollo osseo, causando pancitopenia (diminuzione di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine). L'incidenza dell'anemia aplastica è stimata tra 2 e 6 casi per milione di persone all'anno. In Italia, si stimano circa 120-360 nuovi casi all'anno. La malattia può manifestarsi a qualsiasi età, con picchi di incidenza tra i 15-25 anni e oltre i 60 anni. I segni clinici includono:

- Fatica e debolezza dovuti all'anemia
- Infezioni ricorrenti e prolungate per la leucopenia
- Sanguinamento e facilità di formazione di lividi a causa della trombocitopenia

La classificazione dell'anemia aplastica si basa sulla gravità della pancitopenia:

1. **Anemia aplastica molto severa (VSAA):** Conteggio dei neutrofili <200/µL.
2. **Anemia aplastica severa (SAA):** Conteggio dei neutrofili <500/µL, piastrine <20,000/µL, reticolociti <20,000/µL.
3. **Anemia aplastica moderata (MAA):** Parametri ematologici intermedi, meno gravi rispetto alla SAA.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024
OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Ematologia con trapianto

U. O. Capofila (pediatrico)
Oncologia Oncoematologia Pediatrica Ospedaliera

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo (REP)

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" – Taranto
Ematologia (REP)

Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
Ematologia

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging):

- Emocromo completo con conta reticolocitaria
- Esame del sangue periferico per valutazione morfologica delle cellule
- Dosaggio della ferritina, vitamina B12 e folati

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging):

- Biopsia osteomidollare per valutazione della cellularità e della morfologia del midollo osseo
- Aspirato midollare per citogenetica e analisi molecolare
- Analisi immunofenotipica del clone EPN (emoglobinuria parossistica notturna)
- Virologia per virus erpetici e parvovirus per esclusione di forme secondarie
- Studio dell'autoimmunità
- Imaging per la valutazione della loggia timica e degli organi emopoietici

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari:

- Analisi genetiche per identificare forme ereditarie di anemia aplastica, come la sindrome di Fanconi

Consulenze specialistiche:

- Ematologia
- Immunologia
- Genetica medica
- Work up infettivologico

FLOW-CHART RIASSUNTIVA

1. **Sospetto clinico:** Sintomi di anemia, infezioni ricorrenti, sanguinamento
2. **Screening di primo livello:** Emocromo, reticolociti, esame del sangue periferico, dosaggi vitaminici
3. **Screening di secondo livello:** Biopsia osteomidollare, citogenetica, analisi molecolare
4. **Diagnosi definitiva:** Conferma istologica e molecolare
5. **Consulenze specialistiche:** Multidisciplinari
6. **Terapia:** Farmaci immunosoppressivi o trapianto di midollo osseo
7. **Follow-up:** Monitoraggio regolare e gestione delle complicanze

TERAPIA

Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento e somministrazione, timing:

Immunosoppressori: Ciclosporina e globulina anti-timocita (ATG). Questi farmaci sono disponibili attraverso il Servizio Sanitario Nazionale e vengono somministrati in ospedale o in regime ambulatoriale, in rapporto alla gravità della patologia.

Trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche da donatore (HSCT): Considerato il trattamento di scelta per pazienti giovani con donatore compatibile. Il trapianto viene eseguito in centri specializzati.
Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura): Eltrombopag: Stimolante della produzione di piastrine, usato in combinazione con immunosoppressori.
Terapia anti-infettiva (antibiotici, antifungini, antivirali): Profilassi e trattamento delle infezioni dovute a neutropenia.
Trasfusioni di sangue e piastrine: Supporto ematologico in caso di grave anemia o trombocitopenia.
Presidi necessari: Filtri per aria HEPA in caso di grave neutropenia

FOLLOW UP

Accertamenti (laboratorio e imaging) - tipologia e cadenza:
- Emocromo completo: da giornaliero a settimanale inizialmente, poi mensile in fase stabile
- Funzionalità epatica e renale: mensile
- Biopsia midollare: periodica secondo indicazione clinica

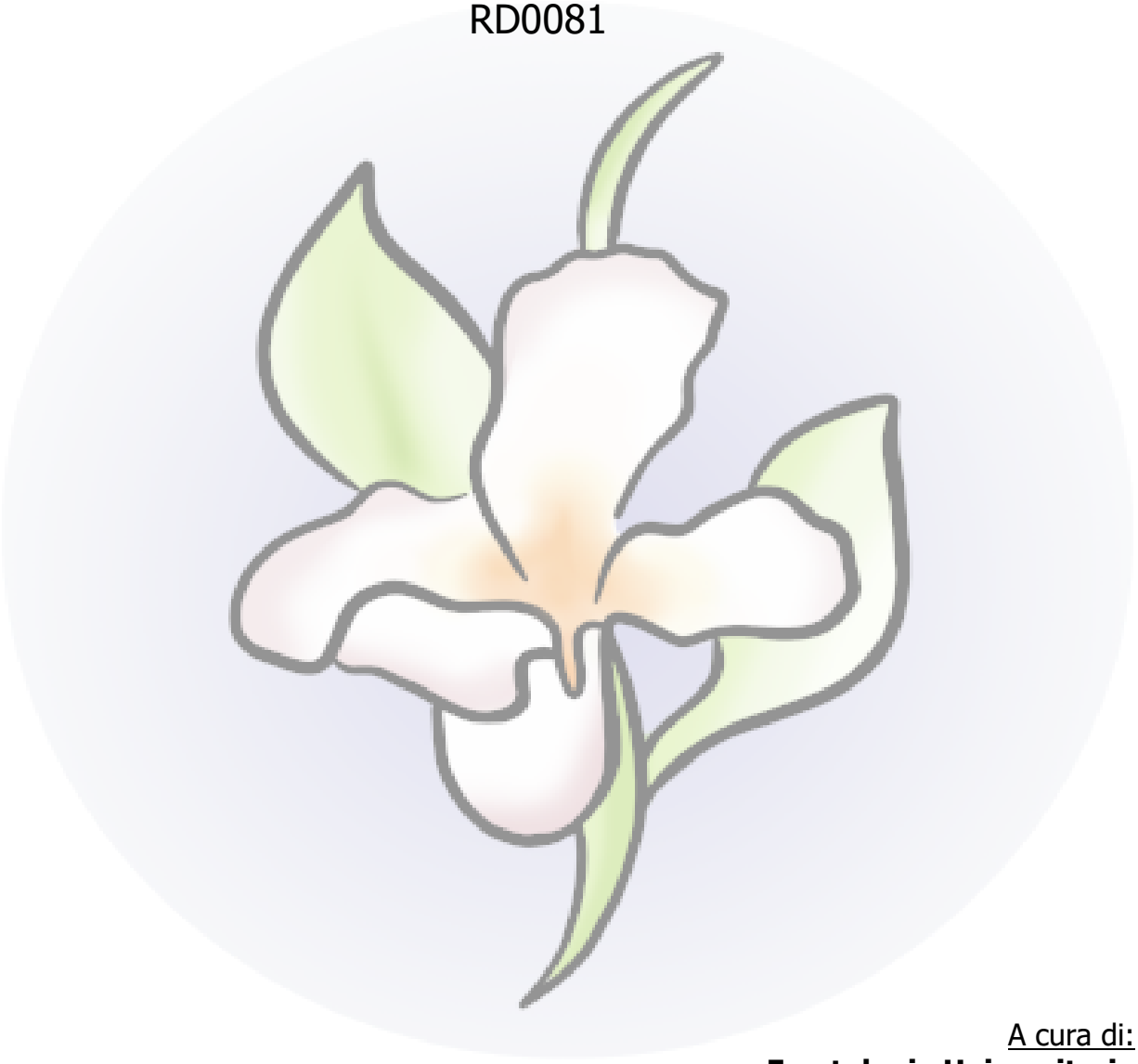
Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza:
- Visita ematologica: ogni settimana inizialmente, poi ogni 1-3 mesi
- Visita immunologica: ogni 6-12 mesi
- Visita genetica: una tantum, se indicata

Gestione Urgenze Emergenze:
- Trasfusioni urgenti in caso di anemia severa o sanguinamento
- Antibiotici endovenosi in caso di febbre o segni di infezione
- Ammissione in unità di terapia intensiva in caso di sepsi o complicanze gravi

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

MASTOCITOSI SISTEMICA

RD0081



A cura di:

Ematologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

Segni clinici e classificazione: La mastocitosi sistemica è una malattia rara caratterizzata dall'accumulo anomalo di mastociti in vari tessuti, in particolare nella pelle, nel midollo osseo, nel fegato, nella milza e nei linfonodi. L'incidenza stimata è di circa 1 caso ogni 10.000 persone. In Italia, si stima che vi siano circa 6.000-8.000 pazienti affetti da mastocitosi. La maggior parte dei casi è rappresentata dalla mastocitosi sistemica indolente (ISM), che tende a colpire adulti tra i 20 e i 60 anni. La mastocitosi cutanea è più comune nei bambini. I segni clinici variano a seconda dell'organo coinvolto e possono includere:

- Lesioni cutanee (macchie brune, prurito)
- Sintomi gastrointestinali (dolori addominali, diarrea, ulcere)
- Sintomi sistemici (anafilassi, malessere, febbre, perdita di peso)
- Osteoporosi e fratture patologiche

La classificazione della mastocitosi sistemica comprende diverse forme:

1. Mastocitosi cutanea
2. Mastocitosi sistemica indolente (ISM)
3. Mastocitosi sistemica associata a neoplasia ematologica (SM-AHN)
4. Mastocitosi sistemica aggressiva (ASM)
5. Leucemia mastocitica (MCL)

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA

A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Ematologia con trapianto

U. O. Capofila (pediatrico)
Pediatria Ospedaliera

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo (REP)

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia
Ematologia Ospedaliera (REP)

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce
Ematologia

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata – S.G. Moscati" - Taranto
Ematologia (REP)

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Ematologia (REP)

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging):

- Emocromo con formula leucocitaria
- Dosaggio della triptasi sierica
- Ecografia addominale

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging):

- Biopsia osteomidollare con valutazione istologica e immunoistochimica dei mastociti
- Analisi della mutazione D816V del gene KIT nel DNA del midollo osseo
- TAC o RMN in caso di coinvolgimento viscerale

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari:

Nessuna

Consulenze specialistiche:

- Dermatologia
- Gastroenterologia
- Ematologia
- Immunologia/allergologia
- Reumatologia

FLOW-CHART RIASSUNTIVA

1. **Sospetto clinico**: Sintomi cutanei, gastrointestinali, sistemici
2. **Screening di primo livello**: Emocromo, triptasi sierica, ecografia addominale
3. **Screening di secondo livello**: Biopsia osteomidollare, analisi KIT D816V, imaging avanzato
4. **Diagnosi definitiva**: Conferma istologica e molecolare
5. **Consulenze specialistiche**: Multidisciplinari
6. **Terapia**: Farmaci specifici e supportivi
7. **Follow-up**: Monitoraggio regolare e gestione delle emergenze

TERAPIA

Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento e somministrazione, timing:

- Inibitori delle tirosina chinasi: Midostaurina e Avapritinib, disponibili attraverso il Servizio Sanitario Nazionale. Somministrazione orale, dosaggio individualizzato.
- Cladribina: Chemioterapico utilizzato in casi avanzati, somministrazione endovenosa.
- Trapianto allogenico di midollo osseo o cellule staminali periferiche: in casi selezionati.

Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura):

- Antistaminici H1 e H2 per il controllo dei sintomi cutanei e gastrointestinali
- Inibitori di pompa protonica
- Bifostonati per la terapia dell'osteoporosi
- Sodio Cromoglicato, stabilizzatore delle membrane mastocitarie
- Adrenalina in penna preriempita, per l'autosomministrazione intramuscolo in caso di anafilassi
- Corticosteroidi in caso di reazioni anafilattiche o crisi sistemiche.
- Interferone alfa in forme aggressive non responsive ad altre terapie.

Presidi necessari:

- Autoiniettori di adrenalina
- Integratori di calcio e vitamina D in caso di osteoporosi.

FOLLOW UP

Accertamenti (laboratorio e imaging) - tipologia e cadenza:

- Triptasi sierica: ogni 3-6 mesi
- Emocromo completo: ogni 3-6 mesi
- Ecografia addominale: annuale
- Biopsia midollare: secondo indicazione clinica
- Valutazioni radiologich (Rx, TAC): secondo indicazione clinica

Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza:

- Visita dermatologica: ogni 6-12 mesi
- Visita gastroenterologica: ogni 6-12 mesi o in base ai sintomi
- Visita ematologica: ogni 3-6 mesi
- Allergologica: in caso di ipersensibilità al veleno di imenotteri e in caso di valutazione anestesiologica preoperatoria

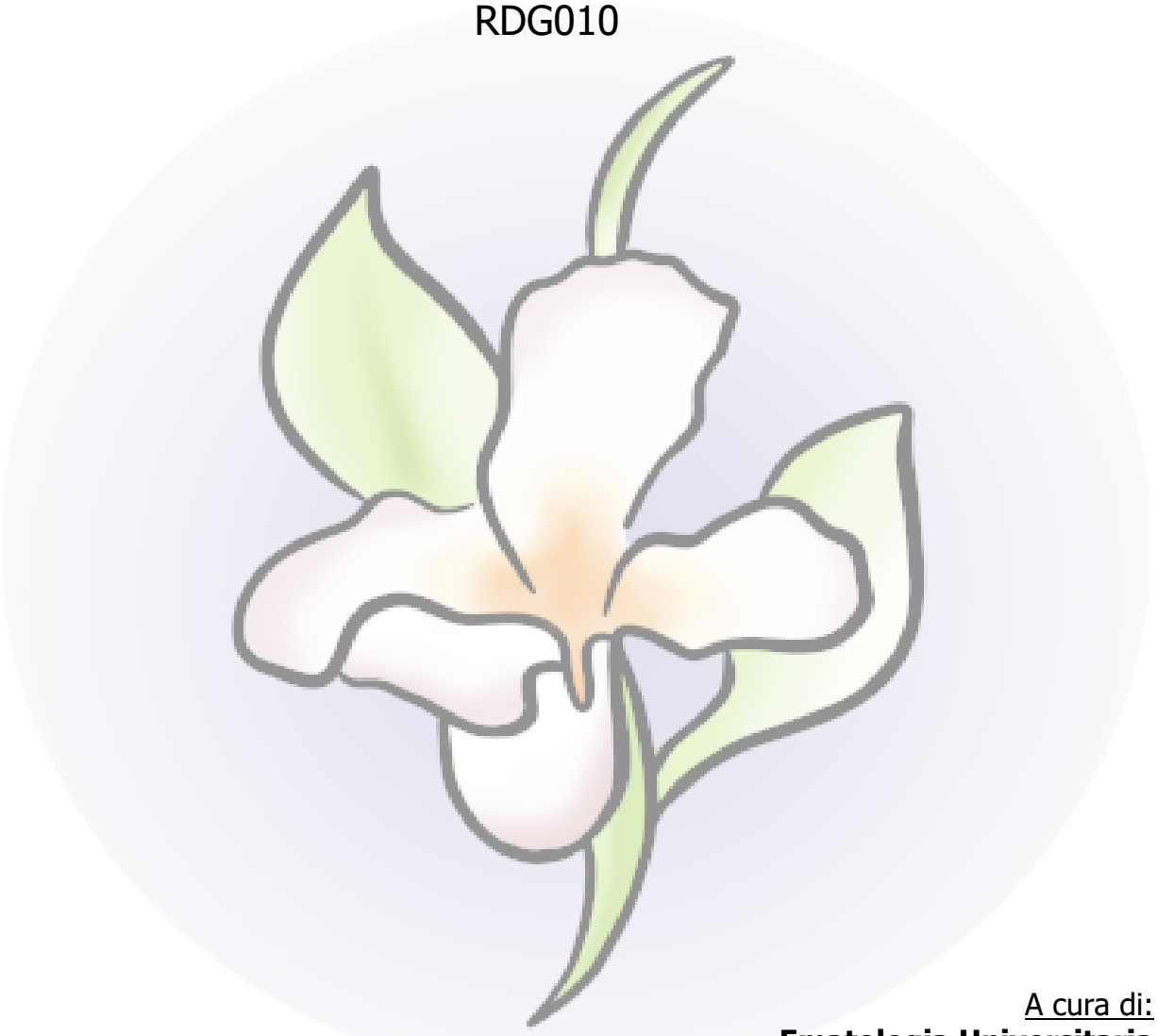
GESTIONE URGENZE EMERGENZE:

- Pronto intervento con adrenalina in caso di anafilassi
- Terapia di supporto con fluidi endovenosi e corticosteroidi in caso di crisi sistemiche
- Accesso rapido a unità di terapia intensiva in caso di reazioni severe

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

DREPANOCITOSI

RDG010



A cura di:

Ematologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Integrazioni pediatriche a cura di

Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

La drepanocitosi, o anemia falciforme, è una malattia ereditaria del sangue caratterizzata da una mutazione nel gene HBB che codifica per la beta-globina, una componente dell'emoglobina. Questa mutazione provoca la produzione di un'emoglobina anomala chiamata emoglobina S (HbS).
È fondamentale inoltre un approccio di cura globale del paziente, definito "*comprehensive care*", che prevede una particolare attenzione alle necessità linguistiche, sociali e culturali dei bambini affetti dalla Drepanocitosi e delle loro famiglie.

Caratteristiche della Drepanocitosi
Anomalia dei Globuli Rossi:
I globuli rossi contengono HbS che, in condizioni di bassa ossigenazione, tende a polimerizzare, causando la deformazione delle cellule in una forma a falce.
Questi globuli rossi falciformi sono rigidi e fragili, portando a un aumento della distruzione cellulare (emolisi) e una riduzione della loro vita media (circa 10-20 giorni rispetto ai 120 giorni dei globuli rossi normali).
Sintomi:
Anemia cronica: Affaticamento, pallore, ittero.
Crisi vaso-occlusive: Dolore acuto causato dall'occlusione dei piccoli vasi sanguigni da parte dei globuli rossi falciformi, che può colpire ossa, articolazioni, addome e altri organi.
Infezioni frequenti: A causa della compromissione della funzione splenica (autosplenectomia).
Complicanze acute: Sindrome toracica acuta (dolore toracico, febbre, infiltrati polmonari), ictus, priapismo.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Ematologia con trapianto

U. O. Capofila (pediatrico)
Pediatria generale e Specialistica
"B. Trambusti"

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" – Foggia
Ematologia Ospedaliera
Genetica medica

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo (REP) Pediatria

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata -
UOC Pediatria e Oncoematologia Pediatrica

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce
Medicina interna
Ematologia (REP)
Oncoematologia Pediatrica
Pediatria

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Ematologia
Pediatria

Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
Ematologia
Pediatria - UTIN

DIAGNOSI

Esami del sangue: Emocromo completo, HPLC ed elettroforesi capillare dell'emoglobina, sideremia e ferritina, ricerca Hb patologiche, resistenze osmotiche.

Test genetici: Per identificare specifiche mutazioni genetiche con reverse dot blot, analisi di mutazione di DNA con enzimi di restrizione (polimorfismi), sequenziazione genica. NGIS in progress.

Ecocolordoppler Transcranico (TCD) per la valutazione del rischio di Ictus in soggetti pediatrici con diagnosi accertata di Drepanocitosi.

TERAPIA

Gestione del dolore: Analgesici, idratazione, ossigenoterapia.
Prevenzione delle infezioni: Vaccinazioni, profilassi antibiotica.
Terapia farmacologica: Idrossiurea per aumentare la produzione di emoglobina fetale (HbF), che riduce la formazione di HbS.
Trasfusioni di sangue: Per trattare le complicanze acute e prevenire ictus.
Scambio Eritrocitario nella Drepanocitosi: Lo scambio eritrocitario, noto anche come eritrocitoaferesi, è una procedura terapeutica utilizzata per gestire complicanze acute e prevenire eventi gravi nei pazienti con drepanocitosi. Questa tecnica prevede la rimozione dei globuli rossi malati (falciformi) e la loro sostituzione con globuli rossi normali da donatori.
Trapianto di midollo osseo: Potenzialmente curativo per alcuni pazienti.
Terapie sperimentali: Terapia genica in fase di sviluppo.

PREVENZIONE

Consulenza genetica: Per le coppie a rischio, soprattutto in aree dove la talassemia e drepanocitosi sono più comuni.
Diagnosi prenatale: Può essere effettuata tramite villocentesi.
La gestione della drepanocitosi richiede un approccio multidisciplinare per affrontare le varie complicazioni e migliorare la qualità della vita dei pazienti.

Schema di Complicanze della Drepanocitosi

Complicanze Acute

Complicanza	Descrizione	Gestione e Monitoraggio
Crisi Vaso-Occlusive	Episodi dolorosi dovuti all'occlusione dei piccoli vasi sanguigni da parte dei globuli rossi falciformi.	Gestione del dolore (analgesici), idratazione, ossigenoterapia.
Sindrome Toracica Acuta	Dolore toracico, febbre, infiltrati polmonari, ipossia.	Ossigenoterapia, antibiotici, trasfusioni, scambio eritrocitario.
Ictus	Interruzione del flusso sanguigno al cervello, causando danno cerebrale.	Scambio eritrocitario, monitoraggio neurologico, riabilitazione.
Priapismo	Erezione dolorosa e prolungata del pene.	Idratazione, analgesici, drenaggio, scambio eritrocitario.
Sepsi	Infezione sistemica grave a causa della compromissione della funzione splenica.	Antibiotici, monitoraggio intensivo, vaccinazioni preventive.

Complicanze Croniche

Complicanza	Descrizione	Gestione e Monitoraggio
Anemia Emolitica	Distruzione rapida dei globuli rossi, portando a livelli bassi di emoglobina.	Trasfusioni di sangue, supplementi di folati.
Splenomegalia	Ingrossamento della milza, che può portare a sequestro splenico.	Monitoraggio ecografico, splenectomia in casi severi.
Ipertensione Polmonare	Aumento della pressione nei vasi sanguigni dei polmoni.	Ossigenoterapia, farmaci specifici per l'ipertensione polmonare.
Complicanze Renali	Danno ai reni, leading to proteinuria, insufficienza renale.	Monitoraggio della funzione renale, trattamento delle infezioni urinarie.
Ulcerazioni Cutanee	Ulcere croniche, soprattutto alle gambe, a causa della scarsa circolazione.	Medicazioni, antibiotici, terapia compressiva.

Complicanza	Descrizione	Gestione e Monitoraggio
Retinopatia	Danno ai vasi sanguigni della retina, che può portare a perdita della vista.	Esami oculistici regolari, trattamento laser.
Osteoporosi e Necrosi Avascolare	Perdita di densità ossea e morte del tessuto osseo, soprattutto nelle anche e nelle spalle.	Densitometria ossea, fisioterapia, chirurgia ortopedica.

EVENTI ACUTI URGENTI E TRIAGE DI PRONTO SOCCORSO

Gli eventi acuti che possono portare il paziente all'accesso in Pronto Soccorso possono essere sostenute da una di queste condizioni in modo isolato o in associazione: febbre, crisi vaso-occlusive (VOC) interessanti organi target come osso, distretto addominale (milza, rene, fegato), polmone o cervello; Acute Chest Syndrome (ACS); Crisi emolitiche; Crisi aplastiche; Sequestro splenico o epatico (più raramente); ictus.

INVITO A RECARSI SUBITO AL PRONTO SOCCORSO SE

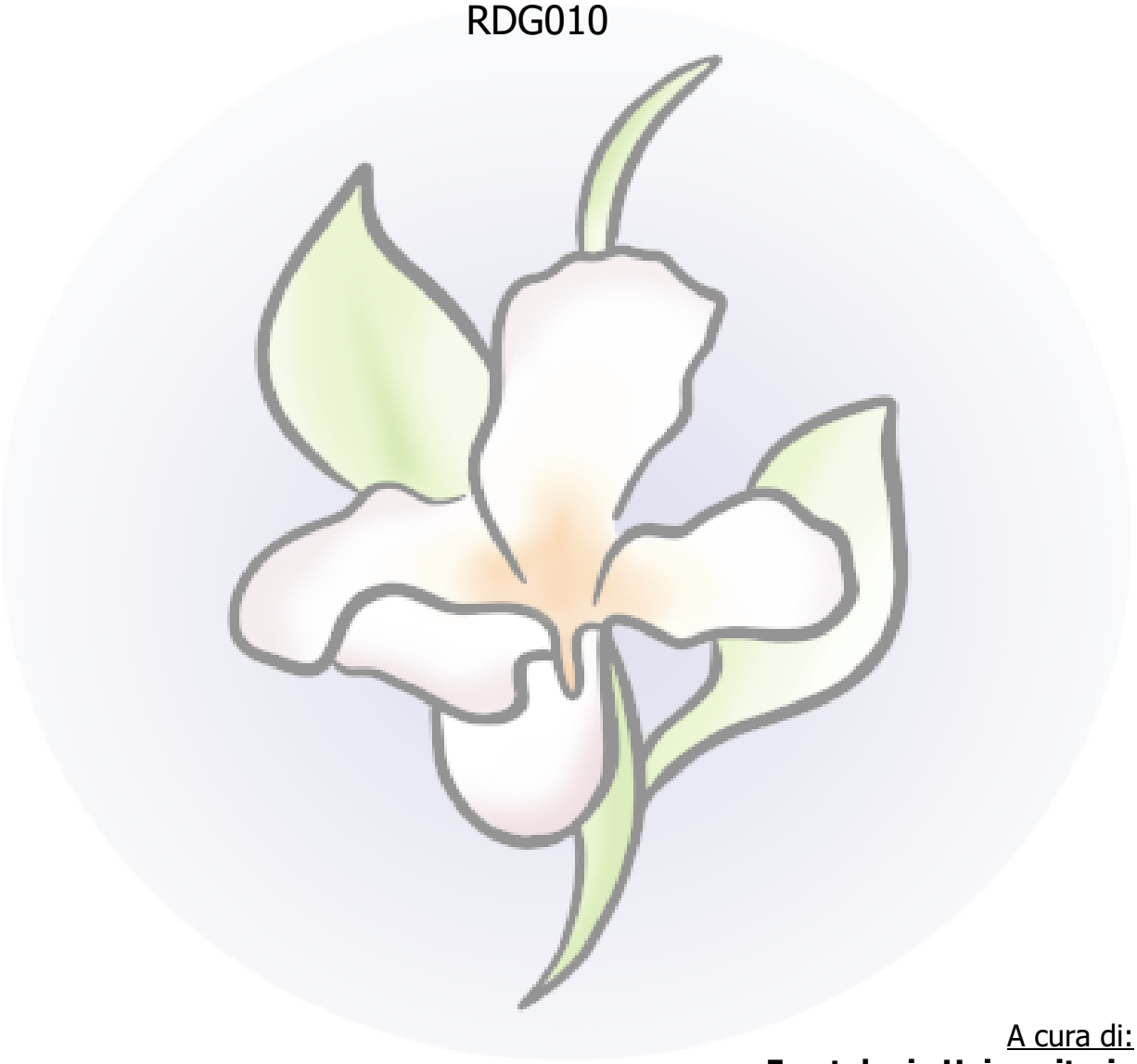
Parametro/ Sede	Problema	Possibile Causa (lista parziale)
Temperatura	Febbre uguale o superiore a 38,5 ° C	Sepsi
Colorito	Improvviso aggravamento pallore	Crisi aplastica, crisi di sequestrazione
Comportamento	Improvvisa debolezza e/o sonnolenza e/o perdita sensibilità e/o perdita movimento e/o convulsione	Stroke
Capo	Forte mal di testa e/o vertigine	Stroke
Torace	Dolore toracico, difficoltà respiratoria	Sindrome toracica acuta
Addome	Dolore grave o gonfiore o aumento dimensioni milza	Crisi di sequestrazione

Secondo le raccomandazioni nazionali ed internazionali (AIEOP, NHS, NIH) al paziente con Drepanocitosi che si presenta in Pronto Soccorso con manifestazioni di malattia, dovrebbe essere sempre attribuito al triage almeno il "**Codice Giallo**".

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Sferocitosi

RDG010



A cura di:

Ematologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

La sferocitosi ereditaria è una malattia genetica del sangue caratterizzata da una anomalia dei globuli rossi.
Caratteristiche della Sferocitosi
Anomalia dei Globuli Rossi:
I globuli rossi sono sferici invece che biconcavi. Questa forma anomala, chiamata "sferocita", è meno deformabile e più fragile rispetto ai globuli rossi normali.
A causa della loro fragilità, gli sferociti vengono distrutti prematuramente nella milza, causando emolisi.
Genetica:
La malattia è ereditaria
Brevi Cenni sulla Sferocitosi
La sferocitosi ereditaria è una delle anemie emolitiche ereditarie più comuni tra le popolazioni di origine europea, con una prevalenza stimata di circa 1 caso su 5.000 individui.La sferocitosi ereditaria è una malattia genetica del sangue caratterizzata da una anomalia dei globuli rossi. Ecco una panoramica essenziale:
Caratteristiche della Sferocitosi
Anomalia dei Globuli Rossi:
I globuli rossi sono sferici invece che biconcavi. Questa forma anomala, chiamata "sferocita", è meno deformabile e più fragile rispetto ai globuli rossi normali.
A causa della loro fragilità, i sferociti vengono distrutti prematuramente nella milza, causando emolisi.
Genetica:
La malattia è ereditaria e segue un modello autosomico dominante nella maggior parte dei casi. Tuttavia, esistono anche forme autosomiche recessive.
È causata da mutazioni nei geni che codificano per le proteine della membrana eritrocitaria (come spectrina, ankirina, banda 3 e proteina 4.2).
Sintomi:
Anemia: Pallore, affaticamento, debolezza.
Ittero: Colorazione giallastra della pelle e degli occhi dovuta all'aumento della bilirubina.
Splenomegalia: Ingrossamento della milza.
Crisi emolitiche: Peggioramento acuto dell'anemia in risposta a infezioni o stress.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)	U. O. Capofila (pediatrico)
Ematologia con trapianto	Pediatria generale e Specialistica "B. Trambusti"

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" – Foggia
Ematologia Ospedaliera
Genetica medica

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo (REP) Pediatria

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" - Taranto
UOC Pediatria e Oncoematologia Pediatrica

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce
Medicina interna Oncoematologia Pediatrica
Ematologia (REP) Pediatria

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Ematologia Pediatria

Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
Ematologia Pediatria - UTIN

DIAGNOSI

Emocromo completo: Mostra anemia e reticolocitosi (aumento dei globuli rossi immaturi).
Striscio di sangue periferico: Evidenzia la presenza di sferociti.
LDH
Bilirubina totale e Frazionata
Test di iporesistenza (osmored) e test di fragilità osmotiche: L'osmored e il test di fragilità osmotica sono dei test di laboratorio utilizzati per valutare la fragilità dei globuli rossi, ossia la loro resistenza alla lisi (distruzione) quando esposti a soluzioni ipotoniche.
Ema-binding test L'EMA-binding test, o test di legame dell'eosina-5-maleimide, è un test diagnostico utilizzato principalmente per la diagnosi di sferocitosi ereditaria. Questo test valuta la quantità di eosina-5-maleimide (EMA), un colorante fluorescente, che si lega alle proteine della membrana dei globuli rossi.

TERAPIA

Flebotomia (Salassoterapia):
Rimozione periodica di sangue per ridurre i livelli di ferro. Di solito viene eseguita una volta alla settimana fino a raggiungere livelli normali di ferritina.
Chelanti del Ferro:
Farmaci che legano il ferro e facilitano la sua eliminazione dal corpo, utilizzati nei pazienti che non tollerano la flebotomia.
Dieta a Basso Contenuto di Ferro:
Limitare l'assunzione di cibi ricchi di ferro, evitare l'uso di integratori di ferro e vitamina C (che aumenta l'assorbimento del ferro).
Monitoraggio e Trattamento delle Complicanze:
Trattamento delle complicanze come il diabete, le malattie cardiache e le malattie epatiche.

COMPLICANZE

Crisi aplastiche: Spesso causate da infezioni virali (ad esempio, parvovirus B19), che temporaneamente arrestano la produzione di globuli rossi.
Colelitiasi: Formazione di calcoli biliari a causa dell'elevata produzione di bilirubina.
Infezioni: Aumentato rischio di infezioni post-splenectomia.

Complicanze e Monitoraggio

Complicanza	Descrizione	Gestione e Monitoraggio
Anemia Cronica	Riduzione dei globuli rossi e dell'emoglobina nel sangue.	Monitoraggio dell'emocromo, supplementi di acido folico, trasfusioni se necessario.
Ittero	Colorazione gialla della pelle e degli occhi dovuta all'aumento della bilirubina.	Monitoraggio dei livelli di bilirubina, fototerapia in casi neonatali.
Splenomegalia	Ingrossamento della milza che può causare dolore e sequestro splenico.	Monitoraggio ecografico, valutazione per splenectomia in casi gravi.
Crisi Emolitiche	Peggioramento acuto dell'anemia spesso in risposta a infezioni o stress.	Trattamento delle infezioni, supporto trasfusionale, idratazione, analgesici.
Crisi Aplastiche	Arresto temporaneo della produzione di globuli rossi, spesso causato da infezione da parvovirus B19.	Monitoraggio reticolociti, supporto trasfusionale, trattamento dell'infezione.
Colelitiasi (Calcoli Biliari)	Formazione di calcoli biliari dovuta all'elevata produzione di bilirubina.	Ecografia, colecistectomia in casi sintomatici.
Infezioni Post-Splenectomia	Aumentato rischio di infezioni gravi dopo la rimozione della milza.	Vaccinazioni preventive, profilassi antibiotica, educazione alla gestione delle infezioni.
Danno Epatico	Possibile danno al fegato causato dall'accumulo di ferro o bilirubina.	Monitoraggio della funzionalità epatica, eventuali chelanti del ferro.

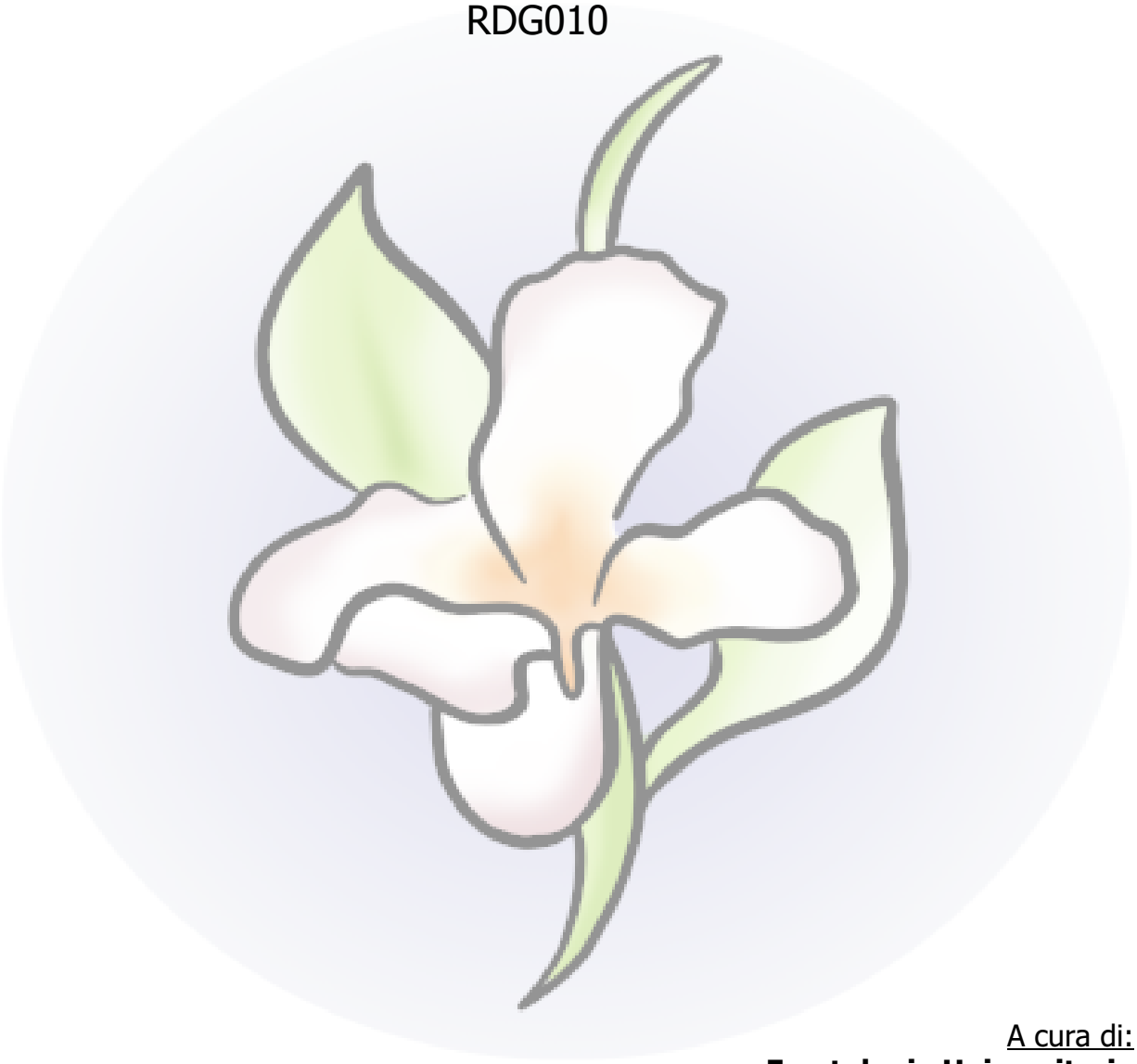
Dettagli sul Follow-Up e la Gestione

Complicanza	Descrizione	Gestione
Anemia Cronica	Riduzione dei globuli rossi e dell'emoglobina.	Emocromo regolare, acido folico, trasfusioni.
Ittero	Colorazione gialla della pelle e degli occhi.	Monitoraggio bilirubina, fototerapia nei neonati.
Splenomegalia	Ingrossamento della milza.	Ecografia, splenectomia nei casi gravi.
Crisi Emolitiche	Peggioramento acuto dell'anemia.	Trasfusioni, idratazione, analgesici, trattamento infezioni.
Crisi Aplastiche	Arresto della produzione di globuli rossi.	Trasfusioni, monitoraggio reticolociti, gestione infezioni.
Colelitiasi (Calcoli Biliari)	Formazione di calcoli biliari.	Ecografia, colecistectomia se sintomatica.
Infezioni Post-Splenectomia	Aumentato rischio di infezioni.	Vaccinazioni, profilassi antibiotica, educazione pazienti.
Danno Epatico	Possibile danno al fegato.	Monitoraggio funzionalità epatica, chelanti del ferro se necessario.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

TALASSEMIA

RDG010



A cura di:

Ematologia Universitaria

Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

La talassemia è una malattia ereditaria del sangue caratterizzata da una produzione anomala di emoglobina, la proteina nei globuli rossi responsabile del trasporto dell'ossigeno. Più comune in persone di origine mediterranea, africana, mediorientale e sud-est asiatica.

Tipi di talassemia:

- **Talassemia alfa**: Causata da mutazioni nei geni HBA1 e HBA2 che codificano per le catene alfa dell'emoglobina. Può variare da una forma lieve (portatore silente) a una forma severa (idrope fetale).
- **Talassemia beta**: Causata da mutazioni nel gene HBB che codifica per la catena beta dell'emoglobina. Le principali forme sono la beta talassemia minor (portatore sano), intermedia e major (anemia di Cooley).

Sintomi:

- **Forme lievi**: Spesso asintomatiche o con sintomi lievi come affaticamento e lieve anemia.
- **Forme severe**: Possono includere anemia grave, deformità ossee, splenomegalia (ingrossamento della milza), problemi di crescita, ittero e complicazioni cardiovascolari.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

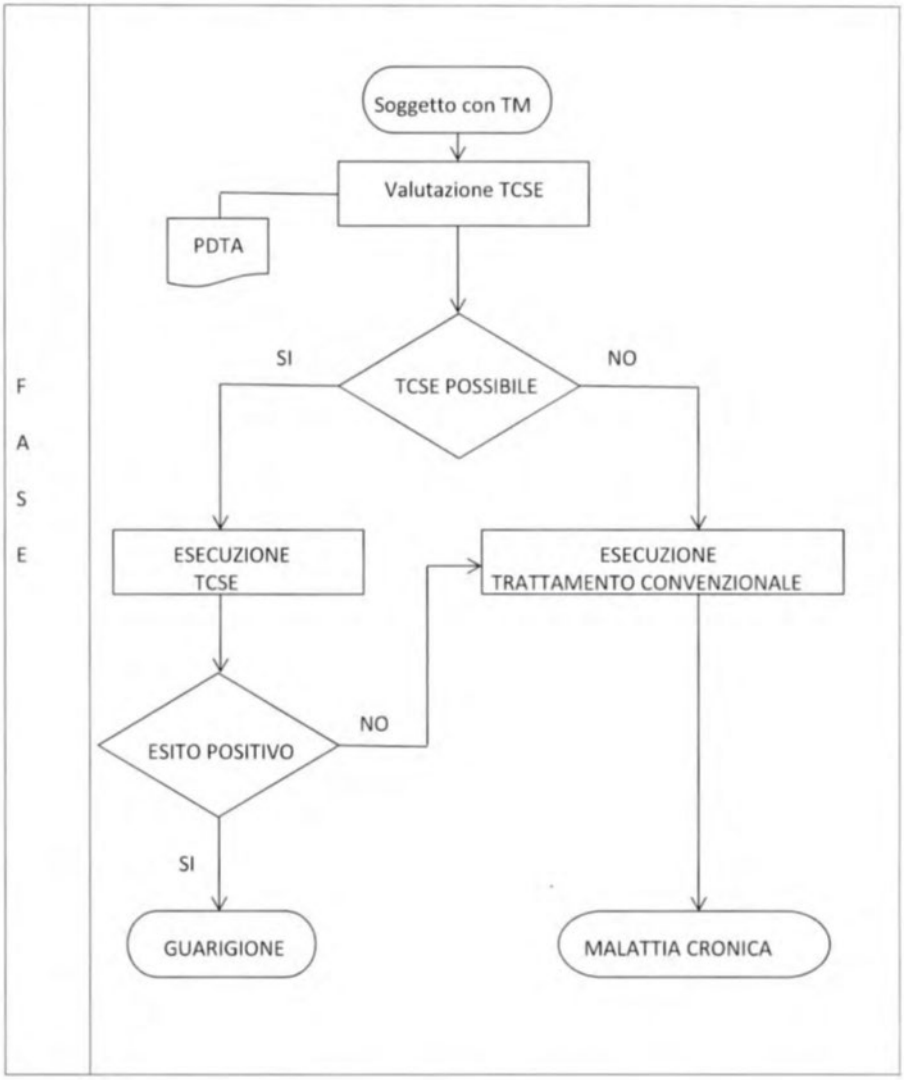
U. O. Capofila (adulto)	U. O. Capofila (pediatrico)
Ematologia con trapianto	Pediatria generale e Specialistica "B. Trambusti"

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Ospedale "Di Venere" - Carbonara di Bari
Centro Talassemia
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" – Foggia
Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
Genetica medica
Ematologia Ospedaliera
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo (REP) Pediatria
Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" - Taranto Pediatria
Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce
Medicina interna Oncoematologia Pediatrica
Ematologia (REP) Pediatria
Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Ematologia Pediatria
Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
Ematologia Pediatria - UTIN
Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
Presidio Ospedaliero 'M. Giannuzzi' - Manduria (Taranto)
Centro Talassemia Manduria
P.O. F.Ferrari - Casarano
Centro Talassemia
P.O. Sacro Cuore di Gesù - Gallipoli
Centro Talassemia

INTEGRAZIONE PEDIATRICA DGR 2 maggio 2018, n. 712:
Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i soggetti affetti da Talassemia.

Fig. 4: PERCORSO TERAPEUTICO: Soggetto affetto da Talassemia Major (TM).



DIAGNOSI

Esami del sangue: Emocromo completo, HPLC ed elettroforesi capillare dell'emoglobina, sideremia e ferritina, ricerca Hb patologiche, resistenze osmotiche.
Test genetici: Per identificare specifiche mutazioni genetiche con reverse dot blot, analisi di mutazione di DNA con enzimi di restrizione (polimorfismi), sequenziazione genica. NGIS in progress

TERAPIA

Trattamento:

- **Trasfusioni di sangue**: Necessarie per le forme severe per mantenere livelli adeguati di emoglobina.
- **Terapia chelante del ferro**: Per prevenire l'accumulo di ferro dovuto alle trasfusioni frequenti.
- **Luspatercept**: Stimolatore dell'eritropoiesi, somministrato per via sottocutanea ogni tre settimane, utilizzato per il trattamento dell'anemia
- **Trapianto di midollo osseo**: Potenzialmente curativo, ma comporta rischi significativi.
- **Terapie geniche**: La terapia genica rappresenta una svolta promettente nel trattamento della talassemia, offrendo la possibilità di una cura definitiva e migliorando significativamente la qualità della vita dei pazienti.

Prevenzione:

- **Consulenza genetica**: Per le coppie a rischio, soprattutto in aree dove la talassemia è più comune.
- **Diagnosi prenatale**: Può essere effettuata tramite villocentesi.

La gestione della talassemia richiede un approccio multidisciplinare per affrontare le varie complicazioni e migliorare la qualità della vita dei pazienti.

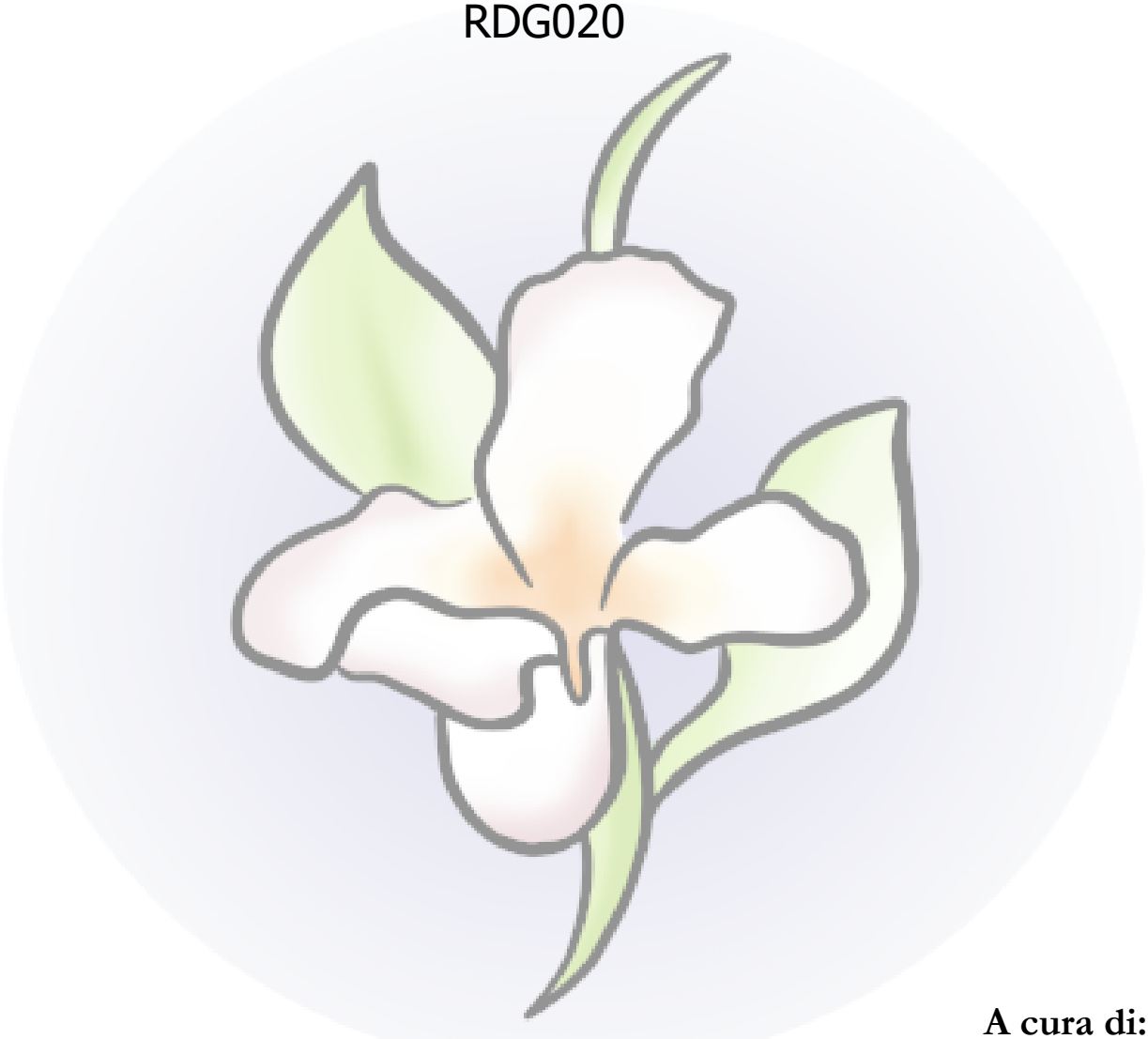
Schema Riassuntivo

Complicanza	Procedura di Monitoraggio	Frequenza
Anemia	Emocromo completo	Ogni 3-4 settimane
Sovraccarico di Ferro	Ferritina sierica, Risonanza magnetica	Ferritina: ogni 3 mesi RM: annuale o biennale
Cardiopatie	Ecocardiogramma, ECG, Risonanza magnetica cardiaca	Annuale
Disfunzione Epatica	Test di funzionalità epatica	Ogni 6 mesi
Endocrinopatie	Livelli ormonali (TSH, FT4, LH, FSH, insulina, glicemia)	Annuale
Osteoporosi	Densitometria ossea (DEXA)	Ogni 1-2 anni
Splenomegalia	Esame clinico, ecografia addominale	Ogni 6-12 mesi
Diabete Mellito	Glicemia a digiuno, HbA1c	Ogni 3-6 mesi
Infezioni	Vaccinazioni, screening per epatite B e C, HIV	Annuale
Problemi di Crescita	Valutazione auxologica	Ogni 6 mesi

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE

RDG020



A cura di:
U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti"
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

I Difetti Ereditari della Coagulazione sono malattie ereditarie rare caratterizzate dal deficit quantitativo o qualitativo di una proteina plasmatica necessaria per la coagulazione del sangue (Emofilia A, Emofilia B, Malattia di Von Willebrand, Deficit FV, FVII, FX, FXI, FXIII…).
Con Deliberazione AReSS n. 172 del 24/09/2024 avente ad oggetto "Coordinamento Regionale Malattie Rare (Co.Re.Ma.R.) _ Proposta del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) delle Malattie Emorragiche Congenite (MEC) AReSS ha proposto un modello regionale per il percorso delle persone con MEC.

Segni clinici: emorragie cutanee, mucose, articolari, viscerali

- Team età pediatrica: ematologo pediatra, radiologo, ortopedico, fisiatra, fisioterapista, odontoiatra, ginecologo, chirurgo
- Team età adulta: ematologo, radiologo, ortopedico, fisiatra, fisioterapista, odontoiatra, ginecologo, chirurgo

CENTRI REGIONALI

Centro Capofila (età evolutiva)
UOC Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti" A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
Centro Capofila (età adulta)
Centro Emofilia e Trombosi Policlinico di Bari A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Presidi Ospedalieri e Unità operative funzionalmente collegate al centro capofila età adulta

Emostasi e Trombosi IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Genetica medica Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Foggia
Oncoematologia/Ematologia- Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli - Acquaviva delle fonti - Bari
Medicina Generale Presidio Ospedaliero "Veris delli Ponti" - Scorrano
S.C. Immunoematologia e medicina trasfusionale S.S. Coagulazione ed Emostasi - Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" - Taranto

DIAGNOSI

- Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging): Emocromo, PT, PTT, Fibrinogeno
- Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging): Dosaggio dei fattori della coagulazione
- Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari: ricerca delle mutazioni causative
- Consulenze specialistiche: genetista clinico

TERAPIA

- Terapia sostitutiva on demand (al bisogno in caso di emorragie) o in profilassi (per prevenire le emorragie)
- Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura): acido tranexamico

FOLLOW UP

- Visita ematologica pediatrica semestrale
- Consulenze specialistiche: a seconda dell'organo interessato consulenze ad hoc

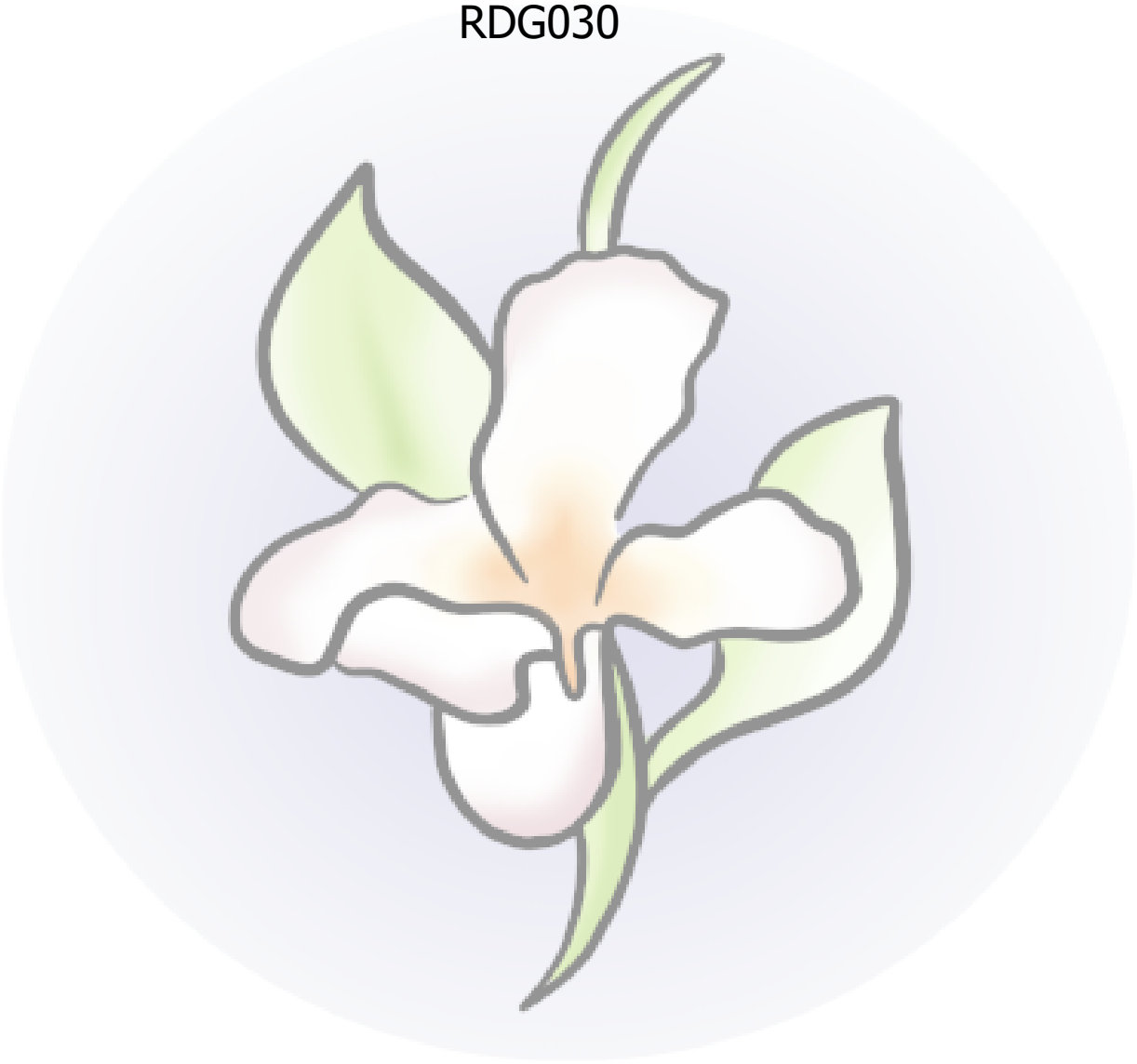
GESTIONE URGENZE EMERGENZE:

Gestione dell'emorragia acuta e delle complicanze corniche (es. Artropatia nell'emofilia)

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

PIASTRINOPATIE EREDITARIE

RDG030



A cura di:
U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti"
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Le piastrinopatie ereditarie sono malattie ereditarie rare caratterizzate dal deficit qualitativo di una o più delle funzioni piastriniche (adesione, aggregazione, secrezione)

- Segni clinici: emorragie cutanee, mucose, articolari, viscerali

- Team età pediatrica: ematologo pediatra, odontoiatra, otorinolaringoiatra, ginecologo, chirurgo
- Team età adulta: ematologo, odontoiatra, otorinolaringoiatra, ginecologo, chirurgo

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Ematologia con trapianto

U. O. Capofila (pediatrico)
Pediatria generale e Specialistica "B. Trambusti"

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia
Ematologia Ospedaliera (REP)

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo (REP)
Oncoematologia Pediatrica

Ospedale "Mons. Dimiccoli" - Barletta
Ematologia (REP)

Presidio Ospedaliero Trani Bisceglie
Oncologia ed Ematologia

IRCCS "Giovanni Paolo II" - Bari
Ematologia (REP)

DIAGNOSI

- Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging): Emocromo, Tempo di Chiusura (Col/Epi, Col/ADP)
- Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging): Test di funzionalità piastrinica
- Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari: ricerca delle mutazioni causative
- Consulenze specialistiche: genetista clinico

TERAPIA

- Trasfusione piastrinica, fattore VII attivato ricombinante
- Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura): acido tranexamico

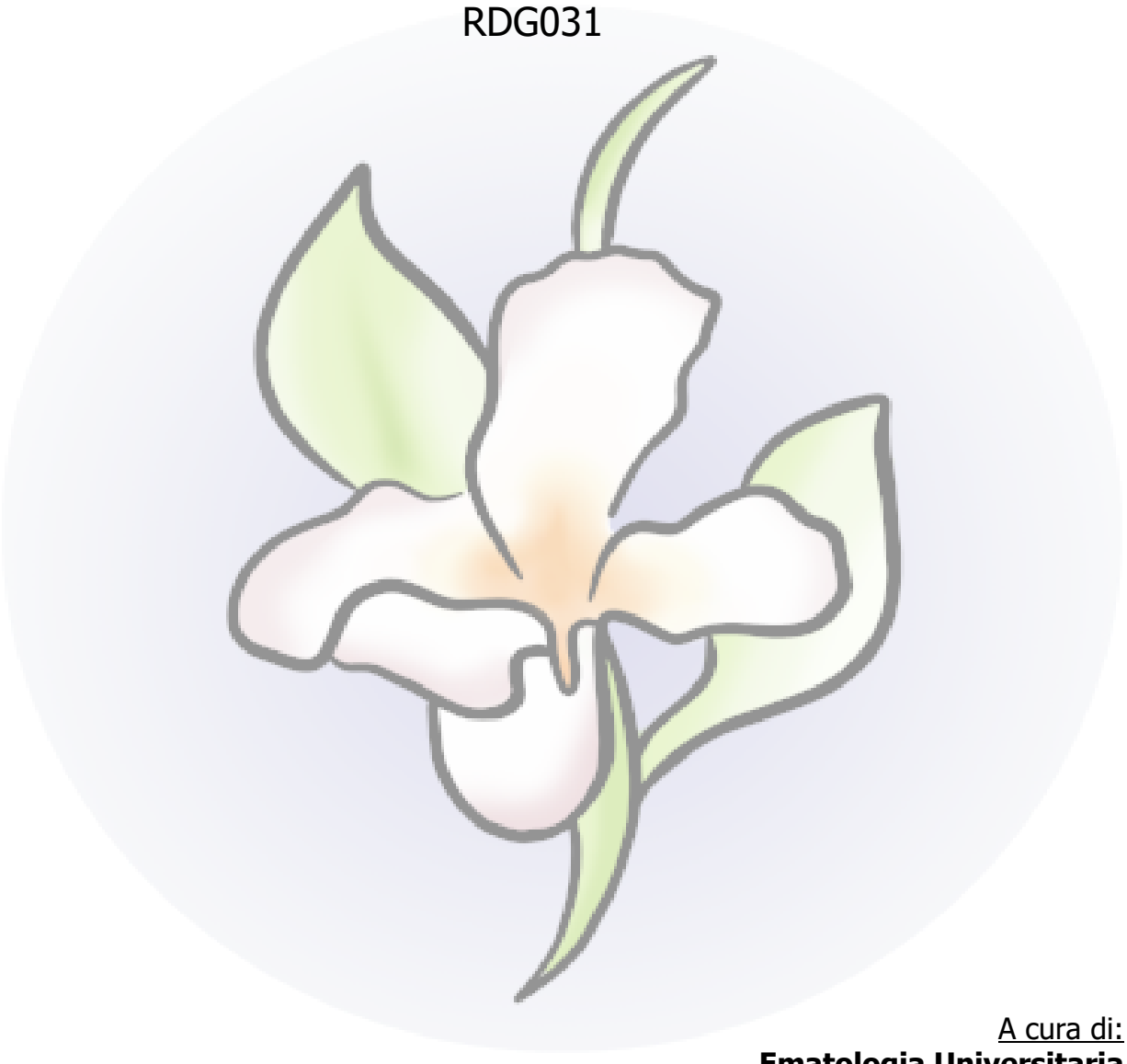
FOLLOW UP

- Visita ematologica pediatrica semestrale
- Consulenze specialistiche: a seconda dell'organo interessato consulenze ad hoc

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Porpora trombocitopenica immune (ITP)

RDG031



A cura di:

Ematologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

Segni clinici e classificazione: La Porpora Trombocitopenica Immune (ITP) è una malattia autoimmune caratterizzata da una conta piastrinica bassa e da un aumentato rischio di sanguinamento. L'incidenza della ITP è di circa 2-4 casi per 100.000 persone all'anno. In Italia, si stimano circa 1.200-2.400 nuovi casi all'anno. La malattia può colpire persone di tutte le età, con un picco di incidenza nei bambini piccoli e negli adulti tra i 20 e i 40 anni. I segni clinici includono:

- Petecchie e porpora (macchie rosse o viola sulla pelle)
- Epistassi (sanguinamento dal naso)
- Gengivorragia (sanguinamento delle gengive)
- Menorragia (flusso mestruale abbondante)
- Ecchimosi (lividi facili)
- Emorragie più gravi (rare)

Classificazione:

1. **ITP acuta:** Durata inferiore a 6 mesi, più comune nei bambini, spesso segue un'infezione virale e può risolversi spontaneamente.
2. **ITP cronica:** Durata superiore a 12 mesi, più comune negli adulti, richiede spesso trattamento a lungo termine.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA

A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Ematologia con trapianto

U. O. Capofila (pediatrico)
Pediatria generale e Specialistica
"B. Trambusti"

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia
Ematologia Ospedaliera (REP)

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo (REP)
Oncoematologia Pediatrica

Ospedale "Mons. Dimiccoli" - Barletta
Ematologia (REP)

IRCCS "Giovanni Paolo II" - Bari
Ematologia (REP)

Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli - Acquaviva delle fonti - Bari
Oncologia e Oncoematologia

Presidio Ospedaliero Ostuni
Medicina Interna

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" – Lecce
Ematologia
U.O.S.D. Reumatologia e
Immunologia pediatrica

Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
Ematologia

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" - Taranto
Ematologia (REP)

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Ematologia (REP)

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging):

- Emocromo completo su tre anticoagulanti e "a caldo"
- Esame del sangue periferico per valutazione morfologica delle cellule
- Test di coagulazione (PT, aPTT, FBG)
- Tipizzazione linfocitaria

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging):

- Ecografia addominale per valutare le dimensioni della milza
- Test per le infezioni virali (HBV, HCV, HIV, CMV, EBV) che possono essere associate alla ITP
- Dosaggio degli anticorpi anti-piastrine (dibattuto)

- Studio dell'autoimmunità e test di Coombs diretto
- Dosaggio degli anticorpi anti-fosfolipidi
- Urea breath test o ricerca antigene fecale per Helicobacter pylori
- Aspirato midollare (se la diagnosi è incerta o in caso di risposta inadeguata alla terapia)

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari:

- Non comuni per la ITP, a meno che non si sospetti una forma ereditaria o sindrome associata.

Consulenze specialistiche:

- Ematologia
- Immunologia
- Ginecologia (per donne in età fertile con menorragia)

FLOW-CHART RIASSUNTIVA

1. **Sospetto clinico**: Sanguinamento cutaneo/mucoso, petecchie, ecchimosi

2. **Screening di primo livello**: Emocromo, esame del sangue periferico, test di coagulazione, anticorpi anti-piastrine
3. **Screening di secondo livello**: Ecografia addominale, test per infezioni virali, aspirato midollare (se necessario)
4. **Diagnosi definitiva**: Conferma basata su esami di laboratorio e esclusione di altre cause di trombocitopenia
5. **Consulenze specialistiche**: Multidisciplinari
6. **Terapia**: Farmaci specifici, terapia di supporto, monitoraggio
7. **Follow-up**: Monitoraggio regolare e gestione delle complicanze

TERAPIA

Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento e somministrazione, timing:

- **Corticosteroidi:** Prednisone o desametasone, somministrazione orale o endovenosa.
- **Immunoglobuline endovenose (IVIg):** Somministrazione endovenosa, utilizzate soprattutto nelle emergenze per aumentare rapidamente il conteggio piastrinico.
- **Agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-RA):** Romiplostim (somministrazione sottocutanea), eltrombopag (somministrazione orale), avatrombopag (somministrazione orale).
- **Inibitory di SYK:** fostamatinib (somministrazione orale).
- **Rituximab:** Anticorpo monoclonale somministrato per via endovenosa, utilizzato in pazienti con risposta inadeguata ai corticosteroidi.
- **Splenectomia:** In casi selezionati, in genere dopo fallimento di almeno due linee di trattamento.

Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura):

- **Azatioprina, Ciclosporina, Micofenolato mofetile:** Immunosoppressori, indicati in casi resistenti alle precedenti linee terapeutiche.
- **Danazolo:** Androgeno sintetico, talvolta utilizzato in casi cronici resistenti.
- **Anti-fibrinolitici:** Acido tranexamico per il controllo del sanguinamento.

Presidi necessari:

- Emostatici topici per il controllo locale del sanguinamento.
- Trasfusioni di piastrine in casi di emergenza (sanguinamento grave o chirurgia urgente).

FOLLOW UP

Accertamenti (laboratorio e imaging): tipologia e cadenza:

- Emocromo completo: settimanale o bisettimanale durante la fase acuta, successivamente mensile o trimestrale
- Monitoraggio delle infezioni virali (se inizialmente presenti): ogni 3-6 mesi

Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza:

- Visita ematologica: secondo necessità nella fase acuta, ogni 1-3 mesi durante la fase attiva della malattia, poi ogni 6-12 mesi
- Visita immunologica: ogni 6-12 mesi se in terapia immunosoppressiva
- Visita ginecologica: ogni 6-12 mesi per le donne in età fertile con menorragia

GESTIONE URGENZE EMERGENZE:

- Trasfusioni urgenti di piastrine in caso di grave sanguinamento
- Somministrazione rapida di IVIg in caso di emergenze emorragiche
- Uso di corticosteroidi ad alte dosi per aumentare rapidamente la conta piastrinica
- Ricovero in terapia intensiva in caso di emorragie interne gravi o intracraniche

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

PIASTRINOPATIE AUTOIMMUNI PRIMARIE CRONICHE

RDG031



A cura di:
U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti"
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Le piastrinopenia immune cronica è una malattia emorragica caratterizzata dal deficit quantitativo della conta piastrinica secondario a distruzione piastrinica autoimmune.
La piastrinopenia immune si definisce cronica quando persiste da oltre 12 mesi.

- Segni clinici: emorragie cutanee, mucose, articolari, viscerali

- Team età pediatrica: ematologo pediatra, odontoiatra, otorinolaringoiatra, ginecologo, chirurgo
- Team età adulta: ematologo, odontoiatra, otorinolaringoiatra, ginecologo, chirurgo

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA

A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)	**U. O. Capofila (pediatrico)**
Ematologia con trapianto	Pediatria generale e Specialistica "B. Trambusti"

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia
- Ematologia Ospedaliera (REP)

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
- Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo (REP)
- Oncoematologia Pediatrica

Ospedale "Mons. Dimiccoli" - Barletta
- Ematologia (REP)

IRCCS "Giovanni Paolo II" - Bari
- Ematologia (REP)

Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli - Acquaviva delle fonti - Bari
- Oncologia e Oncoematologia

Presidio Ospedaliero Ostuni
- Medicina Interna

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" – Lecce
- Ematologia
- U.O.S.D. Reumatologia e Immunologia pediatrica

Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
- Ematologia

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" - Taranto
- Ematologia (REP)

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
- Ematologia (REP)

DIAGNOSI

- Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging): Emocromo, IgGAM, Complesso TOCH+EBV+PB19
- Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging): ANA, Anti-dsDNA, Studio Lupus Anticoagulante, TSH, fT4, TPO Ab, Tg Ab, Antitransglutaminasi, Immunofenotipo linfocitario, Urea Breath Test per Helicobacter pylori, Agosaspirato midollare
- Consulenze specialistiche: immunologo/reumatologo clinico

TERAPIA

- Immunoglobuline umane endovena, Corticosteroidi, Analoghi della Trombopoietina, Immunosoppressori (Ciclosporina, Micofenolato, Rituximab…)
- Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura): acido tranexamico, fattore VII attivato ricombinante

FOLLOW UP

- Accertamenti (laboratorio e imaging): Visita ematologica pediatrica semestrale
- Consulenze specialistiche: a seconda dell'organo interessato consulenze ad hoc

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Gestione dell'emorragia acuta

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

TROMBOCITOPENIE PRIMARIE EREDITARIE

RDG040



A cura di:
U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti"
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Le piastrinopatie ereditarie sono malattie ereditarie rare caratterizzate dal deficit quantitative della conta piastrinica. Alcune mutazioni possono determinare l'evoluzione in mielodisplasia e/o tumori ematologici.
Segni clinici: emorragie cutanee, mucose, articolari, viscerali

- Team età pediatrica: ematologo pediatra, odontoiatra, otorinolaringoiatra, ginecologo, chirurgo
- Team età adulta: ematologo, odontoiatra, otorinolaringoiatra, ginecologo, chirurgo

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA

A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Ematologia con trapianto

U. O. Capofila (pediatrico)
Pediatria generale e Specialistica
"B. Trambusti"

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia
Genetica Medica

Ospedale "Mons. Dimiccoli" - Barletta
UOC Pediatria e Neonatologia

Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
Ematologia

DIAGNOSI

- Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging): Emocromo, Tempo di Chiusura (Col/Epi, Col/ADP)
- Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging): xxx
- Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari: ricerca delle mutazioni causative
- Consulenze specialistiche: genetista clinico

TERAPIA

- Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento e somministrazione, timing: Trasfusione piastrinica, fattore VII attivato ricombinante
- Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura): acido tranexamico

FOLLOW UP

- Accertamenti (laboratorio e imaging): Visita ematologica pediatrica semestrale
- Consulenze specialistiche: a seconda dell'organo interessato consulenze ad hoc

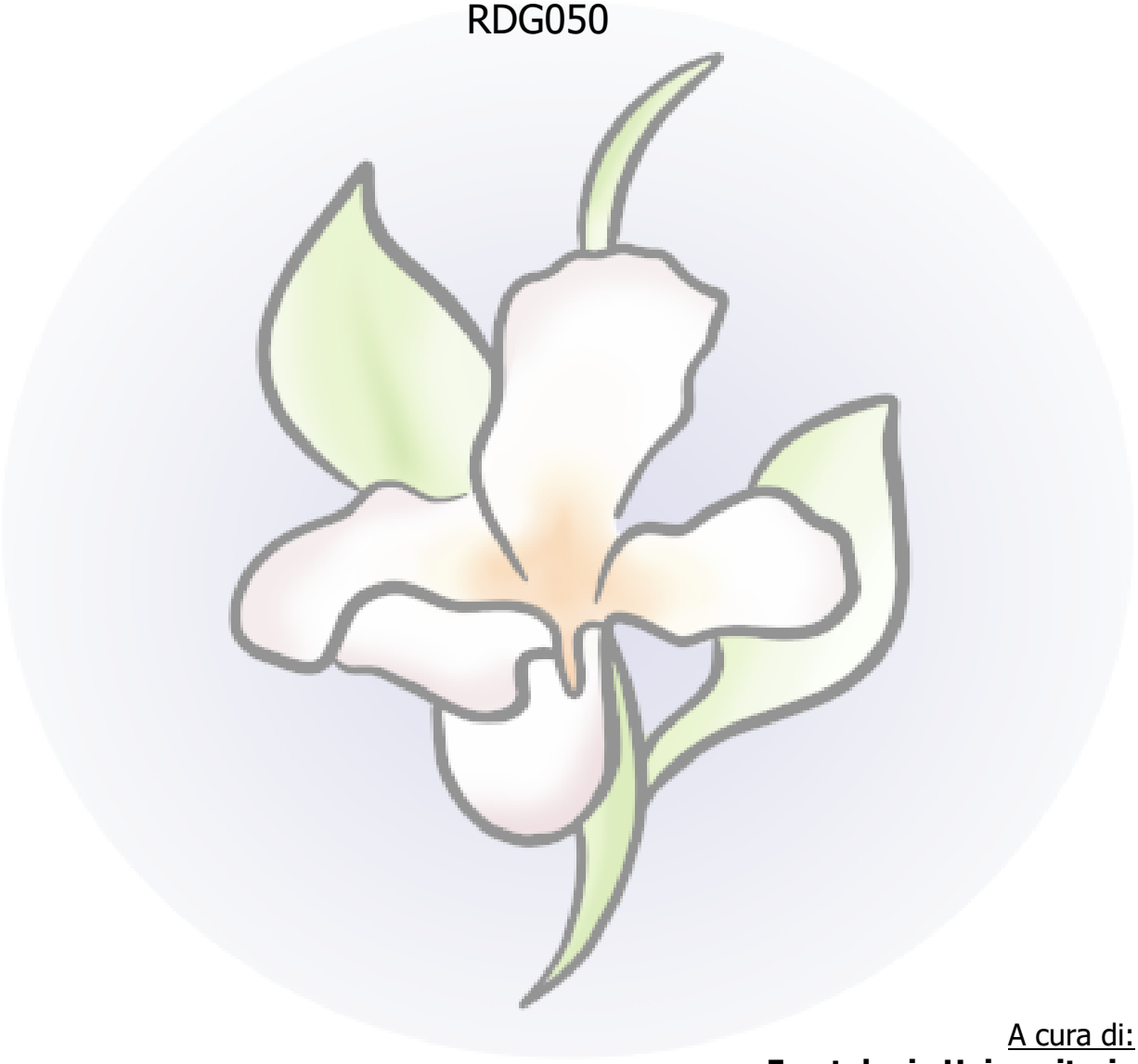
GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Gestione dell'emorragia acuta

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROMI MIELODISPLASTICHE

RDG050



A cura di:

Ematologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

Segni clinici e classificazione: Le sindromi mielodisplastiche (MDS) sono un gruppo eterogeneo di neoplasie ematologiche caratterizzate da un'inefficiente ematopoiesi e da un aumentato rischio di progressione verso la leucemia mieloide acuta. L'incidenza delle MDS è stimata tra 3 e 4 casi per 100.000 persone all'anno. In Italia, si stimano circa 2.000-2.500 nuovi casi all'anno. La malattia colpisce prevalentemente persone anziane, con un'età media alla diagnosi di circa 70 anni.

I segni clinici includono:

- Anemia (fatica, pallore, dispnea)
- Neutropenia (infezioni ricorrenti)
- Trombocitopenia (sanguinamento, ecchimosi)

Le MDS vengono classificate secondo due sistemi principali:

Classificazione WHO 2022:

1. **MDS with defining genetic abnormalities (MDS-5q; MDS-SF3B1; MDS-biTP53)**
2. **MDS morphologically defined (MDS-LB; MDS-h; MDS-IB1; MDS-IB2; MDS-f)**

Classificazione ICC 2022:

1. **MDS-SF3B1**
2. **MDS-del5q**
3. **MDS, nos, without dysplasia**
4. **MDS, nos, with multilineage dysplasia**
5. **MDS with excess blasts**
6. **MDS or MDS/AML with mutated TP53**
7. **MDS/AML**

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Ematologia con trapianto

U. O. Capofila (pediatrico)
Oncologia Oncoematologia Pediatrica Ospedaliera

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo (REP)

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia
Ematologia Ospedaliera (REP)

Ospedale "Mons. Dimiccoli" - Barletta
Ematologia (REP)

Presidio Ospedaliero Ostuni
Medicina Interna

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce
Ematologia

Oncoematologia Pediatrica

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata – S.G. Moscati" - Taranto
Ematologia (REP)

U.O.C di Pediatria ed Oncoematologia pediatrica

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Ematologia (REP)

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging):

- Emocromo completo con conta reticolocitaria
- Esame del sangue periferico per valutazione morfologica delle cellule
- Dosaggio della ferritina, vitamina B12 , folati ed eritropoietina endogena

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging):

- Aspirato midollare per valutazione morfologica, immunofenotipica e citogenetica
- Biopsia osteomidollare per valutazione istologica del midollo osseo
- Analisi di biologia molecolare per la ricerca di mutazioni genetiche ricorrenti

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari:

- Analisi genetica per sindromi predisponenti, specialmente in pazienti giovani

Consulenze specialistiche:

- Ematologia
- Genetica medica
- Immunologia
- Geriatria per pazienti anziani

FLOW-CHART RIASSUNTIVA

1. **Sospetto clinico**: Sintomi di anemia, infezioni ricorrenti, sanguinamento
2. **Screening di primo livello**: Emocromo, esame del sangue periferico, reticolociti, dosaggi vitaminici
3. **Screening di secondo livello**: Agoaspirato e biopsia osteomidollare, analisi citogenetica, analisi molecolare
4. **Diagnosi definitiva**: Conferma citomorfologica, istologica, citogenetica e molecolare
5. **Valutazione prognostica**: IPSS, IPSS-R, IPSS-M
6. **Consulenze specialistiche**: Multidisciplinari
7. **Terapia**: Farmaci specifici, terapia di supporto, trapianto allogenico di midollo osseo o cellule staminali periferiche
8. **Follow-up**: Monitoraggio regolare e gestione delle complicanze

TERAPIA

Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento e somministrazione, timing:

- **Eritropoietina ricombinante:** per il trattamento dell'anemia, somministrato a domicilio per via sottocutanea
- **Lenalidomide:** Utilizzata specificamente per MDS con delezione 5q, somministrazione orale.
- **Luspatercept:** Stimolatore dell'eritropoiesi, somministrato per via sottocutanea ogni tre settimane, utilizzato per il trattamento dell'anemia associata a MDS con sideroblasti ad anello e/o mutazione SF3B1
- **Azacitidina:** Agente ipometilante, somministrato per via sottocutanea. Disponibile attraverso il Servizio Sanitario Nazionale per le forme a rischio intermedio-alto.
- **Trapianto allogenico di midollo osseo o cellule staminali periferiche:** prevalentemente nelle forme ad alto rischio

Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura):

- **Fattori di crescita ematopoietici:** G-CSF per la neutropenia febbrile.
- **Immunosoppressori:** Ciclosporina e globuline anti-timociti, in pazienti con MDS ipoplasica.
- **Antibiotici, antivirali e antifungini:** Profilassi e trattamento delle infezioni in pazienti con neutropenia.
- **Trasfusioni di sangue e piastrine:** Supporto ematologico in caso di grave anemia o trombocitopenia.
- **Agenti chelanti del ferro** (Deferasirox, Deferoxamina) in caso di sovraccarico marziale trasfusionale

Presidi necessari: PICC in casi selezionati

FOLLOW UP

Accertamenti (laboratorio e imaging): tipologia e cadenza:

- Emocromo completo: secondo indicazione clinica
- Ferritina, vitamina B12, folati: ogni 3-6 mesi
- Rivalutazione midollare: secondo indicazione clinica

Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza:

- Visita ematologica: secondo indicazione clinica
- Visita genetica: una tantum, se indicata
- Visita immunologica: ogni 6-12 mesi in caso di terapia immunosoppressiva
- Visita geriatrica: ogni 6-12 mesi per pazienti anziani

GESTIONE URGENZE EMERGENZE:

- Trasfusioni urgenti di globuli rossi o piastrine in caso di grave anemia o sanguinamento
- Antibiotici endovenosi in caso di febbre o segni di infezione
- Trattamento di supporto in unità di terapia intensiva in caso di sepsi o altre complicanze gravi

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

NEUTROPENIE CONGENITE

RDG051



A cura di:
U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti"
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

- Segni clinici: infezioni batteriche ricorrenti (cute, vie respiratorie, vie urinarie…)
- Classificazione: La neutropenia congenita oltre che a mutazione dei geni ELANE (SCN1) e HAX1 (SCN3), può essere causata anche ad altre rare mutazioni a diversa trasmissione genetica che causano Neutropenia Congenita Grave o Neutropenia Congenita isolata o in associazione ad alterazioni non ematologiche. Negli ultimi 10 anni sono stati identificati almeno 24 geni associati a neutropenia congenita, anche se in circa il 20% dei casi di Neutropenia Congenita non è stato ancora identificato un difetto genetico responsabile della malattia. Alcune forme possono evolvere in mielodisplasia e/o tumori ematologici.

- Team età pediatrica: ematologo pediatra, infettivologo
- Team età adulta: ematologo, infettivologo

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)
La gravità della neutropenia è correlata direttamente al rischio relativo di infezione e viene classificata come segue: Lieve: da 1000 a 1500/mcL (da 1 a 1,5 × 109/L), Moderata: da 500 a 1000/mcL (da 0,5 a 1 × 109/L), Grave: < 500/mcL (< 0,5 × 109/L). Quando la conta dei neutrofili scende < 500/mcL, la flora microbica endogena (p. es., nel cavo orale o a livello intestinale) può causare infezioni.

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari: ricerca delle mutazioni causative
Consulenze specialistiche: genetista clinico

TERAPIA

- Fattore di crescita dei neutrofili G-CSF.
- Profilassi antibiotica, altri agenti antinfettivi

FOLLOW UP

- Accertamenti (laboratorio e imaging): Visita ematologica pediatrica semestrale
- Consulenze specialistiche: a seconda dell'organo interessato consulenze ad hoc

GESTIONE URGENZE EMERGENZE:

Gestione delle infezioni gravi

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA

A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)

U. O. Capofila (pediatrico)
Pediatria generale e Specialistica
"B. Trambusti"

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Ospedale "Mons. Dimiccoli" - Barletta

UOC Pediatria e Neonatologia

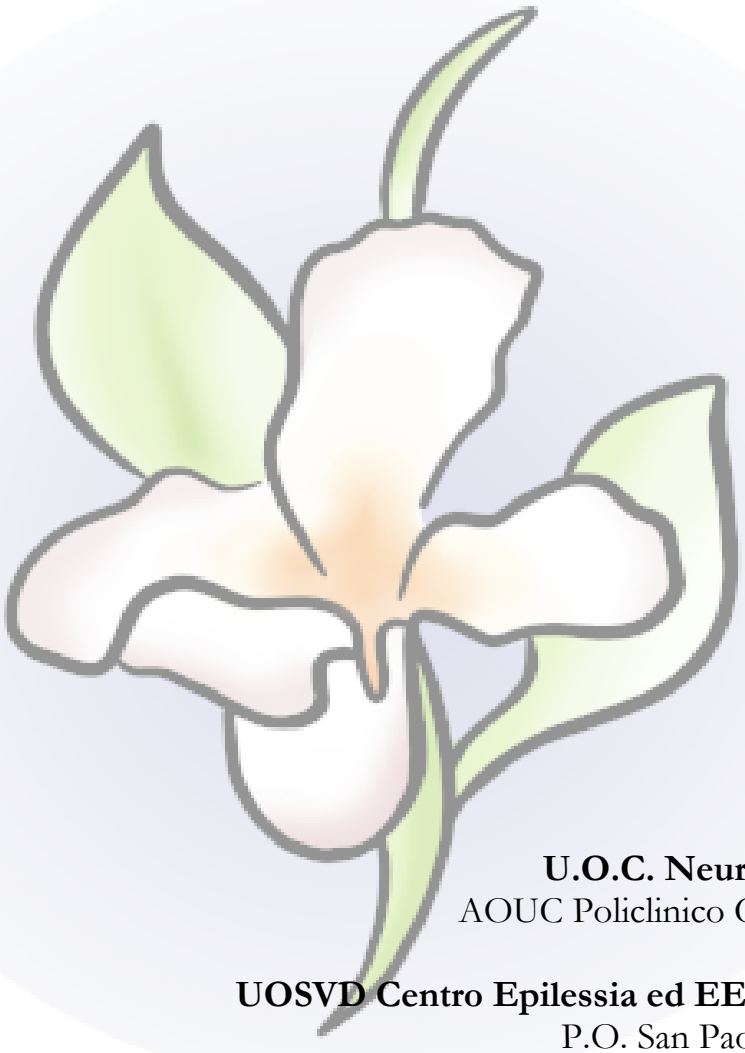
Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce
Ematologia

U.O.S.D. reuomatologia
e immunologia pediatrica

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME DI RETT

RF0040



A cura di:
U.O.C. Neurofisiopatologia
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

UOSVD Centro Epilessia ed EEG età evolutiva
P.O. San Paolo Bari ASL BA

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La sindrome di Rett (RTT) [1] è un grave disturbo dello sviluppo neurologico con una prevalenza mondiale stimata di 1 persona su 20.000-40.000.
La RTT è una delle cause genetiche più comuni di compromissione dello sviluppo neurocognitivo nelle ragazze, [2] e colpisce fino a 1 ragazza su 10.000 di età inferiore ai 12 anni. Per quanto rappresentino una rarità, sono stati evidenziati casi di insorgenza di tale sindrome anche nel sesso maschile.
La RTT non è una condizione neurodegenerativa, [3] piuttosto è un disturbo progressivo che comporta un'evoluzione multisistemica dei sintomi. Infatti, dopo un periodo di sviluppo prenatale e perinatale apparentemente tipico, tra i 6 e i 18 mesi di vita iniziano a manifestarsi sintomi similari a quelli che rientrano nella categoria diagnostica dei disturbi dello spettro autistico (ASD)
Le bambine con SR perdono la possibilità di rispondere alle sollecitazioni esterne, iniziano a rifiutare ogni contatto sociale e, se in precedenza avevano acquisito la capacità di parlare, a seguito della fase di regressione, smettono di farlo; perdono vertiginosamente il controllo di mani e piedi, iniziando a presentare comportamenti prettamente stereotipati legati prevalentemente alle mani che vengono serrate, strofinate e portate alla bocca. In alcuni soggetti con SR sono presenti irregolarità nella respirazione, anomalie del EEG. Oltre il 50% dei soggetti presenta almeno una crisi epilettica e un aumento vertiginoso della rigidità muscolare, che potrebbe elicitare l'insorgenza di atrofie muscolari e difficoltà di deambulazione, scoliosi e infine ritardo nella crescita.
Per quanto concerne l'eziologia della SR, dopo il 1999 è stata identificata una mutazione nel gene MeCP2 (Methyl CpG-binding protein 2) localizzato nel cromosoma X. Ad oggi, sono state ulteriormente identificati altri due geni responsabili della sindrome, il CDKL5 E FOXG1. Inoltre, studi recenti hanno individuato una relazione genotipo-fenotipo, ovvero le caratteristiche cliniche della SR cambiano in funzione della mutazione genetica.
Nella maggior parte dei casi la diagnosi viene confermata da esami di genetica molecolare, evitando così di formulare una diagnosi errata di autismo come accadeva frequentemente in passato.
Si parla di **SR classica o tipica** per le bambine che rientrano perfettamente nei criteri diagnostici (vd.oltre) e di **SR atipica** per tutte le bambine che non rientrano nei criteri diagnostici della sindrome tradizionale (circa il 15% della totalità).
Le forme atipiche comprendono 5 varianti:
1. la variante congenita o variante di Rolando in cui il ritardo psicomotorio è evidente sin dai primi mesi di vita;
2. la variante con convulsioni ad esordio precoce o, variante di Hanefeld caratterizzata da crisi convulsive che si manifestano prima del periodo di regressione;
3. le "forme fruste" in cui i segni clinici caratteristici sono più sfumati, l'insorgenza può manifestarsi anche dopo i quattro anni;

4. la variante a linguaggio conservato o variante Zappella, caratterizzata da un decorso clinico più favorevole, in cui le bambine recuperano la capacità di esprimersi con frasi brevi e, parzialmente, l'uso delle mani;
5. la variante a regressione tardiva, o variante Hagberg, di rarissima osservazione in quanto dopo un primo periodo caratterizzato da un medio ritardo mentale in età scolare, si può evidenziare una regressione e comparire la sintomatologia classica.

DIAGNOSI

SINDROME DI RETT classica o tipica

Criteri di esclusione:

1. Segni di malattia di accumulo, inclusa organomegalia
2. Cataratta, retinopatia o atrofia ottica
3. Storia di sofferenza cerebrale peri- o postnatale
4. Diagnosi di disordine congenito del metabolismo o malattia neurodegenerativa
5. Disordine neurologico acquisito causato da severo trauma cranico od infezione

Criteri necessari:	Criteri di supporto:
1. Periodo pre- e perinatale normale 2. Sviluppo psicomotorio normale nei primi 6 mesi di vita 3. Circonferenza cranica alla nascita normale 4. Decelerazione postnatale della crescita della circonferenza cranica 5. Perdita delle abilità manuali tra 6 mesi e 2 anni e mezzo 6. Stereotipie manuali 7. Difficoltà in interazione sociale, comunicazione, perdita del linguaggio acquisito e deficit intellettivo 8. Difficoltà di movimento	1. Disturbi del respiro prevalentemente in veglia 2. Bruxismo 3. Alterazioni dell'EEG nel sonno dalla prima infanzia 4. Tono muscolare alterato associato ad astenia e distonia muscolare 5. Disturbi vasomotori periferici 6. Cifosi o scoliosi progressive 7. Ritardo di crescita 8. Estremità fredde

SINDROME DI RETT ATIPICA

Per il riconoscimento delle varianti cliniche devono essere soddisfatti almeno 3 dei 6 criteri maggiori e almeno 5 degli 11 criteri di supporto riportati nella successiva tabella

Criteri maggiori	Criteri di supporto:
1. Abilità manuale ridotta od assente 2. Linguaggio verbale ridotto od assente (compresa lallazione) 3. Stereotipie manuali 4. Capacità comunicative ridotte od assenti 5. Decelerazione della crescita della circonferenza cranica dalla prima infanzia 6. Regressione seguita dalla ripresa dell'interazione sociale	1. Disturbi del respiro 2. Aerofagia o meteorismo 3. Bruxismo 4. Deambulazione anomala 5. Cifosi o scoliosi 6. Amiotrofia arti inferiori 7. Piedi freddi, ipotrofici e cianotici 8. Disturbi del sonno 9. Episodi di urla o risa immotivati 10. Diminuita sensibilità al dolore 11. Aggancio visivo conservato

Stadiazione clinica

Fase 1 - Tra i 6 e i 18 mesi. Durata: mesi
Rallentamento e stagnazione dello sviluppo psicomotorio fino a quel momento normale. Comparsa di scarso interesse verso l'ambiente circostante e dei primi sporadici movimenti stereotipati. Rallenta la crescita della circonferenza cranica.
Fase 2 - Da 1 ai 3 anni. Durata: settimane, mesi
Rapida o graduale regressione dello sviluppo, perdita delle capacità acquisite quali linguaggio ed uso funzionale delle mani accompagnata dai movimenti stereotipati. Comparsa di irritabilità e comportamenti autolesivi insonnia, disturbo dell'andatura.
Fase 3 - Stadio pseudo stazionario. Durata: mesi, anni
Dopo la fase di regressione, lo sviluppo si stabilizza. Diminuiscono gli aspetti di tipo autistico e viene recuperato il contatto emotivo con l'ambiente circostante. Epilessia spesso farmacoresistente
Fase 4 - All'incirca dopo i 10 anni. Durata: anni
Migliora il contatto emotivo. Stabilizzazione del quadro epilettico. Presenti disturbi del comportamento caratterizzati principalmente da agitazione psicomotoria o da fluttuazioni del tono dell'umore, che risultano frequentemente di difficile controllo farmacologico. Quadro posturale complicato da importante scoliosi. Spesso i piedi sono freddi, bluastri e gonfi a causa di problemi di trofismo.

La prevalenza dell'**epilessia** nelle pazienti con sindrome di Rett classica è circa del 70%. L'età media di esordio delle crisi è intorno ai 4 anni, mentre molto raro è l'esordio tardivo. La clinica delle crisi è molto eterogenea (crisi generalizzate, crisi parziali, assenze atipiche) e l'EEG spesso evidenzia un rallentamento dell'attività di fondo, con anomalie multifocali che tendono ad attivarsi durante il sonno. La terapia è inizialmente farmacologica, principalmente con acido valproico e carbamazepina in monoterapia, ma utili sono le associazioni farmacologiche con etosuccinamide e levetiracetam nei casi resistenti.
Ogni piano terapeutico deve, in ogni caso, essere personalizzato. Nelle epilessie farmacoresistenti può essere impiegata la chirurgia tramite: trattamento chirurgico ablativo del focus epilettogeno o tramite impianto di uno stimolatore del nervo vago (VNS). Nei pazienti con mutazione del gene CDKL5 l'epilessia può insorgere in età neonatale o nei primi mesi di vita e si trasforma successivamente in un'encefalopatia epilettica, che generalmente si mantiene nel corso del tempo come un'epilessia farmacoresistente. L'epilessia nei pazienti con mutazione CDKL5 è caratterizzata da un andamento sul piano clinico a tre stadi:

- **Una fase precoce** (entro le 10 settimane di vita) con crisi toniche generalizzate, con l'EEG che può inizialmente essere normale e che poi si caratterizza da un'attività theta inabituale frammista ad anomalie epilettiformi multifocali

- **Una seconda fase** (dai 6 mesi ai 3 anni) con quadro di encefalopatia epilettica caratterizzata da spasmi epilettici e crisi toniche, con un quadro EEG caratterizzato da un'attività parossistica subcontinua; in questa fase esiste una commistione tra crisi focali, spasmi e a volte mioclonie che possono comparire all'interno di un unico evento clinico
- **Una fase tardiva** predominata da crisi toniche e crisi miocloniche con quadro EEG che presenta una attività pseudoperiodica fatta di burst di anomalie sincrone sui due emisferi, frammista ad attività lenta e degradata.

Il quadro clinico della Sindrome di Rett si caratterizza per la presenza di **disturbi del sonno** di diverso tipo. Sono stati descritti: riso durante la notte, urla, bruxismo, sonnambulismo, sonniloquio, episodi tipo "pavor". Da segnalare infine come frequente una irregolarità del ritmo sonno/veglia, caratterizzato da frequenti risvegli durante la notte, comuni soprattutto durante l'infanzia, ma che possono manifestarsi anche in età adulta. Viene riportato inoltre un eccesso di sonnolenza durante il giorno. Studi polisonnografici hanno rilevato un'alterazione della macrostruttura del sonno nella sindrome di Rett ed una maggiore incidenza di anomalie respiratorie e di movimento periodico degli arti.
Sono presenti inoltre **difficoltà alimentari.** Fattori che ostacolano l'alimentazione sono la tosse durante e dopo i pasti, l'aspirazione di liquidi, la difficoltà a masticare, i rigurgiti e il fenomeno dell "hyper gag". Quest' ultimo consiste in un anomalo riflesso dovuto ad una disfunzione orofaringea, per la quale il soggetto spalanca la bocca e presenta conati di vomito, in risposta ad uno stimolo della cavità orale. Spesso le pazienti non avvertono lo stimolo della sete e possono trattenere a lungo i liquidi in bocca, con possibilità di penetrazione in laringe, con conseguente stimolo della tosse. È pertanto fondamentale correggere la posizione in cui vengono nutrite: piedi e gomiti devono fare da perno in posizione seduta oppure si può prediligere la posizione antigravitaria (semisdraiata). Indispensabile risulta il riconoscimento di un eventuale reflusso ed il suo trattamento con terapia medica. Altri fattori causali e/o predisponenti, che ostacolano lo svuotamento gastrico, tra cui un'elevata pressione intra-addominale (che aumenta in virtù delle contrazioni muscolari della parete addominale), le deformazioni della colonna vertebrale e la stipsi. Quest'ultima è inquadrabile sostanzialmente come una stipsi di tipo "funzionale", ovvero legata a diversi possibili fattori, quali la mancata attività fisica, l'ipotonia, la malnutrizione, lo scarso apporto idrico, le deformità della colonna vertebrale e i concomitanti trattamenti farmacologici. Inoltre, approssimativamente nel 50% delle pazienti Rett si riscontrano meteorismo intestinale ed aerofagia che si manifestano con evidente distensione addominale associata a difficoltà respiratoria e, talvolta, ad addominalgia.
È importante stabilire i fattori scatenanti dell'hyper gag, per es. cibi freddi, per modificarli o per desensibilizzare, per es. tramite massaggio della cavità orale con lo spazzolino. Gestire un'adeguata alimentazione, preferendo in caso di necessità, il sondino naso-gastrico solo per trattamenti a breve termine, ed utilizzare in alternativa la gastrostomia

(PEG). Le eventuali alterazioni dell'alvo, in particolare la stipsi, devono essere trattate con adeguata idratazione, introduzione di fibre, attività fisica e stazione eretta e se necessario con l'introduzione di lassativi. Inoltre, per quanto riguarda l'aspetto nutrizionale, deve essere considerato il notevole dispendio energetico correlato a spasticità, stereotipie e altri movimenti involontari per cui si può ritenere opportuno arricchire la dieta con vitamine e calcio.
Circa il 75% delle pazienti con sindrome di Rett presentano problematiche di carattere ortopedico e tra queste in particolare l'**osteoporosi** con aumentato rischio di **fratture**
È stato valutato che in queste pazienti vi è una riduzione dei valori di Vit. D e che nelle pazienti in terapia anticrisi, in particolare con acido valproico, aumenta l'incidenza di osteoporosi e fratture. Inoltre, in queste pazienti, l'incapacità nella deambulazione aumenta l'incidenza di fratture poiché non favorisce la mineralizzazione ossea. Per ridurre il rischio di fratture può essere utile l'utilizzo dei difosfonati, la supplementazione di calcio e vit. D e l'attività fisica.
I **disturbi cardiorespiratori** sono assai comuni. La popolazione RETT può essere suddivisa in tre gruppi fenotipici cardiorespiratori corrispondenti alle forme Flebili, Forzate ed Apneustiche. Il tipo flebile consiste in respirazioni superficiali ed apnee; il forzato include l'iperventilazione, la tachipnea ed inspirazioni esagerate seguite da espirazioni altrettanto potenti. Il tipo apneustico è caratterizzato da breath holds.
I pazienti affetti da sindrome di Rett rischiano di sviluppare **aritmie** pericolose per la sopravvivenza, che si associano a un allungamento dell'intervallo QT.
Infine, le bambine affette da sindrome di Rett hanno un rischio elevato di presentare disturbi ginecologici come le **vulvovaginiti**. È pertanto necessaria una periodica valutazione ginecologica per definire lo stadio di sviluppo puberale e per il follow up ginecologico.

La **transizione all'età adulta** richiede particolare attenzione ai quadri di comorbidità descritti in precedenza e follow-up periodici personalizzati.
In età adulta la presenza di segni o sintomi ascrivibili ad un fenotipo Rett richiede dapprima la diagnosi differenziale con altre patologie attraverso Screening laboratoristico/metabolico completo, indagini strumentali (EEG e RM encefalo) ed in caso di negatività delle indagini precedenti, in presenza di fenotipo suggestivo è consigliato effettuare indagine genetica per sindrome di Rett.
Nel complesso, i soggetti con RTT tendono a stabilizzarsi dal punto di vista epilettologico nella giovane età adulta.

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione

Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi" sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.

Il paziente dovrà essere informato della esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

CENTRI REGIONALI

Centro capofila (età adulta)

-UOC Neurofisiopatologia A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Centro capofila (età evolutiva)
-UO Malattie Metaboliche e Genetiche-Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Centri afferenti (età evolutiva) e unità operative <u>funzionalmente collegate</u>
- S.C. di Neuropsichiatria Infantile -AOU "Ospedali Riuniti" Foggia
- UOSVD Epilessia ed EEG età evolutiva Presidio Ospedaliero "San Paolo" Bari
- Unità per le disabilità gravi-IRCCS "E. Medea" – Brindisi
- Neuropsichiatria ASL Lecce

Centri afferenti (età adulta) e unità operative <u>funzionalmente collegate</u>
UO Neurologia IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo
UO Neurologia Universitaria Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" Foggia
Neuropsichiatria ASL Lecce (età adulta)

TERAPIA

Farmaci anticrisi in caso di presenza di crisi epilettiche; i farmaci anticrisi prevedono una somministrazione quotidiana. Non esiste un farmaco anticrisi con indicazione specifica per la sindrome di Rett.

Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali:

1. indicata integrazione con Vit D specie in età adulta [5, 6] i segni parkinsoniani sono una caratteristica della patologia [7] per cui potrebbe essere necessaria somministrazione di farmaci antiparkinsoniani come biperidene cloridrato.

2. i disturbi del comportamento con aggressività o disturbi dell'umore fanno parte del quadro clinico per cui è frequente la necessità di somministrazione di farmaci antidepressivi o neurolettici [4, 8]

FOLLOW UP

I soggetti con sindrome di Rett dovrebbero essere sottoposti a regolari controlli di screening che comprendono:

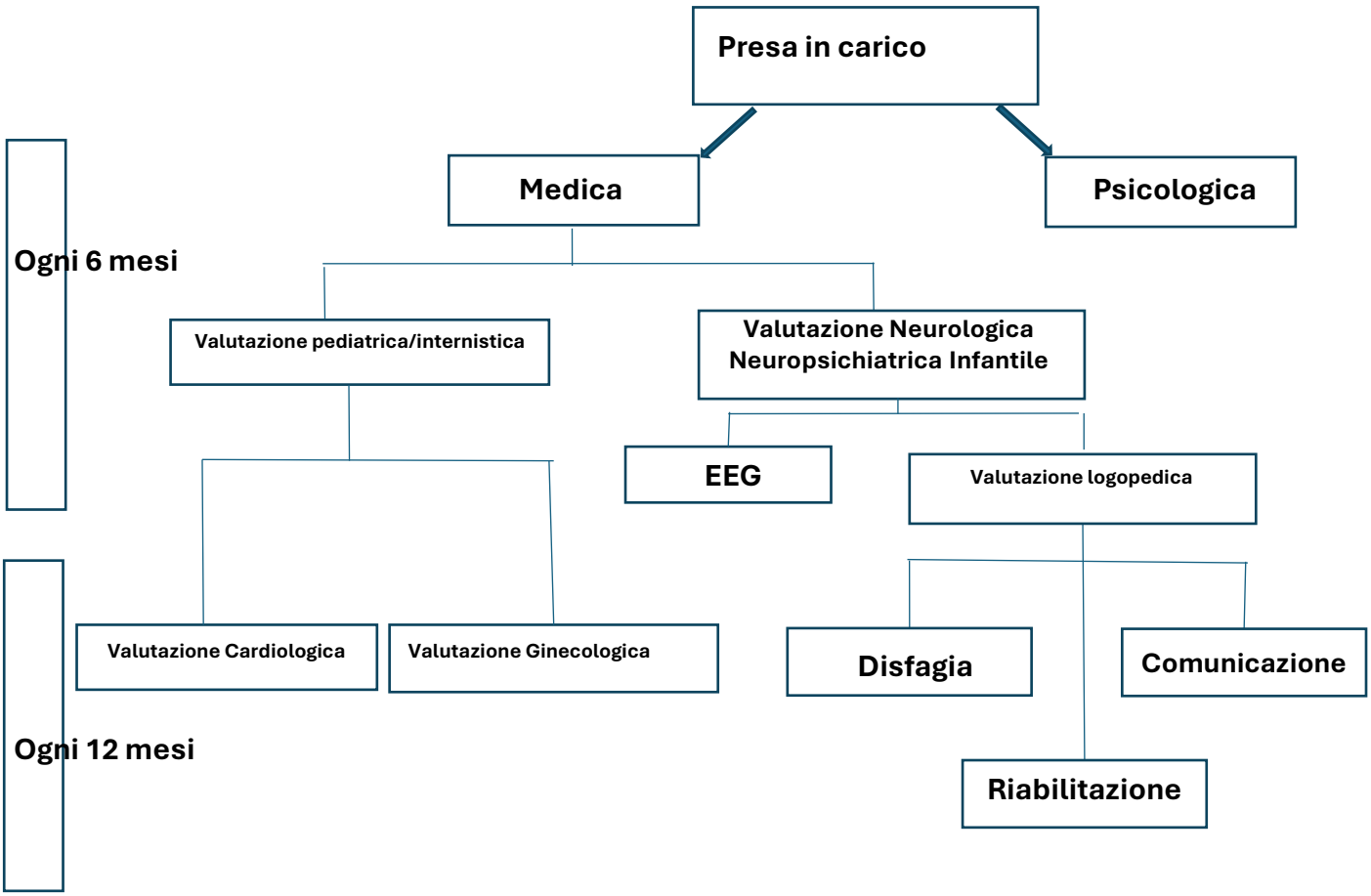
- Valutazione neurologica epilettologica. Il dosaggio dei livelli plasmatici dei farmaci anticrisi è indicato con cadenza variabile in rapporto alla frequenza delle crisi

- Valutazione laboratoristica mirata anche alla identificazione di eventuali carenze nutrizionali (semestrale)

- Rx esofago con pasto baritato in caso di comparsa di difficoltà deglutitorie

<u>Consulenze specialistiche:</u>

1. Fisiatrica (semestrale)
2. Ortopedica (semestrale)
3. Gastroenterologica ove necessario
4. Ginecologica ove necessario
5. Cardiologica ove necessario
6. Respiratoria ove necessario


Presa in carico
Medica
Psicologica
Ogni 6 mesi
Valutazione pediatrica/internistica
Valutazione Neurologica Neuropsichiatrica Infantile
EEG
Valutazione logopedica
Valutazione Cardiologica
Valutazione Ginecologica
Disfagia
Comunicazione
Ogni 12 mesi
Riabilitazione

BIBLIOGRAFIA

Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. Ann Neurol 2010;68:944–50. 2 Hagberg B. Rett's syndrome: prevalence and impact on progressive severe mental retardation in girls. Acta Paediatr Scand 1985;74:405–8. 3 Armstrong DD. Rett syndrome neuropathology review 2000. Brain Dev 2001;23 Suppl 1:S72–6. 4. C Fu, D Armstrong, E Marsh, D Lieberman,K Motil,R Witt,S. Standridge,P Nues, J Lane,T Dinkel, M Coenraads, J von Hehn, M Jones, K Hale, B Suter, D Glaze,J Neul, A Percy, T Benke. Consensus guidelines on managing Rett syndrome across the lifespan. BMJ Paediatrics Open 2020;4:e000717

Jefferson A, Leonard H, Siafarikas A, et al. Clinical guidelines for management of bone health in Rett syndrome based on expert consensus and available evidence. PLoS One 2016;11:e0146824. 6. Motil KJ, Barrish JO, Lane J, et al. Vitamin D deficiency is prevalent in girls and women with Rett syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53:569–74. 7. Humphreys P, Barrowman N. The incidence and evolution of parkinsonian rigidity in Rett syndrome: a pilot study. Can J Neurol Sci 2016;43:567–73. 8. Buchanan CB, Stallworth JL, Scott AE, et al. Behavioral profiles in Rett syndrome: data from the natural history study. Brain Dev 2019;41:123–34.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

EPILESSIA MIOCLONICA PROGRESSIVA

RF0060



A cura di:

UOC Neurologia

-IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza"San Giovanni Rotondo (FG)

UOC Neurofisiopatologia

AOUC Policlinico Consorziale, Bari

UOSVD Centro Epilessia ed EEG età evolutiva

P.O. San Paolo Bari ASL BA

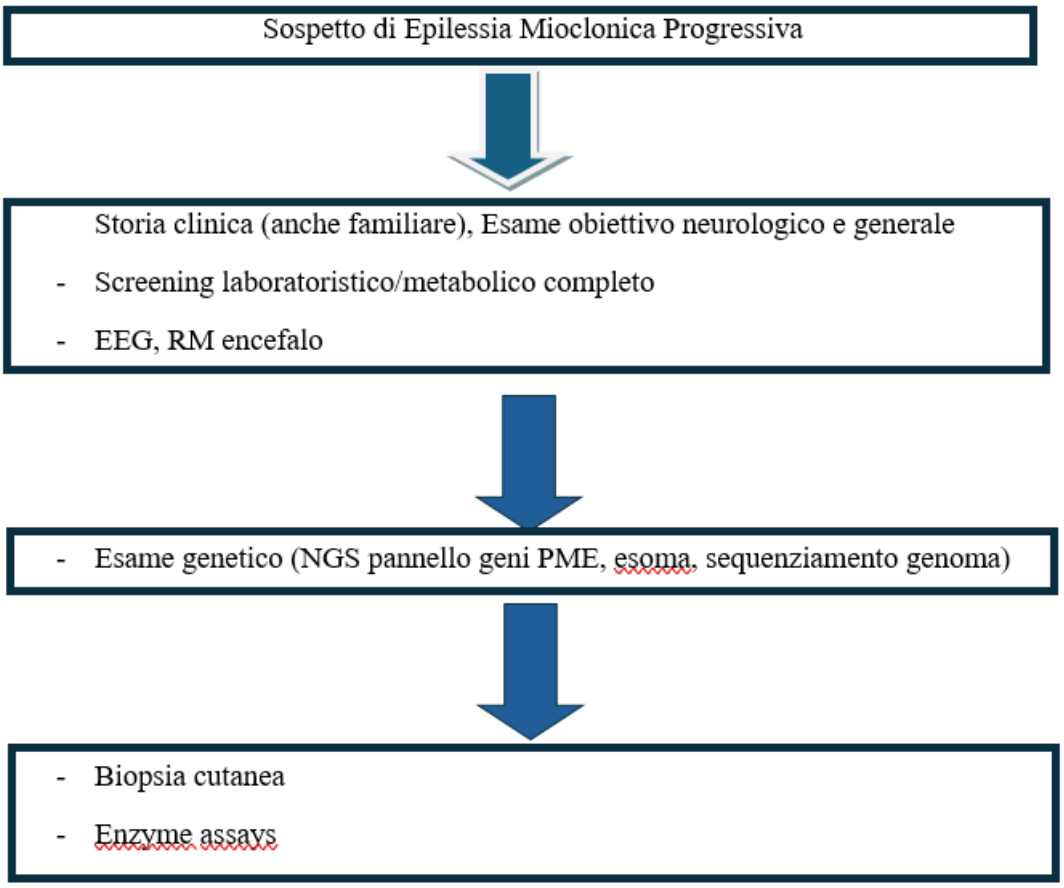
BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Le **Epilessie Miocloniche Progressive** (PME) sono una sindrome rara di epilessia generalizzata, caratterizzate clinicamente dal progressivo sviluppo di mioclono, atassia e crisi epilettiche tonico-cloniche generalizzate, spesso in associazione con declino cognitivo e disordini neuro-psichiatrici.
L'esordio, che può avvenire a qualsiasi età, è di solito nella tarda infanzia o adolescenza.
Il mioclono (riflesso e d'azione) rappresenta la principale manifestazione clinica, che tende a diventare nel tempo resistente ai farmaci e a rappresentare la principale causa di disabilità motoria.
Da un punto di vista nosografico, ci sono molte forme di PME, di cui almeno cinquanta ad eziologia genetica, sebbene alcune siano ultra-rare.
La principale forma di PME è rappresentata dalla malattia di *Unverricht-Lundborg* (ULD), con la prevalenza più elevata riportata in Finlandia (1.9/100000).
Altre forme importanti includono la *Malattia di Lafora* (prevalenza 1-9/106,8), le *ceroido-lipofuscinosi* e *l'epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate* (MERRF).
La distribuzione geografica varia per alcune forme di PME, in particolare per quelle ad ereditarietà recessiva (come, ad esempio, la Malattia di Lafora in Italia, e nel particolare in Puglia), dipendenti dalla frequenza di consanguineità e da effetti locali fondatori
Da un punto di vista clinico, la presenza di (1) mioclono, (2) progressivo deterioramento cognitivo e motorio, (3) segni cerebellari, e (4) un'alterata e rallentata attività di fondo all'EEG, che compaiono in una persona con un normale sviluppo cognitivo-motorio, possono evocare il sospetto di PME.
Infine, una comune caratteristica clinica, oltre al mioclono, è rappresentata dalla fotosensibilità, presente in gran parte delle PME.
Poiché la maggior parte delle forme genetiche sono recessive, la storia familiare è rilevante (consanguineità), e talora possono anche essere coinvolti più fratelli. Alcune caratteristiche cliniche possono suggerire alcune forme di PME: crisi focali visive (storia clinica) e crisi ad esordio focale occipitale (EEG) nella Malattia di Lafora; perdita della vista, retinopatia nella Ceroido-lipofuscinosi (raramente nelle forme ad esordio adulto) e nella Sialidosi; macula con macchia rosso-ciliegia nella Sialiodosi; miopatia, perdita di udito, lipomi cutanei nella MERRF, epatosplenomegalia nella Malattia di Gaucher.

DIAGNOSI

L'EEG deve essere effettuato in tutti i pazienti. Nella maggior parte delle PME, l'attività di fondo, normale nelle fasi iniziali, tende progressivamente a diventare lenta con sovraimposte frequenti anomalie epilettiformi generalizzate, e, più raramente, focali e multi-focali. La fotosensibilità, già a basse frequenze di stimolo, può suggerire il sospetto di PME.
Le neuro-immagini di solito sono normali, o documentano aspecifica atrofia.
I test genetici (NGS pannelli geni per PME, esoma, sequenze di genoma, rappresentano il test diagnostico di prima linea, da farsi il prima possibile, alla luce delle implicazioni prognostiche della diagnosi e delle nuove ed emergenti strategie terapeutiche. Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari trovano indicazione solo in alcuni specifici casi (dopo consulenza genetica medica)
Test ancillari *(*ad esempio, *enzime assays, biopsie cutanee)* devono essere effettuati in caso di negatività dei test genetici.
Riassumendo quindi:
Test di screening di primo livello :valutazione clinica, EEGgrafica e di imaging
Test di screening di secondo livello esame genetico
Test di screening di terzo livello:enzyme assays, biopsie cutanee

FLOW- CHART riassuntiva



Consulenze specialistiche:
Gastroenterologica
Nutrizionale
Internistica, Polmonare
Fisiatrica (riabilitazione cognitiva-comportamentale, motoria, logopedia)
Psichiatrica

CENTRI REGIONALI

Centro capofila (età evolutiva)
- UOSVD Epilessia ed EEG età evolutiva Presidio Ospedaliero "San Paolo" Bari

Centro capofila (età adulta)
UO. Neurologia Universitaria II Amaducci- A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII

Centri afferenti (età pediatrica) e unità operative funzionalmente collegate
UOC Neurofisiopatologia A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
UOC Neurologia-IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Neurologia Universitaria - AOU Ospedali Riuniti" di Foggia

TRATTAMENTO

Farmaci anticrisi: rappresentano i principali presidi terapeutici in caso di presenza di crisi epilettiche. L'acido valproico è efficace nelle crisi toniche-cloniche e nel controllo del mioclono nella ULD. Le benzodiazepine (clonazepam e clobazam) si sono mostrati efficaci nella gestione del mioclono, e di solito vengono utilizzati con terapia in add-on. Più recentemtne diversi farmaci anti-crisi, come levetiracetam, topiramato, zonisamide e brivaracetam, si sono dimostrato efficaci. Il piracetam è utilizzato come farmaco anti-mioclonico; il perampanel è stato utilizzato in associazione con altri farmaci anticrisi con un effetto sul mioclono d'azione, disabilità e crisi epilettiche.
Altre terapie aggiuntive: dieta chetogenica, terapie di neuromodulazione con stimolazione vagale, DBS e rTMS hanno mostrato limitati benefici sull'epilessia (casi clinici)
Metformina: nella malattia di Lafora, rappresenta l'unico farmaco orfano riconosciuto, che tuttavia si è mostrato efficace soprattutto in modelli animali, meno nell'uomo.
Nuove strategie terapeutiche: riposizionamento farmacologico, ASO, terapia genica sono tuttora in corso in diverse PME. La sostituzione enzimatica nella ceroidolipofuscinosi2, con infusione intraventricolare della cerliponasi alfa, è il primo trattamento modificante l'evoluzione della malattia riconosciuto per una forma di PME.

FOLLOW UP

Le visite di controllo neurologiche per le persone con PME avvengono a seconda dello stato clinico, pertanto non hanno una cadenza specifica. È buona pratica clinica valutare i pazienti almeno ogni tre mesi.

Consulenze specialistiche

La valutazione pneumologica periodica è necessaria per monitorare la funzione respiratoria.
La valutazione logopedica deve essere effettuata nei pazienti con disturbi deglutitori.
La valutazione fisiatrica è necessaria per impostare un trattamento riabilitativo necessario per la rieducazione motoria e cognitiva.

GESTIONE EMERGENZA URGENZA

In caso di urgenze neurologiche (crisi epilettiche in cluster e stati epilettici), la persona deve essere condotta presso il Pronto Soccorso più vicino al domicilio. Se le condizioni lo consentono, il paziente può essere centralizzato presso l'Hub più vicino.
Durante l'evoluzione della malattia, è importante gestire il paziente al domicilio, limitando le ospedalizzazioni esclusivamente alle urgenze neurologiche (stati epilettici) e internistiche (ad esempio, polmoniti ab ingestis).

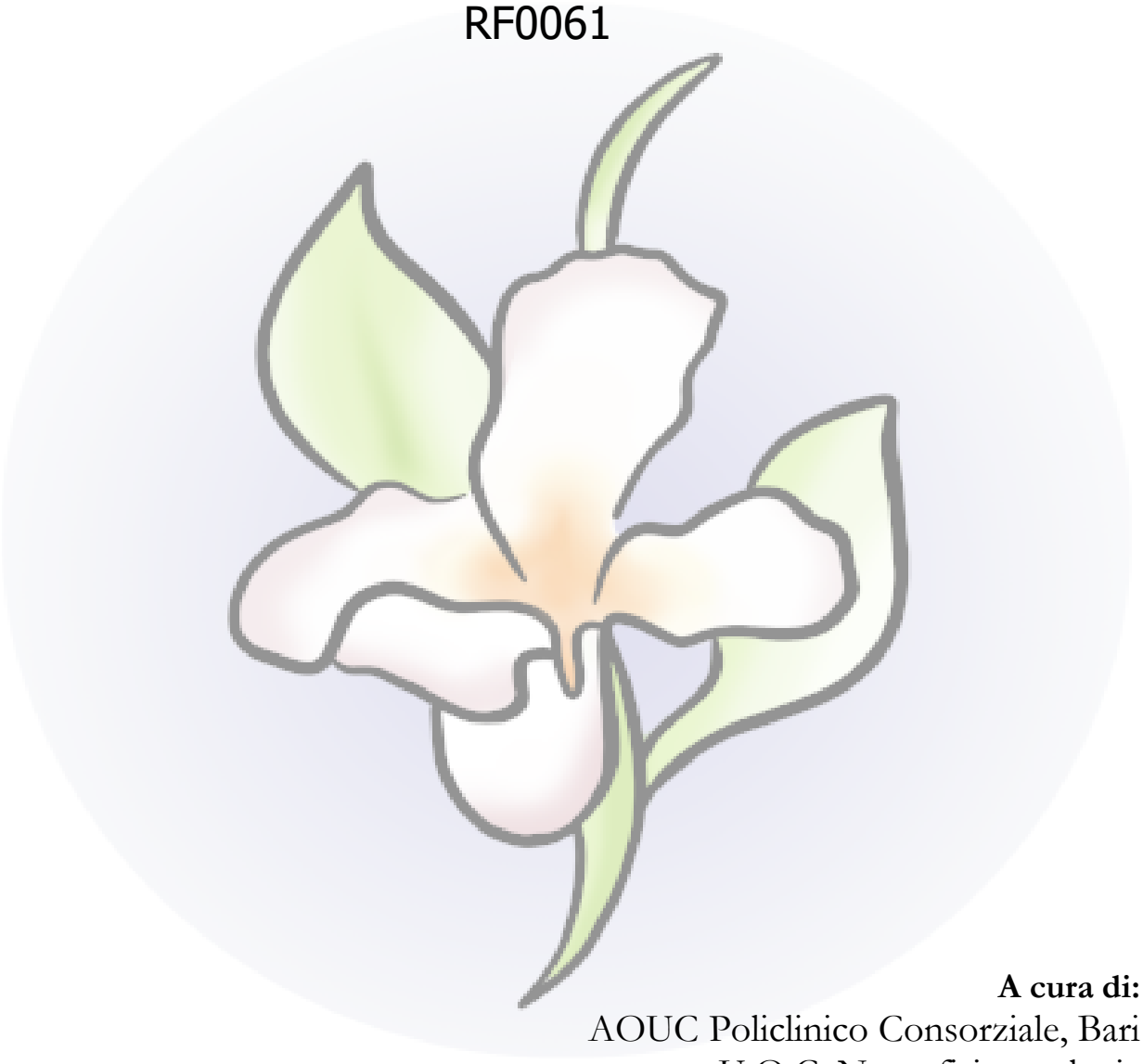
BIBLIOGRAFIA

1. *International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions*
   Kate Riney, Alicia Bogacz, Ernest Somerville, Rima Nabbout, Ingrid E. Scheffer, Edouard Hirsch, Sameer M. Zuberi, Taoufik Alsaadi, Satish Jain, Jacqueline French, Nicola Specchio, Eugen Trinka, Samuel Wiebe, Stéphane Auvin, Leonor Cabral- Lim, Ansuya Naidoo, Emilio Perucca, Solomon L. Moshé, Elaine C. Wirrell, Paolo Tinuper. *Epilepsia. 2022;63:1443– 1474. https://doi.org/10.1111/epi.17240*
2. *ILAE Genetics Literacy series: Progressive myoclonus epilepsies*. Jillian M.Cameron1, Colin A. Ellis, Samuel F. Berkovic1 for the ILAE Genetics Commission* the ILAE Genetic Literacy Task Force. *Epileptic Disord, 2023;25:670–680. https://doi.org/10.1002/epd2.20152*

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME DI DRAVET

RF0061



A cura di:
AOUC Policlinico Consorziale, Bari
U.O.C. Neurofisiopatologia
U.O. Neuropsichiatria infantile

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La sindrome di Dravet (DS) è una encefalopatia epilettica e dello sviluppo caratterizzata da insorgenza nella prima infanzia, presenza di multipli tipi di crisi epilettiche, grave farmacoresistenza nell'età infantile, declino cognitivo, anomalie motorie e comportamentali. [1]
L'incidenza è stimata tra 1/20.000 e 1/40.000. È più comune nei maschi rispetto alle femmine (rapporto 2:1).
L'esordio si verifica nel primo anno di vita in bambini sani, con crisi cloniche/toniche-cloniche, monolaterali e generalizzate, all'inizio spesso associate a febbre. La DS evolve con l'età; dopo l'insorgenza di crisi epilettiche durante l'infanzia, il ritardo del neurosviluppo progredisce fino a una grave disabilità neurologica.
Nella DS si osservano diversi tipi di crisi: convulsive, miocloniche, assenza, focali e toniche. La disfunzione del sistema motorio si manifesta con atassia, tremori, disartria, segni piramidali ed extrapiramidali. La maggior parte dei pazienti sviluppa disturbi cognitivi, integrazione visuo-motoria, percezione visiva e disfunzioni esecutive, oltre a disturbi del linguaggio. I pazienti manifestano disturbi psichiatrici come aggressività, agitazione, ossessività. Per tale motivo è necessaria la presa in carico da parte di un team multidisciplinare: neuropsichiatra infantile, tecnico neurofisiopatologia, terapisti della riabilitazione (psicomotricisti, logopedisti, educatori), gastroenterologi e nutrizionisti (dieta chetogenica), ortopedico e fisiatra.
Sebbene la frequenza delle crisi diminuisca man mano che il bambino cresce, la prognosi a lungo termine non è buona, a causa del deficit cognitivo e la persistenza dei disturbi del comportamento.
I pazienti con DS hanno un tasso di mortalità maggiore durante l'infanzia, ma alcuni sopravvivono fino all'età adulta. In età adulta, persistono disfunzioni motorie e cognitive.
La morte improvvisa e inaspettata in epilessia (SUDEP) (in particolare tra i 2 e i 4 anni) e l'epilessia di stato sono le cause più comuni di morte tra i pazienti con DS. [2]

DIAGNOSI

La diagnosi di DS è clinica nonostante l'eziologia più comune sia genetica e legata ad una anomalia del gene SCN1A. [1]
Circa il 25% dei pazienti hanno familiarità per l'epilessia o le convulsioni febbrili.
L'associazione tra le crisi epilettiche precoci e gli episodi febbrili può orientare il sospetto diagnostico. La diagnosi differenziale si pone con le convulsioni febbrili precoci, la sindrome di Lennox-Gastaut e l'epilessia con crisi miocloniche-astatiche.

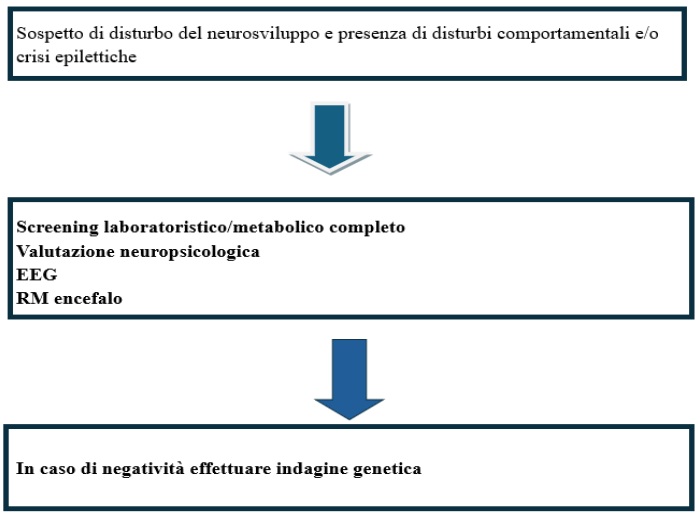
Criteri diagnostici della S. di Dravet raccomandati dalla International League against Epilepsy sono:

1- Anamnesi familiare di epilessia o crisi febbrili
2- Sviluppo normale prima dell'insorgenza delle convulsioni
3- Crisi prima di un anno di età
4- EEG con p-pp-o generalizzate
5- Epilessia con multipli tipi di crisi (crisi miocloniche, focali, cloniche, d'assenza e generalizzate)
6- Ritardo psicomotorio dopo 24 mesi
7- Esacerbazione delle crisi con l'aumento della temperatura corporea
8- Comparsa di atassia, segni piramidali o mioclono interictale dopo l'inizio del rallentamento psicomotorio. [1]

Secondo le linee guida del North American Consensus Panel, il test genetico è raccomandato in tutti quei pazienti con sospetto di DS [3, 4]

La SD si associa a mutazioni del gene SCN1A (2q24.3), che codifica per il canale del sodio. Queste mutazioni sono responsabili di almeno due terzi dei casi di Dravet; di solito si tratta di mutazioni de novo. Di recente un altro gene che è stato implicato nella sindrome di Dravet è il gene PCDH19: mutazioni nella protocaderina 19 sono state evidenziate in 13 femmine con quadro clinico simil Dravet.
Durante i primi stadi della malattia, l'EEG è normale, le anomalie (onde puntute e anomalie parossistiche generalizzate e multifocali) compaiono a partire dai 2-3 anni. È stata riportata una variante della SD (SMEI, SMEB borderline), caratterizzata da tutti i sintomi clinici della Sindrome di Dravet, in assenza di crisi miocloniche.
Il neuroimaging non fornisce un grande contributo: la RMN encefalo spesso è nella norma o presenta quadri non specifici per sindrome di Dravet.

FLOW CHART DIAGNOSTICA RIASSUNTIVA



Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione

Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi" sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.
Il paziente (o genitori) dovrà essere informato della esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

CENTRI REGIONALI

Centro capofila (età adulta)

- UOC Neurofisiopatologia A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Centro capofila (età evolutiva)

- UOC Neuropsichiatria infantile A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Centri afferenti (età evolutiva) e unità operative <u>funzionalmente collegate</u> all'UOC Neuropsichiatria infantile A.O.U. Policlinico di Bari

- UOSVD Epilessia ed EEG età evolutiva Presidio Ospedaliero "San Paolo" Bari
- UO Pediatria e Neonatologia Presidio Ospedaliero "San Paolo" Bari
- UO Neuropsichiatria infantile Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" Foggia
- Unità per le disabilità gravi, IRCCS "E. Medea" - Brindisi

Centri afferenti (età adulta) e unità operative <u>funzionalmente collegate</u> all'UOC Neurofisiopatologia A.O.U. Policlinico di Bari

- UO Neurologia IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo
- UO Neurologia Universitaria Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" Foggia

TERAPIA

Le crisi epilettiche sono farmacoresistenti.
Farmaci anticrisi sono indicati in caso di presenza di crisi epilettiche; i farmaci anticrisi prevedono una somministrazione quotidiana.
Il valproato e i benzodiazepinici (clobazam) sembrano essere più efficaci.
Sono attualmente in commercio tre farmaci orfani con indicazione specifica per la sindrome di Dravet:

- il cannabidiolo, che ha indicazione e rimborsabilità come terapia aggiuntiva contro le convulsioni nei bambini a partire dai due anni e negli adulti e richiede la contemporanea somministrazione con il Clobazam.
- la fenfluramina per pazienti di età pari o superiore a due anni, che abbiano mostrato una risposta insufficiente o assente ad almeno due farmaci anticrisi".
- lo stiripentolo (TAS) utilizzato insieme a clobazam e valproato ha fornito risultati promettenti. Le formulazioni disponibili sono soggette a prescrizione medica ripetibile, e classificate in Classe C (GU 2021)

Sperimentazioni cliniche in corso dimostrano che il topiramato può essere utilizzato nei bambini che non rispondono allo stiripentolo. Deve essere evitato l'uso di carbamazepina e vigabatrina, per evitare che le crisi epilettiche si aggravino.

Altri farmaci o parafarmaci utilizzati:

1. indicata integrazione con Vit D specie in età adulta come in altre DEE [5, 6]
2. i segni parkinsoniani possono rientrare nel quadro clinico della patologia [1] per cui potrebbe essere necessaria somministrazione di farmaci antiparkinsoniani come biperidene cloridrato come suggerito dalla letteratura in altre DEE [7]
3. i disturbi del comportamento con aggressività o disturbi dell'umore fanno parte del quadro clinico per cui è frequente la necessità di somministrazione di farmaci antidepressivi o neurolettici come in altre DEE [8]

FOLLOW UP

Accertamenti di laboratorio e imaging):

- -valutazione laboratoristica mirata anche alla identificazione di eventuali carenze nutrizionali (annuale)
- Rx esofago con pasto baritato in caso di comparsa di difficoltà deglutitorie
- Dosaggio dei livelli plasmatici dei farmaci anticrisi con cadenza variabile in rapporto alla frequenza delle crisi

Consulenze specialistiche:

1. Fisiatrica (semestrale)

2. Ortopedica (semestrale)
3. Gastroenterologica ove necessario

Le cause possibili di **ospedalizzazione** includono:

- peggioramento della deambulazione: tale evenienza può essere gestiva in un setting non di urgenza con una appropriato monitoraggio del quadro clinico e informazione dei caregiver
- rifiuto/incapacità di mangiare e bere: tale condizione, con uno screening costante della paziente, può essere gestito in un setting non di urgenza con i gastroenterologi che collaborano con il centro che ha in carico il paziente
- necessità di interventi odontoiatrici che per la specificità del paziente richiedono trattamento anestesiologico

GESTIONE EMERGENZE

Nel complesso, i soggetti con sindrome di Dravet tendono a stabilizzarsi dal punto di vista clinico nella giovane età adulta.

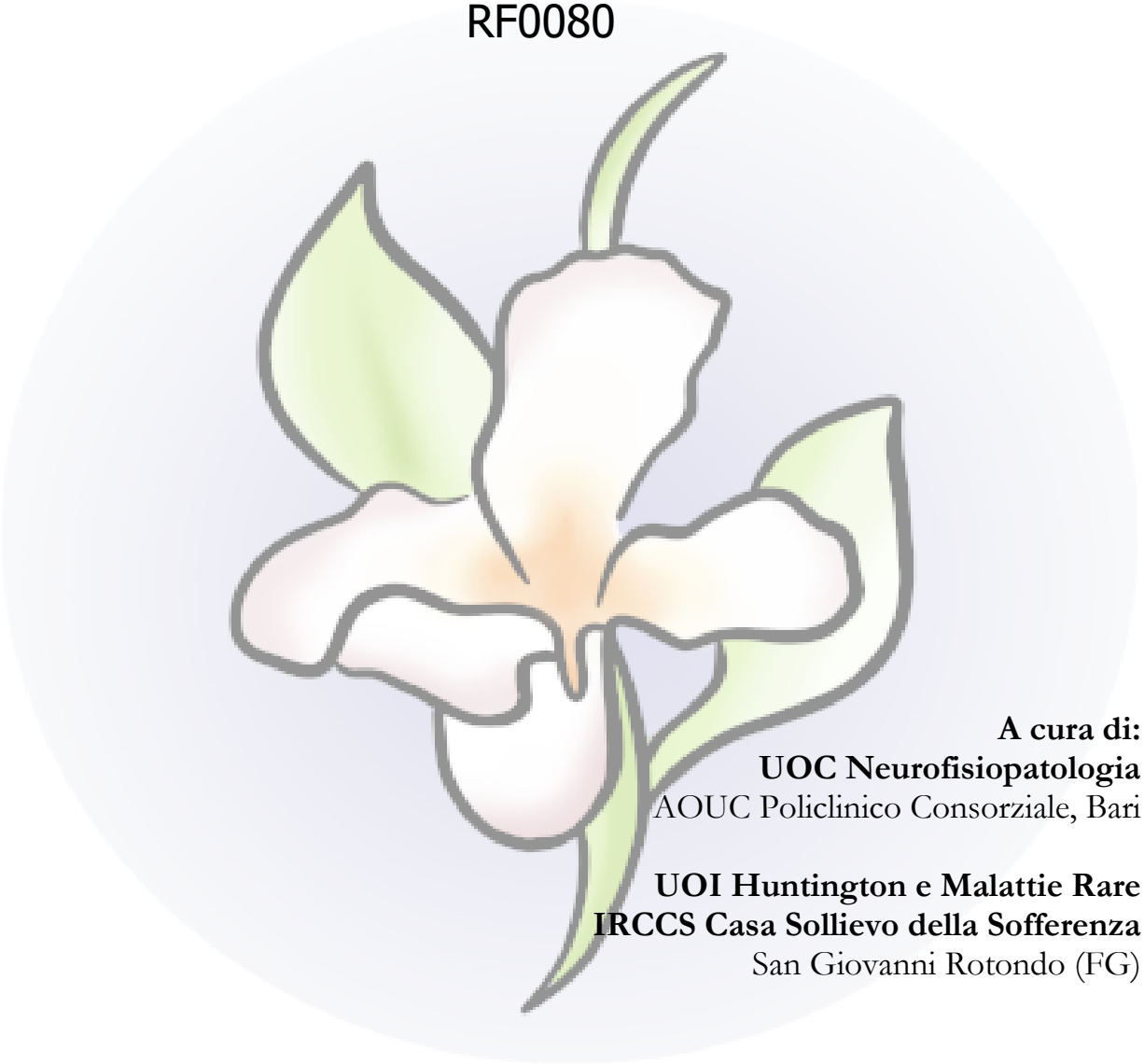
BIBLIOGRAFIA

1. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions
Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, Guerreiro M, Gwer S, Zuberi SM, Wilmshurst JM, Yozawitz E, Pressler R, Hirsch E, Wiebe S, Cross HJ, Perucca E, Moshé SL, Tinuper P, Auvin S. Epilepsia. 2022;00:1–45
2. Dravet Syndrome: An Overview. Arsalan Anwar , Sidra Saleem , Urvish K. Patel , Kogulavadanan Arumaithurai , Preeti Malik. . Cureus 2019. 11(6): e5006. DOI 10.7759/cureus.5006
3. Wirrell EC, Laux L, Donner E, et al.: Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: recommendations from a North American consensus panel. Pediatr Neurol. 2017, 68:18-34.
4. Kassaï B, Chiron C, Augier S, et al.: Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. Epilepsia. 2008, 49:343-348.
5.Jefferson A, Leonard H, Siafarikas A, et al. Clinical guidelines for management of bone health in Rett syndrome based on expert consensus and available evidence. PLoS One 2016;11:e0146824.
6. Motil KJ, Barrish JO, Lane J, et al. Vitamin D deficiency is prevalent in girls and women with Rett syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53:569–74.
7. Humphreys P, Barrowman N. The incidence and evolution of parkinsonian rigidity in Rett syndrome: a pilot study. Can J Neurol Sci 2016;43:567–73.
8. Buchanan CB, Stallworth JL, Scott AE, et al. Behavioral profiles in Rett syndrome: data from the natural history study. Brain Dev 2019;41:123–34.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

MALATTIA DI HUNTINGTON
(COREA DI HUNTINGTON)

RF0080



A cura di:
UOC Neurofisiopatologia
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

UOI Huntington e Malattie Rare
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza
San Giovanni Rotondo (FG)

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

- Prevalenza 11/100.000 (stima in Italia)[1,2]
- Esordio 30-50 anni, con varianti rare ad esordio in età pediatrica o senile
- Ereditaria, trasmissione autosomica dominante
- Disturbo del movimento (ipercinesie coreiche, distonia, bradicinesia, alterazione della coordinazione motoria, dei movimenti oculari e dell'equilibrio)
- Disfagia, disartria
- Rigidità prevalentemente in fase avanzata o nell'esordio pediatrico
- Declino cognitivo (alterazione delle funzioni esecutive fino alla demenza, già prima dell'esordio motorio)
- Disturbi psichiatrici (apatia, oscillazioni dell'umore, alta frequenza di suicidio, disturbo ossessivo e di perseverazione, psicosi, spesso precedenti l'esordio motorio)
- Progressiva perdita dell'autonomia con totale dipendenza nelle attività della vita quotidiana
- Durata media di malattia stimata intorno ai 10-17 anni.

CENTRI REGIONALI

Centri capofila:

-A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico - Giovanni XXIII-UOC Neurofisiopatologia (Centro riconosciuto ERN-RTD);

-U.O.I. Huntington e Malattie Rare - IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza - San Giovanni Rotondo (FG).

Presidi ospedalieri/unità operative collegati alle Unità di Bari e di San Giovanni Rotondo:
UOC Neurologia Ospedale Vito Fazzi, Lecce
U.O. Neurologia Ospedale "A. Perrino" di Brindisi
UO Neurologia Presidio Ospedaliero Centrale S.S. Annunziata - S.G. Moscati" - Taranto

UOC Neurologia Ente ecclesiastico Ospedale Cardinale Panico Tricase

ASSOCIAZIONE PAZIENTI DI RIFERIMENTO SUL TERRITORIO

- Associazione Lega Italiana Ricerca Huntington (LIRH) – PUGLIA https://lirh.it/it/la-rete-lirh - c/o Via Concilio Vaticano II, 160/5 - 70124 Bari BA (sede in corso di modifica) - Tel.: 800.388.330 (Lun – Ven, h. 9-14).

DIAGNOSI

- Valutazione clinica di persone con rischio genetico e comprovata familiarità di malattia di Huntington e di persone con manifestazioni cliniche sospette e dubbia/assente familiarità.

- Test genetico da eseguirsi su DNA da sangue periferico per conferma di mutazione da espansione del tratto CAG (almeno 36 ripetizioni) nel gene HTT sul braccio corto del cromosoma 4 (4p16.3). La lunghezza delle ripetizioni CAG può condizionare l'esordio di malattia. Nella corea di Huntington ad esordio pediatrico, la lunghezza delle ripetizioni può superare il valore di 50-60 CAG[4].

- Possibilità di test genetico predittivo in persone a rischio e asintomatiche presso i Centri HUB (equipe multidisciplinare con possibilità di consulto psicologico e genetico)

- Nelle forme sporadiche con quadro clinico tipico e nessuna provata familiarità per malattia di Huntington la diagnosi differenziale prevede:

    - Test genetico di conferma come sopra riportato. In caso di negatività si procede alla diagnosi differenziale per forme secondarie su base metabolica, infiammatoria, farmacologica, lesionale.

Se confermato il sospetto di malattia rara, attraverso la valutazione anamnestica e clinica del paziente, lo specialista di Malattie Rare (MR) prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi con codice R99.

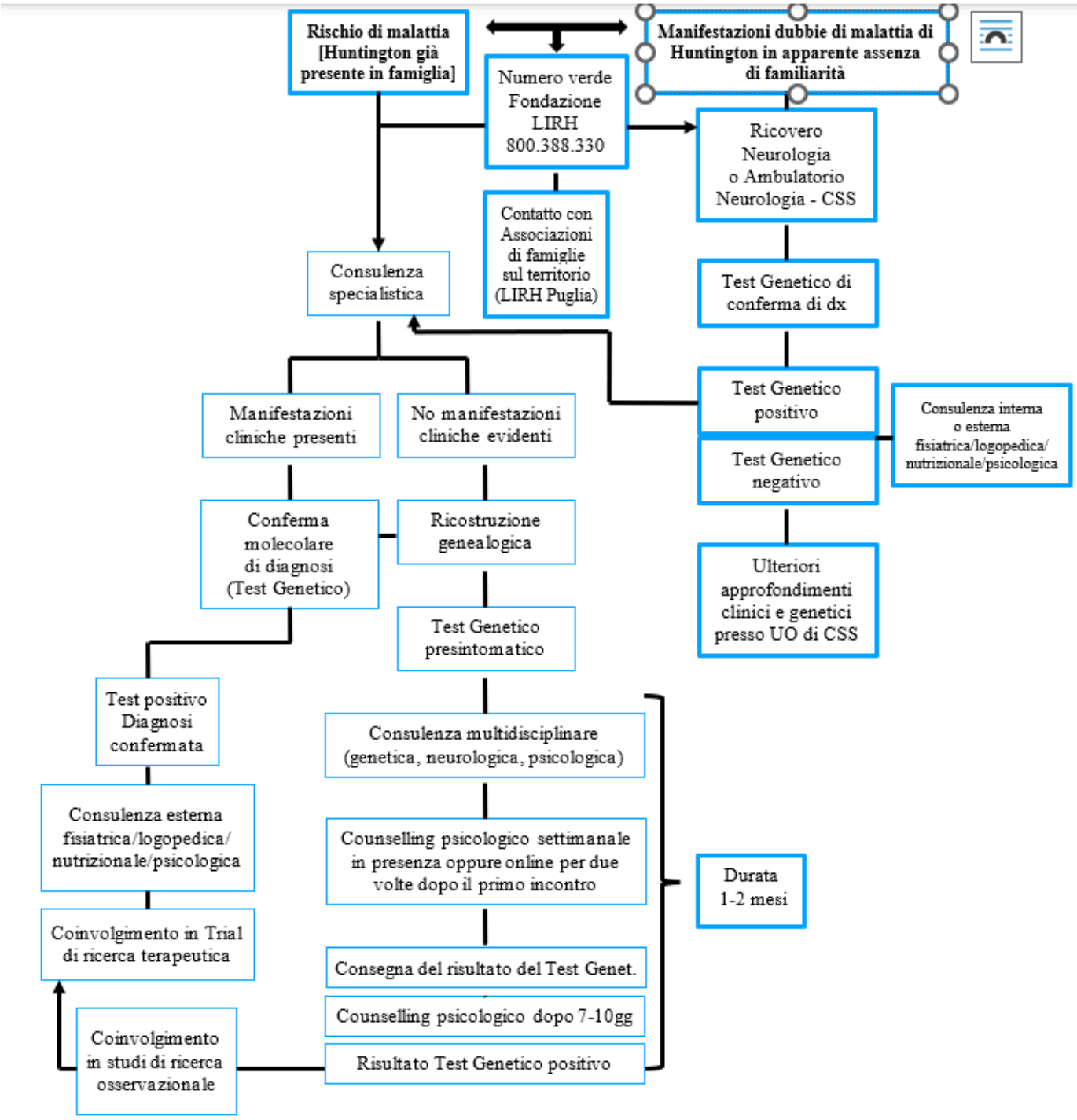
Consulenze specialistiche

- Visita internistica (soprattutto nelle fasi avanzate)
- Visita ORL (prove deglutitorie ed eventuale Fibrolaringoscopia)
- Visita Gastroenterologica/chirurgica (valutazione per eventuale PEG)
- Visita fisiatrica per impostare riabilitazione motoria e logopedia
- Visita psichiatrica
- Inquadramento neuropsicologico

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione

Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi" sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.
Il paziente e il familiare/caregiver dovranno essere informati della esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente o familiare/caregiver acconsenta, il paziente sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente/familiare/caregiver, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato del paziente, potrà ottenere il codice di esenzione del ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

FLOW-CHART RIASSUNTIVA



TERAPIA

Non è prevista ad oggi nessuna terapia specifica benchè la ricerca sia molto attiva in tal senso.
Possono essere necessari antidopaminergici, ansiolitici, antidepressivi, levodopa e/o dopamino agonisti.

Altri parafarmaci essenziali:

- Acqua gelificata (soluzione alimentare per la disfagia)
- Integratori alimentari

FOLLOW UP

Sono previsti follow up a cadenza semestrale o più ravvicinati in caso di necessità. Collegamento con ambulatori sul territorio in collaborazione con rete di associazioni di familiari (network associativo di Lega Italiana Ricerca Huntington – LIRH): LIRH Puglia, LIRH Toscana, LIRH Sardegna, LIRH Friuli-Venezia Giulia, Noi Huntington, la rete dei giovani).

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Collegamento con rete servizi territoriali di salute mentale per assistenza psichiatrica.

Collegamento con i reparti dell'ospedale CSS e col pronto soccorso in caso di emergenze internistiche/chirurgiche

BIBLIOGRAFIA

Crowell V, Houghton R, Tomar A, Fernandes T, Squitieri F. Modeling Manifest Huntington's Disease Prevalence Using Diagnosed Incidence and Survival Time. Neuroepidemiology. 2021;55(5):361-368.

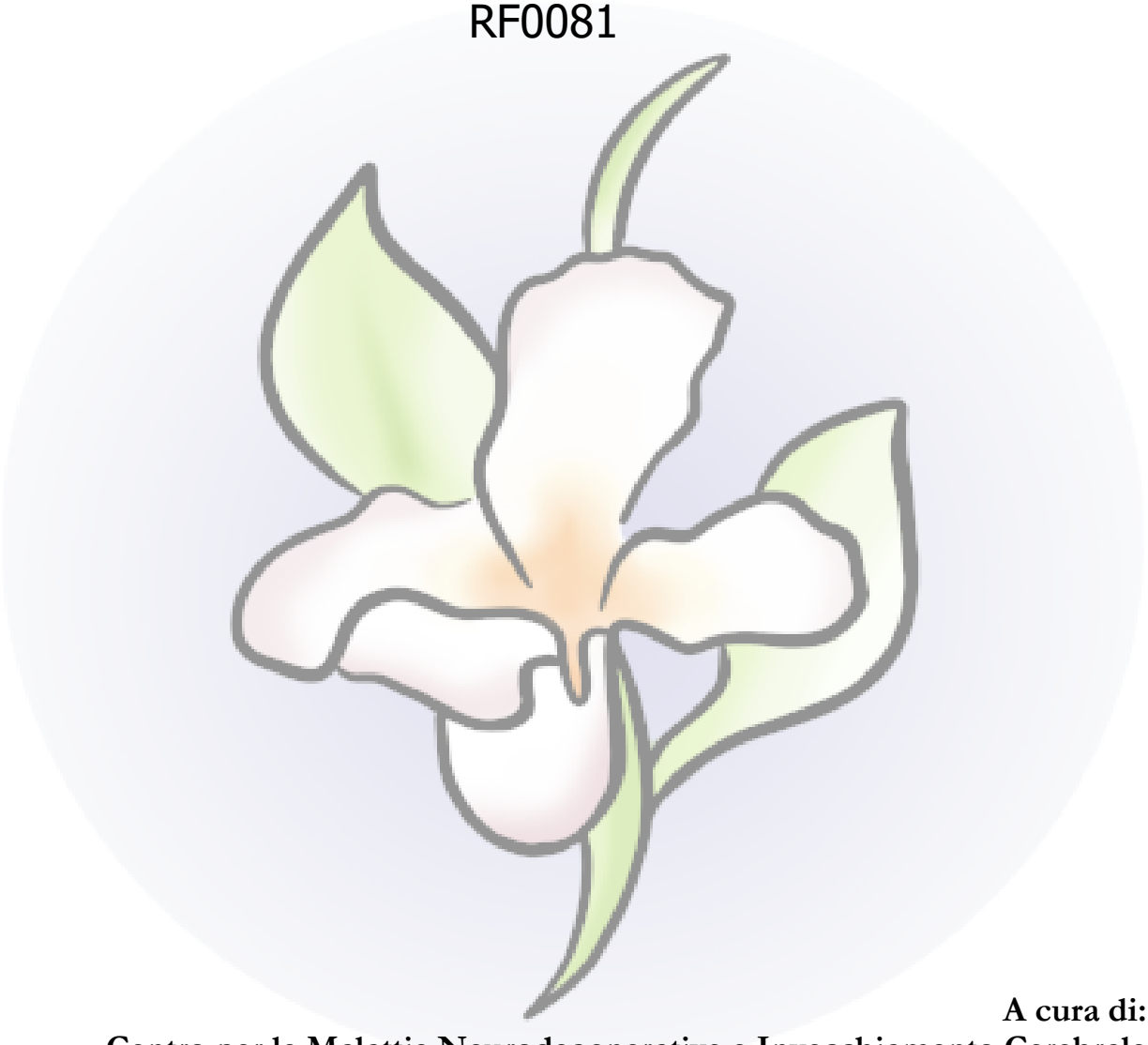
Squitieri F, Griguoli A, Capelli G, Porcellini A, D'Alessio B. Epidemiology of Huntington disease: first post-HTT gene analysis of prevalence in Italy. Clin. Genet.89, 367–370 (2016).

Tabrizi SJ, Schobel S, Gantman EC, Mansbach A, Borowsky B, Konstantinova P, Mestre TA, Panagoulias J, Ross CA, Zauderer M, Mullin AP, Romero K, Sivakumaran S, Turner EC, Long JD, Sampaio C; Huntington's Disease Regulatory Science Consortium (HD-RSC). A biological classification of Huntington's disease: the Integrated Staging System. Lancet Neurol. 2022 Jul;21(7):632-644. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00120-X. PMID: 35716693.
Fusilli C, Migliore S, Mazza T, Consoli F, De Luca A, Barbagallo G, Ciammola A, Gatto EM, Cesarini M, Etcheverry JL, Parisi V, Al-Oraimi M, Al-Harrasi S, Al-Salmi Q, Marano M, Vonsattel JG, Sabatini U, Landwehrmeyer GB, Squitieri F. Biological and clinical manifestations of juvenile Huntington's disease: a retrospective analysis. Lancet Neurol. 2018 Nov;17(11):986-993. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30294-1.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

ATROFIA MULTISISTEMICA

RF0081



A cura di:
Centro per le Malattie Neurodegenerative e Invecchiamento Cerebrale
Uniba/Pia Fond. Card. G. Panico – Tricase (Le)

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

L'atrofia multisistemica (MSA) è una patologia neurodegenerativa rara sporadica, che colpisce soggetti di età superiore ai 30 anni e si presenta con una combinazione di sintomi, tra cui disautonomia, parkinsonismo, sindrome cerebellare, combinate tra loro in modo eterogeneo.
Criterio sine qua non per la diagnosi di MSA è la presenza di una disfunzione autonomica. Infatti, accanto alle caratteristiche motorie, si osservano sintomi non motori, quali l'ipotensione ortostatica neurogena, disturbi del sonno, in particolare il disturbo del comportamento in sonno REM (*Rem-sleep behavior disorder*, RBD), alterazioni del respiro durante la veglia e durante il sonno: sospiri durante l'inspirazione, russamento e brevi blocchi del respiro durante il sonno (apnea), rumore respiratorio stridente di alta tonalità che compare più frequentemente durante il sonno (stridor laringeo), disfunzione urogenitale.
Esistono due forme di MSA, MSA-P in cui prevalgono i sintomi di tipo parkinsoniano, e MSA-C, in cui prevalgono i sintomi cerebellari.
La diagnosi si basa su un'accurata valutazione clinico-anamnestica ed è supportata dalla presenza, in RM, di atrofia ed incremento della diffusività del putamen, dei peduncoli cerebellari medi, ponte e cervelletto alla RM nella MSA-P e di putamen e strutture infratentoriali, quali ponte e cervelletto, nella MSA-C ("hot cross bun sign").
I criteri diagnostici di Gilman et al, 2008 prevedono i seguenti livelli di certezza diagnostica:

- MSA probabile
- MSA possibile
- MSA definita (diagnosi basata sul criterio anatomo-patologico)

Per la diagnosi di MSA probabile elemento indispensabile per la diagnosi è la presenza di disautonomia, definita come disfunzione autonomica genito-urinaria, che si manifesta come incontinenza urinaria associata a disfunzione erettile nel sesso maschile, o ipotensione ortostatica con calo pressorio dopo 3 min di ortostatismo di almeno 30 mm Hg per la pressione sistolica o 15 mmHg per la pressione diastolica e la presenza di parkinsonismo scarsamente responsivo alla L-dopa oppure sindrome cerebellare.
La diagnosi di MSA possibile è definita dalla presenza di parkinsonismo o sindrome cerebellare e almeno un elemento suggestivo per disfunzione autonomica, tra cui l'urgenza urinaria non spiegata altrimenti, uno svuotamento vescicale frequente o incompleto, la presenza di disfunzione erettile nel sesso maschile o ipotensione ortostatica che non soddisfa i livelli richiesti per la diagnosi probabile.

Team adulto: Neurologo, Neurologo esperto in Medicina del Sonno, Tecnico di neurofisiopatologia, Infermiere/Care manager, Nutrizionista, Logopedista, Pneumologo, Otorinolaringoiatra esperto in valutazione della deglutizione, Neuropsicologo, Biologo, Fisiatra, Urologo, Cardiologo.

Team età pediatrica: non applicabile trattandosi di patologia dell'adulto

CENTRI REGIONALI

Centro capofila (età adulta)

-UO di Neurologia Universitaria "Amaducci" dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Bari

- Centro per le Malattie Neurodegenerative e Invecchiamento Cerebrale Uniba/Pia Fond. Card. G. Panico – Tricase (Le)

Centri afferenti (età evolutiva) e unità operative <u>funzionalmente collegate</u>

all' UO di Neurologia Universitaria "Amaducci" AOU Policlinico di Bari

Neurologia Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli - Acquaviva delle fonti - Bari

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello

Il paziente con sospetta MSA viene preso in carico in regime di Day-Service ed esegue (presso il Centro HUB):

- un'attenta valutazione clinico-anamnestica con esame obiettivo generale e neurologico e somministrazione delle scale cliniche *Unified Multiple System Atrophy Rating Scale* (UMSARS) al fine di valutare la disabilità. La scala UMSARS si compone di 8 items che testano i diversi ambiti funzionali ed il grado di autonomia nelle attività della vita quotidiana.
- test di valutazione dell'ipotensione ortostatica, definita come con calo pressorio dopo 3 min di ortostatismo di almeno 30 mm Hg per la pressione sistolica o 15 mmHg per la pressione diastolica;
- valutazione neuropsicologica per escludere alterazioni cognitive e permettere una diagnosi differenziale rispetto a patologie che possono condividere alcune caratteristiche cliniche, ad esempio la demenza a corpi di Lewy;
- valutazione nutrizionale: volta a valutare eventuali alterazioni suggestive, soprattutto nelle fasi più avanzate della patologia, di alterazioni dello stato nutrizionale dei soggetti, legate alla disfagia
- La Risonanza Magnetica, effettuata con campo magnetico 3 tesla.
- Scintigrafia cerebrale DAT-scan, per dimostrare la presenza di aree di ridotta captazione/perfusione nei nuclei della base e/o degenerazione pre- o post-sinaptica della via nigro-striatale

Test di screening di secondo livello
Comprendono**:**

- video-polisonnografia per studiare eventuale presenza di RBD o di sindrome delle apnee ostruttive in sonno;
- Scintigrafia cardiaca ^{123}I-Metaiodobenzilguanidina (MIBG) per studiare l'innervazione post-gangliare ortosimpatica a livello cardiaco.

Test di laboratorio: Gli esami di laboratorio, quali emocromo con formula, transaminasi e amilasi, indici infiammatori, vitamina B12, folati, vitamina E, e l'analisi del liquido cefalo-rachidiano sono necessari per escludere altre forme cliniche acquisite che possono avere un fenotipo simile, come ad esempio sindromi secondarie ad esposizione a sostanze tossiche o carenziali, malattie infettive, infiammatorie/autoimmuni, cerebrovascolari (omocisteina, fattori coagulazione, anticorpi anti-fosfolipidi, ANCA), neoplasie e malattie paraneoplastiche (ad es. anticorpi anti-antigeni onconeurali su siero e liquor). Inoltre, consentono di dosare biomarcatori di neurodegenerazione, quali beta-amiloide, tau totale e phospho-tau.

Annotazioni sugli esami diagnostici

Ove possibile i test e le visite specialistiche necessari per la diagnosi sono da svolgersi riducendo al minimo il numero di accessi del paziente in ambulatorio e, qualora una struttura non sia in grado di fornire tutte le prestazioni, favorendo tramite la rete di specialisti, l'accesso a prestazioni diagnostiche da eseguire in altre sedi.

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione

Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi" sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.
Il paziente dovrà essere informato della esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

Consulenza genetica e test molecolari

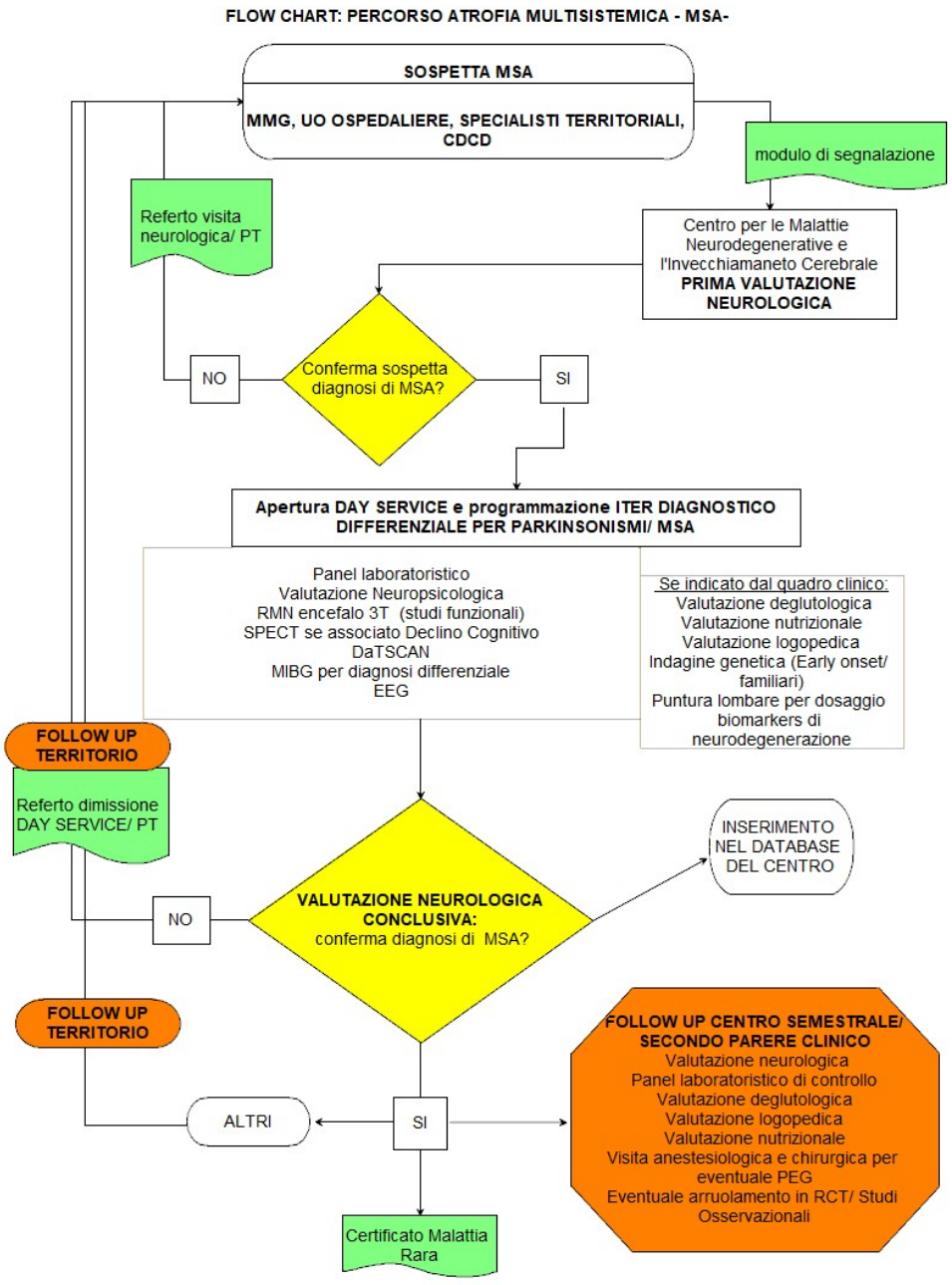
La MSA è una patologia sporadica e pertanto non è indicato il test genetico in quanto non sono noti geni ad essa associati. Tuttavia, nelle fasi iniziali di patologia, in presenza di una familiarità suggestiva, il test genetico può essere utile ad escludere patologie neurologiche che possono avere una presentazione clinica analoga. In tal caso, i pazienti si sottopongono a prelievo ematico presso il nostro Centro, che viene analizzato in altro laboratorio convenzionato. I test genetici hanno il compito di operare una diagnosi differenziale rispetto alle sindromi cerebellari ad esordio in età adulta, tra cui l'atassia spinocerebellare (SCA) di tipo 1 (espansione CAG, gene ATXN1), SCA tipo 2 (espansione CAG, gene ATXN2), SCA tipo 3 (espansione CAG, gene ATXN3), Sindrome X-fragile-atassia e tremore (Premutazione X-Fragile)

Altre consulenze specialistiche

Nell'ambito del day-service, si effettuano:

- Consulenza pneumologica con esame spirometrico ed emogasanalisi arteriosa, volti ad individuare eventuali alterazioni della funzionalità respiratoria. I pazienti con alterazione della funzionalità respiratoria vengono sottoposti, in regime di ricovero breve ordinario presso U.O. di Pneumologia dell'A.O. "Card. G. Panico" di Tricase, a polisonnografia notturna al fine di eventuale prescrizione di presidi elettromedicali specifici.
- Consulenza otorinolaringoiatrica con valutazione endoscopica della deglutizione (fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing, FEES), effettuata con utilizzo di fibroscopio flessibile.
- Consulenza urologica con studio urodinamico per valutare disautonomia urinaria
- Consulenza cardiologica con studio Holter pressorio delle 24 ore.
- Consulenza fisiatrica: al momento della diagnosi per valutare piani di trattamento riabilitativo e per valutare eventuali presidi. Il paziente, inoltre, effettua valutazione fisiatrica ai fini di trattamento riabilitativo fisiochinesiterapico e ai fini di eventuali ausili presso l'Azienda Ospedaliera "Card G Panico", Tricase (LE) (tempi di attesa <10 giorni) o presso il Distretto Socio-Sanitario di riferimento (circa 6 mesi). Nel corso della valutazione fisiatrica si imposta la tipologia ed il setting del trattamento riabilitativo. Inoltre, la valutazione fisiatrica è finalizzata all'erogazione di eventuali presidi per garantire al paziente l'autonomia possibile e migliorarne la qualità di vita.

FLOW-CHART RIASSUNTIVA



TERAPIA

Non esistono trattamenti specifici per la MSA. I farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali sono:

1) Midodrina[1]: 2,5 mg compresse; 2,5 mg/ml gocce; 5 mg/2 ml fiale per il trattamento dell'ipotensione ortostatica sintomatica
2) Fludrocortisone[1]: posologia 0.1 mg compresse per il trattamento dell'ipotensione ortostatica sintomatica
3) Tossina botulinica per il trattamento dei disturbi distonici (ad esempio anterocollo), della spasticità e della scialorrea, da somministrare in dosaggi variabili a seconda della sede da trattare e del sintomo[2].
4) Disturbi del sonno: clonazepam (1-8 mg/die), melatonina per crampi muscolari e RBD[3];
5) Disturbi genito-urinari: es. oxibutinina 2-5 mg/die[4]
6) Trattamento dei sintomi motori di tipo parkinsoniano: levodopa/benserazide compresse 100/25 e 200/50 mg; melevodopa/carbidopa 100/25 mg e 125+12.5 mg compresse, levodopa/carbidopa 50/75/100/125/150/200 mg compresse, da assumere per via orale; levodopa/carbidopa compresse da 100/25 mg o 200/50 mg; levodopa/carbidopa a rilascio modificato (RM) compresse da 100/25 mg o 200/50 mg; pramipexolo a rilascio prolungato (RP) 0.26 mg/0.52 mg/1,05/2,1/3,15 mg (incluso il trattamento della sindrome delle gambe senza riposo, *restless leg syndrome, RLS*); ropinirolo RP compresse da 2/4/6/8 mg; ropinirolo 0,25/0,5/1/2/5 mg; rotigotina cerotto transdermico 2-4-6-8 mg; Inibitori catecol-O-metil- transferasi (COMT): tolcapone, entacapone, opicapone inibitori delle mono-amino ossidasi di tipo B (rasagilina, selegilina, safinamide)[3];

Presidi necessari:

i) Gastrostomia percutanea (PEG): Nelle fasi avanzate, nei soggetti con disfagia, il paziente può andare incontro a posizionamento di PEG. La procedura si effettua in modalità di ricovero in collaborazione con U.O. di Pneumologia/Neurologia/Chirurgia Generale dell'Azienda Ospedaliera "Card. G. Panico di Tricase" (LE).
Dopo il posizionamento di PEG, il paziente effettua follow-up neurologico e nutrizionale post-PEG dopo un mese dalla procedura. Inoltre, il paziente viene monitorato presso il Distretto Socio-Sanitario di riferimento nell'ambito della gestione della Nutrizione enterale domiciliare (NED).

ii) La ventilazione meccanica a pressione positiva continua (*continuous positive airway pressure*, CPAP) e la tracheostomia risultano utili per il trattamento dello stridor laringeo. La CPAP risulta, inoltre, essere efficace nel trattamento della sindrome delle apnee ostruttive in sonno (OSAS) nei soggetti affetti da MSA.
Le procedure vengono effettuate in collaborazione con l'U.O. di Pneumologia dell'A.O. "Card. G. Panico", Tricase (LE).

iii) La Ventilazione meccanica non invasiva (NIV): rappresenta il trattamento di prima scelta per la gestione dell'insufficienza respiratoria. La ventilazione meccanica può essere eseguita sia in ambito intensivo che al domicilio, tramite ventilatori portatili domiciliari e può essere utilizzata in modo continuo o intermittente. Al fine di procedere con l'adattamento al ventilatore, si effettua un ricovero breve ordinario presso l'U.O. di Pneumologia dell'Azienda Ospedaliera "Card. G. Panico" di Tricase (LE) con addestramento del caregiver;

iv) La ventilazione meccanica invasiva tramite cannula endotracheale e intervento di tracheotomia (VMI): si effettua previa tracheotomia, mediante un ricovero breve ordinario presso l'U.O. di Pneumologia dell'Azienda Ospedaliera "Card. G. Panico" di Tricase (LE).

FOLLOW UP

Valutazione neurologica con cadenza trimestrale: i pazienti con MSA sono sottoposti a follow-up neurologici periodici per monitorare l'evoluzione della patologia. Pertanto, presso il nostro Centro vengono organizzati dei follow-up con visita neurologica di controllo con somministrazione delle scale cliniche di valutazione del grado di compromissione clinica (UMSARS) ogni sei mesi. Durante le visite di follow-up, il paziente ed i familiari vengono adeguatamente informati sulle opzioni terapeutiche utili a prevenire le complicanze acute attese nelle fasi avanzate di malattia.

Consulenze specialistiche di follow-up: con l'evoluzione della patologia, i pazienti con MSA possono andare incontro ad una progressiva compromissione dell'autonomia nelle attività della vita quotidiana. Per tale ragione e al fine di prevenire le complicanze legate alla progressione della sintomatologia, presso il nostro Centro i pazienti effettuano ogni 6 mesi o, al bisogno, secondo il parere del neurologo di riferimento, le seguenti valutazioni specialistiche:

- Valutazione otorinolaringoiatrica con studio della deglutizione con FEES: al bisogno e con cadenza semestrale in caso di disfagia;
- valutazione pneumologica*:* al bisogno e con cadenza semestrale per prevenire e/o identificare eventuali complicanze legate alla progressione della patologia e mettere in atto eventuali presidi;
- Valutazione nutrizionale: al bisogno e con cadenza semestrale per prevenire e/o identificare eventuali complicanze legate alla malnutrizione e alla disfagia;
- Valutazione logopedica*:* al bisogno, per valutare piani di trattamento riabilitativo;
- Visita fisiatrica*:* al bisogno, per valutare piani di trattamento riabilitativo e per valutare eventuali presidi.

Valutazione strumentale di follow-up con cadenza annuale: Durante le visite di controllo effettuate durante il decorso della malattia, il paziente può essere sottoposto a

RM encefalo e video-polisonnografia di controllo con cadenza annuale o con altra tempistica secondo il parere del neurologo.

Gestione Urgenze Emergenze:

Il paziente affetto da MSA, nelle fasi avanzate, può andare incontro ad una progressiva perdita di autonomia nelle attività della vita quotidiana, con conseguente necessità di assistenza continua. Le condizioni che possono richiedere una gestione in urgenza sono:

1) l'insufficienza respiratoria, che può essere legata a disturbi della deglutizione (insufficienza respiratoria da polmonite *ab ingestis*) oppure insufficienza respiratoria acuta di tipo ostruttivo da iperadduzione delle corde vocali (*stridor laringeo*) e disregolazione del ritmo respiratorio;
2) traumi legati alle difficoltà motorie, al progressivo disequilibrio e all'ipotensione ortostatica neurogena con conseguenti episodi sincopali;
3) complicanze infettive, da contaminazione del catetere vescicale, da ritenzione urinaria, da polmonite ab-ingestis;
4) stipsi con conseguenti pseudo-ostruzioni intestinali.

Qualora il paziente dovesse presentare condizioni di emergenza/urgenza, si consiglia al paziente accedere al Pronto Soccorso per eventuali urgenze/emergenze, del territorio di riferimento.

BIBLIOGRAFIA

[1] Gibbons, C. H., Schmidt, P., Biaggioni, I., Frazier-Mills, C., Freeman, R., Isaacson, S., Karabin, B., Kuritzky, L., Lew, M., Low, P., Mehdirad, A., Raj, S. R., Vernino, S., & Kaufmann, H. (2017). The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. Journal of neurology, 264(8), 1567–1582. https://doi.org/10.1007/s00415-016-8375-x)

[2]Giannantoni, A., Rossi, A., Mearini, E., Del Zingaro, M., Porena, M., & Berardelli, A. (2009). Botulinum toxin A for overactive bladder and detrusor muscle overactivity in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. The Journal of urology, 182(4), 1453–1457. https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.06.023

[3]Videnovic A. (2017). Management of sleep disorders in Parkinson's disease and multiple system atrophy. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, 32(5), 659–668. https://doi.org/10.1002/mds.26918

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Sclerosi Laterale Amiotrofica
SLA

RF0100



A cura di:

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Neurologia
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
Neurologia "Amaducci"
Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
Malattie Neurodegenerative

Cenni sulla patologia e classificazione

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è la più comune forma adulta di malattie del motoneurone. La SLA costituisce una patologia neurodegenerativa rara e fatale, caratterizzata dalla progressiva degenerazione del primo e del secondo motoneurone, ad evoluzione infausta; difatti, porta a morte il soggetto entro 3-5 anni dall'esordio1. A causa della neurodegenerazione del sistema motorio, la SLA si manifesta come una progressiva paralisi della muscolatura scheletrica con progressiva perdita dell'autonomia motoria, della capacità di comunicare e di funzioni vitali, quali respirazione e deglutizione. Nonostante il coinvolgimento motorio sia predominante, in realtà, la SLA è una patologia multisistemica, in cui si osserva anche il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo, del sistema motorio extrapiramidale e delle funzioni cognitivo-comportamentali. Circa il 40% dei soggetti affetti presenta sintomi cognitivo-comportamentali e, in circa il 10%, si osserva un quadro di demenza fronto-temporale variante comportamentale, definiti in base ai criteri di Strong1,2.

La SLA è una patologia rara; presenta un tasso di incidenza intorno ai 2-3 casi/100000 abitanti/anno. Si osserva una lieve prevalenza del sesso maschile rispetto al sesso femminile (1.2-1.3:1)3. Tipicamente, la SLA esordisce intorno ai 60 anni. Tuttavia, esistono casi ad esordio in età giovanile1,3. La patologia si presenta in forma sporadica in circa il 90% dei casi; solo il 5-10% dei casi sono familiari. Sono stati identificati oltre 30 geni le cui mutazioni sono verosimilmente causative della malattia: SOD1, TARDBP, FUS, C9orf72 sono i geni responsabili complessivamente di più del 90% di tutte le mutazioni geniche associate a SLA1. Oltre ai fattori genetici, altri fattori, di tipo ambientale o legati allo stile di vita, sembrano concorrere alla patogenesi della SLA1,4. Infatti, la patogenesi è multifattoriale: disfunzioni mitocondriali, stress ossidativo, alterazioni del trasporto assonale, eccitotossicità, aggregazione di proteine tossiche, alterazione dei meccanismi di degradazione proteica, riduzione dei fattori neurotrofici, neuroinfiammazione o difetti del metabolismo dell'RNA concorrono alla neurodegenerazione dei motoneuroni1,4. La SLA si può presentare clinicamente in due forme: spinale, con debolezza e progressiva atrofia muscolare a carico degli arti superiori/inferiori, in circa i due terzi dei casi, e bulbare, con disartria e disfagia nella restante quota1,4. L'evoluzione è infausta e si osserva il decesso entro i 3-5 anni, in media, dall'esordio1,4. La diagnosi si effettua sulla base della valutazione clinica e neurofisiologica tramite i criteri diagnostici di El Escorial del 1994, i criteri di El Escorial rivisti ed i criteri clinici-neurofisiologici di Awaji (2009)5,6,7.

I segni di danno del I e del II motoneurone devono essere ricercati a livello di 4 differenti distretti anatomici: bulbare, cervicale, toraco-addominale, lombo-sacrale.

Attualmente, non esiste un trattamento causale della SLA. Il riluzolo è il farmaco approvato per tutte le forme di SLA e ha dimostrato un prolungamento della sopravvivenza di circa 18 mesi. Accanto al riluzolo, nella SLA da mutazione di SOD1 è possibile somministrare Tofersen, un oligonucleotide antisenso in grado di legare l'mRNA di SOD1 e ridurre i livelli di SOD1 mutato. Le altre terapie sono sintomatiche.

	El Escorial	El Escorial revised	Awaji
SLA Clinicamente definita	***Evidenza clinica di: Segni di coinvolgimento di UMN e di LMN in regione bulbare e in 2 regioni spinali*** *OPPURE* ***Segni di coinvolgimento di UMN e LMN in 3 regioni spinali***	***Evidenza clinica di: Segni di coinvolgimento di UMN più segni di LMN in regione bulbare e in 2 regioni spinali*** *OPPURE* ***Segni di UMN e LMN in 3 regioni spinali***	***I segni di coinvolgimento di LMN sono definiti dalla evidenza clinica o elettrofisiologica.*** *Per il resto invariata rispetto ai criteri di El Escorial*
SLA Clinicamente probabile	***Evidenza clinica di: segni di coinvolgimento di UMN più LMN in 2 regioni con segni di coinvolgimento di UMN rostrali rispetto ai segni di coinvolgimento di LMN***	***Evidenza clinica di: segni di coinvolgimento di UMN più LMN in 2 regioni con segni di coinvolgimento di UMN rostrali rispetto ai segni di coinvolgimento di LMN***	***I segni di coinvolgimento di LMN sono definiti dall'evidenza clinica o elettrofisiologica.*** *Per il resto invariata rispetto ai criteri di El Escorial*
SLA Clinicamente probabile con supporto di laboratorio	*Non inclusa*	***Evidenza clinica di: segni di coinvolgimento di UMN più LMN in 1 regione*** *OPPURE* ***segni di coinvolgimento di UMN in una regione*** *PIU'* ***reperti elettromiografici di coinvolgimento di LMN in almeno 2 regioni***	*Non inclusa*
SLA Clinicamente possibile	***Evidenza clinica di: segni di coinvolgimento di UMN più LMN in 1 regione*** *OPPURE* ***Segni di coinvolgimento di UMN in 2 o più regioni*** *OPPURE* ***Segni di coinvolgimento di LMN rostrali rispetto ai segni di coinvolgimento di UMN***	***Evidenza clinica di: segni di UMN più segni di LMN in 1 regione*** *OPPURE* ***Segni di UMN in 2 o più regioni*** *OPPURE* ***Segni di LMN rostrali rispetto ai segni di UMN***	***I segni di coinvolgimento di LMN sono definiti dalla evidenza clinica o elettrofisiologica.*** *Per il resto invariata rispetto ai criteri di El Escorial*

Fig.1: Classificazione SLA secondo i criteri diagnostici di El Escorial e di Awaji.

Team
Inquadramento clinico
Medico di Medicina Generale (MMG), Neurologo, Genetista, Neuropsicologo, Psicologo clinico, Tecnico di Neurofisiopatologia, Infermiere/Care Manager
Gestione degli aspetti comunicativi
Otorinolaringoiatra, Logopedista, Neuropsicologo, Psicologo clinico, Fornitore Ausili per la Comunicazione
Gestione degli aspetti nutrizionali
Otorinolaringoiatra, Logopedista esperto disfagia, Gastroenterologo Nutrizionista/dietista, Radiologo interventista (RIG), Endoscopista/ Chirurgo (PEG)
Gestione degli aspetti respiratori
Otorinolaringoiatra, Pneumologo, Chirurgo/Rianimatore, Fisioterapista/Riabilitatore dell'Insufficienza Respiratoria
Gestione aspetti disabilità neuromuscolare
Fisiatra, Fisioterapista
Gestione degli aspetti Psicologici
Psicologi clinici/Psicoterapeuti con formazione per patologie neurodegenerative
Gestione della fase avanzata di malattia/Cure Palliative
Medico Palliativista, Psicologo, Infermiere esperto in cure palliative, Assistente spirituale
Progettazione, strutturazione e supporto dei percorsi di cura territoriali:
Centro Territoriale Malattie Rare
Responsabile CTMR e figure professionali ad esso attribuite, NAT (DDG ARESS 184/2020, DGR 1561/2020),
Distretto Socio Sanitario (DSS)
Referente medico task force distrettuale malattie rare, Referente UVM distrettuale, Responsabile Ufficio ausili e protesi, Farmacista territoriale, ADI 3° Livello (Responsabile cure primarie distrettuali, Infermieri dedicati, OSS, fisioterapisti, psicologi, logopedisti), Neurologo territoriale, Assistente sociale.
Continuità assistenziale e 118
Associazioni Pazienti SLA
Associazioni di Volontariato
MMG "Nodo del team"

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
U. O. Capofila
Neurologia

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
- Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

Neurologia ospedaliera
Malattie Apparato Respiratorio 4 (MAR4)
- Presidio Ospedaliero "L. Bonomo" - Andria

Neurologia

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
U. O. Capofila
Neurologia "Amaducci"
U.O. afferente
Malattie Apparato Respiratorio Universitaria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
- Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli Acquaviva delle fonti - Bari

Neurologia
- Ospedale "Di Venere" - Carbonara di Bari

Neurologia

OSPEDALE CAPOFILA
Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
U. O. Capofila
Malattie Neurodegenerative

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
- Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi

Neurologia
Pneumologia
- Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce

Neurologia
- Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" - Taranto

Neurologia

DIAGNOSI

- Test di screening di I livello: il paziente con sospetta SLA viene preso in carico presso il Centro di riferimento ed esegue:

i) un'attenta valutazione clinico-anamnestica con esame obiettivo generale e neurologico e somministrazione delle scale cliniche Manual Muscle test (MMT), Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-revised), King's ALS staging form e Milano Torino Functional Staging (MiTos)9-11 al fine di valutare la disabilità. La scala MMT permette di valutare il grado di forza muscolare nei diversi distretti corporei. La scala ALSFRS-r si compone di 12 items che testano i diversi ambiti funzionali, quali bulbare, respiratorio, funzionalità degli arti superiori ed inferiori, ed il grado di autonomia nelle attività della vita quotidiana, quali vestirsi, girarsi nel letto e l'autonomia nell'igiene personale. Le scala King's valuta il grado di diffusione della patologia, mentre la scala MiToS riassume il carico funzionale della patologia9-11.

ii) Gli esami di laboratorio includono emocromo con formula, transaminasi e amilasi, indici infiammatori, vitamina B12, folati, enzimi muscolari, ormoni tiroidei, anti-HTLV.

iii) Esame elettromiografico con velocità di conduzione sensitiva e motoria per identificare segni di denervazione attiva (potenziali di fibrillazione e denervazione, positive sharp-waves, fascicolazioni) e denervazione cronica con potenziali di unità motoria di durata e ampiezza aumentate, con morfologia polifasica, e ridotto reclutamento di unità motorie con elevata frequenza di scarica nello sforzo massimale. Lo studio della velocità di conduzione può evidenziare una ridotta ampiezza dei potenziali d'azione. Di grande importanza è il rilevamento di assenza di blocchi di conduzione.

iv) Stimolazione magnetica transcranica: con la registrazione di potenziali d'azione motoria può evidenziare anche in fase preclinica il coinvolgimento del motoneurone centrale dimostrando una riduzione della velocità di conduzione a livello delle vie motorie corticospinali e anche corticobulbari o una ridotta eccitabilità dei motoneuroni nella corteccia motoria.

v) La Risonanza Magnetica dell'encefalo (con tecniche avanzate di neuroimaging, tra cui diffusione, trattografia, spettroscopia e misure di atrofia cerebrale) e del rachide in toto, al fine di una corretta diagnosi differenziale rispetto alle patologie che mimano la SLA ed al fine di quantificare il danno strutturale corticale.

vi) Valutazione neuropsicologica estesa, inclusa l'Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen-ECAS12, ha l'obiettivo di definire un pattern specifico in un range di possibili cambiamenti cognitivi e comportamentali. Il profilo cognitivo deve essere definito valutando ogni singolo dominio (memoria, attenzione, funzioni esecutive, linguaggio, abilità visuospaziali). Il comportamento deve essere valutato sia in riferimento alle manifestazioni di tipo frontale (es. apatia, perseverazioni, disinibizione) che psicotico del comportamento (deliri ed allucinazioni).

- Test di screening di II livello:

i) Esami ematochimici di II livello: screening autoimmune, inclusi autoanticorpi anti-gangliosidi, onconeurali anti-recettore acetilcolina AchR e anti-MUSK, markers

paraneoplastici, al fine di una corretta dagnosi differenziale rispetto a processi patologici che possono mimare la SLA.

ii) L'analisi del liquido cefalo-rachidiano consente di escludere processi infettivi, infammatori o paraneoplastici che possono avere un fenotipo simile e di dosare biomarcatori di neurodegenerazione, quali beta-amiloide, tau totale, phospho-tau, neurofilamento (neurofilament light chain, neurofilament heavy chain).

iii) Valutazione nutrizionale: durante la valutazione nutrizionale si rilevano parametri clinici (anamnesi ed esame obiettivo) e biochimici con successivo programma nutrizionale e di monitoraggio. La valutazione nutrizionale ha l'obiettivo di identificare eventuali alterazioni dello stato nutrizionale da calo ponderale, frequenti nella SLA, in relazione alla progressiva perdita della massa muscolare ed all'alterazione del metabolismo. Il paziente ed il caregiver vengono adeguatamente informati sulla necessità di monitorare regolarmente il peso corporeo, sulle strategie necessarie per correggere l'alimentazione (ad esempio cambi di consistenza dell'alimento, aggiunta di addensanti per prevenire episodi di ab ingestis) e sulla necessità di segnalare eventuale calo ponderale. Vengono inoltre forniti programmi dieto-terapeutici personalizzati, volti a limitare il calo ponderale ed i conseguenti rischi da malnutrizione;

iv) Valutazione logopedica al fine di valutare sia per gli aspetti comunicativi sia la deglutizione. Il logopedista esperto di deglutizione fornirà informazioni sia all'individuo affetto sia al caregiver riguardanti le tecniche di deglutizione e le posture da assumere durante il pasto. Inoltre, la valutazione logopedica è propedeutica all'avvio di eventuali trattamenti riabilitativi sia per gli aspetti comunicativi, sia per la deglutizione, che il paziente effettua presso il Distretto Sociosanitario di riferimento (tempi di attesa di circa 6 mesi).

v) Biopsia di muscolo: nei casi di sospetta miopatia, al fine di una accurata diagnosi differenziale

vi) Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari per ricerca di eventuali varianti patogene nei geni associati alla SLA, sia nei casi familiari, sia nei casi sporadici. È obbligatoria la prescrizione di test genetico, salvo espressa rinuncia della persona interessata o di chi ne ha la facoltà legale. Il test genetico deve includere eventuali varianti patogene dei geni SOD1, FUS, C9ORF e TDP43. L'analisi genetica consente di migliorare la definizione clinica della patologia, comprenderne le basi patogenetiche, fornisce indicazioni sulla prognosi e consente di valutare accuratamente il rischio nei familiari. L'identificazione di un'eventuale variante patogena nei suddetti geni consente di inserire il paziente in trials clinici internazionali o in nuove terapie farmacologiche, in corso o future. Se un familiare maggiorenne a rischio, asintomatico, di un paziente affetto da SLA con mutazione genetica nota, chiede di sottoporsi ad indagine genetica, il test va effettuato; il test genetico non può essere richiesto da altri familiari o terze parti (assicurazioni, datori di lavoro ecc.). È importante fornire una accurata informazione sulle attuali incertezze sulla genetica della SLA e dati di penetranza della malattia e che un eventuale test positivo non è indicativo di un sicuro sviluppo di malattia. Per tale motivo, è indispensabile la figura di

un/una genetista di riferimento. Poiché l'indagine genetica presintomatica di malattie genetiche ad esordio tardivo coinvolge dimensioni psicologiche, mediche, etiche e legali si consiglia di seguire le Linee-Guida Internazionali, prevedendo un protocollo approvate dal Comitato Etico dell'Ente e l'intervento di un team di specialisti (neurologo, genetista, psicologo/psichiatra)13. È necessario il consenso informato al test da parte del soggetto, che deve seguire l'iter previsto dal protocollo. Il risultato resta a disposizione senza obbligo di ritiro e il richiedente può ritirarsi spontaneamente dall'iter in qualsiasi fase.

- Consulenze specialistiche: nell'ambito del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale, il soggetto affetto da SLA effettua, a seconda dei bisogni o secondo le indicazioni dello specialista di riferimento, una valutazione multidisciplinare che includa:

1) Valutazione nutrizionale: include parametri clinici (anamnesi ed esame obiettivo) e biochimici con successivo programma nutrizionale e di monitoraggio. La valutazione nutrizionale ha l'obiettivo di identificare eventuali alterazioni dello stato nutrizionale da calo ponderale, frequenti nella SLA, in relazione alla progressiva perdita della massa muscolare ed all'alterazione del metabolismo. L'individuo affetto da SLA ed il caregiver vengono adeguatamente informati sulla necessità di monitorare regolarmente il peso corporeo, sulle strategie necessarie per correggere l'alimentazione (cambi di consistenza dell'alimento, aggiunta di addensanti per prevenire episodi di ab ingestis) e sulla necessità di segnalare eventuale calo ponderale. Vengono inoltre forniti programmi dieto-terapeutici personalizzati, volti a limitare il calo ponderale ed i conseguenti rischi da malnutrizione. La valutazione nutrizionale deve essere effettuata presso Ambulatorio di Nutrizione Clinica dell'A.O. o del Distretto Socio-Sanitario di riferimento.

2) Valutazione pneumologica presso Ambulatorio di Pneumologia dell'A.O. di riferimento. La valutazione pneuomologica include: valutazione clinico-anamnestica; esame obiettivo; esame spirometrico con determinazione delle massime pressioni inspiratorie ed espiratorie (MIPe MEP), PEF e PCEF; emogasanalisi arteriosa, volti ad individuare eventuali alterazioni della funzionalità respiratoria. Gli individui con alterazione della funzionalità respiratoria vengono sottoposti ad esame di polisonnografia notturna al fine di eventuale prescrizione di presidi elettromedicali specifici.

2) Valutazione otorinolaringoiatrica con studio della deglutizione con valutazione endoscopica della deglutizione (fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing, FEES), effettuata con utilizzo di fibroscopio flessibile, presso Ambulatorio di Nutrizione Clinica dell'A.O. o del Distretto Socio-Sanitario di riferimento.

3) Valutazione fisiatrica: al momento della diagnosi, ha l'obiettivo di valutare piani di trattamento riabilitativo e per valutare eventuali presidi. Il paziente effettua valutazione fisiatrica ai fini di trattamento riabilitativo fisiochinesiterapico e ai fini di eventuali ausili presso l'Azienda Ospedaliera di riferimento (tempi di attesa <10 giorni) o presso il Distretto Socio-Sanitario di riferimento (circa 6 mesi). Nel corso della valutazione fisiatrica si imposta la tipologia ed il setting del trattamento riabilitativo, volto a mantenere la flessibilità articolare, prevenire contratture e rigidità, preservando le abilità residue più a

lungo possibile. Inoltre, la valutazione fisiatrica è finalizzata all'erogazione di eventuali presidi per garantire al paziente l'autonomia possibile e migliorarne la qualità di vita;
4) Valutazione logopedica: sia per valutare gli aspetti comunicativi, sia per gli aspetti legati alla deglutizione. La valutazione logopedica deve essere effettuata presso A.O. o Distretto Socio-Sanitario di riferimento.
5) Valutazione neuropsicologica: la valutazione neuropsicologica periodica consente di identificare eventuali alterazioni cognitivo-comportamentali che possono verificarsi nei soggetti affetti da SLA e di fornire un supporto psicologico agli individui affetti e ai loro familiari;
6) Valutazione del medico palliativista: valuta il corretto timing per l'eventuale affidamento alla équipe di cure palliative domiciliari o eventuale ricovero (anche di sollievo) in Hospice, secondo quanto definito dal Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale di Regione Puglia emanato con Deliberazione Del Direttore Generale n°240/2020. La valutazione del medico palliativista viene effettuata presso l'A.O. o presso il Distretto Sociosanitario di riferimento.
7) Eventuali altre valutazioni specialistiche ritenute indispensabili secondo il parere clinico, da effettuarsi presso l'A.O. o il Distretto Sociosanitario di riferimento.

FLOW-CHART

Fig. 1

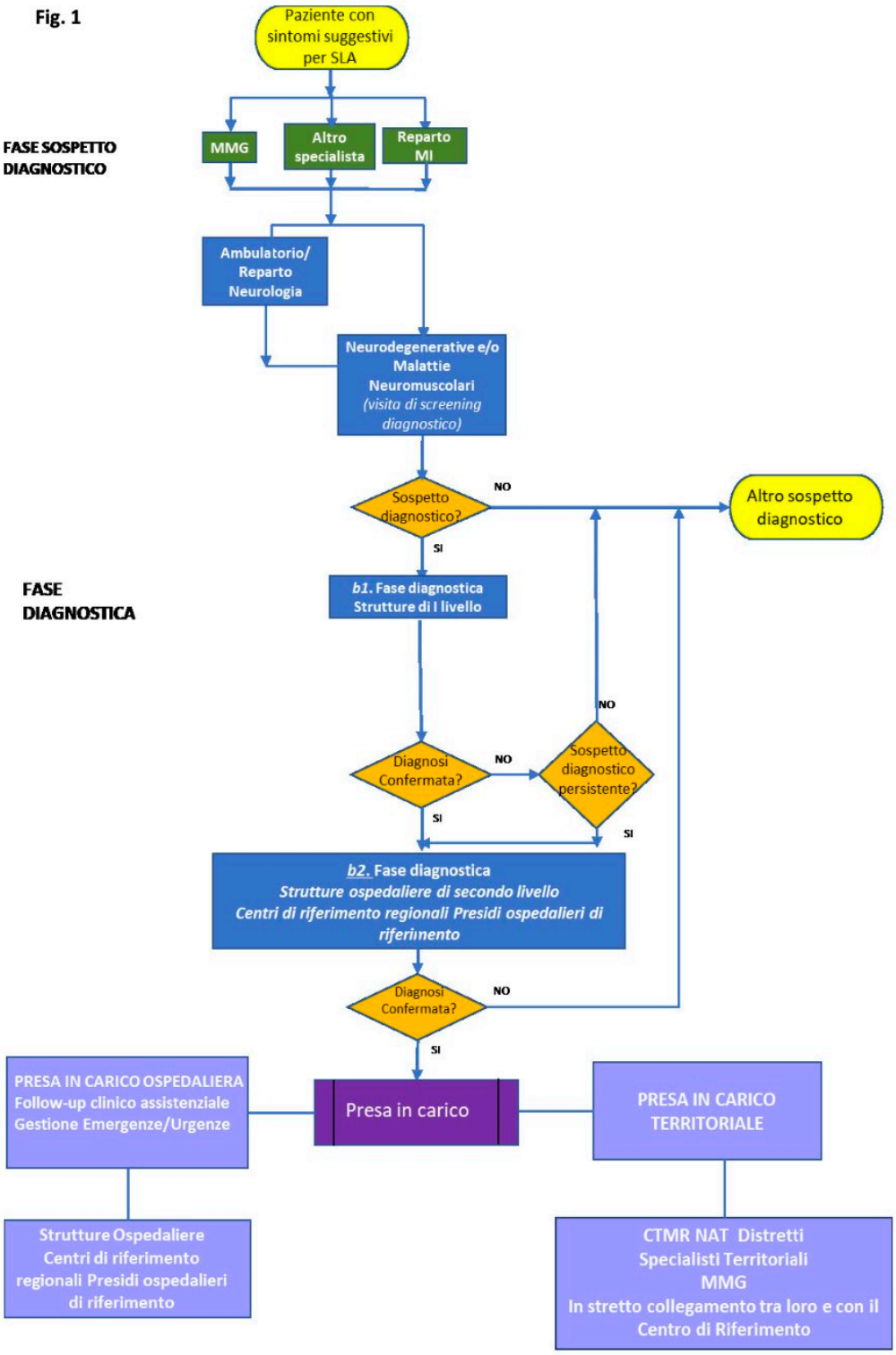


Fig. 2

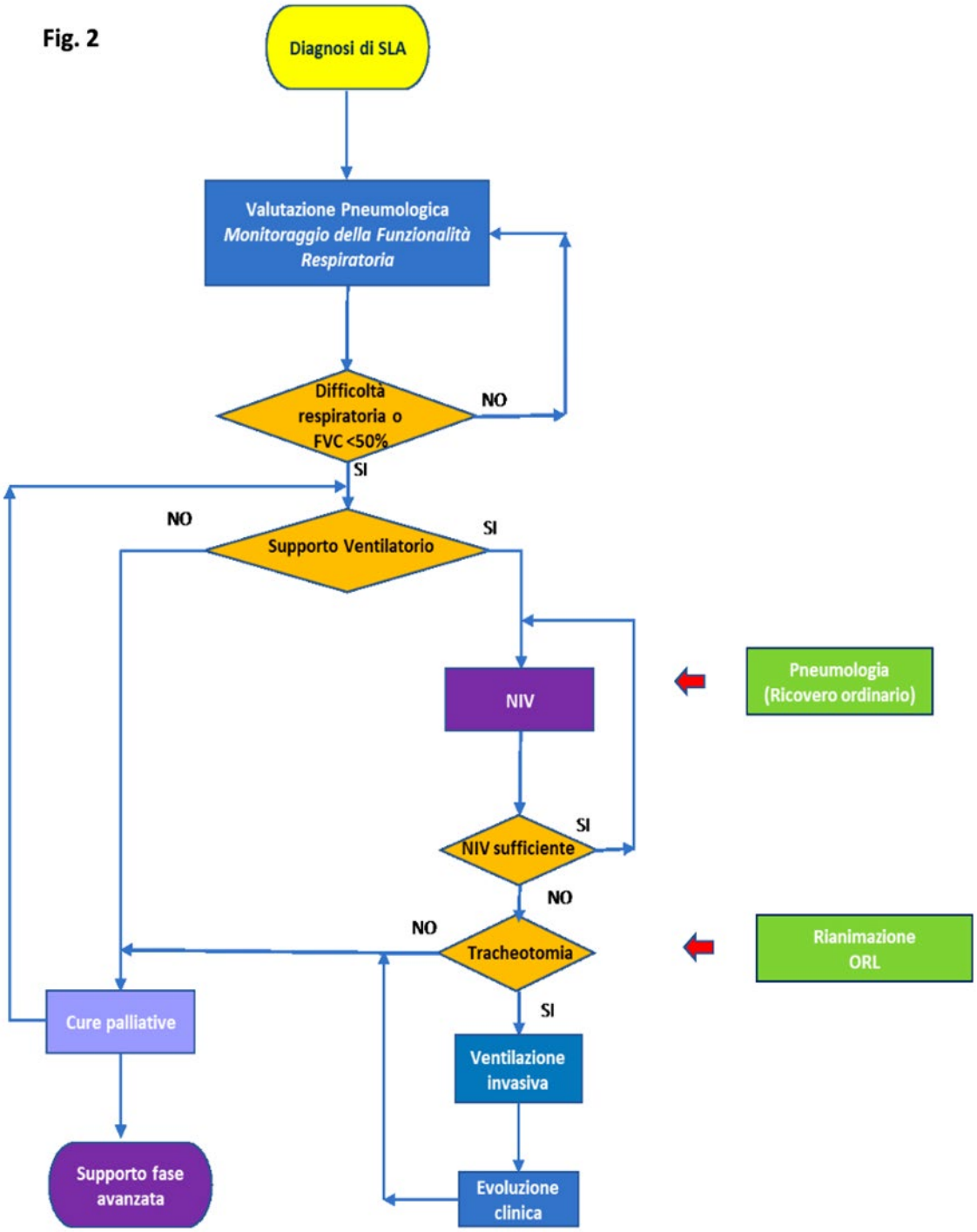
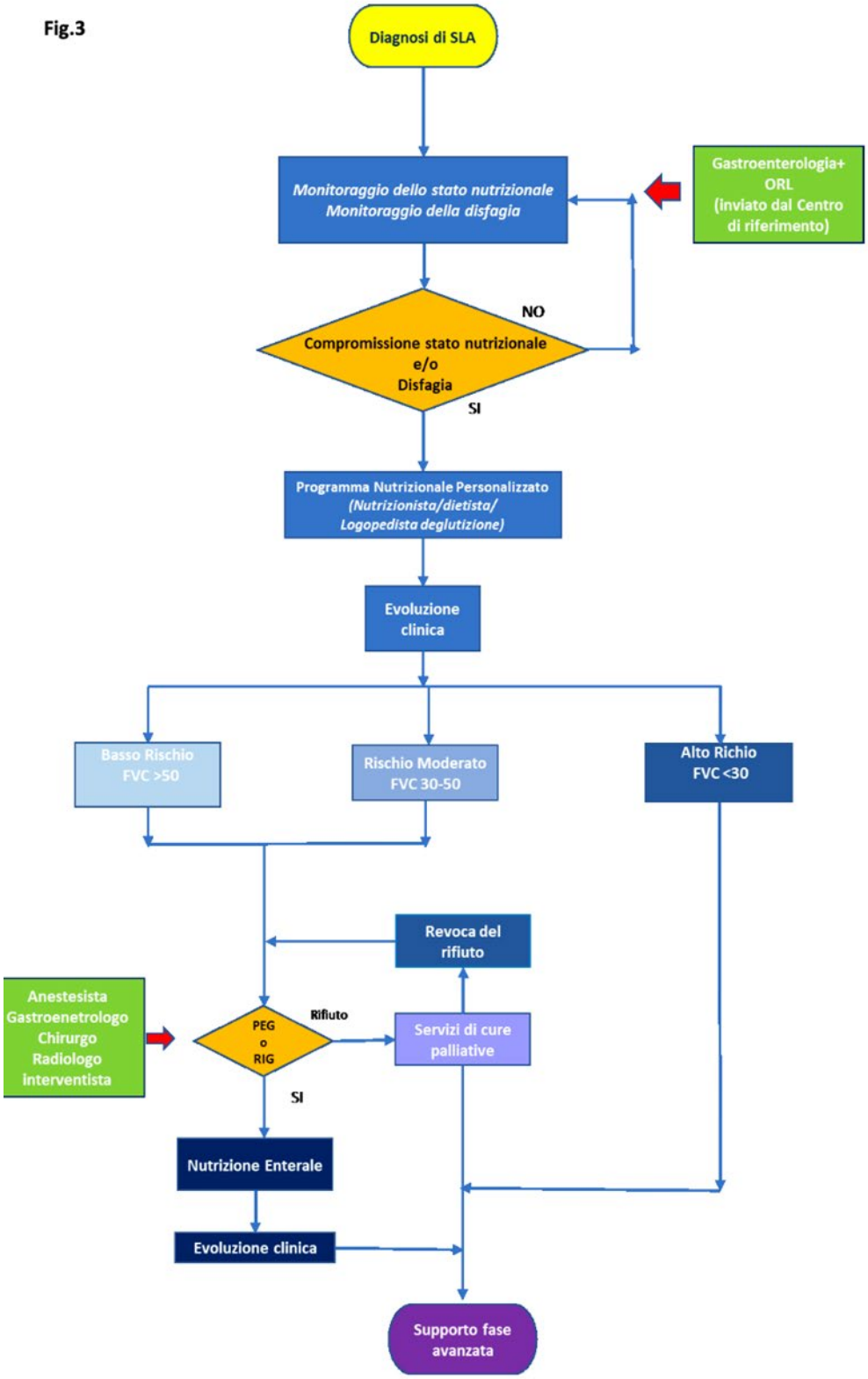

Diagnosi di SLA
Valutazione Pneumologica
Monitoraggio della Funzionalità Respiratoria
Difficoltà respiratoria o FVC <50%
NO
SI
NO
Supporto Ventilatorio
SI
NIV
Pneumologia (Ricovero ordinario)
NIV sufficiente
SI
NO
NO
Tracheotomia
Rianimazione ORL
Cure palliative
SI
Ventilazione invasiva
Supporto fase avanzata
Evoluzione clinica

Fig.3


Diagnosi di SLA
Monitoraggio dello stato nutrizionale
Monitoraggio della disfagia
Gastroenterologia+
ORL
(inviato dal Centro
di riferimento)
NO
Compromissione stato nutrizionale
e/o
Disfagia
SI
Programma Nutrizionale Personalizzato
(Nutrizionista/dietista/
Logopedista deglutizione)
Evoluzione
clinica
Basso Rischio
FVC >50
Rischio Moderato
FVC 30-50
Alto Rischio
FVC <30
Revoca del
rifiuto
Anestesista
Gastroenetrologo
Chirurgo
Radiologo
interventista
PEG
o
RIG
Rifiuto
Servizi di cure
palliative
SI
Nutrizione Enterale
Evoluzione clinica
Supporto fase
avanzata

Al termine del percorso diagnostico, i pazienti ricevono il Certificato di Malattia rara, emesso tramite il Sistema Informativo Malattie Rare (SIMaRRP).

TERAPIA SPECIFICA AUTORIZZATA, E MODALITÀ DI APPROVVIGIONAMENTO E SOMMINISTRAZIONE, TIMING

Riluzolo 50 mg x2/die ore 8-20 (iniziare con 50 mg/die per 15 giorni, in seguito eseguire esami ematici (emocromo, AST e ALT) e se nella norma incrementare il dosaggio a 50 mg x2/die). Il riluzolo ha un'azione anti-glutammatergica e costituisce l'unico trattamento approvato attualmente per il trattamento della SLA. Esiste in tre formulazioni, in compresse, in soluzione ed orodispersibile. L'approvvigionamento del farmaco avviene tramite dispensazione da parte della farmacia territoriale, previa presentazione di piano terapeutico redatto su portale SIMaRRP ed EDOTTO. Piano terapeutico di durata annuale, rinnovabile o modificabile.
Tofersen: approvato da FDA e da EMA, è un oligonucleotide antisenso che lega in maniera specifica l'mRNA di SOD1 mutato allo scopo di ridurre l'espressione della proteina SOD1 mutata e rallentare la progressione della malattia. Si tratta di un farmaco somministrato tramite infusione per via intratecale. Attualmente, si tratta di un farmaco ad uso compassionevole e si somministra, quindi, nei casi di SLA da mutazione del gene SOD1.

ALTRI FARMACI O PARAFARMACI RITENUTI ESSENZIALI (DATI DI LETTERATURA)
N-Acetilcarnitina 3 gr/die (frazionabile in 2 o più somministrazioni quotidiane)
DOI: 10.2174/187152732266623033008375 7
DOI: 10.3109/21678421.2013.764568
Approvvigionamento tramite farmacia territoriale, previa presentazione di piano terapeutico redatto su portale SIMARRP e su EDOTTO. Piano terapeutico di durata annuale, rinnovabile o modificabile.

Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali:
Palmitoiletanolamide2
Alpha-tocoferolo o Vitamina E3: sebbene non sia dimostrata la sua efficacia, l'utilizzo di vitamina E riduce lo stress ossidativo alla base della patologia ed è inoltre in grado di ridurre la sintomatologia crampiforme ad essa associata.
Gestione scialorrea (es: amitriptilina, tossina botulinica a livello di ghiandole salivari) 18
Gestione spasticità (ad es Baclofene, tizanidina, Ciclobenzaprina cloridrato, tossina botulinica locale) 18
Gestione depressione tono dell'umore (SSRI, NSRI, multimodali) 18
Gestione dolore neuropatico (pregabalin, gabapentin, duloxetina)18

Presidi necessari (Il Distretto Socio-Sanitario di competenza procura i presidi richiesti)

Ausili respiratori: lo specialista pneumologo può prescrivere eventuali dispositivi elettromedicali specifici necessari, quali: saturimetro, aspiratore chirurgico, pallone AMBU con valvola espiratoria chiusa, dispositivo meccanico di assistenza alla tosse, ventilatore meccanico non invasivo tramite apposito modulo ASL;
Ausili fisiatrici: collare, ausilio monolaterale, deambulatore, ausili per steppage, carrozzina, altro..); fisiochinesiterapia;
Ausili per la comunicazione: tavole alfa/numeriche, tablet con sintetizzatore vocale, comunicatori a controllo oculare e sintetizzatore oculare;
Ausili nutrizionali: addensante per liquidi, bevande addensate o alimenti iperenergetici ad uso medico speciale, alimenti per nutrizione enterale o parenterale;
Gastrostomia percutanea (PEG): Nelle fasi avanzate, nei soggetti con disfagia, il paziente può andare incontro a posizionamento di PEG. La procedura si effettua in modalità di ricovero presso l'Azienda Ospedaliera di riferimento ed include un apposito addestramento del caregiver. Dopo il posizionamento di PEG, il paziente effettua follow-up neurologico e nutrizionale post-PEG dopo un mese dalla procedura. Inoltre, il paziente viene monitorato presso il Distretto Socio-Sanitario di riferimento nell'ambito della gestione della Nutrizione enterale domiciliare (NED);
Ventilazione Non Invasiva (NIV): rappresenta il trattamento di prima scelta per la gestione dell'insufficienza respiratoria. La ventilazione meccanica può essere eseguita sia in ambito intensivo che al domicilio, tramite ventilatori portatili domiciliari e può essere utilizzata in modo continuo o intermittente. Al fine di procedere con l'adattamento al ventilatore, si effettua un ricovero breve ordinario presso l'Azienda Ospedaliera di riferimento con addestramento del caregiver;
Ventilazione meccanica invasiva: si effettua previa tracheotomia, mediante un ricovero breve ordinario presso l'Azienda Ospedaliera di riferimento con addestramento del caregiver.

FOLLOW-UP
L'individuo affetto da SLA viene preso in carico presso ambulatorio multidisciplinare nell'ambito del quale sono previsti, con cadenza trimestrale:
Valutazione neurologica con valutazione clinica ed esame obiettivo generale e neurologico con somministrazione delle scale cliniche MMT, ALSFRS-r, King's ALS staging system e MiTOs.
Esami ematochimici con pannello specifico per i soggetti affetti da SLA. Gli esami ematochimici comprendono emocromo con formula leucocitaria, funzionalità epatica, renale e dosaggio degli elettroliti;
Valutazione neuropsicologica con ECAS ogni 6 mesi o secondo parere del neurologo di riferimento;
Esame elettromiografico con studio della conduzione nervosa e studio dei potenziali evocati motori secondo parere del neurologo di riferimento;

Risonanza Magnetica encefalo con campo magnetico 3T e con studio del fascio cortico-spinale secondo parere del neurologo di riferimento;

CONSULENZE SPECIALISTICHE: TIPOLOGIA E CADENZA
Rivalutazione Fisiatrica: la tipologia qualitativa e quantitativa del trattamento riabilitativo dovrà essere perequativa per la fase della malattia, anche in virtù di quanto stabilito dalla normativa regionale (D.G.R 630 e 750/2015). L'aggiornamento del PAI riporterà le variazioni del PRI (Progetto Riabilitativo Individuale) sia per tipologia di prestazione che per frequenza (3/5 giorni settimanali) e l'eventuale modifica del setting con erogazione di prestazioni fisioterapiche domiciliari. È prevista la prescrizione adeguata di ausili e attrezzature, che soddisfino prontamente le necessità della persona, garantendone la mobilità in sicurezza (deambulatore, seggiolone polifunzionale, sedia a rotelle e quanto di utile esista per garantire al malato tutta la autonomia ancora possibile, letto elettrico con bilancia e materasso).
Rivalutazione Pneumologica con Spirometria, Emogasanalisi arteriosa, Polisonnografia notturna ambulatoriale o domiciliare, determinazione delle massime pressioni inspiratorie ed espiratorie (MIPe MEP), PEF e PCEF. Lo Specialista Pneumologo prescriverà i dispositivi elettromedicali specifici necessari (saturimetro, aspiratore chirurgico, pallone AMBU con valvola espiratoria chiusa, dispositivo meccanico di assistenza alla tosse, ventilatore polmonare) compilando apposito modulo ASL. Il DSS procurerà i presidi richiesti e la Ditta fornitrice aggiudicataria li consegnerà al paziente curando il rilascio del verbale di collaudo. L'educazione e l'addestramento del caregiver devono interessare tutti gli aspetti relativi all'utilizzo e al funzionamento del ventilatore meccanico e degli altri device utilizzati (aspiratori, macchina per la tosse, circuiti, filtri, maschere).
Fondamentale anche la rivalutazione del piano di riabilitazione respiratoria con tecniche di disostruzione bronchiale tosse assistita, cough machine o cough assist e di air stacking (soprattutto per tosse inefficace da alterazione della fase inspiratoria).
Rivalutazione Logopedica sia per gli aspetti comunicativi sia per la deglutizione Si comprende nel trattamento riabilitativo anche quello foniatrico e logopedico per la riabilitazione nella comunicazione aumentativa. Il logopedista esperto di deglutizione si occuperà dell'educazione del paziente e dei familiari circa le tecniche di deglutizione (deglutizione sopraglottica) e posture da assumere durante il pasto.
Rivalutazione Otorinolaringoiatrica con eventuale fibrolaringoscopia e "prova della disfagia".
RIvalutazione Neuropsicologica e valutazione psicologica di supporto al paziente e alla famiglia garantendo il follow-up in tutte le aree psico-cognitive specifiche del caso
Rivalutazione Nutrizionale con monitoraggio del peso e con aggiornamento del Piano nutrizionale personalizzato. Va assolutamente evitato che si instauri uno stato di malnutrizione che determinerebbe una compromissione delle condizioni generali,

incremento del rischio di sovrainfezioni, di complicanze renali conseguenti alla disidratazione e comparsa di lesioni da pressione legate anche alle posture obbligate (piaghe da decubito).
In casi di progressiva difficoltà di deglutizione dovranno essere prescritti addensanti.
rivalutazione del medico Palliativista per un corretto timing di affidamento alla equipe di cure palliative domiciliari o eventuale ricovero (anche di sollievo) in Hospice.
Attivare le dimissioni protette o programmate qualora il paziente sia ricoverato (DRG 333/2020)

GESTIONE URGENZE EMERGENZE
La gestione delle situazioni di urgenze/emergenza si effettua secondo le linee guida del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) di Regione Puglia, Deliberazione del Direttore Generale n°240/2020.
Nel decorso clinico del paziente affetto da SLA possono verificarsi situazioni di criticità che inevitabilmente richiedono interventi immediati in urgenza o in emergenza, con conseguente trasporto del paziente presso l'unità di Pronto Soccorso più vicina.

Il Distretto Sociosanitario avvia un'attività Programmatoria Proattiva, soprattutto nel caso in cui la persona affetta da SLA sia assistita a domicilio con cure ad elevata intensità (ADI III livello, Cure Palliative) o qualora sia ventilata meccanicamente in modalità invasiva o non invasiva. Contestualmente all'avvio dell'ADI o dopo UVM, il medico referente Malattie Rare del DSS comunica alla Centrale Operativa 118 e al Servizio di Continuità Assistenziale distrettuale:
- la presenza a domicilio della persona affetta da SLA (indirizzo e numero telefonico) e le condizioni di criticità specifiche;
- le Disposizioni Anticipate di Trattamento (DAT) qualora redatte in precedenza o la Pianificazione Condivisa delle Cure (PCC) con particolare riferimento all'eventuale consenso ai trattamenti di supporto vitale.
Ai fini della comunicazione alla Centrale Operativa 118 il MMG, responsabile clinico delle cure domiciliari con il Responsabile distrettuale ADI predispongono ed aggiornano periodicamente una breve sintesi anamnestica con l'elenco delle criticità specifiche e le disposizioni aggiornate relative al supporto vitale della persona affetta da SLA; copia di tale documento è comunque sempre disponibile al domicilio del paziente.
Le condizioni di criticità possono essere strettamente dipendenti dalla malattia, e in tal caso l'insufficienza respiratoria acuta ne rappresenta la principale causa, o dipendere da altre intercorrenti acute comorbidità.
La risposta territoriale all'emergenza-urgenza è affidata al 118- "Sistema di emergenza territoriale", costituito da una Centrale Operativa (Co-118) e da un Servizio di Emergenza Territoriale (SET-118), attivo in tutte le Regioni e Province autonome, ovvero, laddove attivato, al Numero Unico d'emergenza Europeo: (NUE) 112.

La Centrale operativa del 118 (attiva 24 ore su 24) effettua la valutazione del grado di complessità degli interventi, tramite il "Sistema Dispatch" e procede ad attivare e coordinare la gestione della fase territoriale del soccorso, ovvero di tutti gli interventi (dalla chiamata fino all'arrivo dei soccorritori sul luogo dell'evento), ricorrendo, con procedure e protocolli condivisi, a mezzi di soccorso adeguati per tipologia di intervento, da quelli di base, all'elisoccorso.
Il 118 ha piena facoltà organizzativa per la corretta allocazione del paziente presso le strutture sanitarie, al fine di assicurare le cure necessarie del caso.
Nel caso in cui la persona affetta da SLA assistita a domicilio o presso una struttura residenziale protetta, presenti una situazione di emergenza-urgenza e di potenziale pericolo per la vita, va immediatamente allertata la Centrale Operativa 118. Nell'attesa di ricevere soccorso e dell'eventuale trasferimento al PS dell'ospedale più vicino, il caregiver si adopererà per affrontare l'emergenza respiratoria secondo quanto appreso da periodici programmi formativi predisposti dalle Aziende Sanitarie, attraverso i Distretti Socio Sanitari. In particolare, la formazione del caregiver deve prevedere l'acquisizione di competenze sia sulla "gestione di base delle vie aeree e della ventilazione" che sulla "gestione dei Presidi con più alto indice di priorità di rischio (pallone AMBU, ventilatori meccanici, cannule tracheostomiche, circuiti di ventilazione) . Per i dettagli si rimanda a quanto riportato nel PDTA regionale.
Ricovero in urgenza per altre cause La cronicità in generale e la SLA in particolare predispone a problemi acuti che non possono essere sempre prevenuti o gestiti a domicilio, anche in presenza di un'assistenza territoriale ottimale. Questo si verifica soprattutto nelle fasi avanzate di malattia, nei pazienti tracheostomizzati e portatori di PEG. In caso insorgano polmonite con instabilità degli scambi gassosi; sepsi severa; insufficienza renale acuta; cardiopatia ischemica; addome acuto o problemi della PEG non gestibili a domicilio i pazienti devono essere prontamente trasferiti nei reparti ad alta intensità di cura di competenza area intensiva/ subintensiva, per il tempo strettamente necessario alla risoluzione del problema acuto e con rapido rientro a domicilio dopo la stabilizzazione.

Bibliografia

1. Feldman EL, Goutman SA, Petri S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet. 2022; 400 (10360):1363-1380.
2. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(3-4):153-174.
3. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. Neuroepidemiology. 2013;41(2):118-130.
4. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3:17071. Published 2017 Oct 5.
5. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. J Neurol Sci. 1994;124 Suppl:96-107.
6. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000;1(5):293-299.
7. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. Clin Neurophysiol. 2008;119(3):497-503.
8. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, et al. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med. 2022;387(12):1099-1110.
9. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). J Neurol Sci. 1999;169(1-2):13-21.
10. Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, Scotton W, Ellis CE, Burman R, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. Brain. 2012; 135:847–52.
11. Chiò A, Hammond ER, Mora G, Bonito V, Filippini G. Development and evaluation of a clinical staging system for amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015; 86:8–44.
12. Abrahams S, Newton J, Niven E, Foley J, Bak TH. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014;15(1-2):9-14.
13. Benatar, Michael et al. "Presymptomatic ALS genetic counseling and testing: Experience and recommendations." Neurology vol. 86,24 (2016): 2295-302.
14. De Marchi F, Venkatesan S, Saraceno M, Mazzini L, Grossini E. Acetyl-L-carnitine and Amyotrophic Lateral Sclerosis: Current Evidence and Potential use. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2024;23(5):588-601.

15. Beghi E, Pupillo E, Bonito V, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2013;14(5-6):397-405.
16. Palma, E., Reyes-Ruiz, J. M., Lopergolo, D., Roseti, C., Bertollini, C., Ruffolo, G., Cifelli, P., Onesti, E., Limatola, C., Miledi, R., & Inghilleri, M. (2016). Acetylcholine receptors from human muscle as pharmacological targets for ALS therapy. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 113(11), 3060–3065.
17. Desnuelle, C., Dib, M., Garrel, C., & Favier, A. (2001). A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of alpha-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. ALS riluzole-tocopherol Study Group. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders: official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases, 2(1), 9–18
18. Ng, L., Khan, F., Young, C. A., & Galea, M. (2017). Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. The Cochrane database of systematic reviews, 1(1), CD011776.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Sclerosi laterale primaria
SLP

RF0110



A cura di:

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Neurologia
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
Neurologia "Amaducci"
Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
Malattie Neurodegenerative

Cenni sulla patologia e classificazione

La Sclerosi Laterale Primaria (SLP) è una malattia neurodegenerativa particolarmente rara e lentamente progressiva caratterizzata dalla selettiva degenerazione della via cortico-bulbare e cortico-spinale a partenza dalla corteccia motoria. Si manifesta, infatti, in modo insidioso con rigidità muscolare progressiva che va a compromette la motilità e, a livello bulbare, può dare origine ad una liberazione della emotività con riso e pianto spastico. È una patologia dell'età adulta: l'esordio avviene dopo i vent'anni, generalmente nella quinta-sesta decade di vita. Vi è una lieve predominanza della patologia negli uomini rispetto alle donne. L'obiettività neurologica si contraddistingue per la presenza di spasticità e iperreflessia patologica. La sclerosi laterale primaria si inserisce in uno spettro di malattie sporadiche (cioè non ereditarie) dei motoneuroni, che includono l'atrofia muscolare progressiva (in cui è coinvolto solo il motoneurone inferiore) e la sclerosi laterale amiotrofica (o SLA, in cui sono coinvolti sia il motoneurone superiore che quello inferiore). La sua entità di patologia a sé stante è tuttora controversa. Rappresenta circa l'1-4% di tutte le malattie del motoneurone ed ha una prognosi più benigna rispetto alla Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA).

I sintomi sono eterogenei ed includono spasticità, deficit dell'equilibrio, debolezza ed inoltre, in caso di interessamento della regione bulbare, anche difficoltà nell'articolazione delle parole, disfagia e labilità emotiva. Talvolta vi sono alterazioni dei movimenti oculari ed urgenza urinaria. Una minoranza delle persone affette sviluppa disfunzioni a carico dei lobi frontali.

I nuovi criteri diagnostici prevedendo due classi di malattia, probabile (due-quattro anni di assenza di segni clinici di degenerazione del secondo motoneurone dall' esordio di malattia) e definita (con più di quattro anni, appunto, di assenza di segni clinici di degenerazione del secondo motoneurone dall' esordio di malattia). La ridefinizione clinica e strumentale della SLP rappresenta un momento dovuto volto ad accorciare i tempi diagnostici di malattia e togliere il paziente dal dubbio di essere affetto, invece, da SLA. La diagnosi di SLP rimane ad oggi sorprendentemente clinica e di esclusione mediante

valutazione neurofisiologica perché non esistono ad ora biomarcatori diretti di malattia. Infatti la ricerca non ha individuato geni patogenetici o biomarcatori sierici o liquorali utili alla diagnosi".

Team età pediatrica: non applicabile

Team età adulta

- TEAM ETÀ ADULTA
- Inquadramento clinico
- MMG, Neurologo, Neuropsicologo, Psicologo clinico, Infermiere/Care Manager
- Gestione degli aspetti comunicativi
- Otorinolaringoiatra, Logopedista, Neuropsicologo, Psicologo clinico, Fornitore Ausili per la Comunicazione
- Gestione degli aspetti nutrizionali
- Otorinolaringoiatra, Logopedista esperto disfagia, Gastroenterologo Nutrizionista/dietista, Radiologo interventista (RIG), Endoscopista/ Chirurgo (PEG)
- Gestione degli aspetti respiratori
- Otorinolaringoiatra, Pneumologo, Chirurgo/Rianimatore, Fisioterapista/Riabilitatore dell'Insufficienza Respiratoria
- Gestione aspetti disabilità neuromuscolare
- Fisiatra, Fisioterapista
- Gestione degli aspetti Psicologici
- Psicologi clinici/Psicoterapeuti con formazione per patologie neurodegenerative
- Gestione della fase avanzata di malattia/Cure Palliative
- Medico Palliativista, Psicologo, Infermiere esperto in cure palliative, Assistente spirituale
- Progettazione, strutturazione e supporto dei percorsi di cura territoriali:

- Centro Territoriale Malattie Rare
- Responsabile CTMR e figure professionali ad esso attribuite, NAT (DDG ARESS 184/2020, DGR 1561/2020),
- Distretto Socio Sanitario (DSS)
- Referente medico task force distrettuale malattie rare, Referente UVM distrettuale, Responsabile Ufficio ausili e protesi, Farmacista territoriale, ADI 3° Livello (Responsabile cure primarie distrettuali, Infermieri dedicati, OSS, fisioterapisti, psicologi, logopedisti), Neurologo territoriale, Assistente sociale.
- Continuità assistenziale e 118
- Associazioni di Volontariato
- Medico di Medicina Generale (MMG) "Nodo del team"

DIAGNOSI

- Test di screening di I livello: il paziente con sospetta SLP viene preso in carico presso il nostro Centro in regime di Day-Service. Il percorso diagnostico risulta analogo al paziente con SLA.

i) Valutazione clinico-anamnestica con esame obiettivo generale e neurologico e somministrazione delle scale cliniche Manual Muscle test (MMT), Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-revised,), King's ALS staging form e Milano Torino Functional Staging (MiTos) al fine di valutare la disabilità, il grado di autonomia ed escludere accuratamente possibili sintomi legati alla SLA.

ii) Esame elettromiografico con velocità di conduzione sensitiva e motoria, al fine di escludere un quadro suggestivo di SLA.

iii) La valutazione neuropsicologica ha l'obiettivo di definire un pattern specifico in un range di possibili cambiamenti cognitivi e comportamentali. Il profilo cognitivo deve essere definito valutando ogni singolo dominio (memoria, attenzione, funzioni esecutive, linguaggio, abilità visuospaziali). Il comportamento deve essere valutato sia in riferimento alle manifestazioni di tipo frontale (es. apatia, perseverazioni, disinibizione) che psicotico del comportamento (deliri ed allucinazioni).

iv) Stimolazione magnetica transcranica: con la registrazione di potenziali d'azione motoria può evidenziare il coinvolgimento del motoneurone centrale dimostrando una riduzione della velocità di conduzione a livello delle vie motorie corticospinali e anche corticobulbari o una ridotta eccitabilità dei motoneuroni nella corteccia motoria

v) La Risonanza Magnetica dell'encefalo e del rachide in toto, per effettuare un'accurata diagnosi differenziale rispetto ai disturbi che possono mimare un quadro di SLP.

- Test di screening di II livello:

i) L'esame del liquido cerebro spinale va effettuato per escludere processi infettivi, nfiammatori, o infiltrativi. Negli ultimi anni grande rilievo ha assunto il dosaggio di marcatori di neurodegenerazione (Neurofilamento Light, Neurofilamento Heavy, tau, fosfo-tau) con valore diagnostico e forse prognostico

ii) Valutazione nutrizionale: durante la valutazione nutrizionale si rilevano parametri antropometrici e biochimici con successivo programma nutrizionale e di monitoraggio. La valutazione nutrizionale ha l'obiettivo di identificare eventuali alterazioni dello stato nutrizionale da calo ponderale, in relazione alla progressiva perdita della massa muscolare ed all'alterazione del metabolismo. Il paziente ed il caregiver vengono adeguatamente informati sulla necessità di monitorare regolarmente il peso corporeo, sulle strategie necessarie per correggere l'alimentazione (ad esempio cambi di consistenza dell'alimento, aggiunta di addensanti per prevenire episodi di ab ingestis) e sulla necessità di segnalare eventuale calo ponderale. Vengono inoltre forniti programmi dieto-terapeutici personalizzati, volti a limitare il calo ponderale ed i conseguenti rischi da malnutrizione;

iii) Valutazione logopedica: al fine di valutare sia per gli aspetti comunicativi sia la deglutizione. Il logopedista esperto di deglutizione fornirà informazioni sia al paziente sia al caregiver riguardanti le tecniche di deglutizione e le posture da assumere durante il pasto. Inoltre, la valutazione logopedica è propedeutica all'avvio di eventuali trattamenti riabilitativi sia per gli aspetti comunicativi, sia per la deglutizione, che il paziente effettua presso il Distretto Sociosanitario di riferimento (tempi di attesa di circa 6 mesi).

- Gli esami di laboratorio di II livello includono markers neoplastici ed autoanticorpi (anti-gangliosidi, onconeurali, ASMA, ANA, anti-DNA, ENA, ANCA, APCA, LKM, anti-TPO e anti-tireoglobulina). Consentono di escludere processi infettivi, infiammatori o paraneoplastici che possono avere un fenotipo simile.
- Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari per ricerca di eventuali mutazioni associate alla SLP o a quadri di atassia spino-cerebellare, sulla base del quadro clinico del soggetto. Successivamente, l'esito dell'esame genetico è comunicato nell'ambito di una consulenza genetica, al fine di migliorare la definizione clinica della patologia, comprenderne le basi patogenetiche, fornire indicazioni sulla prognosi e valutare accuratamente il rischio nei familiari. L'identificazione di un'eventuale mutazione genetica consente di inserire il paziente in trials clinici o in nuove terapie farmacologiche.
- Consulenze specialistiche: nell'ambito del day-service, il paziente con SLP effettua:

i) Consulenza pneumologica con esame spirometrico con determinazione delle massime pressioni inspiratorie ed espiratorie (MIPe MEP), PEF e PCEF ed emogasanalisi arteriosa, volti ad individuare eventuali alterazioni della funzionalità respiratoria;

ii) Consulenza otorinolaringoiatrica con studio della deglutizione con valutazione endoscopica della deglutizione (fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing, FEES), effettuata con utilizzo di fibroscopio flessibile.
iii) Consulenza fisiatrica: al momento della diagnosi per valutare piani di trattamento riabilitativo e per valutare eventuali presidi. Il paziente, inoltre, effettua valutazione fisiatrica ai fini di trattamento riabilitativo fisiochinesiterapico e ai fini di eventuali ausili presso l'Azienda Ospedaliera di riferimento (tempi di attesa <10 giorni) o presso il Distretto Socio-Sanitario di riferimento (circa 6 mesi). Nel corso della valutazione fisiatrica si imposta la tipologia ed il setting del trattamento riabilitativo. Inoltre, la valutazione fisiatrica è finalizzata all'erogazione di eventuali presidi per garantire al paziente l'autonomia possibile e migliorarne la qualità di vita.
iv) Consulenza del medico palliativista: valuta il corretto timing per l'eventuale affidamento alla équipe di cure palliative domiciliari o eventuale ricovero (anche di sollievo) in Hospice, secondo quanto definito dal Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale di Regione Puglia emanato con Deliberazione Del Direttore Generale n°240/2020. La valutazione del medico palliativista viene effettuata presso l'A.O. di riferimento presso il Distretto Sociosanitario di riferimento.
v) Eventuali altre valutazioni specialistiche ritenute indispensabili secondo il parere clinico, da effettuarsi presso l'A.O. o il Distretto Sociosanitario di riferimento.

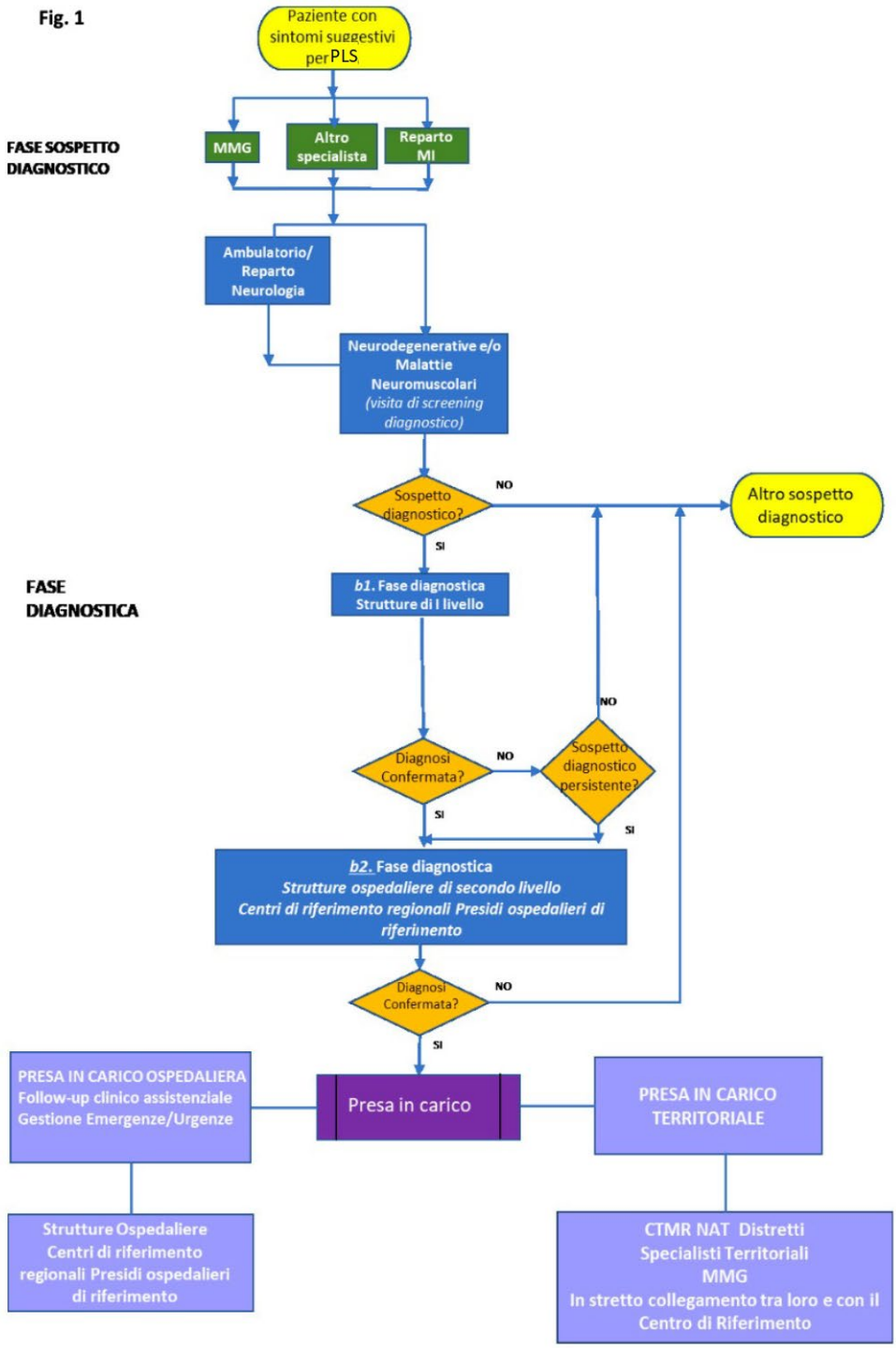
CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
U. O. Capofila
Neurologia

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico “Giovanni XXIII”
U. O. Capofila
Neurologia "Amaducci"

OSPEDALE CAPOFILA
Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
U. O. Capofila
Malattie Neurodegenerative

Fig. 1


Paziente con sintomi suggestivi per PLS
FASE SOSPETTO DIAGNOSTICO
MMG
Altro specialista
Reparto MI
Ambulatorio/ Reparto Neurologia
Neurodegenerative e/o Malattie Neuromuscolari (visita di screening diagnostico)
Sospetto diagnostico?
NO
Altro sospetto diagnostico
SI
FASE DIAGNOSTICA
b1. Fase diagnostica Strutture di I livello
Diagnosi Confermata?
NO
Sospetto diagnostico persistente?
NO
SI
SI
b2. Fase diagnostica Strutture ospedaliere di secondo livello Centri di riferimento regionali Presidi ospedalieri di riferimento
Diagnosi Confermata?
NO
SI
PRESA IN CARICO OSPEDALIERA Follow-up clinico assistenziale Gestione Emergenze/Urgenze
Presa in carico
PRESA IN CARICO TERRITORIALE
Strutture Ospedaliere Centri di riferimento regionali Presidi ospedalieri di riferimento
CTMR NAT Distretti Specialisti Territoriali MMG In stretto collegamento tra loro e con il Centro di Riferimento

Al termine del percorso diagnostico, i pazienti ricevono il Certificato di Malattia rara, emesso tramite il Sistema Informativo Malattie Rare (SIMaRRP).

TERAPIA

- Terapia Specifica Autorizzata, E Modalità Di Approvvigionamento E Somministrazione, Timing: Non disponibile terapia
- Altri Farmaci O Parafarmaci Ritenuti Essenziali (Dati Di Letteratura): Nessuno
- Presidi Necessari

- Ausili fisiatrici (deambulatore, carrozzina, altro)
- Ausili respiratori (macchina della tosse, ventilatore, aspiratore, altro)
- Ausili comunicazione (tavole alfa/numeriche, tablet con sintetizzatore vocale)
- Fisiochinesiterapia
- Ausili nutrizione (Addensante per liquidi, Bevande addensante o alimenti iperenergetici ad uso medico speciale)
- Gestione scialorrea (ad es. amitriptilina, tossina botulinica a livello di gh salivari)
- Gestione spasticità (ad es Baclofene, tizanidina, Ciclobenzaprina cloridrato, tossina botulinica locale)
- Gestione depressione tono dell'umore (SSRI, NSRI, multimodali)
- Gestione dolore neuropatico (pregabalin, gabapentin, duloxetina)

- Presidi necessari:

i) Dopo valutazione pneumologica, lo specialista Pneumologo può prescrivere eventuali dispositivi elettromedicali specifici necessari, quali saturimetro, aspiratore chirurgico, pallone AMBU con valvola espiratoria chiusa, dispositivo meccanico di assistenza alla tosse, ventilatore meccanico tramite apposito modulo ASL. Il Distretto Socio-Sanitario procura i presidi richiesti.

ii) Gastrostomia percutanea (PEG): Nelle fasi avanzate, nei soggetti con disfagia, il paziente può andare incontro a posizionamento di PEG. La procedura si effettua in modalità di ricovero presso l'Azienda Ospedaliera di riferimento con addestramento del caregiver. Dopo il posizionamento di PEG, il paziente effettua follow-up neurologico e nutrizionale post-PEG dopo un mese dalla procedura. Inoltre, il paziente viene monitorato presso il Distretto Socio-Sanitario di riferimento nell'ambito della gestione della Nutrizione enterale domiciliare (NED).

iii) Ventilazione Non Invasiva (NIV): rappresenta il trattamento di prima scelta per la gestione dell'insufficienza respiratoria. La ventilazione meccanica può essere eseguita sia in ambito intensivo che al domicilio, tramite ventilatori portatili domiciliari e può essere

utilizzata in modo continuo o intermittente. Al fine di procedere con l'adattamento al ventilatore, si effettua un ricovero breve ordinario presso l'Azienda Ospedaliera di riferimento con addestramento del caregiver.
iv) Ventilazione meccanica invasiva: si effettua previa tracheotomia, mediante un ricovero breve ordinario presso l'Azienda Ospedaliera di riferimento con addestramento del caregiver

1) FOLLOW UP
• Il paziente viene preso in carico presso ambulatorio multidisciplinare nell'ambito del quale sono previsti, con cadenza trimestrale:
i) Valutazione neurologica con attenta valutazione clinica ed esame obiettivo generale e neurologico con somministrazione delle scale cliniche MMT, ALSFRS-r, King's ALS staging system e MiTOs;
ii) Esami ematochimici con pannello specifico previsto per SLA/malattia del motoneurone. Gli esami ematochimici comprendono emocromo con formula leucocitaria, funzionalità epatica, renale e dosaggio degli elettroliti;
iii) Valutazione neuropsicologica con ECAS ogni 6 mesi o secondo parere del neurologo di riferimento;
iv) Esame elettromiografico con studio della conduzione nervosa e studio dei potenziali evocati motori secondo parere del neurologo di riferimento;
v) Risonanza Magnetica encefalo con studio del fascio cortico-spinale secondo parere del neurologo di riferimento;
• Consulenze specialistiche: vengono gestite nell'ambito dell'ambulatorio multidisciplinare dedicato ai pazienti affetti da malattia del motoneurone/SLA. Il percorso assistenziale multidisciplinare comprende ogni 3 mesi la valutazione Nutrizionale, Logopedica, Otorinolaringoiatrica con studio della deglutizione mediante FEES, Pneumologica con spirometria ed emogasanalisi.
• Gestione Urgenze Emergenze: Nel decorso clinico del paziente affetto da SLP possono verificarsi situazioni di criticità che inevitabilmente richiedono interventi immediati in urgenza o in emergenza, con conseguente trasporto del paziente presso l'unità di Pronto Soccorso più vicina, secondo le linee guida del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) di Regione Puglia, Deliberazione del Direttore Generale n°240/2020: Il Distretto Sociosanitario avvia un'attività Programmatoria Proattiva, soprattutto nel caso in cui la persona affetta da PLS sia assistita a domicilio con cure ad elevata intensità (ADI III livello, Cure Palliative). Contestualmente all'avvio dell'ADI o dopo UVM, il medico referente Malattie Rare del DSS comunica alla Centrale Operativa 118 e al Servizio di Continuità Assistenziale distrettuale:
- la presenza a domicilio della persona affetta da PLS (indirizzo e numero telefonico) e le condizioni di criticità specifiche;

- le Disposizioni Anticipate di Trattamento (DAT) qualora redatte in precedenza o la Pianificazione Condivisa delle Cure (PCC) con particolare riferimento all'eventuale consenso ai trattamenti di supporto vitale
-Ai fini della comunicazione alla Centrale Operativa 118 il MMG, responsabile clinico delle cure domiciliari con il Responsabile distrettuale ADI predispongono ed aggiornano periodicamente una breve sintesi anamnestica con l'elenco delle criticità specifiche e le disposizioni aggiornate relative al supporto vitale della persona affetta da PLS; copia di tale documento è comunque sempre disponibile al domicilio del paziente.
-La risposta territoriale all'emergenza-urgenza è affidata al 118- "Sistema di emergenza territoriale", costituito da una Centrale Operativa (Co-118) e da un Servizio di Emergenza Territoriale (SET-118), attivo in tutte le Regioni e Province autonome, ovvero, laddove attivato, al Numero Unico d'emergenza Europeo: (NUE) 112.
-La Centrale operativa del 118 (attiva 24 ore su 24) effettua la valutazione del grado di complessità degli interventi, tramite il "Sistema Dispatch" e procede ad attivare e coordinare la gestione della fase territoriale del soccorso, ovvero di tutti gli interventi (dalla chiamata fino all'arrivo dei soccorritori sul luogo dell'evento), ricorrendo, con procedure e protocolli condivisi, a mezzi di soccorso adeguati per tipologia di intervento, da quelli di base, all'elisoccorso.
-Il 118 ha piena facoltà organizzativa per la corretta allocazione del paziente presso le strutture sanitarie, al fine di assicurare le cure necessarie del caso.
-Nel caso in cui la persona affetta da SLP assistita a domicilio o presso una struttura residenziale protetta, presenti una situazione di emergenza-urgenza e di potenziale pericolo per la vita, va immediatamente allertata la Centrale Operativa 118. Nell'attesa di ricevere soccorso e dell'eventuale trasferimento al PS dell'ospedale più vicino, il caregiver si adopererà per affrontare l'emergenza secondo quanto appreso da periodici programmi formativi predisposti dalle Aziende Sanitarie, attraverso i Distretti Socio Sanitari. In particolare, la formazione del caregiver deve prevedere l'acquisizione di competenze sia sulla "gestione di base delle vie aeree e della ventilazione" che sulla "gestione dei Presidi con più alto indice di priorità di rischio (pallone AMBU, ventilatori meccanici, cannule tracheostomiche, circuiti di ventilazione).
-Ricovero in urgenza per altre cause: La cronicità in generale e la SLP in particolare predispone a problemi acuti che non possono essere sempre prevenuti o gestiti a domicilio, soprattutto nelle fasi avanzate di malattia. In caso insorgano polmonite con instabilità degli scambi gassosi; sepsi severa; insufficienza renale acuta; cardiopatia ischemica; addome acuto i pazienti devono essere prontamente trasferiti nei reparti ad alta intensità di cura di competenza area intensiva/ subintensiva, per il tempo strettamente necessario alla risoluzione del problema acuto e con rapido rientro a domicilio dopo la stabilizzazione.

BIBLIOGRAFIA:

1) J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2024 Feb 22:jnnp-2023-333023. doi: 10.1136/jnnp-2023-333023. Online ahead of print. Primary lateral sclerosis: application and validation of the 2020 consensus diagnostic criteria in an expert opinion-based PLS cohort. Simon Witzel , Veronika Micca, Hans P Müller, André Huss, Franziska Bachhuber, Johannes Dorst, Dorothée E Lulé, Hayrettin Tumani, Jan Kassubek, Albert C Ludolph.

2) J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Apr;91(4):373-377. doi: 10.1136/jnnp-2019-322541. Epub 2020 Feb 6. Primary lateral sclerosis: consensus diagnostic criteria. Martin R Turner, Richard J Barohn, Philippe Corcia, John K Fink, Matthew B Harms, Matthew C Kiernan, John Ravits, Vincenzo Silani, Zachary Simmons, Jeffrey Statland, Leonard H van den Berg; Delegates of the 2nd International PLS Conference; Hiroshi Mitsumoto.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

ADRENOLEUCODISTROFIA X-LINKED

RF0120



A cura di:
U.O. Neurologia "Amaducci"
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

L'adrenoleucodistrofia X- linked (ADL) è una malattia rara con incidenza di 1/17.000 nati vivi. Ha origine genetica e si verifica per una mutazione del gene ABCD1 presente sul cromosoma X. Tale gene è responsabile per la proteina ADLP che media il trasporto degli acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA) a livello perossisomiale per permettere la loro degradazione. La malattia costituisce la più frequente patologia perossisomiale e deriva da un difetto nel meccanismo di trasporto e degradazione di questi metaboliti cellulari che, di conseguenza, si accumulano nei tessuti e, in particolare, nel sistema nervoso centrale e in alcune ghiandole endocrine, primariamente il surrene. Tale accumulo determina infiammazione e, nel SNC, conseguente demielinizzazione. La presentazione clinica è variabile, sebbene i fenotipi più gravi si osservino in pazienti maschi, che possiedono un'unica copia del gene ABCD1. L'età di esordio è anch'essa estremamente varia e i pazienti necessitano una presa in carico da un team multidisciplinare.
I tre fenotipi più frequenti sono:

- Adrenoleucodistrofia cerebrale: solitamente ad esordio pediatrico, in età compresa tra 3 e 12 anni. È caratterizzata da un severo coinvolgimento encefalico con progressiva compromissione dello sviluppo psicofisico del bambino che si manifesta con difficoltà nel linguaggio, nell'apprendimento, nella deambulazione. Questa forma comporta una grave disabilità che si manifesta, nelle fasi avanzate di malattia, con crisi epilettiche, alterazioni della percezione (compromissione visiva e/o uditiva) e alterazioni dello stato di coscienza, fino all'instaurarsi del coma. La prognosi è infausta.
- Adrenomieloneuropatia: esordio solitamente in giovani adulti nella terza - quarta decade di vita, con sintomi midollari tra cui i più frequenti includono paraparesi spastica progressiva, atassia sensitiva e disfunzioni sfinteriche. Raramente si associano disturbi corticali come deficit cognitivi o del comportamento. È frequente un coinvolgimento ghiandolare. Una forma simile, con decorso più lentamente progressivo e gravata da minore disabilità si può osservare in donne adulte eterozigoti per mutazioni genetiche in ABCD1.
- Adrenoleucodistrofia con insufficienza corticosurrenalica isolata: tale variante si manifesta come malattia di Addison in assenza di sintomi neurologici. Questo fenotipo è raro e spesso può evolvere, in un secondo momento, con coinvolgimento del sistema nervoso centrale.

La gestione di pazienti affetti o portatori di Adrenoleucodistrofia richiede un team multidisciplinare composto da Neurologo, Endocrinologo, Specialista in Nutrizione e Metabolismo, Pediatra (laddove l'esordio sia in età evolutiva) e Genetista.

CENTRI REGIONALI

Centro capofila (età adulta)
-UO di Neurologia Universitaria "Amaducci" dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Bari
Centro afferente (età evolutiva) e unità operativa funzionalmente collegata
Unità per le disabilità gravi-IRCCS "E. Medea" - Brindisi

TEST DI SCREENING

Con l'avvento di nuove opzioni terapeutiche per le forme di malattia più severe si è reso necessario un programma di screening adeguato. La legge regionale della Regione Puglia del 15 giugno 2023, n. 15, integra la precedente legge regionale 12 agosto 2022, n. 17, rendendo obbligatorio lo screening neonatale per l'ADL X linked negli ospedali pugliesi. Lo screening viene effettuato tra le 48 e le 72 ore di vita tramite prelievo di alcune gocce di sangue, raccolte con una puntura sul tallone e fatte assorbire su carta da filtro, *dryed blood spot* (DBS). Successivamente i prelievi vengono valutati, per la ricerca di biomarcatori specifici, tramite spettrometria di massa. Nel caso di positività o dubbio risultato è necessario eseguire indagini genetiche al fine di avviare un corretto follow up e, laddove fosse indicato, trattamento medico.

DIAGNOSI

La diagnosi di ADL va sospettata in presenza di sintomi a carico del surrene o del sistema nervoso centrale suggestivi di malattia, soprattutto in pazienti con familiarità. Effettuare la diagnosi differenziale con malattie autoimmuni e demielinizzanti è mandatorio e utile per impostare il corretto iter terapeutico.
La diagnosi si basa sulla misurazione della concentrazione plasmatica degli acidi grassi a catena molto lunga o di lisofosfatidilcolina, la cui analisi risulta essere più accurata rispetto ai VLCFA.
Le indagini genetiche, ovvero **l'analisi del gene ABCD1, costituiscono il *gold standard* e confermano la diagnosi in presenza di elevati valori plasmatici di**

VLCFA e lisofosfatidilcolina. Nella donna, in considerazione dell'eterozigosi, si possono riscontrare mutazioni patogenetiche di ABCD1 anche in assenza di alterati valori dei biomarcatori sierici.
Le indagini genetiche sono sempre indicate anche nei familiari, sia di sesso maschile che femminile, dei soggetti affetti.
In pazienti non sottoposti a screening neonatale la diagnosi può essere sospettata dopo la comparsa dei primi sintomi, sebbene questo possa associarsi ad una già marcata compromissione d'organo.
La risonanza magnetica dell'encefalo e rachide nelle sequenze T1, T2 e FLAIR, in presenza di sintomi neurologici, mostra frequentemente multiple aree di demielinizzazione e può indirizzare verso l'esecuzione di ulteriori accertamenti più mirati. Inoltre, essa costituisce un valido strumento di valutazione per l'efficacia terapeutica e il *gold standard* per la diagnosi di ADL cerebrale. Indagini laboratoristiche di competenza endocrinologica possono supportare l'ipotesi di un coinvolgimento ghiandolare ed, in particolar modo, surrenalico.

TERAPIA

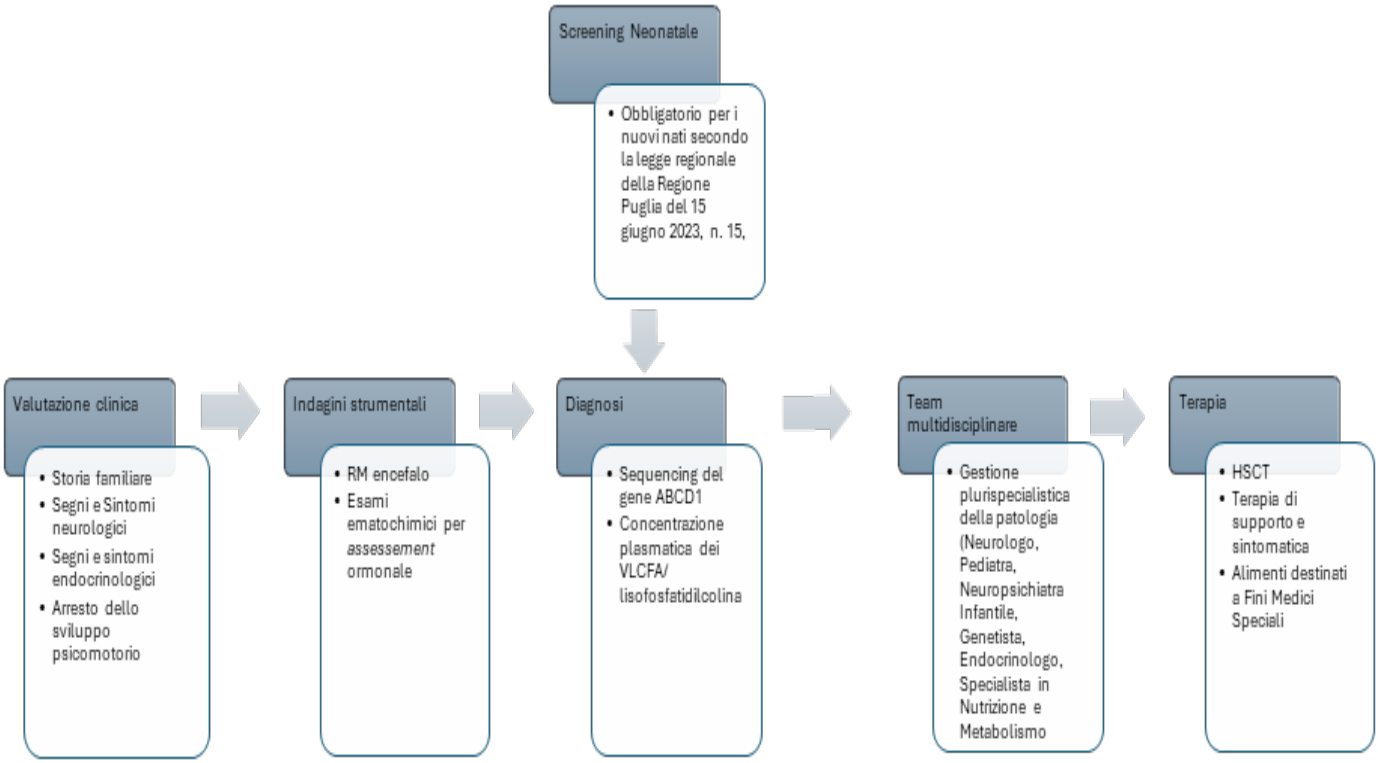
Nei pazienti con fenotipi più severi, in particolar modo nelle forme con coinvolgimento cerebrale in età pediatrica, è stato introdotto il trattamento **curativo** tramite trapianto allogenico di cellule staminali. Esso può arrestare la progressione di malattia e costituisce la *best medical therapy* disponibile per la patologia; tuttavia, la sua efficacia è limitata a casi diagnosticati precocemente, in cui non c'è un elevato carico lesionale demielinizzante encefalico e non è indicato in stadi più avanzati di malattia.
Per i soggetti affetti da altri fenotipi, le opzioni terapeutiche sono limitate a farmaci sintomatici o sostitutivi ormonali se presente compromissione ghiandolare.
Nelle forme con mielopatia, sono indicate terapie di supporto per la riduzione della spasticità, il miglioramento dei disturbi sfinterici e delle alterazioni di sensibilità al fine di limitare, laddove possibile, il livello di disabilità.
Il trattamento ormonale specifico (terapia sostitutiva di glucocorticoidi, mineralcorticoidi) deve essere impostato dall'endocrinologo di riferimento nei pazienti con compromissione ghiandolare.
L'utilizzo di **alimenti destinati a fini medici speciali** e l'avvio di una **dieta ad apporto lipidico limitato** sono importanti nella gestione della malattia, sebbene non ci siano trial clinici randomizzati che hanno stabilito la reale efficacia di tali trattamenti. In assenza di evidenze, è comunque consigliata una dieta a basso contenuto lipidico con integrazione di

alimenti che riducono la concentrazione di VLCFA come Acido Oleico ed Acido Erucico (Aldixyl® e Aldixyl®OILife.)

FOLLOW UP

In pazienti con riscontro di mutazioni patogenetiche a carico di ABCD1, in assenza di segni e sintomi di malattia, è consigliato un follow up laboratoristico e di imaging cadenzato. In particolar modo ogni individuo di sesso maschile dovrebbe eseguire una RM encefalo (comprensiva di sequenze T1, T2 e FLAIR) all'età di circa due anni e poi RM di controllo ogni 6 mesi dai 3 ai 12 anni. Successivamente una RM di controllo annuale è indicata fino all'età di 50 anni.
Ogni individuo di sesso maschile dovrebbe eseguire degli esami laboratoristici comprensivi di Cortisolo e ACTH con cadenza semestrale fino ai 10 anni di vita e poi annualmente. Se presenti alterazioni a carico della produzione di glucocorticoidi anche la renina e gli elettroliti sierici devono essere esaminati. Laddove si ravvisino sintomi clinici di malattia di Addison, il paziente deve eseguire nuovi esami ematochimici in urgenza. L'insufficienza surrenalica può rappresentare un fattore di rischio per lo shock, ma la gestione di questi aspetti della patologia non è di pertinenza neurologica o dei centri per malattie rare.
Una valutazione neurologica annuale è consigliata nei pazienti con X- ADL, salvo necessità o comparsa di indicatori di attività di malattia per cui effettuare valutazioni più ravvicinate.

FLOWCHART RIASSUNTIVA



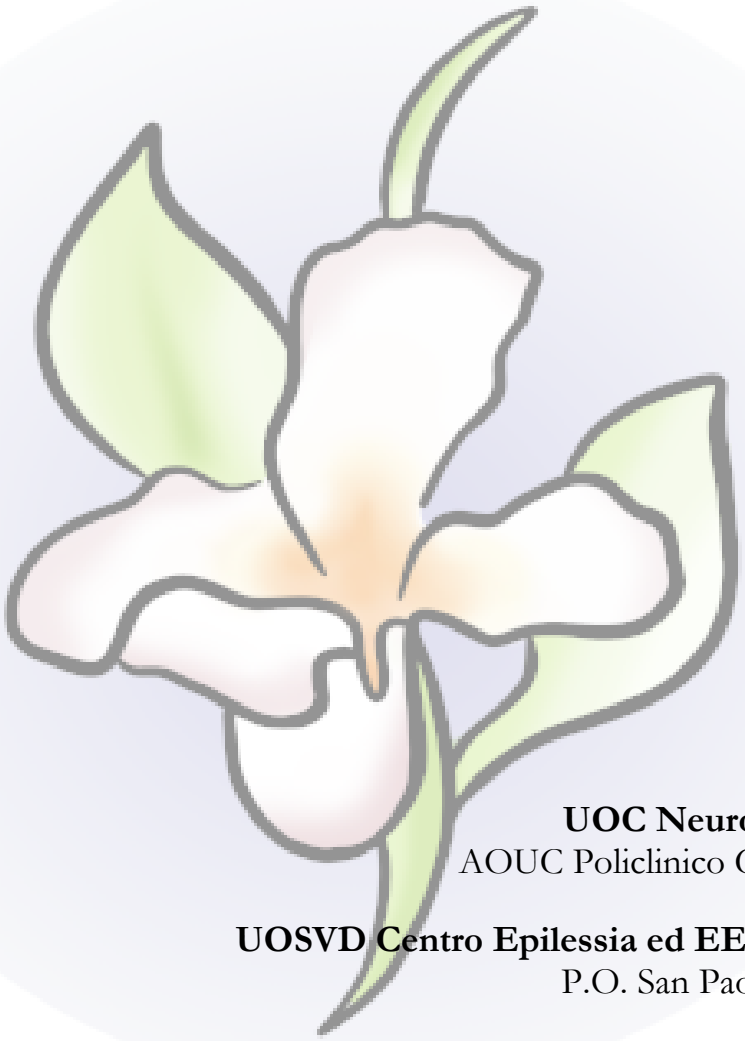
BIBLIOGRAFIA:

- Engelen M, van Ballegoij WJC, Mallack EJ, Van Haren KP, Köhler W, Salsano E, van Trotsenburg ASP, Mochel F, Sevin C, Regelmann MO, Tritos NA, Halper A, Lachmann RH, Davison J, Raymond GV, Lund TC, Orchard PJ, Kuehl JS, Lindemans CA, Caruso P, Turk BR, Moser AB, Vaz FM, Ferdinandusse S, Kemp S, Fatemi A, Eichler FS, Huffnagel IC. International Recommendations for the Diagnosis and Management of Patients With Adrenoleukodystrophy: A Consensus-Based Approach. Neurology. 2022 Nov 22;99(21):940-951. doi: 10.1212/WNL.0000000000201374. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36175155; PMCID: PMC9687408.
- https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/adrenoleucodistrofia .

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME DI LENNOX GASTAUT

RF0130



A cura di:
UOC Neurofisiopatologia
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

UOSVD Centro Epilessia ed EEG età evolutiva
P.O. San Paolo Bari ASL BA

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La LGS è una encefalopatia epilettica e dello sviluppo (DEE) associata a un'ampia gamma di eziologie. Questa sindrome è caratterizzata dalla presenza di
(1) più tipi di crisi resistenti ai farmaci con esordio prima dei 18 anni tra cui convulsioni toniche, assenze atipiche e attacchi di goccia tonica o atonica, (mandatoria la presenza di crisi toniche);
(2) disturbi cognitivi e spesso comportamentali, che possono non essere presenti all'esordio delle crisi. Il deterioramento cognitivo è riportato nella maggior parte dei pazienti, ma non è sempre presente.
(3) un tracciato EEG con bouffées di punte-onda lente diffuse al risveglio e bouffées di punte-onda rapide e polipunte lente e, soprattutto, ritmi rapidi generalizzati durante il sonno attività anomala dell'elettroencefalogramma (EEG).
Alcune gravi sindromi epilettiche infantili, come la sindrome degli spasmi epilettici infantili, la DEE infantile precoce e l'epilessia infantile con crisi focali migranti, spesso evolvono in LGS. La valutazione ripetitiva per i criteri della LGS può essere utile per accedere agli ASM autorizzati per la LGS. [1]
La LGS rappresenta circa l'1%-2% di tutte le persone con epilessia. [1]
La LGS esordisce solitamente tra i 18 mesi e gli 8 anni di età, con un picco di età di insorgenza di 3-5 anni. L'esordio nella seconda decade è raro [1]
La LGS persiste in quasi tutti i casi fino all'età adulta e le crisi rimangono resistenti ai farmaci.
Le crisi di assenza atipica e le crisi toniche rimangono frequenti negli adulti, mentre le crisi atoniche spesso si stabilizzano. Nel corso del tempo, si assiste a un rallentamento, a un plateau o a una regressione dello sviluppo, che culmina in una disabilità intellettiva da moderata a grave in >90% dei pazienti.
Disturbi del comportamento come iperattività, aggressività, disturbo dello spettro autistico e disturbi del sonno sono comuni nell'infanzia, nell'adolescenza e nella età adulta.
La LGS è refrattaria al trattamento. Il tasso di mortalità è circa 5% e raramente è dovuto solo all'epilessia essendo legato all'ictus o a episodi di male epilettico.

CENTRI REGIONALI

Centro capofila (età adulta)
-UOC Neurofisiopatologia A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Centri afferenti e unità operative <u>funzionalmente collegate</u>
UOC Neurofisiopatologia A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
- UOSVD Epilessia ed EEG età evolutiva Presidio Ospedaliero "San Paolo" Bari **(età evolutiva)**
- UOC Neurologia Universitaria Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" (FG)
- UOC di Neuropsichiatria Infantile Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" (FG) **(età evolutiva)**
- UO Neurologia IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo
- UO Neurologia Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" – Lecce-

DIAGNOSI

La diagnosi di sindrome di Lennox-Gastaut è clinica e richiede pertanto una valutazione clinica approfondita, un'anamnesi dettagliata del paziente attraverso tecniche strumentali e di imaging avanzate, come l'Elettroencefalogramma (EEG) e la Risonanza Magnetica (RMN). In particolare, l'età di esordio precoce delle convulsioni, la presenza di più tipi di crisi difficili da controllare, un EEG caratteristico, la presenza di ritardi dello sviluppo e/o disabilità intellettiva (non richieste per la diagnosi ma spesso presenti) la cui eziologia è variabile ed è basata su patologie organiche o genetiche. Le forme idiopatiche sono molto rare e costituiscono il 5% delle forme riportate.

<u>Test di screening di primo livello</u>
Anamnesi dettagliata con valutazione del neurosviluppo e dell'eventuale disabilità intellettiva
valutazione metabolica
EEG
Imaging

<u>Test di screening di secondo livello</u>
Esame genetico
valutazione evoluzione clinica ed EEGrafica

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari solo in alcuni specifici casi

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione

Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi" sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.
Il paziente (o i genitori) dovrà essere informato della esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

FLOW-CHART DIAGNOSTICA RIASSUNTIVA

Sospetto di disturbo del neurosviluppo e presenza di disturbi comportamentali e/o crisi epilettiche

↓

Screening laboratoristico/metabolico completo
Valutazione neuropsicologica
EEG
RM encefalo

↓

In caso di negatività effettuare indagine genetica

TERAPIA

Il trattamento è difficile in quanto la LGS è di solito refrattaria alla terapia convenzionale. Alcuni i farmaci anticrisi (Felbamato, Lamotrigina, Topiramato, Levetiracetam) si sono dimostrati efficaci nel controllo delle convulsioni nella malattia.
Il Rufinamide ha ricevuto l'autorizzazione alla messa in commercio a livello Europeo nel gennaio del 2007.
I farmaci anticrisi prevedono una somministrazione quotidiana.
Sono attualmente in commercio due farmaci orfani con indicazione specifica per la sindrome di Lennox-Gastaut:

- il cannabidiolo, che ha indicazione e rimborsabilità come terapia aggiuntiva contro le convulsioni nei bambini a partire dai due anni e negli adulti e richiede la contemporanea somministrazione con il Clobazam. Trattasi di farmaco non stupefacente soggetto a ricetta medica non ripetibile limitativa (GU N° 149 del 24 giugno 2021) prodotta dagli specialisti dei Centri di riferimento autorizzati dalla regione.
- la fenfluramina con indicazione e rimborsabilità (Determina Aifa n. 618/2024- GU N° 260 del 24 novembre 2024) per il "trattamento di crisi epilettiche associate alla LGS come terapia aggiuntiva ad altri medicinali antiepilettici, per pazienti di età pari o superiore a due anni, che abbiano mostrato una risposta insufficiente o assente ad almeno due farmaci antiepilettici". La prescrizione medica limitativa da rinnovare volta per volta è vendibile al pubblico su prescrizione di specialisti neurologo o neuropsichiatra infantile dei Centri regionali autorizzati ed è soggetta a piano terapeutico.

I disturbi del comportamento con aggressività o disturbi dell'umore fanno parte del quadro clinico per cui è frequente la necessità di somministrazione di farmaci neurolettici come in altre encefalopatie epilettiche o farmaci antidepressivi come in altre DEE.

FOLLOW UP

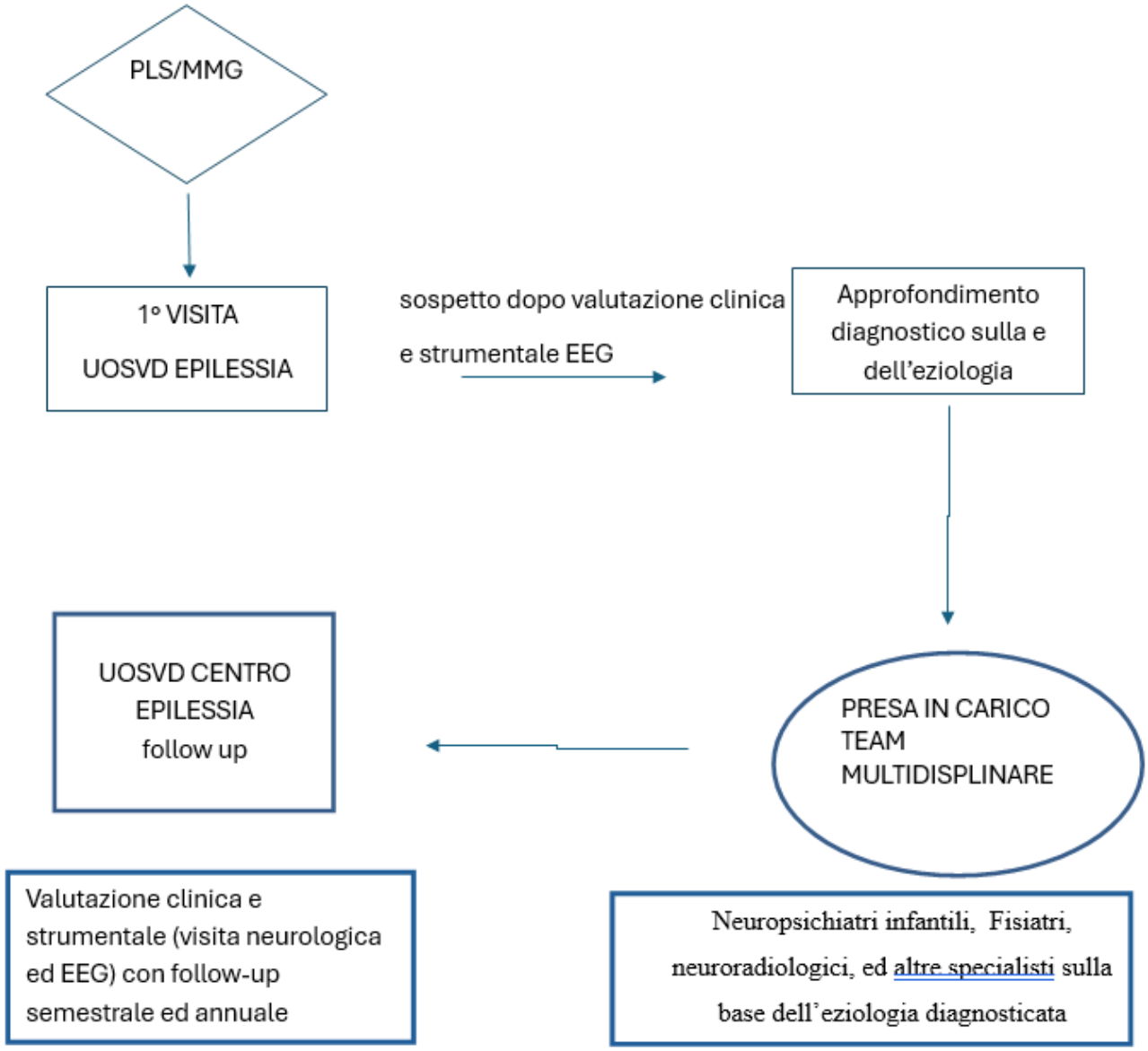
Accertamenti (laboratorio e imaging):
- valutazione EEGrafica con timing dettato dalla gravità della frequenza delle crisi epilettiche
- dosaggio dei livelli plasmatici dei farmaci anticrisi con cadenza variabile in rapporto alla frequenza delle crisi
- RM encefalo (in anestesia)

Consulenze specialistiche: neuropsichiatrica/Psichiatrica

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Per l'urgenza che lo stato di male epilettico rappresenta, è indicato accesso al più vicino PS.

FLOW-CHART RIASSUNTIVA UOSVD San Paolo



BIBLIOGRAFIA

International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions.
Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, Guerreiro M, Gwer S, Zuberi SM, Wilmshurst JM, Yozawitz E, Pressler R, Hirsch E, Wiebe S, Cross HJ, Perucca E, Moshé SL, Tinuper P, Auvin S. Epilepsia. 2022;00:1–45

Buchanan CB, Stallworth JL, Scott AE, et al. Behavioral profiles in Rett syndrome: data from the natural history study. Brain Dev 2019;41:123–34.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME DI WEST

RF0140



A cura di:
U.O.C. Neurologia pediatrica
Ospedale Giovanni XXIII, Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La Sindrome di West (SW) è una sindrome epilettica che generalmente esordisce entro il primo anno di vita.
È l'encefalopatia epilettica più frequente e può presentarsi nei neonati sani e in quelli con deficit cognitivo. L'incidenza è stimata tra 2.9 a 4,5/100.000 nati vivi e i maschi sono maggiormente colpiti rispetto alle femmine.
La SW si caratterizza per la presenza di spasmi, che spesso si presentano in clusters, ritardo o deterioramento psicomotorio ed uno specifico quadro elettroencefalografico interictale chiamato ipsaritmia.
Nel 50-70% dei casi, l'esordio avviene tra i 3 e i 12 mesi di vita. È molto meno comune la comparsa alla nascita, nel periodo neonatale o infantile (fino all'età di 5 anni).
Gli spasmi consistono in un'improvvisa flessione assiale o, più spesso, in movimenti di estensione e si associano a deviazioni oculari. Le contrazioni sono più visibili agli arti superiori e sono seguite spesso dal pianto. Tuttavia, gli spasmi possono limitarsi a deviazioni oculari verso l'alto. Gli spasmi compaiono in serie, separati da intervalli di 5-30 secondi e possono durare più di 10 minuti. Gli spasmi diventano più intensi man mano che le serie progrediscono.
Dal punto di vista eziologico, secondo la precedente classificazione ILAE in relazione agli antecedenti prenatali, perinatali e postnatali, la SW era classificata in forme

- Sintomatiche
- Criptogeniche
- Probabilmente sintomatiche
- Idiopatiche (rare)

La nuova classificazione ILAE propone l'uso dei termini: causa genetica, strutturale/metabolica e sconosciuta.
Circa il 64% dei pazienti con WS ha un'eziologia nota. Attualmente, con l'avvento di studi di neuroimaging dotati di grande specificità e sensibilità, come la risonanza magnetica nucleare (RMN) e la tomografia a emissione di singolo positrone, e l'aumento del numero (circa l'80%) di studi di screening metabolico e di tecniche di genetica molecolare, è stato possibile diagnosticare un maggior numero di pazienti con correlate alterazioni strutturali/metaboliche e genetiche. In considerazione di ciò, i riscontri anamnestici e le anomalie neurologiche e/o dell'esame fisico generale possono essere associati alla diagnosi eziologica e ai risultati degli esami complementari. A questo proposito, la conoscenza dell'eziologia è di grande importanza, poiché questa può portare al trattamento ottimale, con implicazioni positive sull'evoluzione e sulla prognosi.
Cause:

- *Le anomalie strutturali* del cervello sono comuni e comprendono anomalie dello sviluppo e lesioni cerebrali acquisite pre- o perinatali (ad esempio encefalopatia ipossico-ischemica, accidenti cerebrovascolari, infezioni intracraniche). Sono comuni

la sindrome di Aicardi, la lissencefalia e la sclerosi tuberosa (è consigliabile la valutazione con la lampada di Wood di tutti i neonati).
- *I disturbi cromosomici* più frequentemente associati alla sindrome di West comprendono la sindrome di Down e la sindrome di Miller-Dieker.
- *Le anomalie genetiche* più frequentemente associate alla sindrome di West includono ARX, CDKL5, SPTAN1, STXBP1.
- *Le eziologie metaboliche* sono una causa rara ma importante

Rappresentano, inoltre, fattori prognostici negativi un esordio particolarmente precoce (< 3 mesi), la comparsa di altri tipi di crisi prima dell'esordio degli spasmi, un EEG asimmetrico e la ricomparsa degli spasmi dopo un'iniziale risposta al trattamento. Fattori prognostici positivi sono, invece, l'assenza di alterazioni alla risonanza magnetica, una ipsaritmia tipica, una rapida risposta al trattamento e l'assenza di regressione psicomotoria dopo l'esordio degli spasmi. Ritardo cognitivo e problemi comportamentali sono presenti in circa l'80% dei soggetti, ma solo in un terzo dei casi criptogenetici. Il 50% dei pazienti evolve verso altre forme di epilessia. Il tasso di mortalità varia dal 5-31%. nelle varie serie.

DIAGNOSI

A) Test diagnostici di primo livello

- Video – elettroencefalogramma in veglia e sonno
- Risonanza magnetica cerebrale
- Esame del fundus oculi
- Esami metabolici
- Valutazione neuropsicologica

B) Test diagnostici di secondo livello

Per i pazienti con una sindrome epilettica riconoscibile e con test genetici disponibili si può procedere all'analisi molecolare dei geni candidati (ARX, CDKL5, SPTAN1, STXBP1). Mentre per i pazienti in cui il pattern clinico non è riconducibile ad una sindrome epilettica particolare con geni candidati noti è possibile eseguire uno studio con array CGH.
L'analisi CGH - Array rappresenta il primo passo per la ricerca di anomalie e/o delezioni/duplicazioni cromosomiche; ulteriori test genetici dovrebbero includere l'analisi NGS orientata o l'analisi NGS completa per l'intero pannello genetico dell'epilessia; quando disponibili, WES e WGS dovrebbero completare le analisi genomiche, soprattutto nei casi negativi al CGH - Array e all'NGS.

C) Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari

In relazione all'esito delle indagini genetiche effettuate sul probando è possibile estendere, a giudizio dei genetisti, le indagini genetiche ai familiari (array-CGH, NGS, WES, WGS).

D) Consulenze specialistiche

- Valutazione pediatrica metabolica (mandatoria quando il disturbo mostra una rapida progressione);
- Valutazione genetica

CENTRI REGIONALI

Centro capofila (età evolutiva)
-UO Neurologia pediatrica AOU-Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Centri afferenti (età evolutiva) e unità operative <u>funzionalmente collegate</u>
all' UO Neurologia pediatrica AOU-Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
- S.C. di Neuropsichiatria Infantile -AOU "Ospedali Riuniti" Foggia
- UOSVD Epilessia ed EEG età evolutiva Presidio Ospedaliero "San Paolo" Bari
- UO Pediatria - Neuropsichiatria Infantile Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" Foggia
OU Pediatria Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi

Centri afferenti (età adulta) e unità operative
UO Neurologia Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" - Taranto
UO Neurologia IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo
UO Neurologia Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce

TERAPIA

Diagnosi precoce e trattamento tempestivo rappresentano i gold standard per ottenere una risposta efficace.
Una volta posta la diagnosi di SW, è opportuno iniziare un tentativo terapeutico con un bolo di piridossina alla dose di 150 mg in 5-10 minuti, per escludere l'epilessia piridossina-dipendente: in quest'ultimo caso si registrerà un rapido miglioramento degli spasmi e delle anomalie EEG entro poche ore.
La terapia gold standard per la SW consiste nella somministrazione di ormone adrenocorticotropo (ACTH), vigabatrin (VGB) e corticosteroidi. L'ACTH è utilizzato con un'ampia variazione di dosaggio, a seconda dell'esperienza di ciascuna istituzione. Secondo i dati in letteratura il trattamento con ACTH alla dose di 2-3 UI/kg/giorno è risultato più efficace rispetto al trattamento alla dose di 1,1-1,9 UI/kg/giorno (o 1 UI/kg/giorno o anche 3,1–4 UI/kg/giorno) .

Il trattamento con ACTH deve essere interrotto dopo 3-4 settimane dall'inizio della terapia; tuttavia, come suggerito dai dati in letteratura, il trattamento con prednisolone alla dose di 40-60 mg/die prolungato per 14 giorni è stato considerato efficace e ben tollerato. I potenziali effetti collaterali sono immunosoppressione e infezioni, ipertensione, reazioni metaboliche e insufficienza renale. La terapia con vigabatrin rimane di prima scelta nella SW secondaria a sclerosi tuberosa; negli altri casi può essere impiegata per brevi cicli, data la segnalazione degli effetti collaterali di questo farmaco sul campo visivo.
Pazienti con crisi epilettiche ricorrenti che non rispondono a trattamento con ACTH / Vigabatrin / corticosteroidi richiedono l'avvio di una differente terapia antiepilettica.
Le encefalopatie infantili dovrebbero avere una rapida introduzione e incremento del dosaggio dei farmaci antiepilettici. Nella comunità scientifica ad oggi non sono presenti dati di alto livello a sostegno di alcun particolare attuali farmaco da utilizzare.
Secondo le ultime raccomandazioni della Task Force ILAE - Commission of Pediatrics- per le crisi focali, il levetiracetam è efficace (evidenza forte); per le crisi generalizzate, deboli evidenze supportano il levetiracetam, valproato, lamotrigina, topiramato e clobazam; per la sindrome di Dravet, forti evidenze supportano l'efficacia dello stiripentolo (in combinazione con valproato e clobazam), mentre deboli evidenze supportano l'efficacia di topiramato, zonisamide, valproato; il bromuro e la dieta chetogenica sono probabilmente efficaci; e per la sindrome di Ohtahara vi sono deboli prove che la maggior parte dei farmaci antiepilettici siano scarsamente efficaci.
Acido valproico, topiramato, e benzodiazepine, soprattutto il nitrazepam, potrebbero rappresentare un'alternativa al trattamento con vigabatrin o con ACTH nei casi di assenza di risposta.
La dieta chetogenica è il trattamento di scelta per l'epilessia correlata all'epilessia da sindrome da deficit del trasportatore del glucosio 1 e deficit di piruvato deidrogenasi.
L'identificazione dei pazienti come potenziali i candidati alla chirurgia dell'epilessia fa parte della pratica standard.
Non ci sono prove sufficienti per concludere se la stimolazione del nervo vago apporti o meno beneficio.

La chirurgia dell'epilessia dovrebbe essere considerata precocemente se gli spasmi sono farmacoresistenti in paziente eleggibile e se l'epilettogenesi è focale.
Tutti i farmaci utilizzati vengono forniti dalla farmacia ospedaliera.
Sono in corso ricerche genetiche per terapie farmacologiche mirate proposte per correggere la disfunzione molecolare/cellulare sottostante. Al momento, sono disponibili numerosi studi che includono rapamicina/everolimus, mirati alla via mTOR, per il trattamento di TSC1/TSC2; memantina, che ha come bersaglio il recettore della proteina actina GRIN2 A (NMDA); e retigabina (ezogabina) per il trattamento delle forme correlate a mutazione del canale del potassio voltaggio-dipendente (KCNQ2), causati da anomalie dell'anello del cromosoma 20.

Presidi necessari

- Elettroencefalografo per registrazione in veglia e sonno e registrazioni video – EEG;
- RMN, TC (Neuroradiologia)

FOLLOW UP

Team età pediatrica

- Neuropediatra
- Tecnico di Neurofisiopatologia
- Genetista
- Metabolista
- Radiologo
- Oculista
- Infermiere pediatrico
- Psicologo clinico

Follow – up clinico strumentale ogni 3-6 mesi con valutazione dello sviluppo neurologico e acquisizione delle tappe del neurosviluppo. Gli studi attuali suggeriscono che l'epilessia, l'autismo e la disabilità intellettiva comunemente coesistono. Inoltre, essi suggeriscono che le crisi ad esordio precoce possono indicare un gruppo di neonati ad alto rischio di sviluppare autismo, solitamente con deficit intellettivi associati; di conseguenza l'autismo dovrebbe essere considerato come la comorbilità maggiore. È mandatorio, pertanto, avviare screening per i disturbi dello spettro autistico e ritardo dello sviluppo psicomotorio come raccomandato dall'American Academy of Pediatrics.

- Parametri vitali, monitoraggio PA, ECG al giorno 1, 7, 14, 21 dopo avvio di terapia con ACTH/corticosteroidi;
- Test bioumorali (emocromo, VES, elettroliti sierici), EAB, esame urine, dosaggio farmaci anticrisi (se utilizzati e dosabili) al giorno 1, 7, 14, 21 dopo avvio di avvio terapia
- EEG in veglia/sonno, video – EEG a 3, 7, 14, 21 e 30 giorni dall'avvio di terapia con ACTH/Vigabatrin/corticosteroidi o altra terapia anticrisi per WS resistenti a terapia di I linea. Il timing dell'esecuzione dell'elettroencefalogramma non è considerabile standardizzabile ed applicabile indifferentemente a tutti i pazienti essendo di supporto alla gestione terapeutica in associazione alla risposta clinica valutabile durante la degenza.

- EEG in veglia/sonno, video – EEG, ECG, valutazione neurologica pediatrica, esami bioumorali, dosaggio dei farmaci anticrisi e relativi esami di tossicità a 30 – 60 – 90

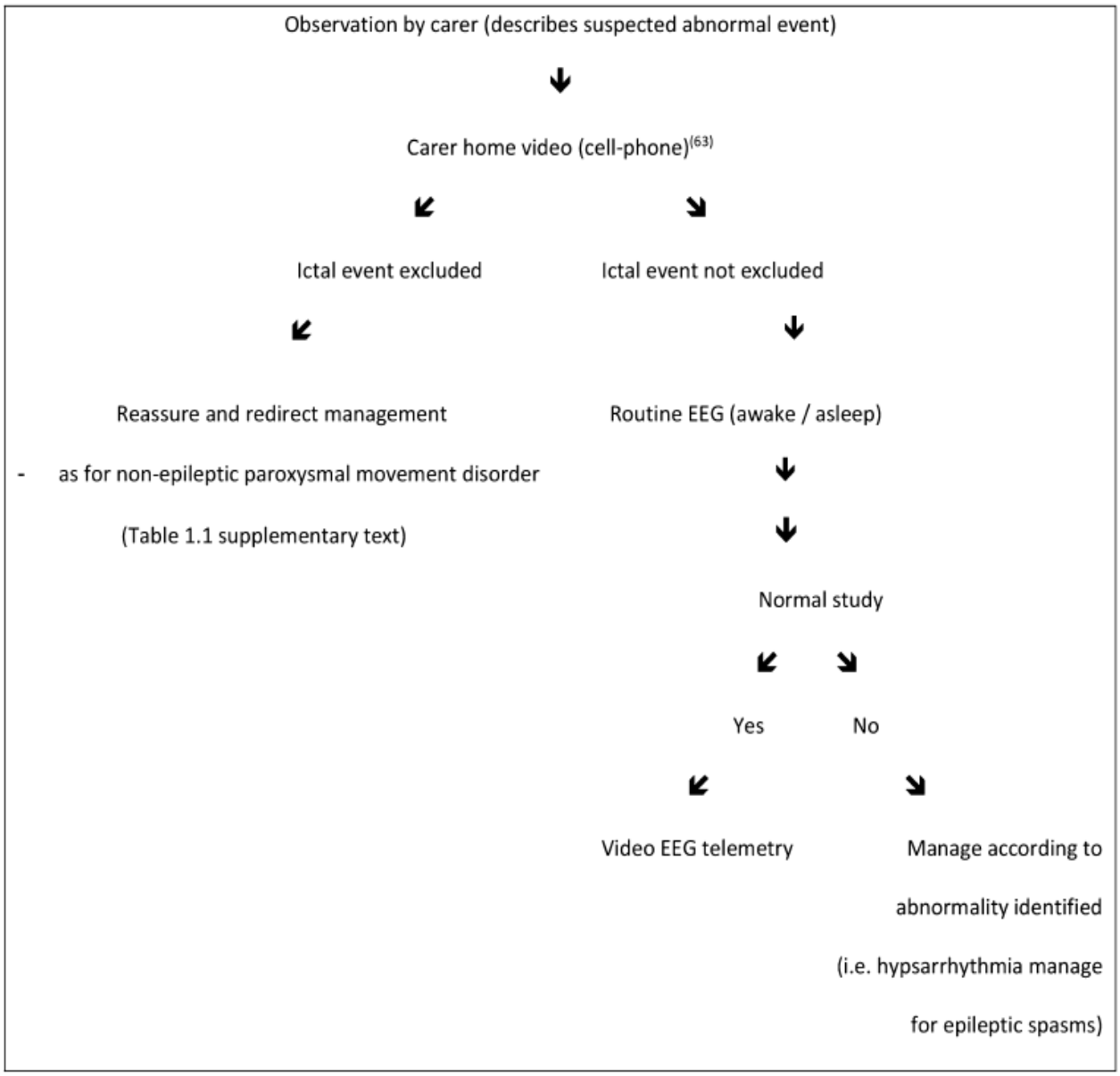
giorni dalla dimissione in regime di DH salvo variazioni del quadro clinico per cui si rende necessario un timing di follow – up personalizzato o una gestione del paziente in regime di ricovero ordinario.

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Le principali urgenze – emergenze possono essere rappresentate da:

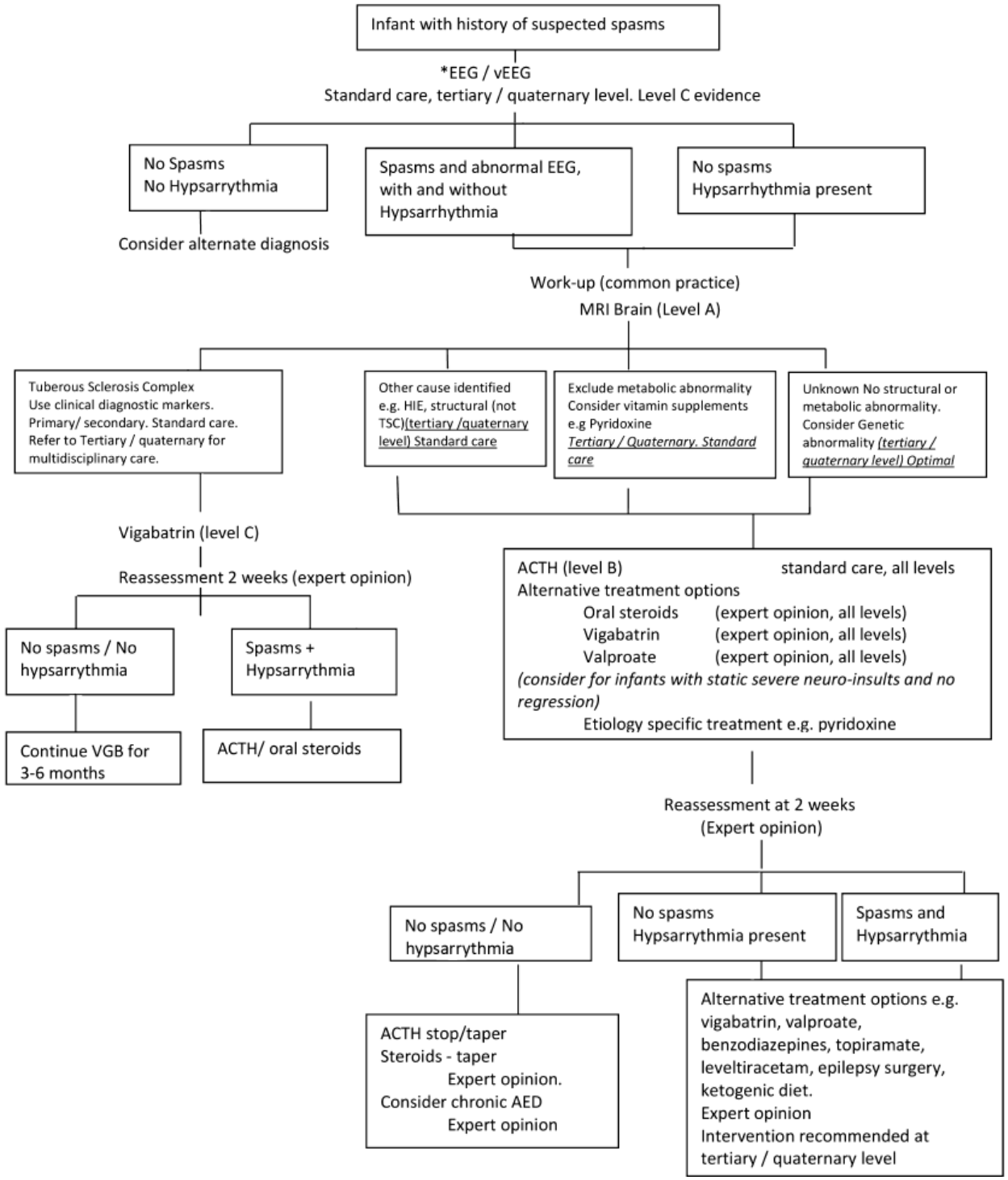
- Evoluzione della clinica della Sindrome di West in stato epilettico (forme sintomatiche nelle quali coesiste altra diagnosi di Epilessia) per cui si rimanda alla gestione in emergenza-urgenza dello stato epilettico (possibile coinvolgimento degli specialisti rianimatori pediatrici);
- Scompenso metabolico in corso di terapia con ACTH/corticosteroidi per cui con il supporto del team multidisciplinare comprensivo di pediatri e/o metabolisti e/o nefrologi si avvia una gestione del paziente mirata alla correzione dello stesso e al contestuale controllo degli spasmi e dell'encefalopatia epilettica;

FLOWCHART RIASSUNTIVA



Epilepsia, 56(8):1185–1197, 2015
doi: 10.1111/epi.13057

J. M. Wilmshurst et al.



Epilepsia, 56(8):1185–1197, 2015
doi: 10.1111/epi.13057

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

NARCOLESSIA

RF0150



A cura di:
Neurologia Universitaria I (Puca)
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Centro per le Malattie Neurodegenerative e Invecchiamento Cerebrale
Uniba/Pia Fond. Card. G. Panico – Tricase (Le)

SEGNI CLINICI E CLASSIFICAZIONE

Definizione: Ipersonnia di origine centrale che può essere associata a cataplessia (narcolessia con cataplessia classificata come Narcolessia tipo 1 o senza cataplessia classificata come Narcolessia tipo 2).
Eziologia: Perdita dei neuroni ipotalamici contenenti il neuropeptide ipocretina anche detto orexina, verosimilmente a causa di meccanismi autoimmunitari, come dimostrato dal riscontro di un particolare assetto di istocompatibilità nel 90% dei pazienti (HLA DQB1 * 0602).
Segni e Sintomi: E' una malattia molto invalidante dal punto di vista sociale, caratterizzata da eccessiva sonnolenza diurna con attacchi di sonno incoercibili e associata, nella narcolessia con cataplessia, ad attacchi di improvvisa e transitoria atonia muscolare scatenati dalle emozioni. Sono spesso presenti allucinazioni in fase di addormentamento e/o risveglio e paralisi del risveglio. Il sonno notturno è molto frammentario.

Criteri classificativi

Narcolessia tipo 1

A. Periodi di irrefrenabile bisogno di dormire durante le ore diurne
B. Presenza di 1 o entrambi:
a. Cataplessia e:

Latenza media all'addormentamento < 8 minuti nel Test delle Latenze Multiple al Sonno (MSLT) durante il giorno e > 2 addormentamenti in sonno REM (SOREMs) al MSLT
+
SOREM entro 15 minuti dall'inizio della Polisonnografia Notturna (PSG)

b. Concentrazione di ipocretina-1 nel liquor cefalorachidiano < 110 pg/ml o uguale a 1/3 del valore dei normali

Narcolessia tipo 2

A. Periodi di irrefrenabile bisogno di dormire durante le ore diurne da 3 mesi o più
B. Latenza media all'addormentamento ≤ 8 minuti nel Test delle Latenze Multiple al Sonno (MSLT) durante il giorno e ≥ 2 addormentamenti in sonno REM (SOREMs) al MSLT
    a. Un SOREM entro 15 minuti dall'inizio della Polisonnografia Notturna (PSG) che precede l'MSLT può essere usato come 1 SOREM
C. Cataplessia assente
D. La ipocretina-1 nel liquor cefalorachidiano può non essere stata dosata o, se dosata, i suoi livelli sono > 110 pg/ml o > 1/3 del valore dei normali
E. I sintomi o i rilievi dell'MSLT non possono essere spiegati meglio da altre cause

DIAGNOSI

- **Test di screening di primo livello** (laboratorio e imaging)

Esame Clinico: anamnesi accurata ed esame obiettivo , generale e neurologico
Somministrazione della Scala della Sonnolenza Soggettiva di Epworth (ESS)
Strumentale: EEG , RM encefalo per escludere una narcolessia secondaria

- **Test di screening di secondo livello** (laboratorio e imaging)

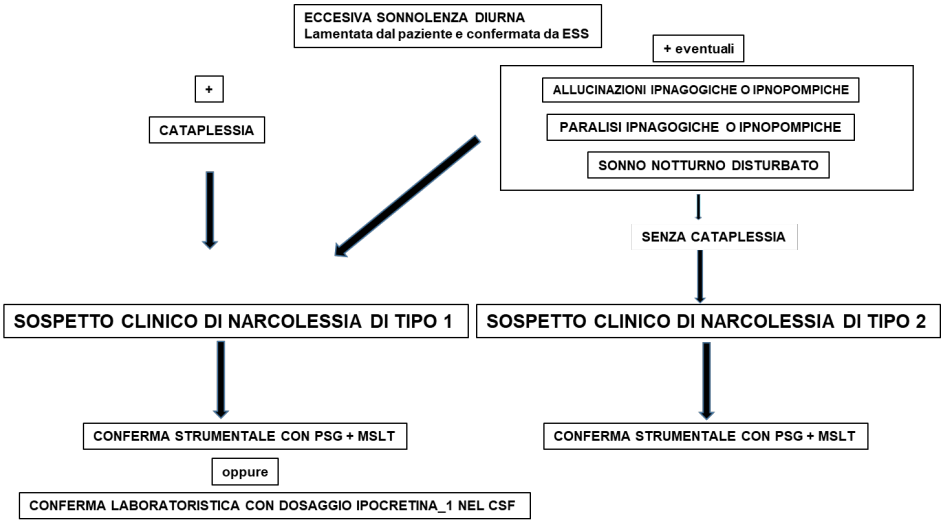
Polisonnografia (PSG) del sonno notturno associata, nel giorno successivo, a test delle latenze multiple alla sonnolenza diurna (MSLT) per accertare l'eventualità di addormentamenti diretti in REM (≥2) ed una severa riduzione della latenza alla sonnolenza diurna (≤ 8'). Al momento non è effettuabile presso la nostra clinica per carenza di personale tecnico di neurofisiopatologia.
Rachicentesi per dosaggio sul liquido cefalorachidiano della ipocretina (patologica se < 110pg/ml). Il dosaggio viene effettuato presso la università di Bologna grazie ad accordi tra i due Centri di Medicina del Sonno di Bari e Bologna

- **Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari**

Assetto di istocompatibilità con estrazione del DNA per accertare la presenza di un particolare istotipo; DQB10602. Viene solitamente effettuato presso il Laboratorio di Tipizzazione Tessutale del Policlinico di Bari

- **Consulenze specialistiche**: eventuale consulenza endocrinologica in caso di obesità

FLOWCHART DIAGNOSTICA RIASSUNTIVA



CENTRI REGIONALI

Centro capofila età adulta
Neurologia Universitaria I (Puca) A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" (dott.ssa Mariantonietta Savarese)

Centri afferenti (età adulta) e unità operative
Malattie Neurodegenerative Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" – Tricase (dott.ssa Alessia Giugno)

TERAPIA

FARMACI UTILIZZATI PER LA ECCESSIVA SONNOLENZA DIURNA

Principio attivo: Modafinil
Gruppo terapeutico: Stimolanti SNC per la narcolessia
ATC: N06BA07 - Modafinil
Classe: A
Forma farmaceutica: compressa
RRL - medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti.
La dose giornaliera totale può essere assunta in una sola volta al mattino, o divisa in due somministrazioni, una al mattino e una non oltre le 14:00, secondo il giudizio del medico riguardo al paziente e alla sua risposta.

FARMACI UTILIZZATI PER LA ECCESSIVA SONNOLENZA DIURNA E LA CATAPLESSIA

Principio attivo: Sodio Oxibato
Gruppo terapeutico: Disassuefanti
ATC: N07XX04 - Sodio oxibato
Classe: C: il Piano terapeutico Personalizzato viene completato con una richiesta di autorizzazione all'erogazione gratuita per trattamento non ricompreso nei Livelli Essenziali di Assistenza nazionali e considerato ESSENZIALE e INSOSTITUIBILE per la condizione specifica del paziente che viene esplicitata in una relazione
Forma farmaceutica: soluzione
Trattamento della narcolessia con cataplessia in pazienti adulti
Ricetta: RNRL - medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti
Xyrem deve essere assunto per via orale al momento di coricarsi e di nuovo tra 2,5 e 4 ore più tardi.

Principio attivo: Pitolisant Cloridrato
Gruppo terapeutico: Stimolanti SNC per la narcolessia
ATC: N07XX11 – Pitolisant
Classe: A
Forma farmaceutica: compressa
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha indicato Wakix® (pitolisant), per il trattamento della narcolessia con o senza cataplessia negli adolescenti e nei bambini a partire dai 6 anni di età.
Ricetta: RRL - medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, riservata agli specialisti di medicina del sonno o di specialisti neurologi.
La dose totale giornaliera deve essere somministrata in una dose singola al mattino durante la colazione.

FARMACI UTILIZZATI PER LA CATAPLESSIA
Gruppo terapeutico: Antidepressivi: triciclici e inibitori selettivi del reuptake serotoninergico e serotoninergico/noradrenergico.
Tra i più usati:
Principio attivo: Venlafaxina Cloridrato
ATC: N06AX16 - Venlafaxina
Classe: A
Forma farmaceutica: La venlafaxina è disponibile in formulazioni farmaceutiche adatte alla somministrazione per via orale, quali compresse, compresse a rilascio prolungato, capsule, capsule rigide a rilascio controllato e soluzione orale.
La dose giornaliera totale può essere assunta in una sola volta al mattino, o divisa in due somministrazioni, una al mattino e una a metà giornata, secondo il giudizio del medico riguardo al paziente e alla sua risposta
Ricetta: RR - medicinali soggetti a prescrizione medica

Presidi necessari
Possibilità, concordata con gli insegnanti in ambito scolastico e con il datore in ambito lavorativo, di concedersi dei brevi sonnellini ristoratori negli orari critici per il paziente, ossia quelli in cui generalmente sperimenta picchi di sonnolenza diurna e/o prima di intraprendere una attività impegnativa e prolungata

FOLLOW UP

- **Accertamenti (laboratorio e imaging): tipologia e cadenza**

Visite di controllo dopo 1 mese quando viene impostata la terapia o una nuova terapia; in caso di risposta soddisfacente ogni sei mesi. In tali occasioni si rinnovano i piani terapeutici sul portale delle malattie rare e si registra la prescrizione su Edotto
Routine laboratoristica dopo un mese in caso di nuova terapia, ogni sei mesi in caso di terapia invariata.

- **Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza**

Se necessario, viene effettuato un follow-up per obesità e in tal caso l'endocrinologo stabilisce il timing.

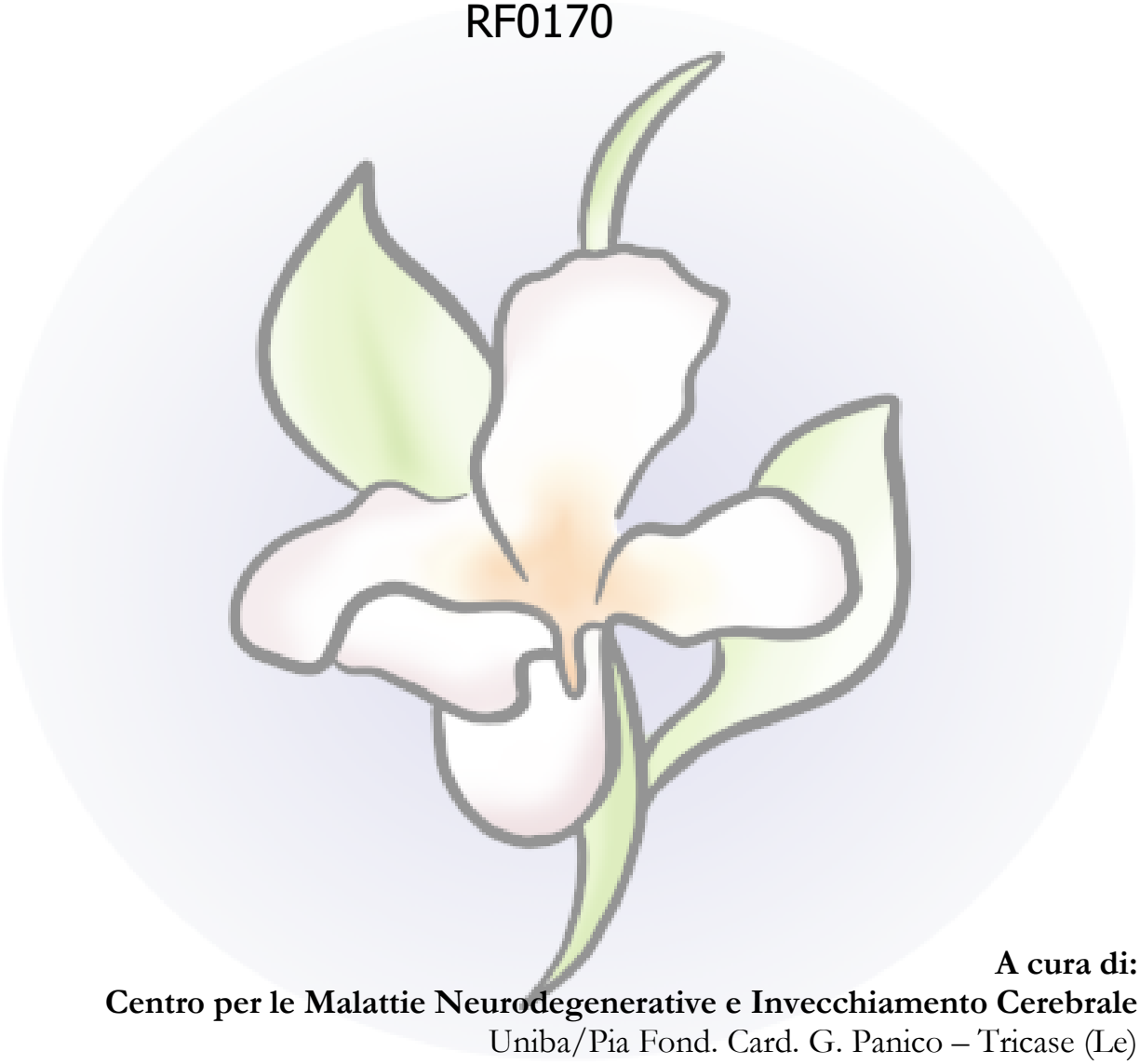
Gestione Urgenze Emergenze

Il Centro assicura la disponibilità per visite a breve termine in caso di scarsa risposta alla terapia prescritta e necessità di tempestiva variazione terapeutica

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA (SINDROME DI STEELE RICHARDSON -OLSZEWSKI)

RF0170



A cura di:

Centro per le Malattie Neurodegenerative e Invecchiamento Cerebrale
Uniba/Pia Fond. Card. G. Panico – Tricase (Le)

UOC Neurofisiopatologia
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La paralisi sopranucleare progressiva (PSP), nota anche come sindrome di Steele-Richardson-Olszewski, è una malattia neurodegenerativa progressiva ad etiologia sconosciuta e ad esordio in età adulta. È considerata una taupatia, difatti condivide alcune caratteristiche cliniche e semeiologiche con la degenerazione cortico-basale e con la demenza fronto-temporale.
Ha una prevalenza di 6.4/100.000 abitanti e l'incidenza aumenta con l' aumentare dell'età. Tipicamente, interessa soggetti di età superiore ai 40 anni e si manifesta con una sindrome parkinsoniana acinetico-rigida simmetrica, soprattutto assiale, associata ad una precoce instabilità posturale e oftalmoplegia dello sguardo verticale, saccadi lente e ipometriche. Inoltre, i soggetti con PSP presentano disartria ed alterazioni cognitivo-comportamentali, soprattutto nelle fasi più avanzate della patologia, che si manifestano con apatia, disinibizione, perseverazione, disforia, ansia. Nelle fasi avanzate, si osservano complicanze legate alla progressiva perdita di autonomia del paziente nelle attività della vita quotidiana, alle problematiche motorie e alla disfagia; compaiono disturbi autonomici minzionali, quali aumentata frequenza minzionale, nicturia ed incontinenza urinaria.
La diagnosi è principalmente clinica ed è supportata dagli esami di neuroimaging (RM, DATscan e MIBG).
La durata di malattie è di circa 6 anni dall'esordio. La sindrome parkinsoniana, nella PSP, è levodopa-resistente. La patologia di solito porta a morte entro circa 6 anni dall'esordio.

I fenotipi clinici più frequenti sono PSP-Richardson syndrome (PSP-RS) and PSP-P (PSP con Predominante Parkinsonismo). Accanto ai fenotipi classici, più comuni, esistono delle varianti con freezing della marcia progressivo (PSP-PGF), con instabilità posturale (PSP-PI), con disfunzione dei muscoli oculari (PSP-OM), con atassia cerebellare predominante (PSP-C), con interessamento del lobo frontale e conseguenti alterazioni cognitive e comportamentali (PSP-F), con sindrome cortico-basale (PSP-CBS), con disturbi del linguaggio (PSP-SL) e con sclerosi laterale primaria (PSP-PLS).

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello

Il percorso diagnostico del paziente con sospetta PSP viene effettuato in regime di day-service. Il paziente è sottoposto a:

i) un'attenta valutazione clinico-anamnestica, con somministrazione di scale cliniche specifiche (*Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale*, *PSPRS*), volte a valutare il grado di disabilità del paziente.
ii) RM encefalo (con campo magnetico a 3 Tesla), al fine di escludere altre forme di parkinsonismo o patologie che possono condividere alcune caratteristiche cliniche, come l'idrocefalo normoteso, la degenerazione corticobasale, la malattia di Parkinson e altre forme di parkinsonismo atipico. La RM encefalo consente di identificare una precoce riduzione del rapporto tra area del ponte e area del mesencefalo, supportando ulteriormente la diagnosi differenziale con malattia di Parkinson ed atrofia multisistemica tipo P.
iii) Scintigrafia cerebrale DAT-scan dimostra la ridotta captazione/perfusione nei nuclei della base e/o degenerazione pre- o post-sinaptica della via nigro-striatale. E' opportuna una Visita Medicina nucleare pre-esame scintigrafico

Test di screening di secondo livello**:**

i) video-polisonnografia per studiare eventuale presenza di disordine del comportamento in sonno REM o *REM sleep behavior disturbance, RBD*,
ii) Scintigrafia cardiaca ^{123}I-Metaiodobenzilguanidina, MIBG, per studiare l'innervazione post-gangliare ortosimpatica a livello cardiaco;
iii) Scintigrafia Cerebrale con metodica SPECT in caso di compromissione cognitiva.

Altre valutazioni eseguite nell'ambito del Day-Service:

i) *valutazione neuropsicologica:* consente di identificare eventuali alterazioni cognitive e risulta indispensabile nella diagnostica differenziale. In particolare, una estesa valutazione neuropsicologica comprensiva della scala *Frontal Behavioral Inventory* o *FBI* identifica i disturbi comportamentali secondari a degenerazione frontale;
ii) *valutazione nutrizionale:* volta a valutare eventuali alterazioni suggestive, soprattutto nelle fasi più avanzate della patologia, di alterazioni dello stato nutrizionale dei soggetti, legate alla disfagia;
iii) *valutazione logopedica:* ha l'obiettivo di valutare gli aspetti comunicativi e deglutologici con l'obiettivo di proporre un piano di trattamento individualizzato finalizzato al miglioramento dei disturbi dell'eloquio e della coordinazione in caso di alterazioni della deglutizione, proponendo esercizi di

attivi e passivi finalizzati al miglioramento della motilità della muscolatura coinvolta nell'atto masticatorio e strategie quali posture da adottare durante il pasto, precauzioni comportamentali, modifiche dietetiche.

Test di laboratorio:
Gli esami di laboratorio vengono eseguiti allo scopo di escludere altre cause di parkinsonismo con coinvolgimento dei movimenti oculari o associato a demenza e comprendono: emocromo con formula leucocitaria, indici infiammatori quali velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C reattiva (PCR), elettroliti, funzionalità tiroidea, transaminasi, gamma GT, creatinina, ammonio, folati, vitamina B12, omocisteina, screening infettivologico inclusa la sierodiagnosi per lue. L'analisi del liquido cefalo-rachidiano con dosaggio di anticorpi anti-antigeni onconeurali su siero e liquor ed anticorpi anti-antigene neuronale di superficie è necessaria per escludere altre forme cliniche acquisite che possono mimare un fenotipo simile, come ad esempio: sindromi secondarie a malattie infettive, infiammatorie/autoimmuni e paraneoplastiche; L'analisi del liquor, inoltre, consente di dosare i biomarcatori di neurodegenerazione, tra cui, in particolare la proteina tau.

Indagini genetiche:
La PSP è una patologia sporadica. Per tale motivo non è indicato il test genetico in quanto non sono noti geni ad essa associati. Solo in rari casi, si associano mutazioni del gene MAPT. L'analisi di tale gene viene richiesta in casi suggestivi, caratterizzati da un esordio precoce (<40 anni), prevalenti manifestazioni comportamentali, in un quadro di familiarità autosomico dominante. Successivamente, l'esito dell'esame genetico deve essere comunicato al paziente nell'ambito di una consulenza genetica.

Consulenze specialistiche:

i) Otorinolaringoiatrica con valutazione della deglutizione
La valutazione otorinolaringoiatrica con valutazione endoscopica della deglutizione (fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing, FEES), effettuata con utilizzo di fibroscopio flessibile.

ii) Fisiatrica:
Al momento della diagnosi per valutare piani di trattamento riabilitativo fisiochinesiterapico e per valutare eventuali presidi necessari

CENTRI REGIONALI

Centro capofila età pediatrica
//

Centro capofila età adulta

-UOC Neurofisiopatologia A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

- Centro per le Malattie Neurodegenerative e Invecchiamento Cerebrale Uniba/Pia Fond. Card. G. Panico – Tricase (Le)

Presidio Ospedaliero/Unità operative funzionalmente collegate al centro capofila età adulta

Collegati all'U.O Neurofisipatologia A.O.U. Policlinico di Bari:
-U.O. Neurologia "Amaducci" A.O.U. Policlinico di Bari
- U.O. Neurologia P.O. "Di Venere" Carbonara di Bari
- Neurologia Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale F. Miulli di Acquaviva delle Fonti
- UOC Neurologia Presidio Ospedaliero "L. Bonomo" – Andria

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione
Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi" sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.
Il paziente dovrà essere informato della esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

Al termine del percorso diagnostico, i pazienti, dopo aver firmato consenso apposito consenso informato, vengono arruolati nel progetto SLAPDEM gestito dal Centro per le Malattie Neurodegenerative e Invecchiamento Cerebrale Uniba/Pia Fond. Card. G. Panico –

Tricase (Le) che raccoglie in un registro i dati clinici/epidemiologici dei pazienti pugliesi con l'obiettivo di:

a. Studiare l'incidenza e la prevalenza di forme familiari e sporadiche di Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), Demenza frontotemporale (FTD), Demenza a corpi di Lewy (DLB) e Malattia di Alzheimer monogenica (MGAD) nella Regione Puglia;
b. Raccogliere dati clinici, cognitivo-comportamentali ed eventualmente biologici in un largo numero di casi SLA, FTD, DLB e MGAD, in un setting di popolazione;
c. Costruire un registro "completo" di malattia integrando e confrontando il reclutamento attivo diretto dei casi con differenti fonti di dati amministrativi (schede di dimissione ospedaliera, certificazioni di malattia rara, prescrizioni farmacologiche).

TERAPIA

Non esiste un trattamento specifico per questa patologia.
Per il trattamento dei sintomi parkinsoniani: il parkinsonismo risulta scarsamente responsivo al trattamento; tuttavia, è possibile introdurre levodopa compresse 100/25 o 200/50 mg per via orale; farmaci dopamino-agonisti[1,2];

Per il trattamento dei disturbi dell'umore è possibile introdurre farmaci antidepressivi (*inibitori del reuptake della noradrenalina/serotonina SNRI*, *inibitori selettivi del reuptake della serotonina, SSRI*)[1,2];

Trattamento della labilità emotiva: citalopram compresse 10-20 mg/die[1,2]

Tossina botulinica per il trattamento del dolore da distonia (blefarospasmo, aprassia palpebrale), della scialorrea e della disfagia[1,2]

Presidi necessari:
Prodotto a base di Acqua gelificata possono essere indicate come soluzione alimentare nelle prime fasi della disfagia. Successivamente il paziente può andare incontro a posizionamento di Gastrostomia percutanea (PEG). Dopo il posizionamento di PEG, il paziente effettua follow-up neurologico e nutrizionale post-PEG dopo un mese dalla procedura. Inoltre, il paziente viene monitorato nell'ambito della gestione della Nutrizione enterale domiciliare (NED).

FOLLOW UP

Team multidisciplinare:
Neurologo, Neurologo esperto in Medicina del Sonno, Nutrizionista, Logopedista, Otorinolaringoiatra esperto in valutazione della deglutizione, Neuropsicologo, Tecnico di Neurofisiopatologia, Biologo, Fisiatra, Infermiere/ Care manager.

Accertamenti (laboratorio e imaging): valutazione clinica ogni 3 mesi con somministrazione di apposite scale cliniche per valutare la disabilità del paziente; valutazione neuropsicologica con cadenza annuale o secondo il parere del neurologo di riferimento. RM encefalo (MRI 3Tesla) a cadenza annuale o secondo il parere del neurologo di riferimento.
Consulenze specialistiche: i pazienti con PSP possono andare incontro ad una progressiva compromissione dell'autonomia nelle attività della vita quotidiana. Fin dalle fasi più precoci, possono inoltre sviluppare disfagia. Al fine di prevenire le complicanze legate alla progressione della sintomatologia, presso il nostro Centro i pazienti effettuano, ogni 6 mesi o, al bisogno, secondo il parere del neurologo di riferimento, le seguenti valutazioni specialistiche:

i) *Valutazione otorinolaringoiatrica* con studio della deglutizione con FEES: al bisogno e con cadenza semestrale in caso di disfagia.
ii) *Visita fisiatrica:* al bisogno, per valutare piani di trattamento riabilitativo e per valutare eventuali presidi. Il paziente, inoltre, effettua valutazione fisiatrica ai fini di trattamento riabilitativo fisiochinesiterapico e ai fini di eventuali ausili presso l'Azienda Ospedaliera "Card G Panico", Tricase (LE) (dove i tempi di attesa sono attualmente inferiori ai 10 giorni) o presso il Distretto Socio-Sanitario di riferimento (dove invece i tempi di attesa sono circa 6 mesi).

- Altre valutazioni:
  i) *Valutazione nutrizionale:* al bisogno e con cadenza semestrale per prevenire e/o identificare eventuali complicanze legate alla malnutrizione e alla disfagia;
  ii) *Valutazione logopedica:* al bisogno, per valutare piani di trattamento riabilitativo, volti al miglioramento dell'eloquio e finalizzati alla riabilitazione della deglutizione;
  iii) *Valutazione neuropsicologica:* cadenza annuale, volta a identificare le alterazioni cognitive e comportamentali che si possono osservare nella PSP.

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Il paziente affetto da PSP, nelle fasi avanzate, può andare incontro ad una progressiva perdita di autonomia nelle attività della vita quotidiana, con conseguente necessità di assistenza continua. Le condizioni che possono richiedere una gestione in urgenza sono:

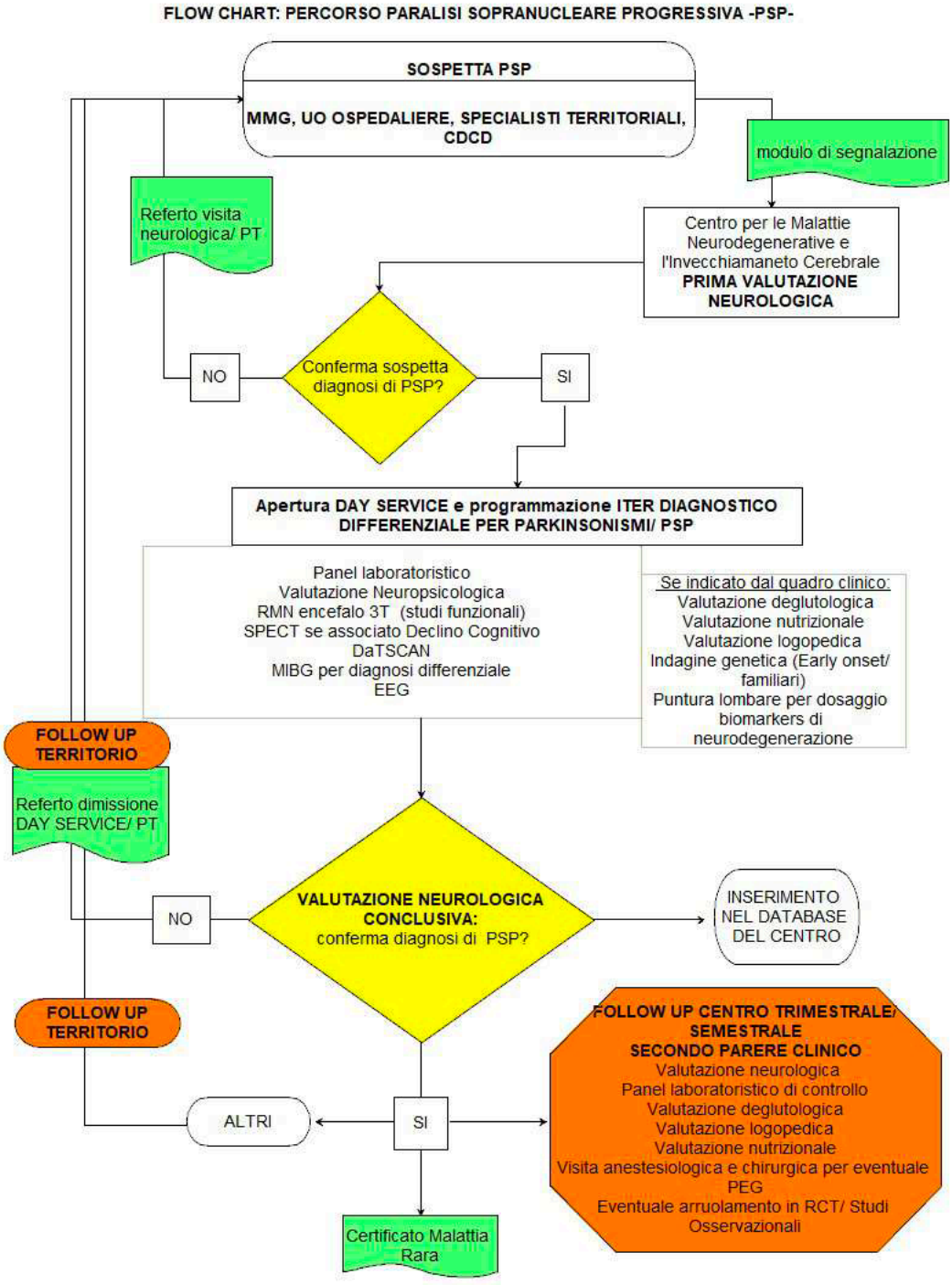
1) l'insufficienza respiratoria, che può essere legata a disturbi della deglutizione (insufficienza respiratoria da polmonite ab ingestis);
2) traumi legati alle difficoltà motorie ed al progressivo disequilibrio;
3) complicanze infettive, da contaminazione del catetere vescicale, da ritenzione urinaria, da polmonite ab-ingestis.

Qualora il paziente dovesse presentare condizioni di emergenza/urgenza, si consiglia al paziente accedere al Pronto Soccorso per eventuali urgenze/emergenze, del territorio di riferimento.

TABELLA RIASSUNTIVA DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE DI SOSPETTO

esordio > 40 anni, età media 65-69 anni,
Sindrome rigido-acinetica simmetrica > assiale e prossimale
Instabilità posturale precoce e cadute; deambulazione a base allargata
Postura in estensione con retrocollo
Sindrome pseudobulbare (disartria, disfagia, labilità emotiva)
Paralisi sopranucleare dello sguardo → paralisi nucleare
Aprassia apertura delle palpebre/blefarospasmo
Scarsa risposta alla Levodopa
Disturbi neuropsichiatrici precoci (apatia 80-90%, depressione, comportamento
disinibito e compulsivo, demenza di tipo frontale)

FLOW-CHART RIASSUNTIVA



BIBLIOGRAFIA

[1]Rowe JB, Holland N, Rittman T. Progressive supranuclear palsy: diagnosis and management. Pract Neurol. 2021 Oct;21(5):376-383. doi: 10.1136/practneurol-2020-002794. Epub 2021 Jul 2.
[2]Veilleux Carpentier, A., & McFarland, N. R. (2023). Progressive supranuclear palsy: current approach and challenges to diagnosis and treatment. Current opinion in neurology, 36(4), 309–316. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001163

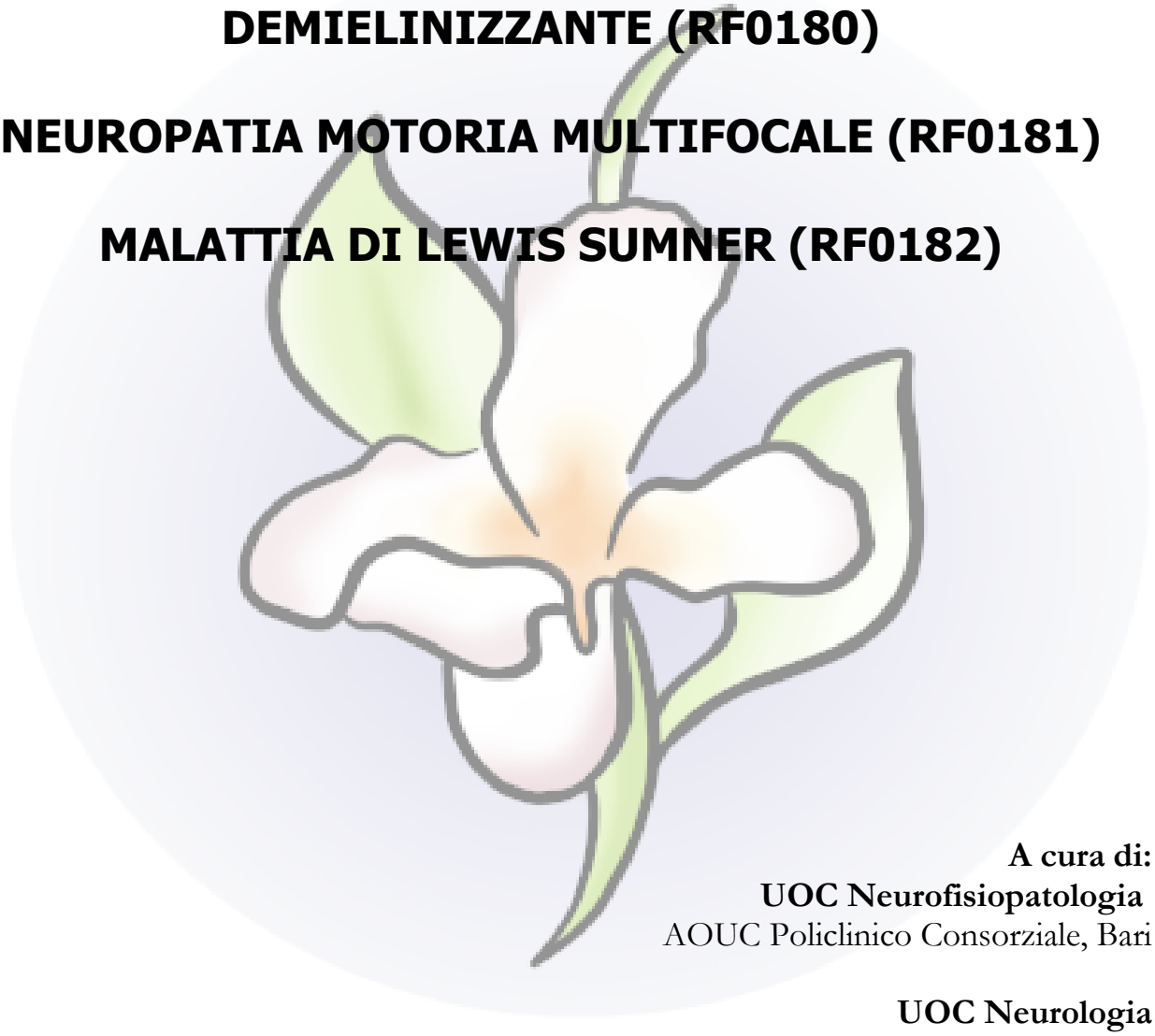
Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria
Gunter U. Hoglinger et al for the Movement Disorder Society– endorsed PSP Study Group. Mov Disord 2017 Jun;32(6):853-864. doi: 10.1002/mds.26987. Epub 2017 May 3.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE (RF0180)

NEUROPATIA MOTORIA MULTIFOCALE (RF0181)

MALATTIA DI LEWIS SUMNER (RF0182)



A cura di:
UOC Neurofisiopatologia
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

UOC Neurologia
Fondazione I.R.C.C.S Casa Sollievo della Sofferenza,
San Giovanni Rotondo(FG)

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La Polineuropatia Cronica Infiammatoria Demielinizzante (CIDP), la Neuropatia Motoria Multifocale (MMN) e la Malattia di Lewis-Sumner (variante asimmetrica della CIDP, indicata anche con l'acronimo MADSAM) sono neuropatie periferiche rare a genesi autoimmunitaria.
In Regione Puglia per queste tre patologie si fa riferimento al Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA) oggetto della DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 11 luglio 2022, n. 986, Bollettino Ufficiale della Regione Puglia n° 95 del 29/08/2022 "Presa d'atto della deliberazione del Direttore Generale A.Re.S.S. n. 36/2021, ad oggetto "Proposta Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per le persone affette da Polineuropatia Infiammatoria Cronica Demielinizzante (CIDP, secondo l'acronimo inglese, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy)".
Il PDTA include la Polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante, CIDP (secondo l'acronimo inglese, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy) con codice RF0180, la sindrome di Lewis-Sumner o MADSAM (Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy), rara polineuropatia demielinizzante acquisita dell'adulto (RF0182), con incidenza di 1-9 / 1 000 000 di abitanti, considerata una variante atipica di CIDP e la neuropatia motoria multifocale (MMN secondo l'acronimo inglese, Multifocal Motor Neuropathy,codice RF0181) che ha un'incidenza di circa 0,6 per 100.000 abitanti.
La forma classica o tipica di CIDP, la cui prevalenza stimata è di 0.7-10.3 casi/100.000 abitanti, è caratterizzata, sotto il profilo clinico, dalla presenza di ipostenia che data da almeno due mesi e coinvolge simmetricamente la muscolatura prossimale e distale, accompagnata da disturbi sensitivi e diminuzione o assenza dei riflessi osteotendinei. I nervi cranici sono generalmente (ma non sempre) risparmiati così come le funzioni respiratorie ed autonomiche. Può presentare un esordio acuto, indistinguibile da una sindrome di Guillain-Barré, oppure più subacuto, torpido; nel tempo può mostrare un andamento a recidive e remissioni o cronico, più o meno progressivo; nel 10% dei casi circa ha un comportamento monofasico con remissione pressoché completa.
Varianti atipiche comprendono:
-la CIDP focale, con interessamento in genere dei plessi brachiale o lombo-sacrale;
-la CIDP sensitiva;
-la CIDP motoria, con pattern simmetrico rispetto alla neuropatia motoria multifocale (MMN)
-la polineuropatia distale, DADS (Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy) a localizzazione distale e da non confondere con la neuropatia anti-MAG (glicoproteina mielina-associata) che ha un pattern elettrofisiologico e di risposta terapeutica differente.

La MMN è una neuropatia a decorso cronico, caratterizzata da una progressiva ipostenia a distribuzione asimmetrica, multifocale con maggiore interessamento delle estremità degli

arti superiori in assenza di evidenti disturbi della sensibilità. Possono essere presenti crampi e fascicolazioni e, nei casi più avanzati, ipotrofia muscolare senza segni di coinvolgimento del I motoneurone. La malattia è caratterizzata dall'elevata presenza di titoli anticorpali antigangliosidi e in particolare IgM anti-GM1 in una percentuale di pazienti dal 30% al 85%.
La Malattia di Lewis-Sumner rappresenta una variante di CIDP a distribuzione asimmetrica multifocale detta anche neuropatia sensori-motoria demielinizzante multifocale acquisita (MADSAM)

CENTRI REGIONALI

Centri capofila età pediatrica
//
Centri capofila età adulta

-UOC Neurofisiopatologia A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Dr.ssa F. Lapenna, con la collaborazione del Dr. G. Milella afferente all'U.O. Neurologia "Puca" dello stesso nosocomio; contatti: 0805594128 ore 8.00-830 dal lunedì al venerdì; 0805596739 ore 8.00-9.30 dal lunedì al venerdì)

-UOC Neurologia-IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo (FG) Dr. Paolo Emilio Alboini (neurologo: referente per l'ambulatorio neuropatie disimmuni), Dr.ssa Lucia Florio (neurologo), Dr. Luigi Amoruso (neurofisiologo), Dr. Antonio Santoro (neurofisiologo).Il team si avvale di consulenti pneumologi, fisiatri, rianimatori, terapisti del dolore a seconda delle necessità del paziente

Centri afferenti (età adulta) e unità operative <u>funzionalmente collegate</u>
all'U.O Neurofisipatologia A.O.U. Policlinico di Bari:
-U.O. Neurologia "Amaducci" A.O.U. Policlinico di Bari (solo per RF 0180) Dr. E. D'Errico); U.O. Neurologia P.O. "Di Venere" Carbonara di Bari (solo per RF 0180 ed RF 0181), Dr.ssa C. Dell'Aquila); U.O.S.V.D. Neurologia P.O. "S. Paolo" di Bari (solo per RF 0180) Dr. S. Zoccolella; U.O. Neurologia Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale F. Miulli di Acquaviva delle Fonti, Dr.ssa A. Petruzzellis, Dr.ssa E. Vecchio; U.O. Neurologia Ospedale "A. Perrino" di Brindisi, Dr. S. La Spada, Dr.ssa M. Ferrara; U.O. Neurologia Ospedale "V. Fazzi" di Lecce (solo per RF 0180), Dr.ssa M. Caggiula; U.O. Neurologia Presidio Ospedaliero Centrale "S.S. Annunziata – S.G. Moscati" di Taranto (solo per RF 0180) Dr. G. Boero.

Collegati all'U.O. Neurologia IRCCS S. Giovanni Rotondo (FG):
U.O. Neurologia Ospedaliera Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di

Foggia; U.O. Neurologia P.O. "L. Bonomo" di Andria (BT) (solo per RF 0180); U.O. Neurologia Ospedale "Mons. Dimiccoli") di Barletta (BT) (solo per RF 0180).

DIAGNOSI

In presenza di segni clinici sospetti è necessaria una accurata acquisizione dei dati anamnestici e clinici da parte del medico delle cure primarie (MMG, PLS) e, successivamente, di una valutazione specialistica da parte di uno specialista neurologo territoriale, che può affidare la persona con sospetta polineuropatia al Centro MR identificato dalla normativa regionale vigente, prossimo alla residenza del cittadino, in cui è possibile effettuare un approfondito studio elettroneurografico/elettromiografico degli arti superiori ed inferiori secondo i criteri dell'European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) per la poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, aggiornati nel 2021.
Nel sospetto di CIDP, la richiesta per l'esame elettromiografico prevede l'esecuzione di almeno 16 test prescritti su 2 ricette mediche con 8 test /ricetta:
A titolo esemplificativo:
a) prima ricetta recante codice 93081 per elettromiografia x 4 e il codice 93091 per velocità di conduzione nervosa motoria x 4;
b) seconda ricetta recante i codici 93092 per velocità di conduzione nervosa sensitiva x4 e 93085 (risposte riflesse h, f) x 4. Per l'utilizzo dei codici di Priorità "U", "B", "D", "P" si rimanda al DGR n.479/2014 della Regione Puglia.
L'assistito riceverà gratuitamente le prestazioni finalizzate alla diagnosi con codice esenzione R99 da utilizzare durante l'iter diagnostico.

Fa parte dello screening di primo livello anche l'esame del liquor cerebrospinale mediante rachicentesi diagnostica, da eseguirsi preferibilmente in regime di ricovero ordinario oppure, raramente, di Day Service.

Test di screening di secondo livello sono:
- la Risonanza Magnetica encefalo e rachide in toto, con m.d.c., finalizzata soprattutto alla ricerca di eventuali impregnazioni delle radici della cauda equina da parte del gadolinio;
- il dosaggio sierico degli anticorpi antigangliosidi e, qualora necessario, anti Neurofascina 155, 140 e 186, anti Contactina 1 ed anti Proteina 1 associata alla Contactina – CASPR 1 – anticorpi anti MAG., a scopo di diagnosi differenziale.
Le prestazioni sono possibili solo in parte presso l'A.O.U. Policlinico di Bari e non sempre in regime ambulatoriale; eventualmente, per casi selezionati ed autorizzati, si può organizzare l'invio del siero presso laboratori a sede extraregionale. In particolare, il dosaggio Caspr1, da effettuare in casi selezionati, con sindrome tremorigena, atassia, non responsivi alle immunoglobuline endovena, viene effettuato presso l'Istituto Mondino di Pavia.

I tests genetici utilizzando il pannello per le neuropatie periferiche ereditarie vanno riservati a casi selezionati con fenotipo clinico ed elettrofisiologico non molto dissimili rispetto alla CIDP (ad esempio le cosiddette CMT X linked da mutazioni a carico della proteina Connessina 32).

La biopsia di nervo va eseguita eccezionalmente, nei casi che pongono particolari problematiche di diagnostica differenziale, rispetto, per esempio, all'ipotesi di una neuropatia vasculitica o geneticamente determinata.

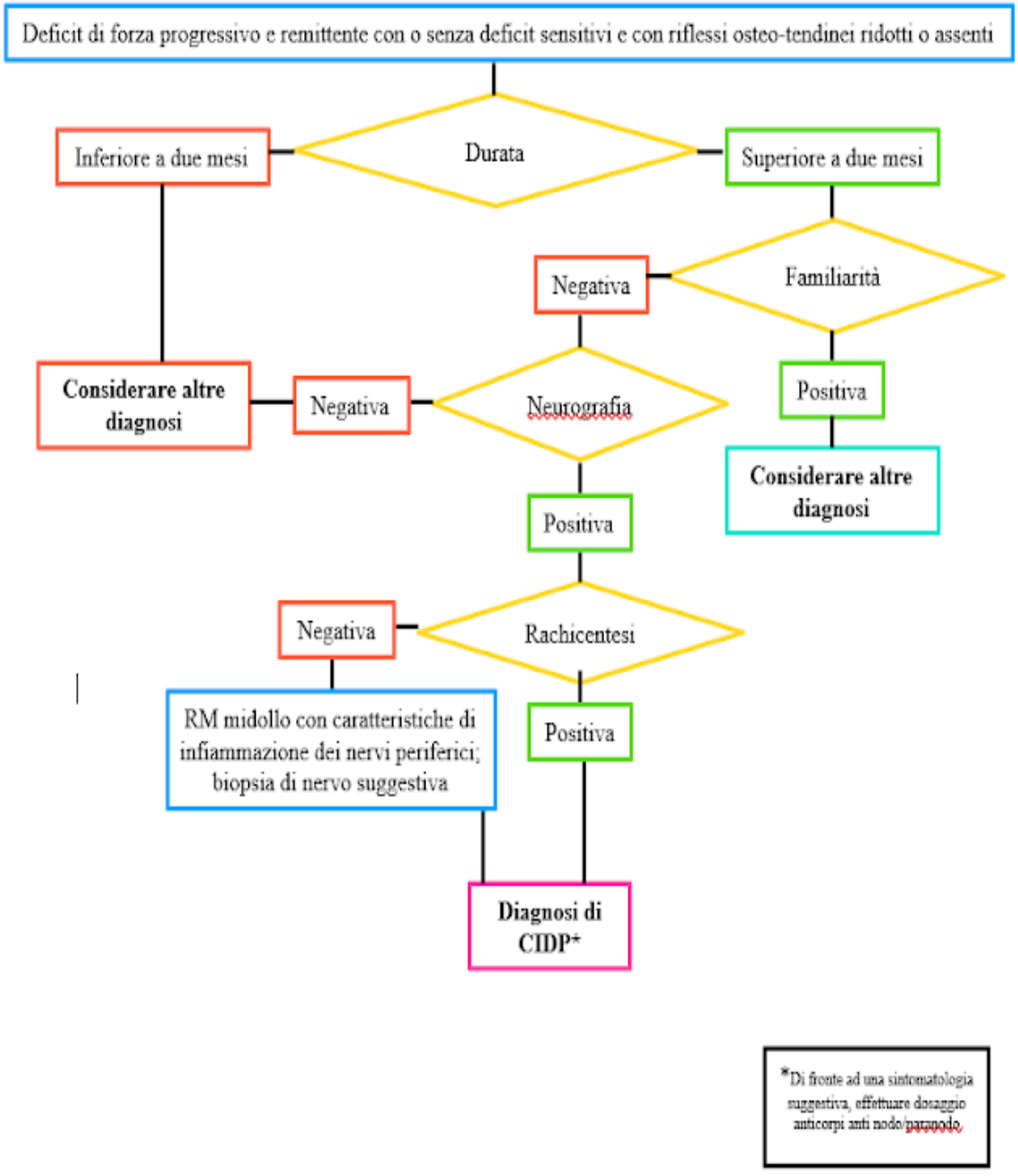
Vanno inoltre garantite, quando ritenute necessarie, le seguenti consulenze specialistiche:

- Valutazione pneumologica con spirometria, MIP e MEP
- Valutazione logopedica e foniatrica in caso di disfagia
- Valutazione dietologica
- Valutazione fisiatrica

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione

Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi", personalizzati in base alle caratteristiche del paziente e della patologia sono necessari per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.
Il paziente dovrà essere informato dell'esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per l'esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, con il codice di malattia rara potrà ottenere l'esenzione dal pagamento del ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

FLOW-CHART RIASSUNTIVA



TRATTAMENTI IMMUNOMODULANTI O IMMUNOSOPPRESSORI

La terapia per la CIDP si basa su farmaci immunomodulanti ed immunosoppressori**.**

Corticosteroidi:
Non è noto il miglior regime di somministrazione dei corticosteroidi; il trattamento con desametasone orale per os ad alte dosi o metilprednisolone endovena può essere considerato un'alternativa al prednisone/prednisolone orale giornaliero (1-2 mg/kg da ridurre progressivamente in 6-8 mesi) o al desametasone sia per il trattamento di induzione che per quello di mantenimento
Il trattamento con corticosteroidi a lungo termine può indurre effetti collaterali significativi

Immunoglobuline endovena (IgEV):
Poiché i pazienti con CIDP motoria possono peggiorare dopo i corticosteroidi, le IgEV dovrebbero essere considerate come trattamento di prima linea nella CIDP motoria.
Il trattamento con IgEV richiede l'accesso in ambiente ospedaliero; la cadenza con cui questi trattamenti devono essere somministrati non è codificabile a priori e dipende dal comportamento della patologia nel singolo individuo.

Per il trattamento di induzione: la dose totale abituale di IgEV è di 2 g/kg, suddivisa in 2-5 giorni. Poiché non tutti i pazienti rispondono a questo primo ciclo, possono essere necessarie da due a cinque dosi ripetute di IgEV da 1 g/kg ogni 3 settimane prima che il paziente migliori o si possa decidere che le IgEV sono inefficaci. In alternativa, l'esperienza clinica indica che un secondo ciclo di 2 g/kg poche settimane dopo il primo può essere sufficiente per decidere se le IgEV siano inefficaci.
Per il trattamento di mantenimento: la maggior parte dei pazienti necessita di un trattamento di mantenimento con IgEV. La dose e il programma di mantenimento delle IgEV migliori non sono noti. Il regime di mantenimento con IgEV più comunemente utilizzato negli studi clinici è 1 g/kg ogni 3 settimane, ma nella pratica clinica si dovrebbero prendere in considerazione dosi più basse e intervalli di trattamento più lunghi per mantenere il massimo miglioramento sostenuto (ad es., 0,4-1 g/kg ogni 2-6 settimane).
Il deterioramento obiettivo di fine dose prima della successiva infusione di IgEV deve essere ridotto al minimo. Se ciò si verifica, la dose di IgEV può essere aumentata o l'intervallo di infusione può essere abbreviato.
Se il paziente è clinicamente stabile, si raccomanda di verificare periodicamente se è possibile ridurre la dose di IgEV (ad esempio del 25% per infusione), allungare l'intervallo tra i trattamenti o interrompere il trattamento. Sulla base dell'esperienza clinica, ciò potrebbe essere fatto una volta ogni 6-12 mesi per i primi 2-3 anni di trattamento, poi meno frequentemente (p. es., ogni 1-2 anni).

Plasmaferesi:
In pazienti con accessi vascolari semplici, le plasmaferesi possono essere utilizzate al posto delle IgEV che sono preferite solo per la facilità di somministrazione. Gli scambi plasmatici consigliati sono 5 in due settimane; le successive plasmaferesi devono essere valutate a seconda della risposta del paziente.

Immunoglobuline sottocute (IgSC):
Per i soggetti con chiara risposta alle Ig e.v. è doveroso provare, per un periodo di tempo che varia da caso a caso, la prosecuzione domiciliare mediante IgSC che possono essere utilizzate quindi nel trattamento di mantenimento della CIDP

Altri immunosoppressori:
In casi molto selezionati, anche in relazione ad eventuali comorbilità, soprattutto al fine di potenziare/stabilizzare le terapie sopra indicate e/o per ridurre la dose dei cortisonici, in pazienti molto sensibili al beneficio da essi derivanti, si può ricorrere, sebbene in regime off-label, all'impiego di immunosoppressori orali di vecchia generazione.
Azatioprina, micofenolato mofetile o ciclosporina possono essere presi in considerazione come agenti risparmiatori di immunoglobuline o corticosteroidi nei pazienti con CIDP trattati con immunoglobuline o corticosteroidi come trattamento di mantenimento; ciclofosfamide, ciclosporina o rituximab possono essere presi in considerazione nei pazienti refrattari ai trattamenti di comprovata efficacia (IgEV, corticosteroidi e plasmaferesi).

TRATTAMENTI SINTOMATICI INFUNGIBILI

Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali sulla base dei dati di letteratura sono indicati per controllare il dolore neuropatico o la disestesia. Secondo le linee guida pubblicate, si raccomandano antidepressivi triciclici, pregabalin, gabapentin o inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (duloxetina o venlafaxina) come trattamenti di prima linea.

PRESIDI NECESSARI

Nei pazienti con CIDP possono essere necessari:
- Bastoni canadesi
- Deambulatori
- Sedia a rotelle
- Molla di Codivilla per la deambulazione

FOLLOW UP

Controlli neurologici periodici preferibilmente presso quello più vicino alla residenza della/del paziente fra i centri malattie rare autorizzati; la cadenza è variabile in base alle

condizioni cliniche del paziente. È buona pratica clinica valutare i pazienti almeno ogni tre mesi; solo in soggetti molto ben compensati e che assumano trattamenti che non necessitano di aggiustamenti frequenti e possibile programmare un controllo anche ogni 12 mesi.
E' opportuno il controllo di alcuni esami di laboratorio (soprattutto emocromo, glicemia, azotemia, creatininemia, eGFR, GOT, GPT, gammaGT, amilasi e lipasi) con cadenza variabile (da una volta ogni 2-3 mesi ad una volta/anno) a seconda del trattamento in corso e delle comorbilità della persona.
Il controllo elettroneurografico/elettromiografico può essere programmato ad intervalli variabili a seconda dello specifico caso (ogni 12-36 mesi), ma deve essere anticipato in caso di esacerbazioni significative del quadro clinico;

Consulenze specialistiche
La valutazione pneumologica periodica nei pazienti con CIDP è necessaria per monitorare la funzione respiratoria.
La valutazione logopedica/foniatrica deve essere effettuata nei pazienti con disturbi deglutitori o fonatori per osservare eventuali problematiche croniche alle corde vocali.
In caso di osteoporosi da steroidi, i pazienti con CIDP devono essere inviati a consulto reumatologico/endocrinologico per impostare la terapia preventiva più appropriata.
La valutazione fisiatrica almeno annuale è necessaria per impostare un trattamento riabilitativo necessario per la rieducazione motoria dei pazienti.

GESTIONE DELLE URGENZE/EMERGENZE

Raramente queste patologie si caratterizzano per quadri clinici configurabili come urgenze/emergenze, salvo che, raramente, in fase di esordio. In questi casi il paziente dovrebbe essere condotto presso il DEA più vicino al domicilio per la gestione dell'urgenza neurologica. Se necessario e le condizioni lo consentono, il paziente può essere centralizzato presso il Centro HUB più vicino.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1 van Doorn IN, Eftimov F, Wieske L, van Schaik IN, Verhamme C. Challenges in the Early Diagnosis and Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy in Adults: Current Perspective. Ther Clin Risk Manag. 2024 Feb 14:20:111-126. doi: 10.2147/TCRM.S360249.
2. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. Rev Neurol (Paris). 2019 Jan-Feb;175(1-2):46-50. doi: 10.1016/j.neurol.2018.08.005. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30318260.
3. Attal N, 2010: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision
4. Ramzi A, Maya S, Balousha N, Sabet H, Samir A, Roshdy MR, Aljarrah G, Saleh S, Kertam A, Serag I, Shiha MR. Subcutaneous immunoglobulins (SCIG) for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): A comprehensive systematic review of clinical studies and meta-analysis. Neurol Sci. 2024 Jun 28. doi: 10.1007/s10072-024-07640-3. Epub ahead of print. PMID: 38937399.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME DI GUILLAIN-BARRÈ (limitatamente alle forme croniche, gravi ed invalidanti)

RF0183



A cura di:
UOC Neurologia-IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza"
San Giovanni Rotondo (FG)

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Patologia autoimmune con coinvolgimento dei nervi periferici nota anche come Poliradicolonevrite demielinizzante acuta (AIDP)
Incidenza 1-2 casi/100000/anno
Colpita qualunque età con maggior incidenza tra i 50 e 70 anni
Genesi acquisita (nei 2/3 dei pazienti l'insorgenza è preceduta, nelle 6 settimane prima dell'esordio, da una infezione di origine batterica e/o virale).
Vi sono diverse forme cliniche tipicamente insorgenti con deficit di forza e delle sensibilità agli arti inferiori e progressione agli arti superiori e muscoli craniali.
La progressione è rapida (nei criteri non oltre le 4 settimane cui segue un plateau e un recupero; 20% può sviluppare insufficienza respiratoria, 3-10% coinvolgimento del SNA con aritmie cardiache mortali).
AIDP forma clinica più frequente, AMAN (motoria assonale) e AMSAN (motoria e sensitiva assonale) meno frequenti.

DIAGNOSI

Routine ematochimica (cause secondarie di paralisi flaccida)
Elettroneurografia (ENG) e elettromiografia (EMG) con criteri diagnostici
Esame del liquor di supporto.
Visita neurologica e allert del Rianimatore.

Indagini di secondo livello:
RMN con gadolinio per escludere cause secondarie in particolare nei bambini (mieliti) con presa di contrasto delle radici.
Autoanticorpi antiganglioside (anti GM1 e anti GQ1b). Non essenziali

CENTRI REGIONALI

Centro capofila (età adulta)
UOC Neurologia-IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza"San Giovanni Rotondo (FG)

Centro capofila (età evolutiva)
UO Neurologia pediatrica A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

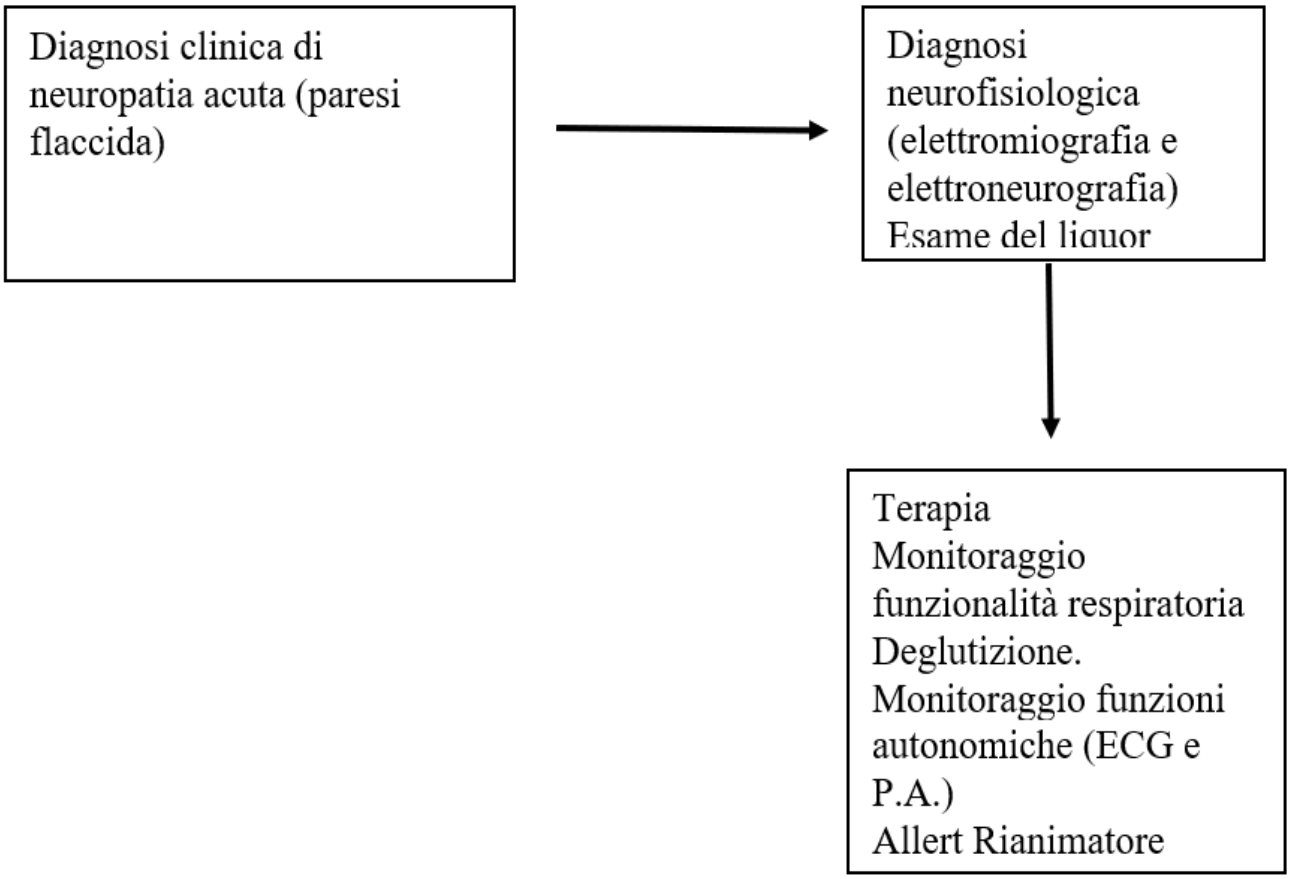
TERAPIA

Ig e.v ad alti dosaggi (0,4 mg/Kg/die per 5 gg) e/o con plasma exchange

FOLLOW UP

Visita neurologica dopo 2 mesi (se non ripresa considerare un nuovo ciclo di Ig ev).
Controllo clinico e strumentale (elettroneuromiografia) a 6 mesi .
Visita neurologica annuale per i primi 3 anni (esiti) quindi secondo necessità.
Programma riabilitativo
Gabapentin e pregabalin se sintomatologia dolorosa
Psicoterapia se sintomi di ansia e depressione

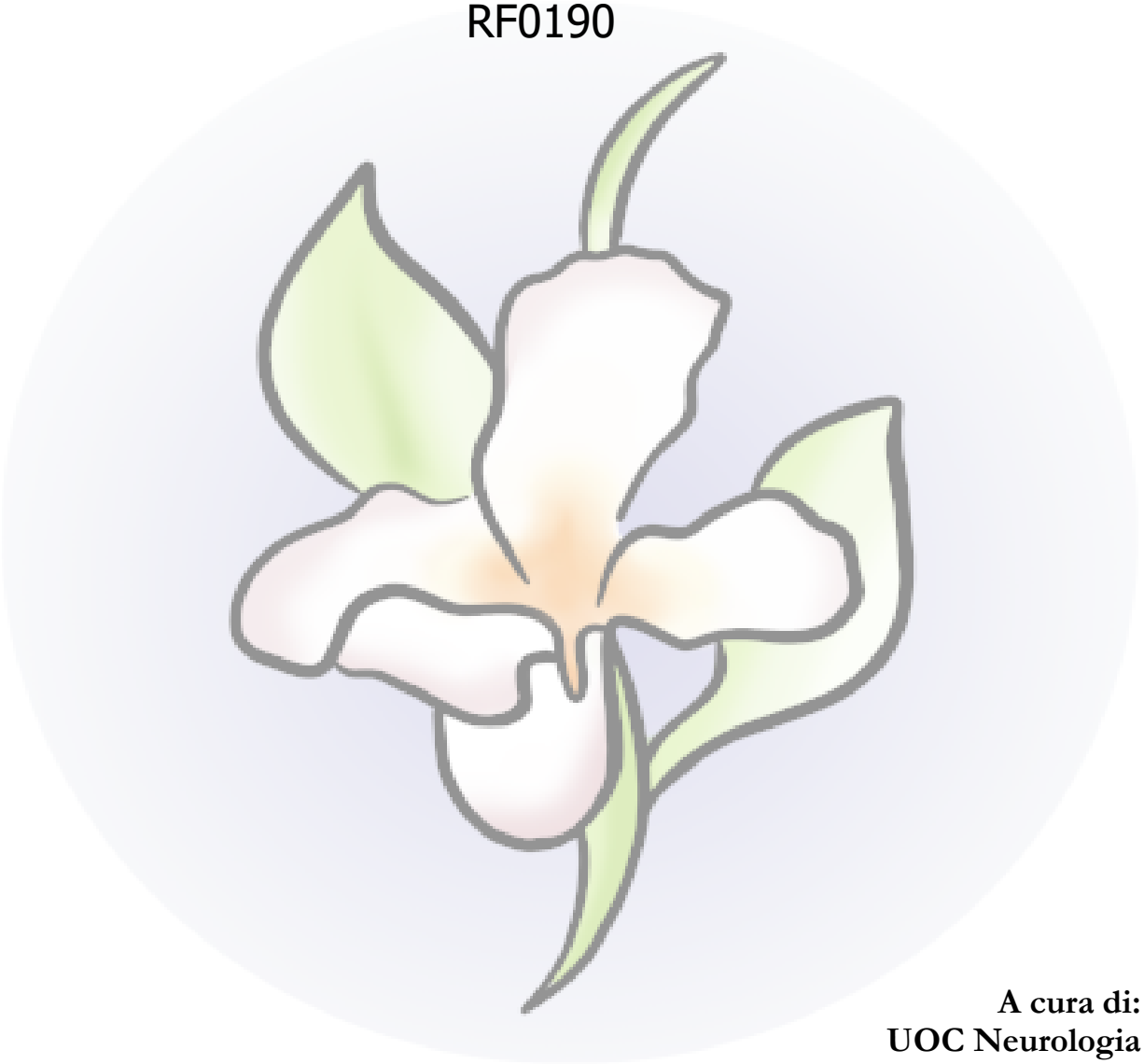
FLOWCHART RIASSUNTIVA



Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME DI EATON-LAMBERT

RF0190



A cura di:
UOC Neurologia
Fondazione I.R.C.C.S Casa Sollievo della Sofferenza,
San Giovanni Rotondo(FG)

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La sindrome miastenica di Lambert-Eaton (LEMS) è un disturbo presinaptico della trasmissione neuromuscolare mediato da anticorpi contro i canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo P/Q (VGCC) nel terminale del nervo motore. Quasi il 50-60% dei pazienti con LEMS ha un tumore sottostante (T-LEMS) che nel 90% dei casi è un microcitoma polmonare (SCLC). La prevalenza della LEMS di 3-4 per milione.
La LEMS è caratterizzata da una faticabilità muscolare, prevalentemente prossimale, che migliora dopo l'esercizio fisico. I disturbi bulbari sono rari ma possono condurre fino all'insufficienza respiratoria. Alla faticabilità muscolare si associano la debolezza o l'assenza dei riflessi osteo-tendinei e disturbi disautonomici, quali ipotensione, bradicardia, xerostomia, xeroftalmia e, nei pazienti di sesso maschile, impotenza.

DIAGNOSI

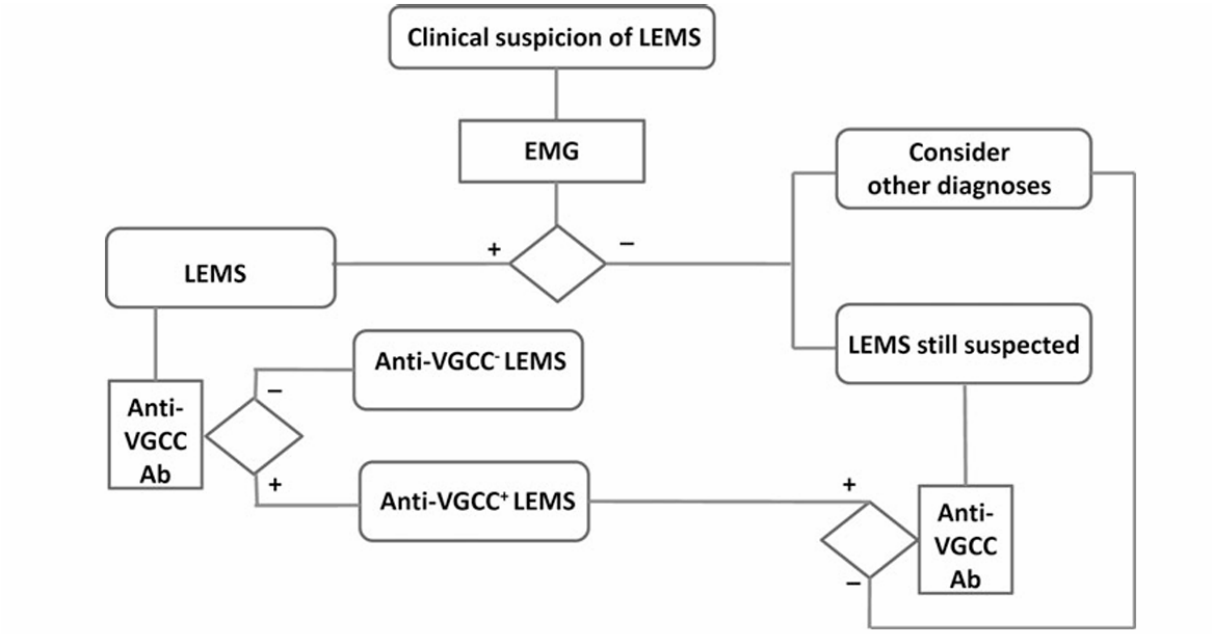
Il sospetto diagnostico si basa sull'accurata acquisizione dei dati anamnestici e clinici da parte del medico delle cure primarie (MMG, PLS) e può essere successivamente confermato da uno specialista neurologo territoriale, che può affidare la persona con sospetta LEMS al Centro MR identificato dalla normativa regionale vigente, prossimo alla residenza del cittadino, in cui è possibile effettuare un approfondito studio per la conferma diagnostica.
Se confermato il sospetto di malattia rara, lo specialista del Centro MR autorizzato prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi con codice R99.
I Test di screening di primo livello comprendono:

- EMG con stimolazione nervosa ripetitiva (a bassa ed alta frequenza) (RNS) o elettromiografia con facilitazione post-esercizio
- EMG di singola fibra spontanea o da stimolo (SFEMG)
- Dosaggio anticorpi anti-VGCC (Istituto Neurologico Besta dott.ssa Francesca Andreetta)
- Si precisa che il test di stimolazione nervosa ripetitiva ad alta frequenza è sufficiente per la diagnosi

I test di screening di secondo livello comprendono:

- PET-TAC total body per la ricerca di un microcitoma polmonare

FLOW-CHART riassuntiva



Consulenze specialistiche:

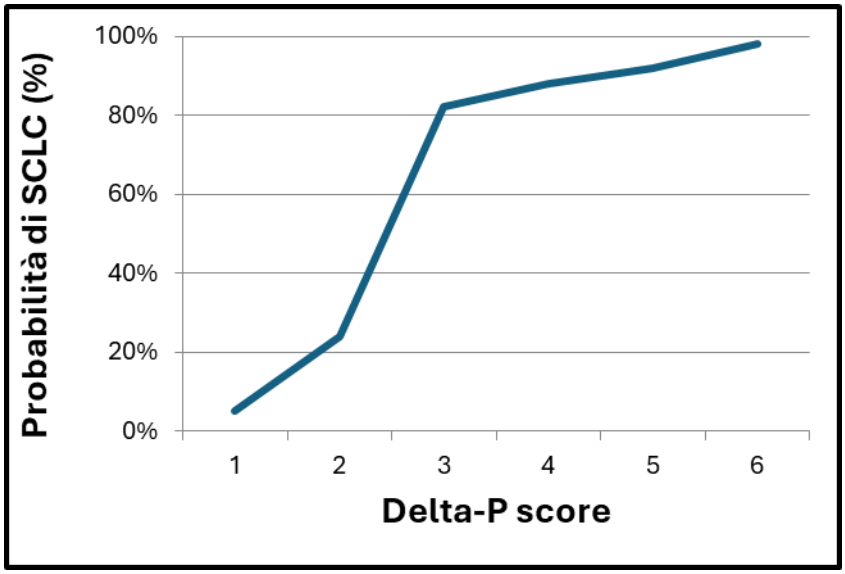
- Valutazione oncologica in caso di LEMS paraneoplastica ed impostazione dello screening oncologico secondo il DELTA-P score
- Valutazione pneumologica con spirometria, MIP e MEP
- Valutazione logopedica e foniatrica in caso di disfagia. Presa in carico logopedica in pazienti che abbiano subito riduzioni prolungate delle abilità deglutitorie o fonatorie
- Valutazione nutrizionale
- Presa in carico fisiatrica in pazienti che abbiano subito riduzioni prolungate delle abilità motorie

DELTA-P score

Il DELTA-P score è un punteggio ottimizzato da un gruppo di studio anglo-olandese che indica ogni quanto debba essere effettuata la PET-TAC nei pazienti affetti da LEMS, data l'elevata associazione con tumori, specialmente il microcitoma polmonare.

Categoria	< 3 mesi dall'esordio	Score
Deficit bulbari	Assenti Presenti	0 1
Impotenza*	Assente Presente	0 1
Perdita di peso	Assente /< 5% ≥ 5%	0 1
Tabagismo	Assente Presente	0 1
Età di esordio	< 50 anni ≥ 50 anni	0 1
Indice di Karnofsky (%)	70-100 0-60	0 1
* Nel sesso femminile lo score è 0.		

Come si evince dal grafico sottostante la probabilità che la LEMS sia paraneoplastica aumenta all'aumentare del punteggio.



I controlli PET-TAC dovrebbero essere effettuati per i primi due anni di malattia come segue:

Punteggio DELTA-P	Controllo PET-TAC
0-1	Controllo basale e dopo sei mesi
2	Ogni sei mesi fino a due anni
3-6	Ogni tre mesi fino a due anni

Oltre i due anni di malattia la percentuale di sviluppo di un microcitoma si riduce, ma non si annulla del tutto; pertanto, i pazienti dovrebbero comunque effettuare controlli radiologici periodici.

CENTRI REGIONALI

UO Neurologia Presidio Ospedaliero "A. Perrino" – Brindisi
UO Neurologia Ospedale "Mons. Dimiccoli" - Barletta

Pur non essendo ancora inserita nella rete regionale l'UO di Neurologia dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza a San Giovanni Rotondo (FG) dispone di un team di esperti della patologia: dr. Paolo Emilio Alboini (neurologo: referente per l'ambulatorio di neuroimmunologia), Dr.ssa Lucia Florio (neurologo), Dr. Luigi Amoruso (neurofisiologo), Dr. Antonio Santoro (neurofisiologo). Dr. Umberto Costantino (neurofisiologo)
Il team si avvale di consulenti oncologi, ORL, pneumologi, gastroenterologi, rianimatori, ginecologi, infettivologi a seconda delle necessità del paziente

TRATTAMENTI

La terapia convenzionale per la LEMS si basa su farmaci sintomatici ed immunosoppressori. Gli interventi terapeutici possono essere considerati di due tipologie: la terapia a lungo termine e la terapia in fase di esacerbazione di malattia. I pazienti che vengono sottoposti a chemioterapia per il microcitoma polmonare o per altri tumori associati traggono marcato beneficio sulla sintomatologia.

Terapia sintomatica:

1. 3,4-diaminopiridina base (3,4-DAP):
   - primo approccio terapeutico
   - somministrazione orale
   - dosaggio frazionato in 4 o 5 somministrazioni giornaliere
   - farmaco galenico in Legge 648/96

2. 3,4-diaminopiridina fosfato:
   - primo approccio terapeutico
   - somministrazione orale
   - dosaggio frazionato in 4 o 5 somministrazioni giornaliere
   - farmaco in fascia C
   - non esistono studi di superiorità tra i due preparati sintomatici
3. piridostigmina
   - può dare un beneficio soggettivo qualora aggiunta alla 3,4-DAP

Terapia immunosoppressiva

1. Terapia immunosoppressiva a lungo termine nei pazienti con sintomi invalidanti non completamente compensati dai farmaci sintomatici:
   a. corticosteroidi:
      i. Prednisone:
         1. somministrazione orale
         2. dose iniziale fino a 1-1,5 mg/kg/die per le forme generalizzate
         3. passaggio della terapia a giorni alterni per minimizzare gli eventi avversi
         4. riduzione secondo la situazione clinica (in generale il 10% della dose ogni 2-3 mesi)
      i. deflazacort:
         1. somministrazione orale
         2. in caso di scarsa tolleranza al prednisone
         3. generalmente poco utilizzato
         4. passaggio della terapia a giorni alterni per minimizzare gli eventi avversi

Immunosoppressori non steroidei

Possono essere utilizzati qualora si sia esclusa una forma paraneoplastica di LEMS

1) azatioprina (risparmiatore di steroide)
   i) somministrazione orale
   ii) dose iniziale: 2,5-3 mg/kg/die
   iii) dose di mantenimento: 1mg/kg
   iv) necessità di controllo periodico di emocromo con formula e funzionalità epatica
2) micofenolato mofetile (risparmiatore di steroide):
   i) somministrazione orale
   ii) dose iniziale: 2-2,5 gr/die
   iii) dose di mantenimento: 1 g/die
   iv) necessità di controllo periodico di emocromo con formula
3) ciclosporina (risparmiatore di steroide):
   i) somministrazione orale

   ii) dose iniziale 3-4 mg/kg/die
   iii) dose di mantenimento basata sul livello plasmatico
   iv) necessità di controllo periodico di emocromo con formula e funzionalità renale
4) tacrolimus (risparmiatore di steroide)
   i) somministrazione orale
5) ciclofosfamide (risparmiatore di steroide)
   i) somministrazione orale

Terapia con farmaci biologici

Rituximab

- farmaco off-label
- può essere utilizzato anche precocemente nelle forme paraneoplastiche
- dosaggio: 375 mg/mq superficie endovena per 4 settimane consecutive
- richiamo di 1 grammo endovena ogni sei mesi

Trattamenti *rescue*

In fasi di peggioramento acuto della LEMS:

- immunoglobuline endovena alla dose di 0,4 g kg/die in 5 giorni consecutivi
- plasmaferesi/immunoassorbimento 1 - 1,5 volumi plasmatici per 5 scambi

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI DI SUPPORTO

Alcuni farmaci possono essere necessari per ridurre gli effetti collaterali degli steroidi. Per esempio, canrenone e canrenoato di potassio somministrati per via orale al dosaggio di 50-100 mg/die, riducono gli effetti ipertensivi degli steroidi. La vitamina D, per os al dosaggio giornaliero di 400-600 U, riduce gli effetti osteoporotici degli steroidi.

CHEMIOTERAPIA

I pazienti con forme paraneoplastiche debbono essere presi in carico dallo specialista oncologo per la terapia ed i follow-up necessari.

VACCINAZIONI

Nei pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva alcune vaccinazioni (varicella-zoster, pneumococco, HPV, influenza, Sars-COV2) risultano necessarie per evitare infezioni che possono determinare un peggioramento della miastenia. Si rammenta che i vaccini a virus vivo attenuato non devono essere utilizzati nei pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva.

La vaccinazione contro HBV dovrebbe essere considerata in quei pazienti che debbono essere sottoposti a terapia con rituximab.

FOLLOW UP

Le visite di controllo neurologiche per i pazienti con disturbi della trasmissione neuromuscolare avvengono a seconda dello stato clinico dei pazienti; pertanto, non hanno una cadenza specifica. Controlli neurologici personalizzati andrebbero effettuati preferibilmente presso il Centro MR regionale autorizzato più vicino alla residenza della persona. In soggetti molto ben compensati e che assumano trattamenti che non necessitano aggiustamenti frequenti, il controllo può avere cadenza annuale. In caso di remissione spontanea della miastenia autoimmune la visita di controllo può essere effettuata anche ogni 18-24 mesi. Il dosaggio degli anticorpi anti-VGCC durante il trattamento non è raccomandato,

I pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva dovrebbero effettuare controlli di laboratorio specifici cadenzati che differiscono a seconda del farmaco assunto:

- azatioprina:
  - controllo di emocromo con formula ed indici di funzionalità epatica:
    - ogni 15 giorni durante il primo mese di terapia
    - ogni mese durante i successivi tre mesi di terapia
    - ogni tre mesi nel successivo anno di terapia
    - ogni sei mesi dal secondo anno di terapia in poi
- micofenolato mofetile:
  - controllo di emocromo con formula:
    - ogni 15 giorni durante il primo mese di terapia
    - ogni mese durante i successivi tre mesi di terapia
    - ogni tre mesi nel successivo anno di terapia
    - ogni sei mesi dal secondo anno di terapia in poi
- ciclosporina:
  - controllo di emocromo con formula, indici di funzionalità renale e possibilmente ciclosporinemia:
    - ogni 15 giorni durante il primo mese di terapia
    - ogni mese durante i successivi tre mesi di terapia
    - ogni tre mesi nel successivo anno di terapia
    - ogni sei mesi dal secondo anno di terapia in poi
    - i pazienti in terapia con ciclosporina hanno un rischio aumentato di sviluppare diabete mellito; pertanto andrebbero effettuati specifici controlli oppure il paziente andrebbe indirizzato a controlli endocrinologici
- tacrolimus
  - rischio aumentato di diabete mellito per cui si consigliano controlli endocrinologici
- ciclofosfamide
  - rischio aumento di sviluppare anemia o tumori per cui si consigliano controlli periodici dell'emocromo (mensili nel primo anno di terapia) e sorveglianza del paziente in trattamento.

- terapia steroidea
  - un controllo periodico domiciliare della Pa è fortemente raccomandato
  - glaucoma: i pazienti che iniziano un trattamento steroideo dovrebbero prima effettuare una valutazione basale della pressione oculare; quindi, tale valutazione andrà effettuata ogni 12-18 mesi
  - monitoraggio osteoporosi: i pazienti che iniziano un trattamento steroideo dovrebbero prima effettuare una densitometria osseo di colonna lombo-sacrale e collo del femore ogni 12-18 mesi
  - i pazienti che iniziano una terapia steroidea dovrebbero essere inviati a controllo reumatologico o endocrinologico per l'impostazione di una precoce terapia anti- osteoporotica a parte l'implementazione della vitamina D.

GESTIONE DELLE URGENZE/EMERGENZE:

In caso di insufficienza respiratoria, sebbene rara nella LEMS, il paziente dovrebbe essere condotto presso il DEA più vicino al domicilio per la gestione dell'urgenza neurologica. Se necessario e le condizioni lo consentono, il paziente può essere centralizzato presso il Centro HUB più vicino. In caso di esacerbazione o crisi miastenica il paziente deve accedere quanto più precocemente possibile a terapie a breve termine (plasmaferesi/immunoassorbimento/immunoglobuline endovena).
In caso di insufficienza respiratoria, un consulto rianimatorio può far emergere precocemente la necessità di ventilazione meccanica non invasiva o invasiva. La tracheostomia andrebbe valutata non solo dal punto di vista rianimatorio, ma anche neurologico.

BIBLIOGRAFIA

Italian recommendations for Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) management.
Evoli A, Liguori R, Romani A, Mantegazza R, Di Muzio A, Giometto B, Pegoraro E, Rodolico C, Vigliani MC; Italian Working Group on Myasthenic Syndromes.
Neurol Sci. 2014 Apr;35(4):515-20.

The European LEMS Registry: Baseline Demographics and Treatment Approaches.
Mantegazza R, Meisel A, Sieb JP, Le Masson G, Desnuelle C, Essing M.
Neurol Ther. 2015 Dec;4(2):105-24.

Lambert-Eaton myasthenic syndrome.
Lipka AF, Verschuuren JJGM.
Handb Clin Neurol. 2024;200:307-325.

Lung cancer prediction in Lambert-Eaton myasthenic syndrome in a prospective cohort.
Maddison P, Lipka AF, Gozzard P, Sadalage G, Ambrose PA, Lang B, Verschuuren JJ.
Sci Rep. 2020 Jun 29;10(1):10546.

Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS.
Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, Wirtz PW, Hilton-Jones D, Klooster R, Willcox N, Potman M, Sillevis Smitt PA, Kuks JB, Roep BO, Vincent A, van der Maarel SM, van Dijk JG, Lang B, Verschuuren JJ.
J Clin Oncol. 2011 Mar 1;29(7):902-8.

Guideline for the management of myasthenic syndromes.
Wiendl H, Abicht A, Chan A, Della Marina A, Hagenacker T, Hekmat K, Hoffmann S, Hoffmann HS, Jander S, Keller C, Marx A, Melms A, Melzer N, Müller-Felber W, Pawlitzki M, Rückert JC, Schneider-Gold C, Schoser B, Schreiner B, Schroeter M, Schubert B, Sieb JP, Zimprich F, Meisel A.
Ther Adv Neurol Disord. 2023 Dec 26;16:17562864231213240.

Treatment options in paraneoplastic disorders of the peripheral nervous system.
Antoine JC, Camdessanché JP.
Curr Treat Options Neurol. 2013 Apr;15(2):210-23.

Treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome.
Maddison P.
Ann N Y Acad Sci. 2012 Dec;1275:78-84.

AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

EMICRANIA EMIPLEGICA FAMILIARE O SPORADICA

RF0350



A cura di:
U.O. Neurologia "Amaducci"
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

U.O. Neuropsichiatria infantile
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

L'emicrania emiplegica (Hemiplegic Migraine, HM) è una rara forma di emicrania con aura caratterizzata dalla presenza di deficit motorio tra i sintomi dell'aura.
La prevalenza di questa patologia nella popolazione generale è di circa 1/10.000, ed è più frequente nel sesso femminile, con un rapporto femmine/maschi variabile in base agli studi disponibili tra 2.5:1 e 4.3:1.
Vi sono due forme principali di Emicrania Emiplegica riscontrate con una frequenza analoga:

- l'Emicrania Emiplegica Sporadica (SHM) in cui la storia familiare è negativa.
- l'Emicrania Emiplegica Familiare (Familial Hemiplegic Migraine, FHM) in cui è presente almeno un parente di primo o secondo grado con aura emicranica che comprende il deficit motorio fra i sintomi dell'aura
  Nella FHM una variante patogena in un singolo gene può portare allo sviluppo della malattia con penetranza quasi completa. Attualmente sono riconosciuti 4 sottotipi di Emicrania Emiplegica Familiare:
  1. FHM1 in cui è presente una mutazione del gene CACNA1A (che codifica per un canale del calcio) sul cromosoma 19;
  2. FHM2 ci sono mutazioni nel gene ATP1A2 (che codifica per una K/Na-ATPase) sul cromosoma 1;
  3. FHM3 ci sono mutazioni nel gene SCN1A (che codifica per un canale del sodio) sul cromosoma
  4. FHM4 – se non viene identificata alcuna mutazione nota.

Tra i possibili geni coinvolti nella patogenesi della HM vi può essere anche il gene PRRT2 che svolge un ruolo importante nella migrazione neuronale, nella spinogenesi, nella formazione/mantenimento delle sinapsi durante lo sviluppo e nel rilascio di neurotrasmettitori calcio-dipendenti. Nei pazienti con mutazioni PRRT2, oltre all'emicrania emiplegica, sono stati descritti numerosi quadri clinici, tra cui disturbi parossistici del movimento, epilessia, difficoltà di apprendimento, disturbi del sonno. Un altro gene che può essere coinvolto nella FHM è SLC1A3. Questo gene codifica per un trasportatore di glutammato, e mutazioni in SLC1A3 sono state identificate in alcuni pazienti con FHM, suggerendo un ruolo del trasporto del glutammato nell'eccitabilità neuronale.

Gli attacchi di emicrania emiplegica possono includere altri segni e sintomi come febbre, convulsioni, disturbi visivi bilaterali, vertigini, disartria, atassia, iperacusia, tinnito, disturbi della coscienza e, nelle crisi più gravi, coma.
L'aura può protrarsi anche per diverse settimane e richiedere l'ospedalizzazione.

Sono stati descritti casi con mutazioni CACNA1A in cui si sono verificate lesioni cerebrali irreversibili come atrofia cerebrale ed infarto cerebrale. Gravi attacchi di HM possono avere esito letale, ma si tratta di una evenienza rara.
Nel periodo intercritale si possono manifestare sintomi variabili in base al gene specifico coinvolto. Nel 60% dei casi di FHM di tipo 1 e raramente nella FHM di tipo 2 si osserva un coinvolgimento cerebellare con nistagmo e atassia progressiva.
Inoltre, alcune mutazioni di CACNA1A o ATP1A2 sono state associate a ritardo mentale e deterioramento cognitivo dopo episodi gravi e ricorrenti. I principali fattori di rischio per questo tipo di complicanze sono costituiti da attacchi ad esordio precoce, coma e convulsioni.

In età pediatrica gli attacchi sono caratterizzati da debolezza motoria associata costantemente a sintomi di aura, in particolare disturbi sensitivi, visivi e del linguaggio.
Il quadro clinico comprende anche segni cerebellari permanenti (nistagmo, atassia, disartria) e, meno spesso, vari tipi di crisi epilettica e deficit cognitivo.
Generalmente, l'epilessia esordisce nell'infanzia e talvolta si verifica prima del primo attacco di HM. Le crisi epilettiche possono essere parziali o generalizzate, con o senza febbre e sono più frequenti nella FHM2. Nei pazienti con HM, le crisi epilettiche possono essere indipendenti dagli attacchi di emicrania.
Attacchi gravi possono verificarsi sia nella FHM che nella SHM, con emiplegia prolungata, confusione, coma, febbre e crisi epilettiche.

Non esistono studi randomizzati e controllati su pazienti affetti da HM: il trattamento si basa pertanto su piccoli studi, case report e sui farmaci utilizzati per le altre forme di emicrania. La gestione degli attacchi gravi, con alterazioni dello stato di coscienza richiede il ricovero in ospedale per consentire l'idratazione, l'alimentazione, il trattamento di crisi epilettiche subentranti, dello stato febbrile e dell'edema. In questi casi vengono utilizzati antiedemigeni, steroidi, antipiretici ed antiepilettici per via endovenosa.
Le crisi più lievi vengono trattate con FANS, eventualmente associati a benzodiazepine.
Nonostante in letteratura vi siano numerose segnalazioni riguardanti l'efficacia e la tollerabilità dei triptani nelle HM, essi sono controindicati, al pari della di-idroergotamina, per non aumentare il rischio vascolare determinato dalla oligoemia che si manifesta durante l'aura.
La terapia preventiva utilizza le stesse classi farmacologiche utilizzate per le altre forme di emicrania.
In base alle nuove evidenze patofisiologiche, sembra promettente l'impiego di alcuni agenti antiepilettici

CRITERI DIAGNOSTICI PER EMICRANIA EMIPLEGICA FAMILIARE (INTERNATIONAL CLASSIFICATION HEADACHE DISORDERS 2018)

A. Attacchi che soddisfino i criteri per 1.2 *Emicrania con aura* ed il seguente criterio B
B. Aura con entrambi i seguenti:
1. Deficit motorio completamente reversibile
2. Sintomi visivi, sensitivi e/o della parola/linguaggio completamente reversibili.

La diagnosi di HM si basa su un'anamnesi clinica dettagliata e sull'esclusione di altre possibili cause dei sintomi del paziente. Non esistono reperti clinici, di laboratorio o radiologici patognomonici per diagnosticare l'HM. L'elettroencefalogramma può mostrare un'attività asimmetrica a onde lente con onde delta/theta nell'emisfero controlaterale all'emiparesi. L'analisi del liquido cerebrospinale (CSF) può rivelare un aumento della concentrazione proteica correlata alla disfunzione della barriera ematoencefalica ma è stata segnalata anche pleiocitosi. Gli studi di imaging tra gli attacchi sono normali, tranne che nei pazienti con FHM1 o SHM1 con atrofia cerebellare. Edema e/o iperintensità corticale dell'emisfero interessato sono stati descritti nelle immagini MRI pesate in T2/FLAIR eseguite durante gli attacchi. Alcuni pazienti presentano enhancement delle lesioni dopo somministrazione di mezzo di contrasto alla risonanza magnetica cerebrale, probabilmente a causa di un'alterazione della barriera ematoencefalica. È anche possibile rilevare segni di edema citotossico. Le anomalie sono controlaterali alla debolezza motoria e tendono a scomparire la risoluzione dopo deficit neurologici.

La diagnosi differenziale va effettuata nei confronti di altre forme di emicrania, di epilessia, di disordini cerebrovascolari (TIA, Ictus, emorragia subaracnoidea, sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile, dissezione arteriosa), di patologie infettive o tumorali del sistema nervoso centrale, di patologie metaboliche ereditarie (MELAS, CADASIL, HHT), di altre patologie ereditarie come:
Angiopatia amiloide cerebrale ereditaria, forma olandese, Emiplegia alternante dell'infanzia, Vasculopatia Retinica con Leucoencefalopatia Cerebrale e Manifestazioni Sistemiche, Angioma cavernoso cerebrale familiare.
È consigliato un team multisciplinare che comprenda varie figure:

- Team età pediatrica: pediatra di libera scelta, neuropsichiatra infantile, neurofisiologo, genetista, psicologo, neuroradiologo, nutrizionista, fisiatra, logoterapista
- Team età adulta: medico di medicina generale, neurologo, neurofisiologo, neuroradiologo, genetista, psicologo, nutrizionista, fisiatra, logoterapista

DIAGNOSI

- Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging): screening per trombofilia, ricerca mutazione MTHFR, VES, dosaggio folato, B12, omocisteina, EEG, RMN encefalo + Angio-RMN encefalo, valutazione neuropsicologica, test cognitivi.
- Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging) Per la diagnosi differenziale, in caso di attacchi gravi, possono essere necessarie altre indagini come esame del liquor, compresa la PCR (Polymerase Chain Reaction) per i virus ed esami sierologici e liquorali utili per individuare potenziali agenti patogeni. L'angiografia può precipitare un attacco grave.
- Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari: ricerca mutazioni *ATP1A2, CACNA1A, SCN1A, PRRT2, SLC1A3;* **in casi selezionati** in cui è necessaria la diagnosi differenziali con altre patologie che presentano quadri clinici in parte sovrapponibili l'indagine genetica dovrà essere estesa a: *ACVRL1, ENG, GDF2 SMAD4* (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, HHE) *APP* (Angiopatia amiloide cerebrale ereditaria, forma olandese, OMIM 605714) , *ATP1A2, ATP1A3* (Emiplegia alternante dell'infanzia OMIM PS104290), *CCM2, KRIT1,* (Angioma cavernoso cerebrale familiare, PDCD10 *),* *mtDNA* (Epilessia Mioclonica con Fibre Ragged Red, MERFF) , *mtDNA 1* (Encefalopatia Mitocondriale, Acidosi Lattica ed Episodi Stroke-like, MELAS) , *NOTCH3* (Arteriopatia Cerebrale Autosomica Dominante con Infarti Sottocorticali e Leucoencefalopatia, CADASIL)*, TREX1* (Vasculopatia Retinica con Leucoencefalopatia Cerebrale e Manifestazioni Sistemiche)
- Consulenze specialistiche: consulenza infettivologica, consulenza rianimatoria, consulenza genetica, consulenza psichiatrica, consulenza endocrinologica, ginecologica e del nutrizionista, consulenza fisiatrica, consulenza logoterapica

TERAPIA

La terapia preventiva si basa sull'uso di betabloccanti, antidepressivi, antiepilettici, sartani, calcioantagonisti. Di recente sono stati introdotti farmaci agenti con vari meccanismi contro il CGRP (anticorpi, gepanti) che potrebbero essere efficaci e ben tollerati anche in questo tipo di cefalea. Da evitare i vasocostrittori che potrebbero aumentare il rischio di stroke.
La terapia sintomatica si basa sull'uso di paracetamolo, FANS e associazioni farmacologiche. Nella fase post-critica di attacchi gravi può essere necessaria riabilitazione motoria e logoterapia.
Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura): magnesio, riboflavina, acido folico, Q10
Presidi necessari: sedia a rotelle, deambulatore (generalmente per periodi transitori dopo episodi gravi)

CENTRI REGIONALI

Centro capofia (età pediatrica)
UO Neuropsichiatria Infantile A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
Centro capofila (età adulta)
- U.O. Neurologia "Amaducci" AOUC Policlinico Consorziale, Bari

FOLLOW UP

- Accertamenti (laboratorio e imaging): tipologia e cadenza: dosaggio farmaci antiepilettici, RMN encefalo, EEG
- Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza: visite neurologiche di controllo con cadenza individualizzata, in base al decorso della patologia. Consulenze specialistiche in base al fenotipo clinico.
- Gestione Urgenze Emergenze: in caso di nuovo attacco con compromissione dello stato di coscienza o crisi epilettiche è necessario il ricovero urgente in reparto neurologico per consentire l'idratazione, l'alimentazione, il trattamento di eventuali crisi epilettiche subentranti, dello stato febbrile e dell'edema. In questi casi vengono utilizzati acetazolamide, antiedemigeni, steroidi, antipiretici, benzodiazepine ed antiepilettici per via endovenosa.

Percorso:

- il paziente naive, con primo episodio di emicrania associata a deficit motori e il paziente con HM già diagnosticata che manifesti un nuovo episodio associato a febbre, crisi epilettiche e/o alterazioni dello stato di coscienza devono essere ricoverati sia per escludere possibili patologie vascolari, infettive o di altra natura che possano simulare un quadro di HM che per la gestione terapeutica. Nel corso del ricovero andranno effettuate le indagini di laboratorio e strumentali necessarie per definire la diagnosi secondo quanto già indicato nei paragrafi precedenti. Qualora non sia stata ancora effettuata, dovrà essere avviata l'indagine genetica. Quest'ultima dovrà comprendere l'analisi dei geni *ATP1A2, CACNA1A, SCN1A, PRRT2, SLC1A3.* Qualora si renda necessaria la diagnosi differenziale con altre forme ereditarie, l'indagine genetica dovrà essere estesa ad uno o più geni riportati nel paragrafo precedente. Una volta accertata la diagnosi si potrà estendere l'indagine genetica anche ai familiari.
- Il paziente naif in cui l'anamnesi e l'esame obiettivo pongano il sospetto di HM, dovrà essere avviato al centro cefalee di riferimento territoriale ed essere sottoposto ai test di screening di primo livello (esami di laboratorio e imaging) e ad indagine genetica. Quest'ultima dovrà comprendere l'analisi dei geni *ATP1A2,*

CACNA1A, SCN1A, PRRT2, SLC1A3; Qualora si renda necessaria la diagnosi differenziale con altre forme ereditarie, l'indagine genetica dovrà essere estesa ad uno o più geni riportati nel paragrafo precedente. Una volta accertata la diagnosi si potrà estendere l'indagine genetica anche ai familiari. Inoltre, dovrà essere impostata la terapia sintomatica e se necessario la terapia preventiva. Verrà poi predisposto un programma di follow up individuale.

- Il paziente con diagnosi nota dovrà essere seguito presso il centro cefalee di riferimento territoriale e in base al fenotipo ed alla frequenza degli attacchi dovrà essere sottoposto a terapia sintomatica oppure a terapia sintomatica+ terapia preventiva. Verrà poi predisposto un programma di follow up individuale.
- Il follow up del paziente con HM dovrà prevedere la presa in carico da parte di un team multidisciplinare che vedrà come figure fondamentali, a seconda dell'età, quella del pediatra/medico di medicina generale e quella del neuropsichiatra infantile/neurologo. Il team si dovrà avvalere di altre figure professionali (rianimatore, genetista, infettivologo, fisiatra, psichiatra, endocrinologo, ginecologo, nutrizionista, psicologo, fisioterapista, logoterapista) che verranno coinvolte in base ad un programma individualizzato basato sullo specifico fenotipo clinico.

BIBLIOGRAFIA

1. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
2. De Vries B et al (2007) Systematic analysis of three FHM genes in 39 sporadic patients with hemiplegic migraine. Neurology 69(23):2170–2176
3. Joutel A et al (1993) A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. Nat Genet 5(1):40–45
4. Bulman DE (1997) Phenotype variation and newcomers in ion channel disorders. Hum Mol Genet 6(10):1679–1685
5. Riant F, Roos C, Roubertie A, Barbance C, Hadjadj J, Auvin S, Baille G, Beltramone M, Boulanger C, Cahn A, Cata F, Cheuret E, Cuvellier JC, Defo A, Demarquay G, Donnet A, Gaillard N, Massardier E, Guy N, Lamoureux S, Le Moigno L, Lucas C, Ratiu D, Redon S, Rey C, Thauvin C, Viallet F, Tournier-Lasserve E, Ducros A. Hemiplegic Migraine Associated With *PRRT2* Variations: A Clinical and Genetic Study. Neurology. 2022 Jan 4;98(1):e51-e61
6. Rainero I, Vacca A, Govone F, Gai A, Pinessi L, Rubino E. Migraine: Genetic Variants and Clinical Phenotypes. Curr Med Chem. 2019;26(34):6207-6221. doi: 10.2174/0929867325666180719120215. PMID: 30027842.
7. Di Stefano V, Rispoli MG, Pellegrino N, Graziosi A, Rotondo E, Napoli C, Pietrobon D, Brighina F, Parisi P. Diagnostic and therapeutic aspects of hemiplegic migraine. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Jul;91(7):764-771. doi: 10.1136/jnnp-2020-322850. Epub 2020 May 19. PMID: 32430436; PMCID: PMC7361005.
8. Mathew PG, Klein BC. Getting to the Heart of the Matter: Migraine, Triptans, DHE, Ditans, CGRP Antibodies, First/Second-Generation Gepants, and Cardiovascular Risk. Headache. 2019 Sep;59(8):1421-1426. doi: 10.1111/head.13601. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31318457.
9. Haghdoost F, Togha M. Migraine management: Non-pharmacological points for patients and health care professionals. Open Med (Wars). 2022 Nov 23;17(1):1869-1882. doi: 10.1515/med-2022-0598. PMID: 36475060; PMCID: PMC9691984.
10. Rainero I, Vacca A, Roveta F, Govone F, Gai A, Rubino E. Targeting MTHFR for the treatment of migraines. Expert Opin Ther Targets. 2019 Jan;23(1):29-37. doi: 10.1080/14728222.2019.1549544. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30451038.
11. Jen JC. Familial Hemiplegic Migraine. 2001 Jul 17 [Updated 2021 Apr 29]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.

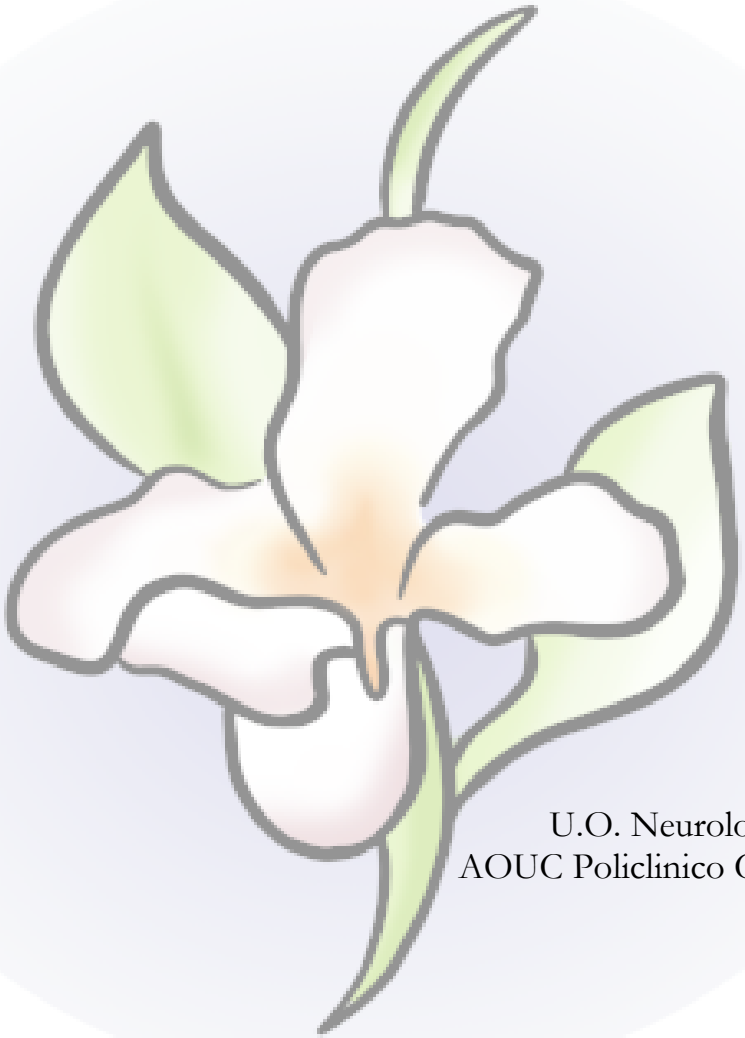
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale
Malattie Rare
Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

LEUCODISTROFIA METACROMATICA

RFG010



A cura di:
U.O. Neurologia "Amaducci"
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

REGIONE PUGLIA

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La leucodistrofia metacromatica (MLD) è una grave patologia neurodegenerativa su base genetica con un'incidenza di uno su 100.000 nati vivi. La patologia è causata da un accumulo lisosomiale di sulfatidi, anche chiamati glicosfingolipidi sulfatati, principalmente nella guaina mielinica del sistema nervoso centrale e periferico. La malattia è determinata da un deficit di attività dell'arilsulfatasi A (ARSA), l'enzima responsabile per la degradazione dei suddetti sulfatidi. Il progressivo accumulo di questi risulta in danno cellulare, demielinizzazione e conseguenti deficit neurologici. Mutazione nel gene ARSA e più raramente nel gene PSAP, responsabile per il cofattore dell'arilsulfatasi, la saposina, sono responsabili per lo sviluppo della malattia. La malattia è ereditaria con trasmissione autosomica recessiva.
Vengono descritti tre fenotipi principali distinti in base alla severità del deficit di attività enzimatica dell'ARSA che correla con la severità del quadro clinico del paziente e con l'età di esordio:

1) Forma infantile: esordio tra i 6 mesi e i 2 anni di vita. Assente l'attività dell'ARSA. Si osserva un arresto dello sviluppo psicomotorio con difficoltà nel linguaggio, nella nutrizione e nella deambulazione del bambino. Il corteo sintomatologico è estremamente vario ed include manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale (crisi epilettiche, atassia, sintomi extrapiramidali, ecc) e del sistema nervoso periferico (assenza dei riflessi osteotendinei, neuropatia sensitiva e/o motoria). La prognosi è infausta e l'*exitus* si verifica solitamente entro i 5 anni dalla diagnosi.
2) Forma giovanile: esordio tra 4 e 5 anni di vita. Decorso progressivo con alterazioni del comportamento, della marcia e dello sviluppo psicomotorio. Sono frequenti manifestazioni a carico del sistema piramidale ed extrapiramidale, crisi epilettiche. I sintomi si sviluppano lentamente e la progressiva disabilità determina l'*exitus* nella seconda decade di vita.
3) Forma tardiva: esordio durante l'adolescenza con diagnosi frequentemente misconosciuta fino all'età adulta. Sono frequenti alterazioni del tono dell'umore e , talvolta, disturbi psicotici. Si manifestano inoltre deficit della coordinazione, dei movimenti fini, crisi epilettiche. La progressione di malattia è lenta.

SCREENING E DIAGNOSI

Nella regione Puglia è stato avviato un programma di screening neonatale per la Leucodistrofia Metacromatica regolarizzato dalla legge regionale del 12 agosto 2022, n. 17 che lo rende obbligatorio per i nati negli ospedali pugliesi. Lo screening viene effettuato tra le 48 e le 72 ore di vita tramite prelievo di alcune gocce di sangue, raccolte con una puntura sul tallone e fatte assorbire su carta da filtro, *dryed blood spot* (DBS).
Nel soggetto non sottoposto a screening neonatale, in assenza di storia familiare di malattia, la diagnosi può essere proposta in presenza di sintomatologia clinica e reperti

laboratoristici e strumentali suggestivi. In particolare, laddove si ravveda un forte sospetto clinico, si consiglia l'esecuzione delle seguenti **indagini preliminari**:

- RM encefalo: reperti aspecifici di demielinizzazione
- Potenziali evocati multimodali: risposte rallentate e/o assenti
- Elettroneurografia: segni di neuropatia periferica sensitiva e/o motoria prevalentemente demielinizzante con aumento dei tempi di latenza
- Rachicentesi diagnostica: protidorrachia aspecifica
- Biopsia del nervo: reperti di demielinizzazione (Con l'introduzione di nuove indagini biochimiche e genetiche la biopsia ha assunto un ruolo meno rilevante)

La diagnosi di malattia si ottiene tramite la determinazione dell'attività enzimatica di ARSA nei fibroblasti cutanei, leucociti (tramite prelievo ematico) e urine dei pazienti.
Inoltre, con la spettroscopia di massa è possibile determinare il livello di sulfatidi nel plasma e nelle urine e, di conseguenza, l'attività enzimatica di ARSA.
Con l'avvento delle indagini genetiche è stata introdotta una nuova metodica per la diagnosi di malattia: l'analisi genetica delle mutazioni nei geni ARSA e PSAP. Il riscontro di varianti bialleliche patogeniche costituisce il criterio più accurato per la diagnosi.
La diagnosi può essere effettuata anche sul feto, laddove sia presente una storia familiare di malattia. Lo studio prenatale viene fatto mediante analisi genetiche o di attività enzimatica effettuate tramite amniocentesi o villocentesi.

TERAPIA

Nel 2020 è stato approvato dall'EMA il primo farmaco modificante il decorso di malattia per la MLD, chiamato atidarsagene autotemcel (Libmeldy). Si tratta di un farmaco orfano che, secondo le indicazioni AIFA, può essere utilizzato in pazienti con forma infantile tardiva o giovanile precoce, senza manifestazioni cliniche della malattia, o nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di deambulare autonomamente e prima dell'inizio del declino cognitivo. Libmeldy è una terapia genica di cellule staminali e progenitrici ematopoietiche autologhe. Queste vengono prelevate dal paziente e modificate geneticamente *ex vivo* tramite trasduzione con un vettore lentivirale che inserisce delle copie di DNA dell'ARSA umano nel genoma. Successivamente, le cellule staminali modificate vengono somministrate al paziente, attraversano la barriera ematoencefalica e attecchiscono come microglia nel SNC. Ivi producono e rilasciano ARSA funzionale che viene trasportato negli oligodendrociti e diminuisce l'accumulo di sulfatidi. Un meccanismo analogo avviene a carico del sistema nervoso periferico.
L'unica altra alternativa terapeutica al Libmeldy è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche che, tuttavia, è indicato solo nel caso di pazienti con forma giovanile pre-sintomatici o sintomatici precoci e la cui efficacia, soprattutto a carico del SNP, è ancora oggetto di dibattito.

La gestione della malattia nei pazienti non candidabili a trattamento con trapianto di cellule staminali e Libmeldy è di tipo sintomatico, attraverso la somministrazione di farmaci e presidi volti a ridurre la disabilità del paziente e migliorare la qualità di vita.

FOLLOW UP

Il follow up dei pazienti affetti da leucodistrofia metacromatica è indirizzato dal team di clinici di riferimento in considerazione dell'età di esordio, del decorso e della gravità del quadro clinico. La candidabilità di un paziente al trattamento, le manifestazioni cliniche a carico di SNC, PNC e funzioni corticali superiori possono condurre ad una diversa gestione del paziente con maggiore o minore coinvolgimento degli specialisti di riferimento.

I pazienti affetti o portatori di Leucodistrofia Metacromatica necessitano di un team multidisciplinare composto da Neurologo, Pediatra e Neuropsichiatra Infantile (laddove l'esordio sia in età evolutiva), Psichiatra, Medico della Riabilitazione e Genetista.

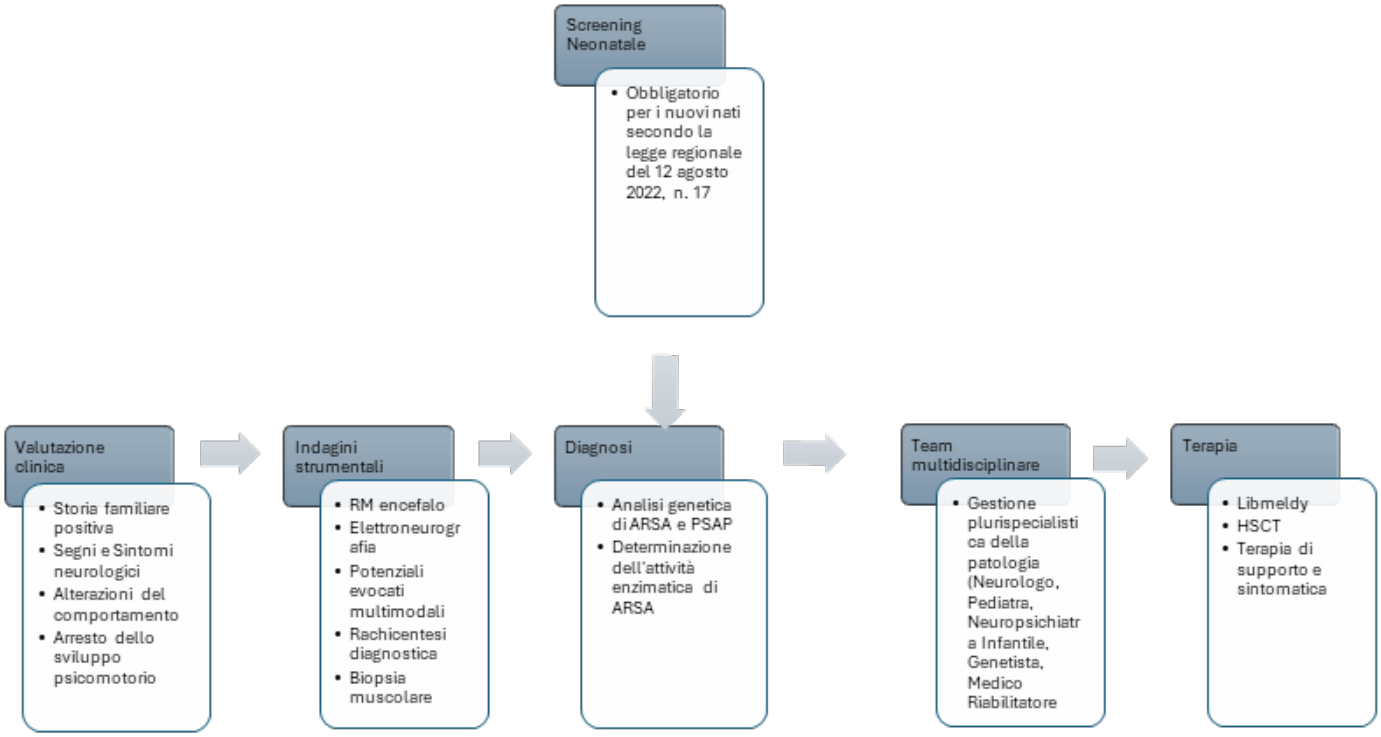
CENTRI REGIONALI

HUB età pediatrica
UO Malattie Metaboliche e Genetiche- A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
HUB età adulta
- U.O. Neurologia "Amaducci" AOUC Policlinico Consorziale, Bari

SPOKE e Unità operative funzionalmente collegate all'HUB età pediatrica
UO Neuropsichiatria Infantile A.O.U. Policlinico di Bari;
Unità per le disabilità gravi IRCCS "E. Medea" di Brindisi

SPOKE e Unità operative funzionalmente collegate agli HUB età adulta
//

FLOWCHART RIASSUNTIVA



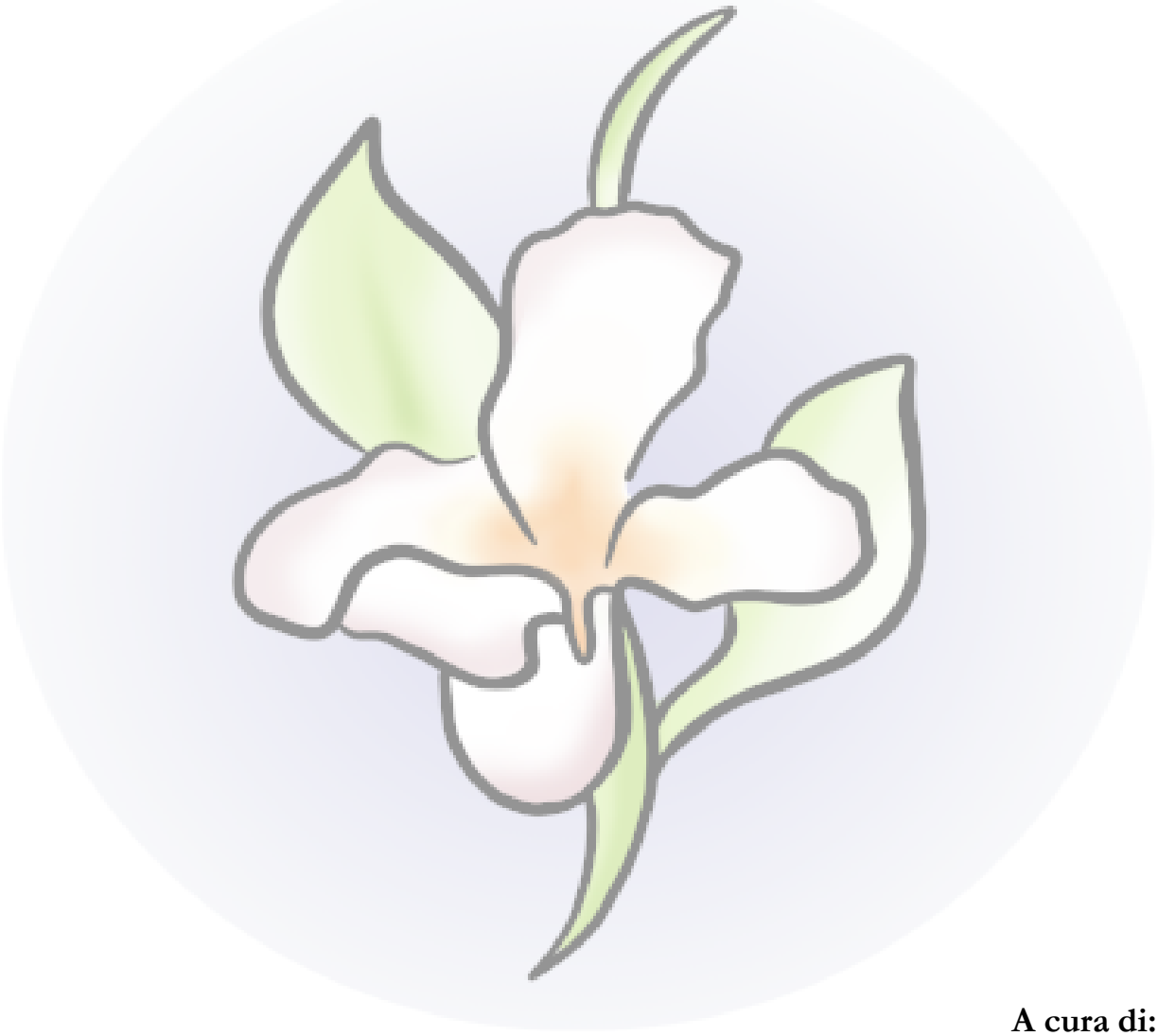
BIBLIOGRAFIA:

- https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1628560/Libmeldy_Report_Tecnico_20.05.2022.pdf
- Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, Mullagulova AI, Kitaeva KV, Allegrucci C, Rizvanov AA. Metachromatic Leukodystrophy: Diagnosis, Modeling, and Treatment Approaches. Front Med (Lausanne). 2020 Oct 20;7:576221. doi: 10.3389/fmed.2020.576221. PMID: 33195324; PMCID: PMC7606900.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

MALATTIA DI ALEXANDER

Leucodistrofie RFG010



A cura di:
U.O. Neurologia "Amaducci"
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La Malattia di Alexander è una patologia neurodegenerativa rara con un'incidenza stimata di circa 1 su 2,7 milioni di nati vivi. Appartiene al gruppo delle leucodistrofie, malattie metaboliche a carico della sostanza bianca del sistema nervoso centrale ed ha origine genetica. La malattia è causata da una mutazione *gain of function* nel gene GFAP responsabile per la proteina fibrillare acida della glia (GFAP) espressa negli astrociti come più importante filamento intermedio impiegato nella regolazione del citoscheletro e motilità. Tale mutazione è solitamente *de novo* e la maggior parte dei casi riportati in letteratura sono sporadici, sebbene raramente, sia stata descritta un'ereditabilità autosomica dominante. La malattia provoca un accumulo della proteina a livello citoplasmatico e alterazioni astrocitarie con conseguente danno neuronale e della glia. L'accumulo della proteina mutata è responsabile, inoltre, per la formazione di *inclusion bodies* noti come *fibre di Rosenthal* il cui ruolo patogenetico è al momento non noto. Clinicamente, la patologia può manifestarsi già in età infantile e pediatrica. L'esordio precoce dei sintomi solitamente preclude ad una prognosi peggiore.
Storicamente la patologia era classificata in base all'età di insorgenza dei sintomi, e i principali fenotipi descritti erano quattro:

- Forma neonatale: caratterizzata da crisi epilettiche, macrocefalia, aumento della pressione intracranica e progressiva tetraparesi. Prognosi infausta con sopravvivenza variabile da poche settimane a pochi anni.
- Forma infantile: esordio prima dei due anni, costituisce il fenotipo più frequente. I sintomi principali includono crisi epilettiche, idrocefalo e macrocefalia, disturbi nella nutrizione, progressiva tetraparesi spastica. Prognosi analoga a quella della forma neonatale
- Forma giovanile: caratterizzata da segni e sintomi bulbari o pseudobulbari, meno frequenti spasticità e atassia. Sopravvivenza variabile solitamente fino ai 20-30 anni.
- Forma adulta: fenotipo più raro, caratterizzato da sintomi e segni bulbari e pseudobulbari, tetraparesi, atassia, facies dismorfica. Sopravvivenza variabile.

Questa classificazione è stata sostituita da un nuovo modello statistico predittivo che identifica:

- Tipo I: Fenotipo più grave, caratterizzato da esordio precoce (in media 1, 74 anni) e ridotta sopravvivenza (in media 14 anni). Clinicamente descritti sintomi come crisi epilettiche, difficoltà nello sviluppo psicofisico, macrocefalia, tetraparesi spastica.

- Tipo II: Fenotipo meno grave, caratterizzato da un esordio tardivo (età media 21,64 anni) e sopravvivenza più lunga (25 anni). Predominano sintomi bulbari o pseudobulbari, disfunzioni autonimiche e disturbi motori.

CENTRI REGIONALI

Centro capofila (età pediatrica)
UO Malattie Metaboliche e Genetiche- A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Centro capofila (età adulta)
- U.O. Neurologia "Amaducci" AOUC Policlinico Consorziale, Bari

Centri afferenti (età pediatrica) e unità operative funzionalmente collegate al capofila pediatrico
UO Neuropsichiatria Infantile A.O.U. Policlinico di Bari;
Unità per le disabilità gravi IRCCS "E. Medea" di Brindisi

DIAGNOSI

La diagnosi della Malattia di Alexander si basa sulla clinica e sul correlato radiologico. In presenza di una sintomatologia clinica suggestiva è consigliata l'esecuzione di una Risonanza Magnetica dell'encefalo. I reperti tipici di malattia includono alterazioni della sostanza bianca principalmente a carico delle regioni frontali bilaterali, periventricolari e del caudato.
I criteri diagnostici di RM sono i seguenti (quattro su cinque sono necessari per la diagnosi):
- Alterazioni della sostanza bianca:

Più pronunciate nei lobi frontali
A carico della regione periventricolare
A carico di gangli della base e talami
A carico del tronco encefalico

- Impregnazione patologica dopo somministrazione di mezzo di contrasto di una delle seguenti strutture: sostanza bianca frontale, periventricolare, chiasma ottico, nuclei della base, talamo, fornice, nucleo dentato e tronco encefalico).

Presenza di alterazioni a carico del midollo spinale, del ponte e dei peduncoli cerebellari superiori e mediani sono atipiche. Lo studio spettroscopico mostra un aumento della colina nei nuclei della base, riduzione del NAAG nella sostanza bianca frontale ed aumento dei lattati. Nelle fasi avanzate di malattia si osserva leucomalacia cistica con contrast enhancement.
Il gold standard per la diagnosi è lo studio genetico di GFAP. Il riscontro di una variante patogenetica del gene in eterozigosi è necessario per confermare la diagnosi in presenza di reperti clinici e radiologici suggestivi di malattia e può essere un valido supporto anche in presenza di sindrome clinico-radiologica atipica. I test possono essere effettuati nella pratica clinica su paziente o su feto nell'ambito della diagnosi prenatale (tramite amniocentesi o villocentesi).

TERAPIA

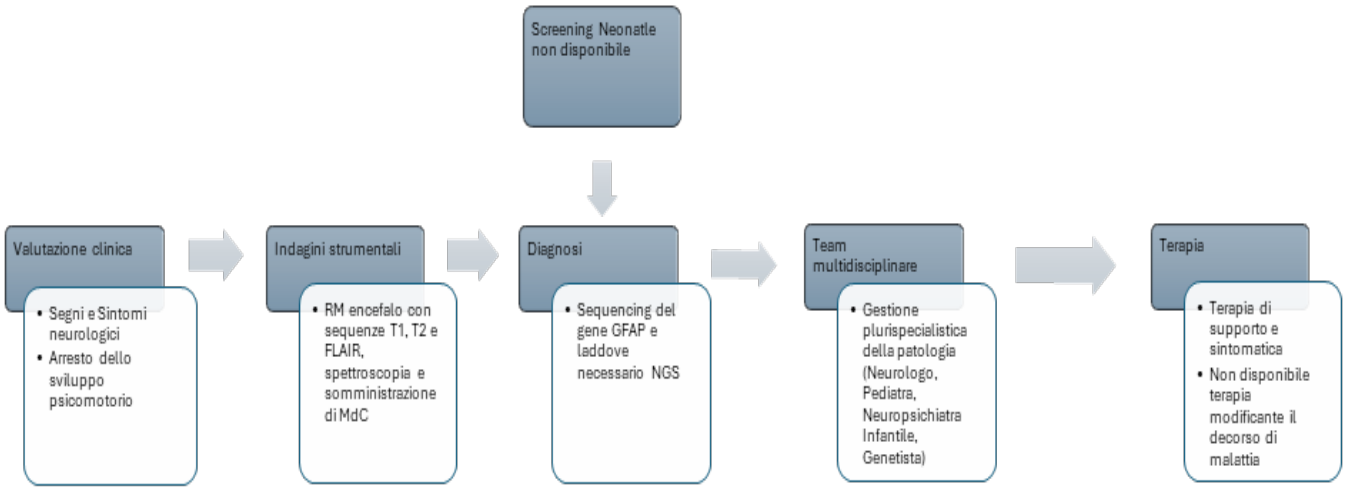
Al momento non è disponibile un trattamento modificante il decorso di malattia per i pazienti affetti dalla patologia. L'istituzione di un team multidisciplinare composto da specialista Pediatra e Neuropsichiatra Infantile (se esordio in età evolutiva), Neurologo, Genetista e Medico della Riabilitazione è fondamentale per garantire cure di supporto e trattamenti sintomatici volti a migliorare la qualità della vita del paziente.
Nella regione Puglia i centri designati per gli accertamenti e le cure della Malattia di Alexander includono l'Unità Operativa di Neurologia Universitaria II Amaducci e l'Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedaliera Universitaria del Policlinico di Bari, L'Unità Operativa delle Malattie Metaboliche e Genetiche dell'Ospedale Pediatrico "Giovanni Paolo II" di Bari e l'Unità per le disabilità gravi dell'IRCCS "E. Medea" di Brindisi.
I servizi principali forniti sono volti a migliorare la disabilità tramite l'avvio di trattamenti per il controllo delle crisi epilettiche, della spasticità e dell'ipertono. Possono adiuvare, inoltre, la fisiochinesiterapia con mobilizzazione del paziente, la terapia nutrizionale in presenza di deficit carenziali, il trattamento delle disfunzioni del pavimento pelvico tramite riabilitazione, supporto farmacologico e meccanico.

FOLLOW UP

Il follow up dei pazienti affetti da Malattia di Alexander è indirizzato dal team di clinici di riferimento in considerazione dell'estrema variabilità nella gravità e presentazione del quadro clinico. La necessità di trattamento sintomatico e le manifestazioni cliniche possono condurre ad una diversa gestione del paziente con maggiore o minore coinvolgimento degli specialisti di riferimento.

Nella regione Puglia i centri designati per gli accertamenti e le cure della malattia di Alexander includono l'Unità Operativa di Neurologia Universitaria II Amaducci e l'Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedaliera Universitaria del Policlinico di Bari, L'Unità Operativa delle Malattie Metaboliche e Genetiche dellOspedale Pediatrico "Giovanni Paolo II" di Bari e l'Unità per le disabilità gravi dell'IRCCS "E.Medea" di Brindisi.

FLOWCHART RIASSUNTIVA



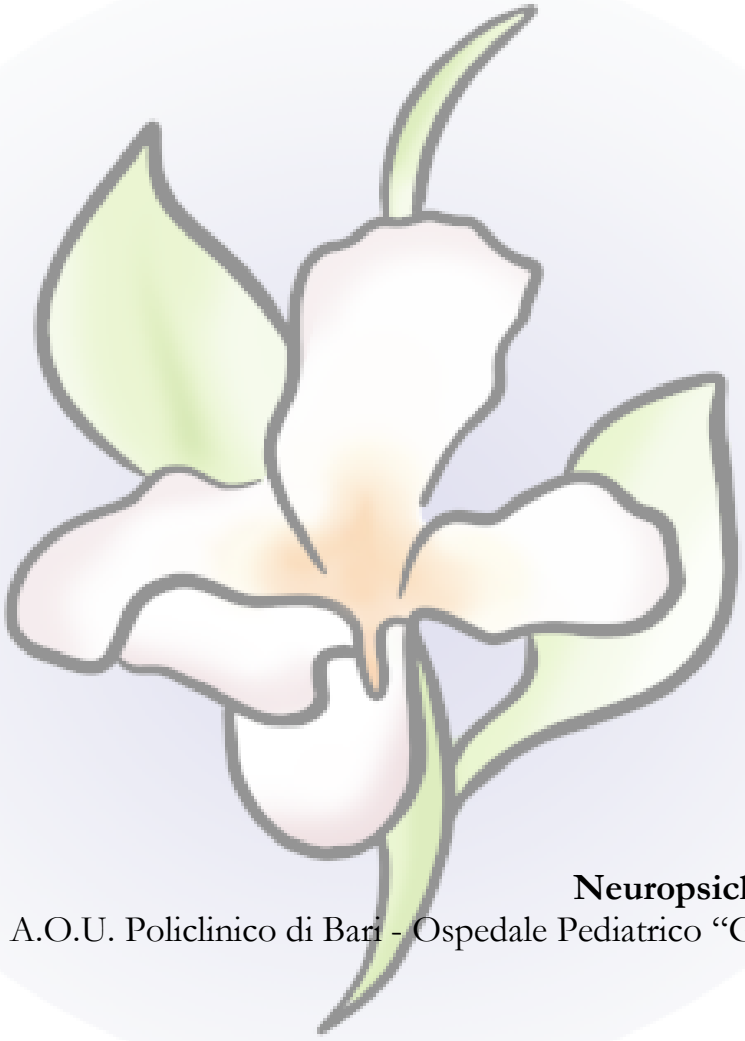
BIBILIOGRAFIA:

- van der Knaap MS, Naidu S, Breiter SN, Blaser S, Stroink H, Springer S, Begeer JC, van Coster R, Barth PG, Thomas NH, Valk J, Powers JM. Alexander disease: diagnosis with MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2001 Mar;22(3):541-52. PMID: 11237983; PMCID: PMC7976831.
- https://www.orpha.net/it/disease/detail/58
- Srivastava S, Waldman A, Naidu S. Alexander Disease. 2002 Nov 15 [Updated 2020 Nov 12]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1172/

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

MALATTIE SPINOCEREBELLARI

RFG040



A cura di:
Neuropsichiatria infantile
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Le malattie spinocerebellari includono un vasto gruppo di patologie neurologiche principalmente caratterizzate dal coinvolgimento del cervelletto, delle vie spinocerebellari e del sistema piramidale. Sono patologie caratterizzate da un'ampia variabilità fenotipica e, per la maggior parte, hanno una etiologia genetica. Le atassie e le paraparesi spastiche ereditarie includono forme trasmesse con modalità di tipo autosomico dominante, autosomico recessivo e legata al cromosoma X.
Dal punto di vista clinico si distinguono due sottogruppi principali: **atassie cerebellari**, clinicamente caratterizzate da incoordinazione motoria, disturbi dell'equilibrio e del cammino, disartria, disfagia e anomalie dei movimenti oculari; **paraparesi spastiche** caratterizzate da una compromissione progressiva del sistema motorio piramidale, con riduzione della forza agli arti inferiori, aumento del tono muscolare e riduzione delle sensibilità profonde.

DIAGNOSI

Le sindromi atassiche cerebellari e le paraplegie spastiche possono essere sommariamente suddivise in: forme acquisite (ad es. forme neoplastiche, infiammatorie, autoimmuni, infettive,) che vanno indagate per il possibile riconoscimento della causa primaria; forme ereditarie ad eziologia genetica, consulenza genetica per i pazienti e i loro famigliari; forme neurodegenerative sporadiche ad eziologia ignota.

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)

- Esami di laboratorio,
- Risonanza Magnetica (RMN) dell'encefalo e del midollo spinale,
- Elettromiografia (EMG) con studio della velocità di conduzione motoria e sensitive, potenziali evocati multimodali;
- Indagine genetica.
- ElettroCardioGramma (ECG) e Ecocardiogramma;
- Visita neuroftalmologica e Tomografia Ottica Computerizzata (OCT) per valutazione della retina e delle fibre del nervo ottico.

CENTRI REGIONALI

Centro capofila (età evolutiva)

- Neuropsichiatria infantile A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

- Centro capofila (età adulta)

UO. Neurologia Universitaria II Amaducci- A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII

Centri afferenti (età evolutiva) e unità operative <u>funzionalmente collegate</u>
Unità per le disabilità gravi IRCCS "E. Medea" - Brindisi

Centri afferenti (età adulta) e unità operative <u>funzionalmente collegate</u>:

- Malattie Apparato Respiratorio Universitaria A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
- UOC Neurologia-IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
- Neurologia Presidio Ospedaliero "L. Bonomo" – Andria
- Neurologia Ospedale "Mons. Dimiccoli" - Barletta

TERAPIA

La maggior parte delle terapie farmacologiche attualmente disponibili per le forme di atassia cerebellare e paraparesi spastica ereditarie spinocerebellare sono di tipo sintomatico.

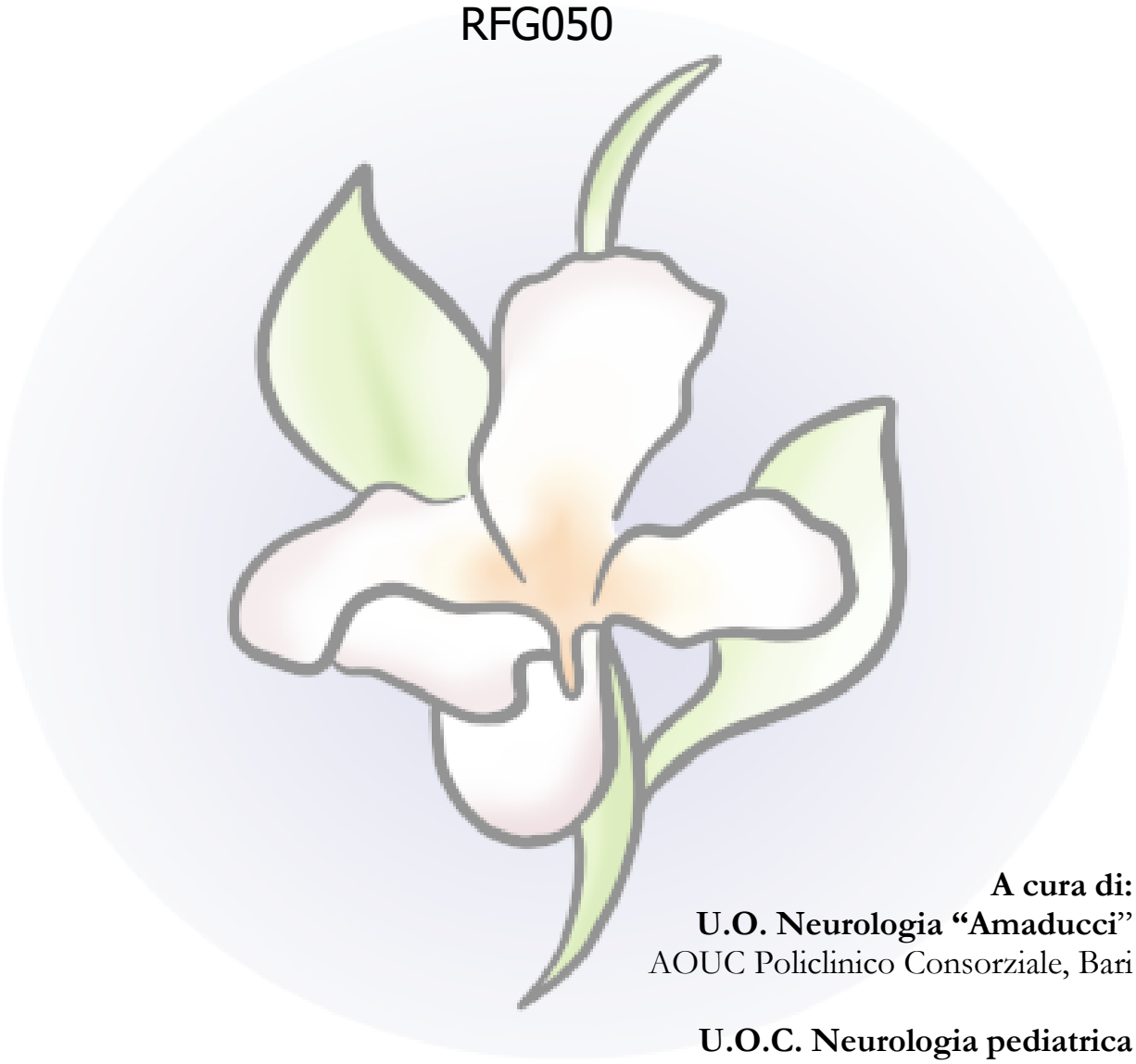
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

ATROFIA MUSCOLARE SPINALE

RFG050



A cura di:
U.O. Neurologia "Amaducci"
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

U.O.C. Neurologia pediatrica
AOUC Policlinico Consorziale - Giovanni XXIII, Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Le atrofie muscolari spinali (SMA) sono caratterizzate da debolezza muscolare progressiva dovuta alla degenerazione e alla perdita, su base genetica, dei motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale e dei nuclei del tronco encefalo
In assenza di trattamenti in grado di modificare la storia naturale della malattia, la patologia è caratterizzata da una progressiva debolezza muscolare, con peggioramento delle performance motorie fino alla paralisi. La compromissione muscolare comprende, in maniera variabile, anche i muscoli respiratori comportando la comparsa di insufficienza respiratoria di vario grado, talvolta portando alla necessità di ventilazione assistita.
In Puglia con DGR 5 ottobre 2023, n. 1366 si è preso atto del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della Atrofia Muscolare Spinale (SMA)", approvato con deliberazione del Direttore Generale di A.Re.S.S. n. 208 del 18/09/2023, a cui è seguita la Deliberazione AReSS 144 del 30 luglio 2024 avente come oggetto Proposta di addendum al PDTA della Atrofia Muscolare Spinale (SMA) di cui alla D.C.S. A.Re.S.S. N. 208/2023 Recepita Con D.G.R. N. 1366 del 5.10.2023. Approvazione Del Documento Dal Titolo "Proposta di modello organizzativo di gestione dell'emergenza-urgenza per il paziente affetto da atrofia muscolare spinale in regione Puglia".
Si rimanda pertanto ai citati documenti per ogni ulteriore approfondimento.

La forma più comune, che rappresenta oltre il 90% dei casi, è la SMA 5q, malattia ereditaria autosomica recessiva, clinicamente eterogenea, dovuta a mutazioni del gene SMNI localizzato sul braccio lungo del cromosoma 5 (5q13). Il gene SMN1 è responsabile della produzione della proteina di sopravvivenza dei motoneuroni (Survival Motor Neuron, SMN).
La malattia fu descritta per la prima volta nel 1890 da Werdnig e successivamente da Hoffmann; un secolo dopo, il difetto genetico è stato localizzato a livello del cromosoma 5q11.2-q13.3 (Brzustowicz LM, et al., 1990) con la successiva identificazione del gene di sopravvivenza del motoneurone (SMN) nel 1995 (Lefebvre S, et al., 1995).
Nella stessa regione, infatti, è stato localizzato un secondo gene SMN2 che presenta omologia del 99% con il gene SMN1. Il gene SMN2 produce un trascritto che solo nel 10% consente la produzione di una proteina completa mentre nel 90% dei casi determina la produzione di una proteina SMN non funzionale per la presenza di un silenziatore di splicing esonico, che porta allo skipping (salto) dell'esone 7 durante la trascrizione.
In circa il 95 % dei pazienti SMA entrambe le copie del gene SMN1 sono assenti (condizione di omozigosi) mentre in circa il 3 % si osserva una condizione di eterozigosi composta, per assenza di una copia del gene SMN1 e mutazione puntiforme sull'altra copia.
La SMA è una malattia rara, con una incidenza stimata pari a circa 1/8.000-10.000 ed è una delle malattie neurodegenerative monogeniche più frequenti, nonché la prima causa di morte per malattia genetica nell'infanzia (Verhaart IEC, et al., 2017).

Il Registro ISMAC Italia (ISMAC-ITASMAC), a maggio 2023 ha registrato 1081 casi di SMA in Italia.
La prevalenza presenta alcune differenze geografiche: l'incidenza è maggiore nell'Europa centrale e orientale rispetto all'Europa occidentale.
La prevalenza dello stato di portatore è di circa 1:54 nella popolazione caucasica.
Lo screening neonatale della SMA e in graduale introduzione in diversi Paesi (https://www.smo-screening- aliance.org/mop/).
Un soggetto affetto da SMA ha ereditato un gene SMNI mutato da ciascun genitore. Se il soggetto eredita una sola copia del gene SMNI mutato, viene considerato "portatore", e solitamente non manifesta i sintomi dell'atrofia muscolare spinale.
Nel caso di coppie con una storia di SMA familiare é necessario un counselling riproduttivo, pre-concezionale, relativamente ai rischi e alla decisione di avere o meno un altro figlio.

La gravità e l'espressione clinica sono molto variabili, dalle gravissime forme infantili che conducono rapidamente a morte nella maggior parte dei casi, a forme ad esordio in età adulta e lieve difetto di forza muscolare.
Il numero di copie del gene SMN2 è variabile nella popolazione; l'assenza in omozigosi del gene SMN2 non ha conseguenze sul fenotipo e si riscontra nel 5% della popolazione generale.
Il numero di copie del gene SMN2 varia ancor più nei pazienti SMA e correla inversamente, sebbene non in maniera assoluta, con la gravità del fenotipo. Il numero di copie del gene SMN2 non è tuttavia l'unico fattore in grado di modificare il fenotipo, sono note anche rare varianti nella sequenza del gene SMN2, modificazioni epigenetiche e varianti in altri geni modificatori.

In base all'età d'esordio e alla gravità della malattia, sono stati definiti cinque sottotipi:

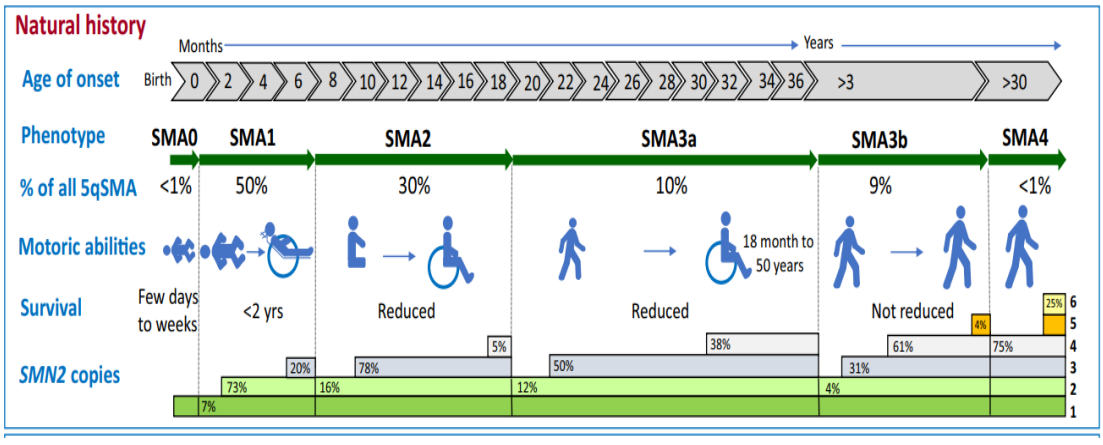
- Forma I (SMA tipo 1) (severa) (Type I; Sma1, Infantile Acute Form, Muscular Atrophy,Infantile Werdnig-Hoffmann Disease): la forma infantile (tipo I o di Werdnig-Hoffmann) si caratterizza per essere la più grave e la più comune, presente nel 60% dei pazienti (June, et al., 1992). È associata alla delezione dell'esone 7 nel gene SMN1 nel 95% dei casi. L'esordio si ha entro i sei mesi d'età, ma frequentemente la malattia si manifesta già entro il primo mese e, in un terzo dei casi, i movimenti fetali in utero sono già ridotti o del tutto assenti. Clinicamente il bambino può presentarsi debole e ipotonico già alla nascita ("floppy baby") oppure avere uno sviluppo neuromotorio normale, anche per alcuni mesi, prima che il deficit di forza diventi evidente. Il bambino presenta una postura caratteristica con braccia addotte flesse a livello dei gomiti, gambe con abduzione delle anche e rotazione esterna e flessione di anche e ginocchia (in posizione a "rana"). Il pianto è flebile, la suzione e la deglutizione sono ipovalide, la respirazione si fa di tipo paradosso a causa della ipotonia dei muscoli intercostali, con il relativo risparmio del diaframma. Si determina una progressiva deformità del tronco che

rimane schiacciato lateralmente e non segue i movimenti respiratori, mentre l'addome si rigonfia, determinando il cosiddetto torace "a campana". La SMA di tipo I è caratterizzata dall'incapacità di mantenere la stazione seduta senza supporto e dall'esordio entro i 6 mesi di età. La sopravvivenza, tipicamente limitata al primo anno, è aumentata negli anni, grazie al miglioramento degli standard di cura, con la possibilità di optare per il supporto respiratorio e nutrizionale.

- Nella forma II (SMA tipo 2) (intermedia): età di esordio è compresa tra i 6 e i 18 mesi d'età, in genere si manifesta in modo insidioso e comporta una ritardata e solo parziale acquisizione della funzione motoria. I bambini riescono ad acquisire la posizione seduta, vengono infatti definiti *"sitters"*, ma il successivo sviluppo motorio si arresta, determinando il mancato raggiungimento della posizione eretta e quindi della deambulazione. L'ipostenia e l'amiotrofia sono rilevanti, inizialmente prossimali, poi diffuse. I riflessi tendinei risultano ridotti o assenti. Le fascicolazioni della lingua sono meno comuni rispetto al tipo I, ma il tremore periferico può essere più evidente, la deglutizione è spesso normale. Il coinvolgimento dei muscoli intercostali è presente nel 50% dei pazienti ed è strettamente correlato con la prognosi. Durante l'infanzia tendono a svilupparsi contratture e deformità, come la dislocazione dell'anca e la cifoscoliosi, principalmente per lo squilibrio tra muscoli agonisti-antagonisti. Esse favoriscono a loro volta lo sviluppo di complicanze respiratorie. La storia naturale di questa forma di SMA II prevede una progressione lenta della malattia e talvolta una stabilizzazione del quadro clinico, generalmente con il raggiungimento della terza o quarta decade di vita.
- Nella forma III (SMA tipo 3) (lieve): Esordisce insidiosamente con debolezza muscolare progressiva e simmetrica fin dall'inizio. Solitamente vengono colpiti inizialmente i cingoli (normalmente quello pelvico e poi quello scapolare) e i muscoli prossimali di gambe e braccia. Generalmente questi pazienti riescono a sedersi e camminare autonomamente, la deambulazione risulta però spesso anomala, con andatura anserina associata spesso a difficoltà della salita e discesa delle scale, possono essere presenti evidenti contratture muscolari e scoliosi. Il tremore è comune e può essere anche la caratteristica d'esordio. I riflessi tendinei vengono persi, mentre la muscolatura bulbare e i tratti corti-spinali sono risparmiati. La malattia progredisce lentamente, anche se più precoce risulta l'esordio e meno favorevole sarà la prognosi.
- Nella forma IV (SMA tipo 4): età giovane-adulta, deficit di forza, ROT ridotti/assenti, fascicolazioni, ipotrofia muscolare.

La classificazione clinica della SMA è effettuata in base all'età di esordio e alla massima acquisizione motoria (Tabella 1).

Tipo di SMA	Età di esordio	Caratteristiche	Massima abilità motoria	Sopravvivenza
SMA di tipo 0	Prenatale	▪ *Diminuzione dei movimenti fetali* ▪ *Grave debolezza e ipotonia muscolare alla nascita* ▪ *Areflessia* ▪ *Severo distress respiratorio* ▪ *Malformazioni cardiache*	Nessuna abilità motoria	Poche settimane dopo la nascita
SMA di tipo 1 Nota anche come malattia di Werdnig-Hoffmann	0 – 6 mesi	▪ *Scarso controllo del capo* ▪ *Tosse debole* ▪ *Pianto flebile* ▪ *Progressiva debolezza dei muscoli utilizzati per masticare e deglutire* ▪ *Basso tono muscolare* ▪ *Posizione "rana" degli arti inferiori (frog-leg)* ▪ *Grave debolezza muscolare su entrambi i lati del corpo* ▪ *Debolezza progressiva dei muscoli che aiutano nella fase respiratoria (muscoli intercostali)*	Mai acquisita la stazione seduta *(No sitter)*	< 2 anni
SMA di tipo 2 Nota anche come malattia di Dubowitz	7 – 18 mesi	▪ *Debolezza muscolare* ▪ *Possono manifestarsi disturbi nella deglutizione, tosse e disturbi respiratori, ma sono generalmente meno comuni* ▪ *Dolori muscolari e sintomi di rigidità articolare* ▪ *I bambini possono sviluppare problemi alla colonna vertebrale, quali ad esempio la scoliosi (curvatura della colonna vertebrale), che possono richiedere l'utilizzo di un busto o chirurgia spinale*	Mai acquisita stazione eretta	> 2 anni
SMA di tipo 3 Nota anche come malattia di Wohlfart-Kugelberg-Welander	> 18 mesi	▪ *Scoliosi* ▪ *Difficoltà di deglutizione* ▪ *I muscoli delle gambe sono in genere più gravemente colpiti rispetto a quelli delle braccia* ▪ *Dolori muscolari* ▪ *Sintomi da uso eccessivo delle articolazioni*	Deambulazione autonoma *(Walker)*	Età adulta
SMA di tipo 4	Età adulta (dopo i 21 anni)	*I sintomi fisici sono simili a quelli dell'atrofia muscolare spinale a insorgenza giovanile, con il graduale manifestarsi di debolezza, tremori e contrazioni muscolari, che cominciano a manifestarsi in tarda adolescenza o in età adulta*	Deambulazione autonoma fino all'età adulta	Età adulta



CENTRI REGIONALI

Centri capofila età pediatrica
UO Neurologia pediatrica A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
Unità per le disabilità gravi IRCCS "E. Medea" - Brindisi

Centri capofila età adulta
- UO. Neurologia Universitaria II Amaducci- A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII

Centri afferenti (età pediatrica) e unità operative <u>funzionalmente collegate</u>
Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale-A.O.U. Policlinico di Bari-Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale -Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" – Foggia
UO Neuropsichiatria- A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
UO Malattie Metaboliche e Genetiche- A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Centri afferenti (età pediatrica) e unità operative <u>funzionalmente collegate</u>

-UOC Neurologia-IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo (FG)

TEAM ETÀ PEDIATRICA

- Neuropediatra
- Genetista
- Anestesista-Rianimatore
- Fisiatra
- Ortopedico pediatrico
- Pediatra ad indirizzo pneumologo
- Fisioterapista
- Infermiere
- Logopedista
- Farmacista
- Psicologa

TEAM ETÀ ADULTA

Inquadramento clinico

MMG, Neurologo, Genetista, Neuropsicologo, Psicologo clinico

Gestione degli aspetti comunicativi

Otorinolaringoiatra, Logopedista, Neuropsicologo, Psicologo clinico, Fornitore Ausili per la Comunicazione

Gestione degli aspetti nutrizionali

Otorinolaringoiatra, Logopedista esperto disfagia, Gastroenterologo Nutrizionista/dietista, Radiologo interventista (RIG), Endoscopista/ Chirurgo (PEG)

Gestione degli aspetti respiratori

Otorinolaringoiatra, Pneumologo, Chirurgo/Rianimatore, Fisioterapista/Riabilitatore dell'Insufficienza Respiratoria

Gestione aspetti disabilità neuromuscolare

Fisiatra, Fisioterapista, Ortopedico

Gestione degli aspetti Psicologici

Psicologi clinici/Psicoterapeuti con formazione per patologie neurodegenerative

Gestione della fase avanzata di malattia/Cure Palliative

Medico Palliativista, Psicologo, Infermiere esperto in cure palliative, Assistente spirituale

Progettazione, strutturazione e supporto dei percorsi di cura territoriali:

Centro Territoriale Malattie Rare, Responsabile CTMR e figure professionali ad esso attribuite, NAT (DDG ARESS 184/2020, DGR 1561/2020),

Distretto Socio Sanitario (DSS)

Referente medico task force distrettuale malattie rare, Referente UVM distrettuale, Responsabile Ufficio ausili e protesi, Farmacista territoriale, ADI 3° Livello (Responsabile cure primarie distrettuali, Infermieri dedicati, OSS, fisioterapisti, psicologi, logopedisti), Neurologo territoriale, Assistente sociale.

Continuità assistenziale e 118

Associazioni Pazienti SMA

Associazioni di Volontariato

Medico di Medicina Generale (MMG) "Nodo del team"

DIAGNOSI

- **TEST DI SCREENING DI PRIMO LIVELLO (LABORATORIO E IMAGING)**

La fase diagnostica presso Centri clinici di riferimento regionali comprende:
Esame obiettivo clinico generale.
Esame neurologico,
Esami ematochimici.
Esame elettromiografico.

- **TEST DI SCREENING DI SECONDO LIVELLO (LABORATORIO E IMAGING)**

Imaging Muscolare, se ritenuto necessario (RM muscolare, ecografia muscolare)
Biopsia muscolare (se ritenuta necessaria)

- **INDAGINI GENETICHE EVENTUALMENTE ESTESE AI FAMILIARI**

Periodo Prenatale
in caso d famiglia a rischio SMA, è possibile la diagnosi genetica prenatale mediante una procedura Invasiva precoce (villocentesi). È sempre opportuno, in fase di counselling, fornire le informazioni circa la possibilità o meno di interrompere la gravidanza informando i genitori sulle possibili opzioni terapeutiche attualmente disponibili dopo la nascita

Screening neonatale

La Legge Regionale n. 4 del 19 aprle 2021 ha inserito, per un periodo sperimentale di 24 mesi lo screening neonatale della SMA tra gli accertamenti diagnosti neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie.

Lo screening SMA prevede il prelievo di una goccia di sangue dal tallone del bambino da parte del neonatologo, raccolto su un apposito cartoncino (modello Perkin Elmer CE), entro le 48-12 ore di vita del neonato, nei 26 Punti nascita della Regione Puglia,

consenso allo screening e inserito in quelle attualmente in uso per l'esecuzione dello screening neonatale obbligatorio e non è necessario alcun consenso aggiuntivo.

Viene consegnata, su richiesta della famiglia, una scheda informativa sulla SMA.

Il cartoncino (*dried blood spot*, DRS) per lo screening SMA, insieme agli altri cartoncini per gli screening previsti dalla normativa vigente, viene inviato presso il Centro screening neonatale della Regione Puglia (Ospedale Pediatrico Giovanni XXill - AOU Consorziale Policlinico di Bari), che provvede all'accettazione e registrazione dei cartoncini provenienti da tutti i punti nascita, in giornata, il Centro screening provvede all'invio dei cartoncini per lo screening SMA alla UOC Laboratorio di Genetica Medica (Dipartimento per la Gestione del Rischio Riproduttivo e la Gravidanza a rischio, PO Di Venere, ASL Bari), dove verrà eseguito. entro 2-5 giorni, il test genetico.

Lo screening è effettuato sulla delezione del gene SMNI attraverso la tecnica di estrazione automatizzata di DNA da campione punzonato e amplificazione mediante RT-PCR (Real *Time Polymerase Chain Reaction*). In caso di assenza di amplificazione (delezione in omozigosi), il test viene ripetuto per conferma. Qualora il test risultasse nuovamente positivo, la UOC Laboratorio di Genetica Medica contatta dapprima il Centro nascita e, successivamente, la famiglia per procedere all'esecuzione del test di conferma su sangue fresco del neonato ed alla contestuale quantificazione delle copie di SMIN2.

La comunicazione della diagnosi genetica ai genitori avviene tramite seduta di counselling dedicata, possibilmente in presenza del genetista, del neurologo del Centro di riferimento per l'età pediatrica e di uno psicologo formato, La famiglia viene contestualmente presa in carico dal Centro di riferimento e prontamente informata dell'esistenza dell'associazione pazienti.

Diagnosi in età pediatrica

Bambini nati prima di aprile 2021 (non sottoposti quindi a screening) con sospetta SMA2 o 3.

Il sospetto diagnostico, su base clinica, può essere posto dal pediatra di famiglia, MMG o specialista ospedaliero dell'età pediatrica, i clinici indirizzeranno la famiglia presso un Centro di riferimento regionale che procederà alla diagnosi differenziale e all'esecuzione dei test per la conferma genetica della malattia (Allegato 3). In Allegato 3 è elencata la distribuzione regionali dei Centri di genetica abilitati per la diagnosi per e/o postnatale della SMA.

È necessario che i pediatri siano opportunamente formati e aggiornati sulla SMA e sui percorsi di diagnosi e cura.

Bambini che provengono da altra regione

1 bambini provenienti da altra regione possono essere inviati ad un Centro di riferimento regionale da un neonatologo, pediatra di famiglia, MMG, specialista ospedaliero, che pone un sospetto diagnostico di SMA, su base clinica, in un soggetto (0-18 anni) residente in una regione diversa dalla Puglia.

Anche in questo caso il Centro di riferimento regionale procederà alla diagnosi differenziale e all'esecuzione del test per la conferma genetica della malattia.

Bambini con mutazioni puntiformi del gene SMN1

Si tratta di una evenienza molto rara (1-2% dei casi di SMA) legata a mutazioni puntiformi e non a delezioni del gene SMN. Ciò può determinare un risultato negativo dell'analisi molecolare e, in presenza di forte sospetto clinico, il gene andrà sequenziato con un processo molto lungo e impegnativo che richiede l'utilizzo della biopsia muscolare.

Diagnosi in eta adulta In presenza di sintomi sospetti, il paziente sarà inviato dal MMG o altro specialista ad uno specialista neurologo che, a sua volta, se il sospetto clinico è confermato, lo affidera alla UOC Neurologia "Amaducci" - AOU Policlinico di Bari - Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e Organi di Senso Università degli Studi Aldo Moro, Centro di riferimento regionale, dove verranno raccolti i dati anamnestici e clinici, eseguiti i test funzionali e l'analisi genetica per una conferma diagnostica
e presa in carico.

- **CONSULENZE SPECIALISTICHE**

Definire, a seconda dei bisogni del paziente, la valutazione multidisciplinare:

Valutazione Fisiatrica: La valutazione della disabilità mediante scale funzionali specifiche in funzione dell'età e del quadro clinico. Il servizio di riabilitazione è spesso il primo dei Servizi ad intervenire con un PRI (Piano Riabilitativo Individualizzato) redatto dal fisiatra ed erogato nel setting ambulatoriale, finalizzato a mantenere la flessibilità articolare, prevenire contratture e rigidità preservando più a lungo possibile le abilità residue.

Valutazione Logopedica sia per gli aspetti comunicativi sia per la deglutizione

Valutazione Pneumologica presso l'Ambulatorio per i Disturbi Respiratori dei pazienti con Malattie Neuromuscolari. Prevede: Spirometria (ortoclino), Emogasanalisi arteriosa, polisonnografia notturna ambulatoriale o domiciliare, determinazione delle Massime Pressioni Inspiratoria ed Espiratoria (MIP-MEP), valutazione del Picco di flusso espiratorio (PEF), misurazione del Picco di flusso durante tosse (PcEF).

Valutazione Otorinolaringoiatrica con fibrolaringoscopia e valutazione della disfagia.

Valutazione Neuropsicologica e supporto psicologico al paziente e alla famiglia

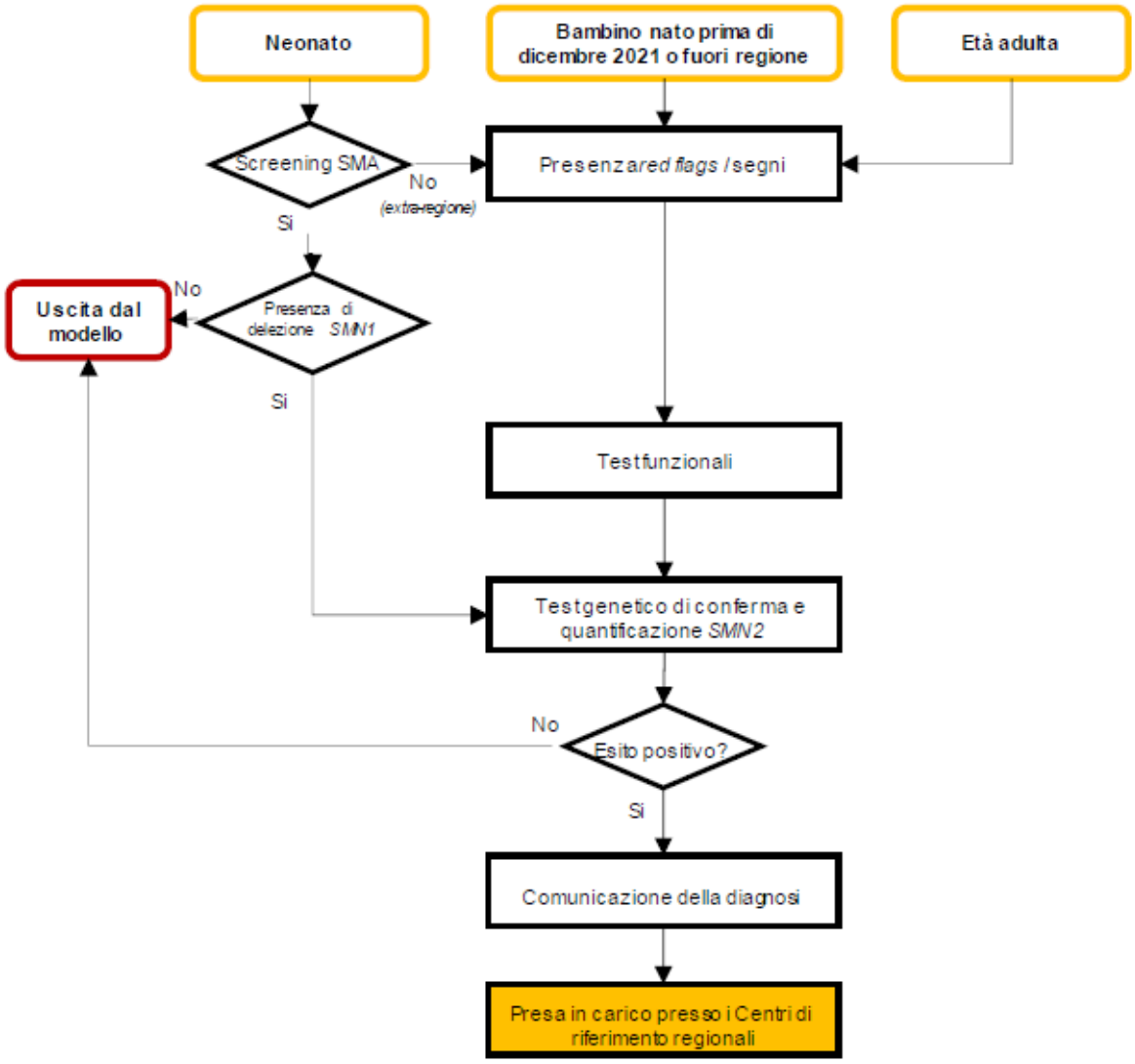
Valutazione Nutrizionale: si basa sulla valutazione di parametri clinici (anamnesi ed esame obiettivo) e biochimici a cui deve seguire la stesura di un programma nutrizionale e di monitoraggio.

Valutazione del Medico Palliativista
Eventuali altre valutazioni specialistiche ritenute indispensabili per casi specifici.
Fornire al paziente e/o ai familiari le informazioni per contattare le associazioni pazienti presenti sul territorio.

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione

Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi", personalizzati in base alle caratteristiche del paziente e della patologia sono necessari per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.
Il paziente dovrà essere informato dell'esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per l'esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, con il codice di malattia rara potrà ottenere l'esenzione dal pagamento del ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

FLOW CHART DIAGNOSTICA



TRATTAMENTI

Fino a qualche anno fa, il trattamento della SMA era prevalentemente neuro riabilitativo, basato su approcci multidisciplinari, con poche terapie farmacologiche esclusivamente coadiuvanti.
Oggi, invece, sono disponibili, anche in Italia, diversi trattamenti farmacologici specifici per questa malattia, sia per i pazienti con diagnosi effettuata recentemente, che per i pazienti già in cura da diverso tempo (in era pre-terapie geniche).
Alla data del 12 ottobre 2022 la piattaforma AIFA riporta 57 pazienti in trattamento attivo in Regione Puglia.

Trattamenti farmacologici

Attualmente in Italia sono approvata tre molecole, soggette a monitoraggio AIFA, con indicazioni, posologia e via di somministrazione differenti. La scelta del trattamento deve tenere conto delle limitazioni previste per la prescrivibilità e del numero di copie di SMN2.
I farmaci possono essere somministrati solo da specialisti di Centri regionali autorizzati.

1. oligonucleotide anti-senso

Denominazione del Medicinale: Nusinersen –(Spinraza©) soluzione iniettabile - uso intratecale,
flaconcino da 5 mL* 12 mg.
Dosaggio da utilizzare: 4 dosi di carico ai giorni 0, 14, 28 e 63. Successivamente, una dose di mantenimento deve essere somministrata una volta ogni 4 mesi.
Indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) in paziente con diagnosi geneticamente accertata (mutazioni bialleliche nel gene SMN1), fino a quattro copie del gene SMN2.
La regione Puglia autorizza il trattamento di pazienti affetti da SMA tipo I, II e III (sono escluse le tipologie di SMA 0 e 4). Il trattamento con Nusinersen (Spinraza©) deve essere iniziato non appena possibile dopo la diagnosi. Il trattamento con Nusinersen deve essere iniziato esclusivamente da un medico esperto nella gestione dell'atrofia muscolare spinale (SMA) operante in uno dei Presidi della Rete Regionale per le Malattie Rare individuati per il gruppo delle "atrofie muscolari spinali" (codice di esenzione: RFG050). La decisione di procedere con il trattamento deve basarsi su una esperta valutazione personalizzata sul singolo soggetto dei benefici attesi dal trattamento con Nusinersen rispetto al suo potenziale rischio. Il farmaco è sottoposto a monitoraggio AIFA.
Classificazione ai fini della fornitura (Determina AIFA 1611 del 25/09/2017): medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).
Il paziente SMA di nuovo arruolamento viene sottoposto a registrazione AIFA (condizione necessaria per poter acquistare il farmaco) da parte del centro di riferimento riconosciuto, che è identificato nella U.O.C. di Neurologia Pediatrica dell'AOUC Policlinico -Ospedale Giovanni-XXIII di Bari.

2. Terapia genica

Denominazione del Medicinale: Onasemnogene abeparvovec – (ZOLGENSMA©)
Zolgensma 2 × 10 13 genomi vettoriali/mL soluzione per infusione
Descrizione generale
È un vettore virale adeno-associato di sierotipo 9 (AAV9) ricombinante, incompetente per la replicazione, contenente il cDNA per il gene umano SMN1 posto sotto il controllo di un promotore ibrido tra l'enhancer del citomegalovirus e il promotore della β-actina di pollo. Prodotto in cellule di rene embrionale umano mediante tecnologia del DNA ricombinante.
Indicazioni terapeutiche

- Pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA) 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e diagnosi clinica di SMA tipo 1;
- Pazienti con SMA 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2.

L'FDA ha approvato il trattamento nei pazienti con età di 2 anni (entro i 21 kg).
AIFA ha approvato la rimborsabilità della terapia genica Zolgensma a carico del Servizio Sanitario Nazionale per tutti i bambini affetti da atrofia muscolare spinale di tipo 1 (SMA 1) – la forma più grave della malattia. L'approvazione sostituisce e supera il programma di accesso anticipato regolato dalla Legge n. 648/96, estendendo il trattamento ai pazienti con SMA1 diagnosticati clinicamente e fino a 13,5 Kg e pazienti pre-sintomatici (fino a 3 copie del gene SMN2).
Sono esclusi dal trattamento pazienti in presenza di:

- Tracheostomia
- Supporto ventilatorio permanente (≥16 ore al giorno per ≥14 giorni consecutivi in assenza di malattia acuta o in fase perioperatoria)
- Pazienti con segni di aspirazione/incapacità di tollerare liquidi non addensati con conseguente perdita totale (100%) della capacità di deglutizione (eventualmente valutata con esame videofluoroscopico)

La somministrazione del farmaco è consentita ai soli centri sanitari autorizzati dalle singole regioni. La Regione Puglia ha indicato come centro prescrittore, U.O.C. di Neurologia Pediatrica dell'AOUC Policlinico -Ospedale Giovanni-XXIII di Bari.
Il trattamento deve essere avviato e somministrato in centri clinici e supervisionato da un medico esperto nella gestione di pazienti con SMA. Prima di somministrare onasemnogene abeparvovec occorre effettuare esami di laboratorio al basale che comprendono:

- Test degli anticorpi AAV9 mediante un test appropriatamente validato
- Funzionalità epatica: alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST)
- Bilirubina totale e frazionata
- Conta piastrinica
- Troponina I

Nel definire la tempistica del trattamento con onasemnogene abeparvovec si devono valutare la necessità di un attento monitoraggio della funzionalità epatica, della conta

piastrinica e della troponina I dopo la somministrazione e la necessità di un trattamento corticosteroide. Nel caso di infezioni attive acute o croniche non controllate, il trattamento deve essere rinviato fino alla risoluzione o al controllo dell'infezione.
Posologia e modalità di somministrazione:
Solo per infusione endovenosa di una singola dose.
I pazienti riceveranno una dose di 1,1 x 10 14 vg/kg nominale di onasemnogene abeparvovec. Il volume totale è determinato in base al peso corporeo del paziente.

3. Piccola molecola

Denominazione del medicinale: Risdiplam (Evrysdi©)
È un modificatore dello splicing di SMN2; indicato per il trattamento della SMA 5q in pazienti con una diagnosi clinica di SMA di tipo 1, 2 o 3 o aventi da una a quattro copie di SMN2. Per via della breve emivita plasmatica necessita di somministrazione giornaliera; viene assunto per via orale in quanto passa attraverso la barriera emato-encefalica.
Il farmaco è stato approvato dalla FDA ad agosto 2020, dall'EMA nel maggio 2021 e autorizzato da AIFA a febbraio 2022. Il farmaco viene dispensato dalla farmacia territoriale dell'ASL di appartenenza.

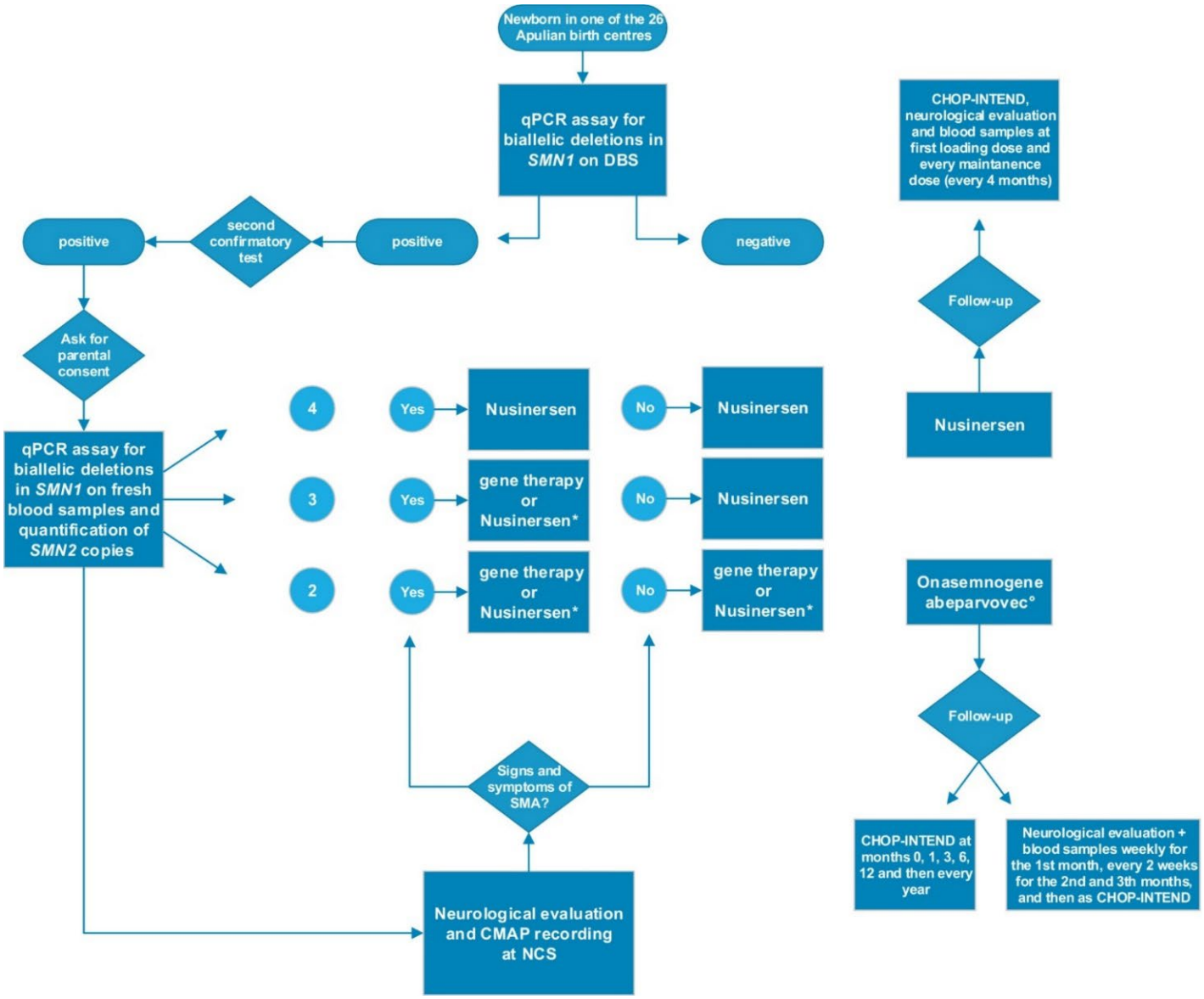
Regolare trattamento fisioterapico e/psicomotricità è raccomandato indipendente dal trattamento farmacologico modificante per migliorare l'outcome.

- **PRESIDI NECESSARI**

I presidi necessari variano da paziente a paziente data l'estesa eterogeneità fenotipica della malattia stessa nonché della presenza di paziente sintomatici con diagnosi clinica di malattia e con e pazienti presintomatici:

- Ausili e dispositivi ortesici (collare, appoggio monolaterale, deambulatore, ausili per steppage, carrozzina, altro)
- Ausili respiratori (Saturimetro macchina della tosse, ventilatore, aspiratore, altro)
- Ausili comunicazione (tavole alfa/numeriche, tablet con sintetizzatore vocale, comunicatori a controllo oculare e sintetizzatore oculare)
- Ausili nutrizione (Addensante per liquidi, Bevande addensante o alimenti iperenergetici ad uso medico speciale, alimenti per nutrizione enterale o parenterale)
- Gestione scialorrea (ad es. amitriptilina, tossina botulinica a livello di gh salivari)
- Gestione depressione tono dell'umore (SSRI, NSRI, multimodali)
- Gestione dolore neuropatico (pregabalin, gabapentin, duloxetina)

FLOW CHART RIASSUNTIVA



FOLLOW UP

ETA' PEDIATRICA

Cadenza variabile in relazione al tipo di trattamento farmacologico e non.
Pazienti sottoposti a terapia con Nusinersen: valutazione clinica neurologica con scala di valutazione fisiatrica, esami ematochimici in occasione delle infusioni (1 ogni 4 mesi)
Pazienti sottoposti a terapia genica: esami ematochimici di controllo settimanali per i primi due mesi dopo l'infusione, bisettimanali nel terzo mese, quindi a 6 mesi e poi una volta all'anno. I pazienti vengono inoltre sottoposti a scala di valutazione fisiatrica a 0-1-3-6-12 mesi e poi annualmente.
Pazienti sottoposti a terapia con Risdiplam: valutazione clinica neurologica con scala di valutazione fisiatrica esami ematochimici a cadenza semestrale
Consulenze specialistiche in relazione al quadro clinico e alle esigenze del singolo paziente.

ETA' ADULTA

- Aggiornamento dati clinici e strumentali su cartella clinica informatizzata
- Esame neurologico e valutazione della disabilità mediante scale funzionali
- Esami ematochimici di routine
- Esame Elettromiografico di controllo- se ritenuto necessario
- Densitometria Ossea

RX arcate dentarie

Tutti 1 pazienti con SMA devono essere rivalutati dal Team multidisciplinare secondo un programma individualizzato, almeno ogni 3-6 mesi in età pediatrica e 6-12 mesi in età adulta prevedendo controlli più frequenti nei pazienti clinicamente instabili.

Rivalutazione Fisiatrica: la tipologia qualitativa e quantitativa del trattamento riabilitativo dovrà essere perequativa per la fase della malattia, anche in virtù di quanto stabilito dalla normativa regionale (D.G.R 630 e 750/2015). L'aggiornamento del PAI riporterà le variazioni del PRI (Progetto Riabilitativo Individuale) sia per tipologia di prestazione che per frequenza (3/5 giorni settimanali) e l'eventuale modifica del setting con erogazione di prestazioni fisioterapiche domiciliari. È prevista la prescrizione adeguata di ausili e attrezzature, che soddisfino prontamente le necessità della persona, garantendone la mobilità in sicurezza (deambulatore, seggiolone polifunzionale, sedia a rotelle e quanto di utile esista per garantire al malato tutta la autonomia ancora possibile, letto elettrico con bilancia e materasso).
Rivalutazione Ortopedica: periodica valutazione della scoliosi.
Rivalutazione Pneumologica con Spirometria, Emogasanalisi arteriosa, Polisonnografia notturna ambulatoriale o domiciliare, determinazione delle massime pressioni inspiratorie ed espiratorie (MIPe MEP), PEF e PCEF. Lo Specialista Pneumologo prescriverà i dispositivi elettromedicali specifici necessari (saturimetro, aspiratore chirurgico, pallone AMBU con

valvola espiratoria chiusa, dispositivo meccanico di assistenza alla tosse, ventilatore polmonare) compilando apposito modulo ASL. Il DSS procurerà i presidi richiesti e la Ditta fornitrice aggiudicataria li consegnerà al paziente curando il rilascio del verbale di collaudo.
L'educazione e l'addestramento del caregiver devono interessare tutti gli aspetti relativi all'utilizzo e al funzionamento del ventilatore meccanico e degli altri device utilizzati (aspiratori, macchina per la tosse, circuiti, filtri, maschere).
Fondamentale anche la rivalutazione del piano di riabilitazione respiratoria con tecniche di disostruzione bronchiale tosse assistita, cough machine o cough assist e di air stacking (soprattutto per tosse inefficace da alterazione della fase inspiratoria).
Rivalutazione Logopedica sia per gli aspetti comunicativi, sia per la deglutizione. Si comprende nel trattamento riabilitativo anche quello foniatrico e logopedico per la riabilitazione nella comunicazione aumentativa. Il logopedista esperto di deglutizione si occuperà dell'educazione del paziente e dei familiari circa le tecniche di deglutizione (deglutizione sopraglottica) e posture da assumere durante il pasto.
Rivalutazione Otorinolaringoiatrica con eventuale fibrolaringoscopia e "prova della disfagia".
RIvalutazione Neuropsicologica e valutazione psicologica di supporto al paziente e alla famiglia garantendo il follow-up in tutte le aree psico-cognitive specifiche del caso
Rivalutazione Nutrizionale con monitoraggio del peso e con aggiornamento del Piano nutrizionale personalizzato. Va assolutamente evitato che si instauri uno stato di malnutrizione che determinerebbe una compromissione delle condizioni generali, incremento del rischio di sovrainfezioni, di complicanze renali conseguenti alla disidratazione e comparsa di lesioni da pressione legate anche alle posture obbligate (piaghe da decubito).
In casi di progressiva difficoltà di deglutizione dovranno essere prescritti addensanti.
rivalutazione del medico Palliativista per un corretto timing di affidamento alla equipe di cure palliative domiciliari o eventuale ricovero (anche di sollievo) in Hospice.
Attivare le dimissioni protette o programmate qualora il paziente sia ricoverato (DRG 333/2020)

GESTIONE DELLE URGENZE/EMERGENZE

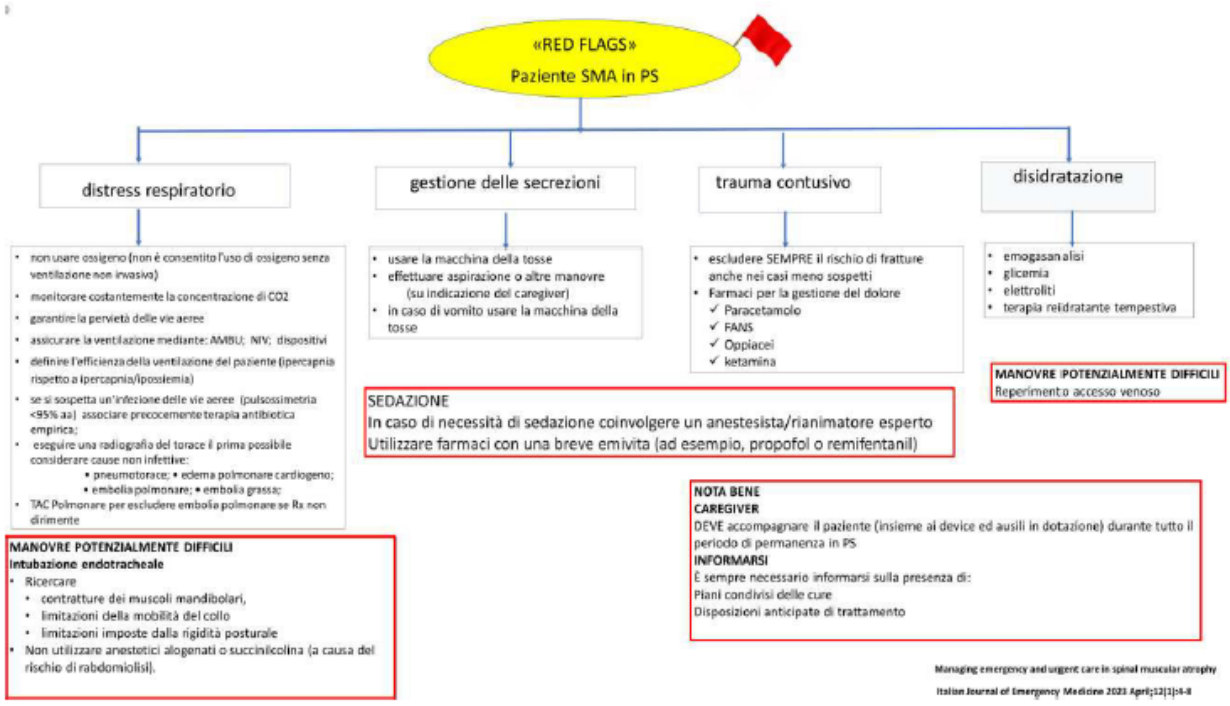
Il **paziente pediatrico** con SMA può presentare riacutizzazioni respiratorie per molteplici cause (infezioni intercorrenti, bronco-inalazione, variazione fabbisogno ventilatorio etc.).
Durante la riacutizzazione il paziente andrà ricoverato preferenzialmente in ambito pneumologico pediatrico o dell'adulto o intensivistico in rapporto al quadro clinico del momento.
In Pronto Soccorso la gestione del paziente deve prevedere:

- ottimizzazione dell'uso del supporto respiratorio bilivello positivo per la pressione delle vie aeree (cioè NIV, non CPAP)

- frequenza respiratoria di backup (fornita tramite misure non invasive, tracheostomia, tubo endotracheale)
- maggior clearance della secrezione prima dell'integrazione empirica di ossigeno (la clearance aumentata della secrezione dovrebbe essere la priorità durante le malattie respiratorie acute)
- la supplementazione di ossigeno non dovrebbe essere fornita empiricamente in assenza di NIV bilivello o senza monitorare lo scambio di gas CO2
- i supporti respiratori non invasivi dovrebbero essere istituiti precocemente
- i medici di pronto soccorso dovrebbero contattare i consulenti del team multidisciplinare per coinvolgerli nelle decisioni da intraprendere
- la soglia dell'intubazione endotracheale deve essere stabilita all'inizio del ricovero (lo stato delle vie aeree difficili deve essere considerato sulla base di contratture mandibolari, mobilità limitata del collo, restrizioni di posizionamento e altri fattori
- un'adeguata idratazione e l'equilibrio elettrolitico sono indispensabili

Nel decorso clinico del **paziente adulto** affetto da SMA possono verificarsi situazioni di criticità che inevitabilmente richiedono interventi immediati in urgenza o in emergenza, con conseguente trasporto del paziente presso l'unità di Pronto Soccorso più vicina.
Il Distretto Sociosanitario avvia un'attività Programmatoria Proattiva, soprattutto nel caso in cui la persona affetta da SMA sia assistita a domicilio con cure ad elevata intensità (ADI III livello, Cure Palliative) o qualora sia ventilata meccanicamente in modalità invasiva o non invasiva. Contestualmente all'avvio dell'ADI o dopo UVM, il medico referente Malattie Rare del DSS comunica alla Centrale Operativa 118 e al Servizio di Continuità Assistenziale distrettuale:
- la presenza a domicilio della persona affetta da SMA (indirizzo e numero telefonico) e le condizioni di criticità specifiche;
- le Disposizioni Anticipate di Trattamento (DAT) qualora redatte in precedenza o la Pianificazione Condivisa delle Cure (PCC) con particolare riferimento all'eventuale consenso ai trattamenti di supporto vitale
Ai fini della comunicazione alla Centrale Operativa 118 il MMG, responsabile clinico delle cure domiciliari con il Responsabile distrettuale ADI predispongono ed aggiornano periodicamente una breve sintesi anamnestica con l'elenco delle criticità specifiche e le disposizioni aggiornate relative al supporto vitale della persona affetta da SMA; copia di tale documento è comunque sempre disponibile al domicilio del paziente.
Le condizioni di criticità possono essere strettamente dipendenti dalla malattia, e in tal caso l'insufficienza respiratoria acuta ne rappresenta la principale causa, o dipendere da altre intercorrenti acute comorbidità.
La risposta territoriale all'emergenza-urgenza è affidata al 118- "Sistema di emergenza territoriale", costituito da una Centrale Operativa (Co-118) e da un Servizio di Emergenza Territoriale (SET-118), attivo in tutte le Regioni e Province autonome, ovvero, laddove attivato, al Numero Unico d'emergenza Europeo: (NUE) 112.

La Centrale operativa del 118 (attiva 24 ore su 24) effettua la valutazione del grado di complessità degli interventi, tramite il "Sistema Dispatch" e procede ad attivare e coordinare la gestione della fase territoriale del soccorso, ovvero di tutti gli interventi (dalla chiamata fino all'arrivo dei soccorritori sul luogo dell'evento), ricorrendo, con procedure e protocolli condivisi, a mezzi di soccorso adeguati per tipologia di intervento, da quelli di base, all'elisoccorso.
Il 118 ha piena facoltà organizzativa per la corretta allocazione del paziente presso le strutture sanitarie, al fine di assicurare le cure necessarie del caso.
Nel caso in cui la persona affetta da SMA assistita a domicilio o presso una struttura residenziale protetta, presenti una situazione di emergenza-urgenza e di potenziale pericolo per la vita, va immediatamente allertata la Centrale Operativa 118. Nell'attesa di ricevere soccorso e dell'eventuale trasferimento al PS dell'ospedale più vicino, il caregiver si adopererà per affrontare l'emergenza respiratoria secondo quanto appreso da periodici programmi formativi predisposti dalle Aziende Sanitarie, attraverso i Distretti Socio Sanitari. In particolare, la formazione del caregiver deve prevedere l'acquisizione di competenze sia sulla "gestione di base delle vie aeree e della ventilazione" che sulla "gestione dei Presidi con più alto indice di priorità di rischio (pallone AMBU, ventilatori meccanici, cannule tracheostomiche, circuiti di ventilazione).
Per i dettagli si rimanda quanto riportato nell'addendum al PDTA regionale.



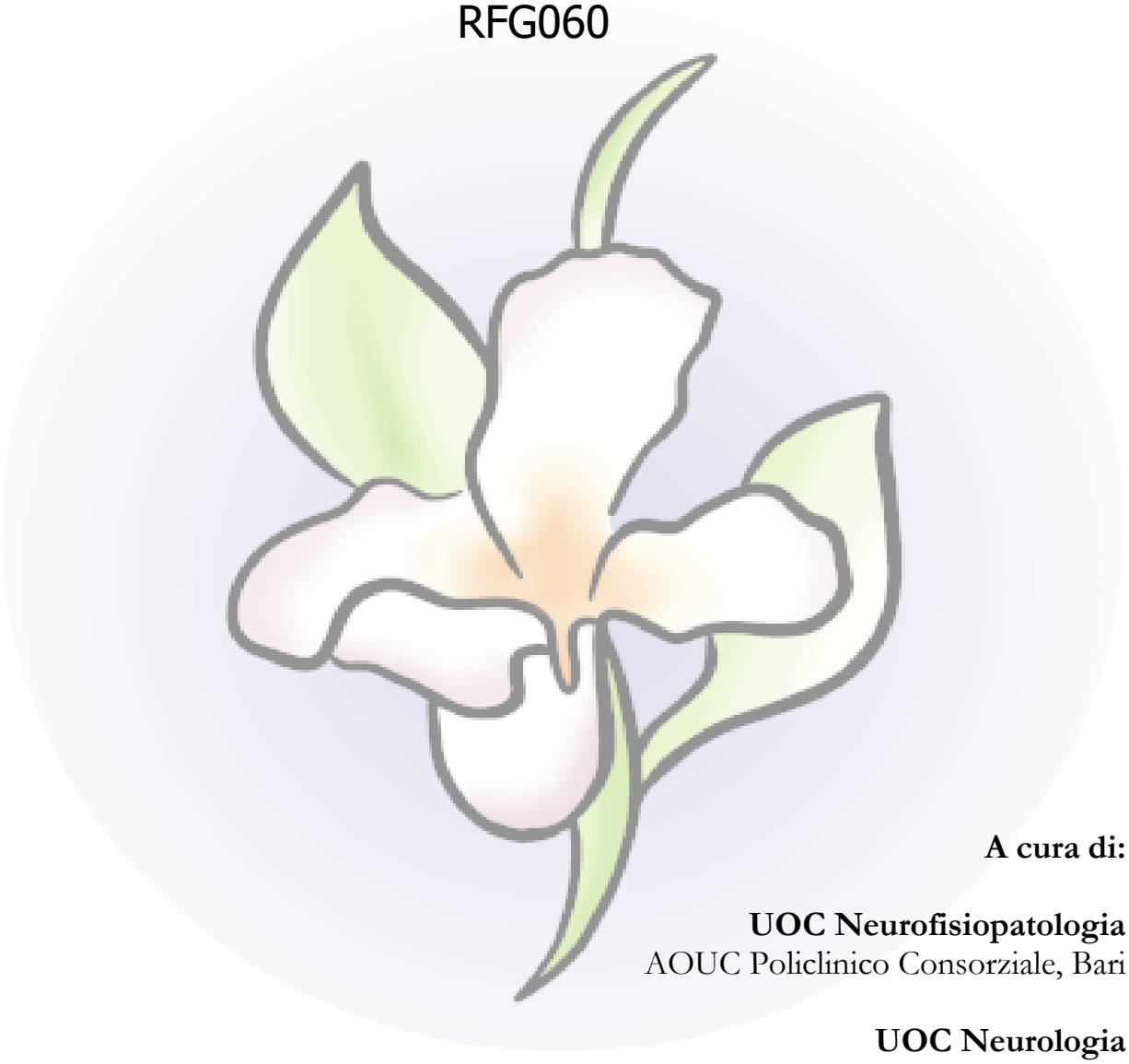
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

NEUROPATIE EREDITARIE

RFG060



A cura di:

UOC Neurofisiopatologia
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

UOC Neurologia
Fondazione I.R.C.C.S Casa Sollievo della Sofferenza,
San Giovanni Rotondo(FG)

BREVI CENNI SULLE NEUROPATIE EREDITARIE

Le Neuropatie Ereditarie rappresentano un raggruppamento molto cospicuo ed eterogeneo di patologie, geneticamente determinate, che interessano il sistema nervoso periferico Solo in rari casi possono essere coinvolti, anche marginalmente, i nervi cranici ed il sistema nervoso centrale.
Dal punto di vista eponimico, rientrano per lo più nella grande famiglia della Malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) e la prevalenza stimata è di circa 1 caso ogni 2500 persone.
Possono avere trasmissione autosomica dominante, autosomica recessiva o legata al cromosoma X e si caratterizzano per una grande variabilità fenotipica anche nell'ambito dei membri di una stessa famiglia, genotipicamente identici. Ad oggi sono note più di 120 tipologie di alterazioni genetiche in grado di indurre CMT. Tra le più comuni alterazioni genetiche si ricordano la CMT1A (da duplicazione di una specifica regione del gene codificante per la proteina PMP22 o da mutazioni puntiformi a suo carico), la CMT1B (da alterazioni a carico del gene che codifica per la proteina mielinica zero, MP0), la CMT2A2A (alterazioni relative al gene della proteina mitofusina 2, MFN2), la CMTX1 (da alterazioni riguardanti il gene GjB1 codificante per la proteina Connessina 32).
Le manifestazioni cliniche possono comparire già durante l'età infantile (di rado già alla nascita) o, più comunemente, nelle decadi di vita successive, e nella maggior parte dei casi si caratterizzano per un andamento cronico e lentamente progressivo.
Le neuropatie ereditarie determinano di solito deficit di forza, associato ad ipotrofia muscolare e disturbi della sensibilità negativi (caratterizzati dalla riduzione della sensibilità profonda e/o superficiale, con ripercussioni sull'equilibrio e la capacità di percepire le caratteristiche delle superfici) e/o positivi (contraddistinti dalla comparsa di formicolii, bruciori, dolori) a prevalente distribuzione appendicolare distale ("a calza" ed "a guanto").
Possono accompagnarsi al coinvolgimento dell'apparato scheletrico (artrogriposi fetale, molto più spesso scoliosi), dell'apparato visivo (atrofia ottica e, molto di rado, glaucoma o cataratta), di quello uditivo (ipoacusia) e fonatorio (raucedine), del sistema nervoso centrale (primo neurone di moto, ritardo mentale, sostanza bianca encefalica).
Il sospetto diagnostico di queste condizioni nasce in genere da un'anamnesi familiare positiva o da una condizione neuropatica non giustificata da alcuna altra causa identificabile.
La classificazione della neuropatia ereditaria si basa su criteri elettrofisiologici (demielinizzante, assonale), neuropatologici e genetici.
Attualmente non esistono trattamenti "risolutivi" per queste patologie, e sono pertanto necessari trattamenti sintomatici e una presa precoce presa in carico riabilitativa.

CENTRI REGIONALI

Centro capofila età pediatrica
UO Malattie Metaboliche e Genetiche- A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Centri capofila età adulta
-UOC Neurofisiopatologia A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Dr.ssa F. Lapenna, con la collaborazione del Dr. G. Milella afferente all'U.O. Neurologia "Puca" dello stesso nosocomio; contatti: 0805594128 ore 8.00-830 dal lunedì al venerdì; 0805596739 ore 8.00-9.30 dal lunedì al venerdì)
-UOC Neurologia-IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo (FG)
-U.O. Neurologia Ente Ecclesiastico "G. Panico" di Tricase (LE)

Presidi ospedalieri e Unità operative funzionalmente collegate al centro capofila età pediatrica
UO Neuropsichiatria Infantile A.O.U. Policlinico di Bari;
Unità per le disabilità gravi IRCCS "E. Medea" di Brindisi

Presidi ospedalieri e Unità operative funzionalmente collegate agli HUB età adulta
Collegati all'U.O Neurofisipatologia A.O.U. Policlinico di Bari:
U.O. Otorinolaringoiatria Universitaria A.O.U. Policlinico di Bari; U.O.S.V.D.; Neurologia P.O. "S. Paolo" di Bari; U.O. Neurologia Ospedale "A. Perrino" di Brindisi (Dr. S. La Spada, Dr.ssa M. Ferrara); U.O. Neurologia Ospedale "V. Fazzi" di Lecce (Dr.ssa M. Caggiula, Dr.ssa F. My);
Collegati all'U.O. Neurologia IRCCS S. Giovanni Rotondo (FG):
U.O. Neurologia P.O. "L. Bonomo" di Andria (BT)

DIAGNOSI

Il sospetto diagnostico nasce dalla presenza di segni clinici di neuropatia, presenza di deformità scheletriche, decorso lentamente progressivo o familiarità per neuropatie ereditarie.
La diagnosi si basa sull'accurata acquisizione dei dati anamnestici e clinici da parte del medico delle cure primarie (MMG, PLS) e, successivamente, di uno specialista neurologo territoriale, che può affidare la persona con sospetta neuropatia ereditaria al Centro MR identificato dalla normativa regionale vigente, prossimo alla residenza del cittadino, in cui è possibile effettuare un approfondito studio elettroneurografico/elettromiografico degli arti superiori e inferiori.
Il quadro elettrofisiologico, purtroppo, non risulta quasi mai suggestivo, salvo che, quasi sempre, nella forma CMT1A.
Dal punto di vista elettrofisiologico, le neuropatie ereditarie vengono distinte, generalmente, in forme demielinizzanti (velocità di conduzione motoria, in sigla VCM, inferiore ai 38 metri/secondo), assonali (VCM superiore ai 38 metri/secondo e riduzione prevalente delle ampiezze dei potenziali d'azione sensitivi e motori), intermedie (VCM comprese fra 25 e 45 metri al secondo, in assenza di una marcata riduzione in ampiezza delle risposte sensitive e motorie).
L'esame del liquor cerebro-spinale prelevato mediante rachicentesi diagnostica va riservato solo a casi particolari, qualora una progressione atipica, rapida, faccia nascere il sospetto di una polineuropatia infiammatoria (isolata o sovrapposta ad una forma di CMT pre-esistente).
Eccezionalmente può essere necessaria la biopsia del nervo, per casi che pongono particolari problematiche di diagnostica differenziale, rispetto, per esempio, all'ipotesi di una neuropatia vasculitica.

Le indagini genetiche non sono essenziali per la diagnosi in presenza di criteri clinici ed elettrofisiologici ma la presenza di mutazione patogena, quando i criteri clinico-elettrofisiologici non siano soddisfatti, consente la certificazione ai fini dell'esenzione.
I test genetici possono essere mirati alla ricerca della stessa mutazione già accertata nei familiari oppure, nei casi sospetti con gene responsabile non ancora identificato in altri membri della famiglia, individuati mediante l'uso di "pannelli" che comprendano un ampio ventaglio di forme, attraverso le moderne tecniche di Next Generation Sequencing.
Per la neuropatia da transtiretina mutata è possibile eseguire il test genetico su DNA salivare.
La consulenza genetica confermerà l'indicazione all'indagine genetica e valuterà la tipologia di test genetico più appropriato, da eseguire previo consenso informato.

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione

Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi", personalizzati in base alle caratteristiche del paziente e della patologia sono necessari per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.
Il paziente dovrà essere informato dell'esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per l'esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, con il codice di malattia rara potrà ottenere l'esenzione dal pagamento del ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

TRATTAMENTI

I **trattamenti farmacologici** sono sintomatici e comprendono:
-farmaci per il dolore osteartromuscolare al bisogno (FANS, paracetamolo)
-trattamenti sintomatici per il dolore neuropatico:pregabalin, gabapentin, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, carbamazepina ed oxcarbazepina, topiramato.
Non è presente letteratura scientifica a supporto dell'impiego di neurotrofici nelle neuropatie geneticamente determinate e pertanto il loro utilizzo deriva da un'ampia consuetudine d'uso, su base strettamente empirica.
I neurotrofici più utilizzati sono quelli a base di l-acetilcarnitina, acido alfa-lipoico, vitamine del gruppo B, palmitoiletanolamide – PEA –, (in genere tra loro variamente associati) utilizzati nei casi in cui tale il dolore neuropatico risulti presente e più o meno invalidante.

-Specificamente per la hTTR: tafamidis e diflunisal (per la stabilizzazione morfologica della transtiretina mutata), patisiran ed inotersen (per l'inibizione della sintesi della stessa, attraverso la degradazione dell'RNA messaggero corrispondente).

Gli **interventi chirurgici** sui tessuti molli, le osteotomie, o le artrodesi con la consulenza dello specialista ortopedico sono indicati quando siano presenti deformità scheletriche. L'intervento dello specialista chirurgo plastico è necessario quando si sviluppano ulcere croniche delle dita dei piedi, su base neuropatica.
È fondamentale la **presa in carico fisiatrica**, sia per la prescrizione di ausili ed ortesi (plantari, calzature dedicate, tutori vari, deambulatori…), quando necessari, e soprattutto

per la pianificazione di un corretto trattamento riabilitativo, necessario al fine di contenere le conseguenze della cronica progressione di disabilità che si può verificare.

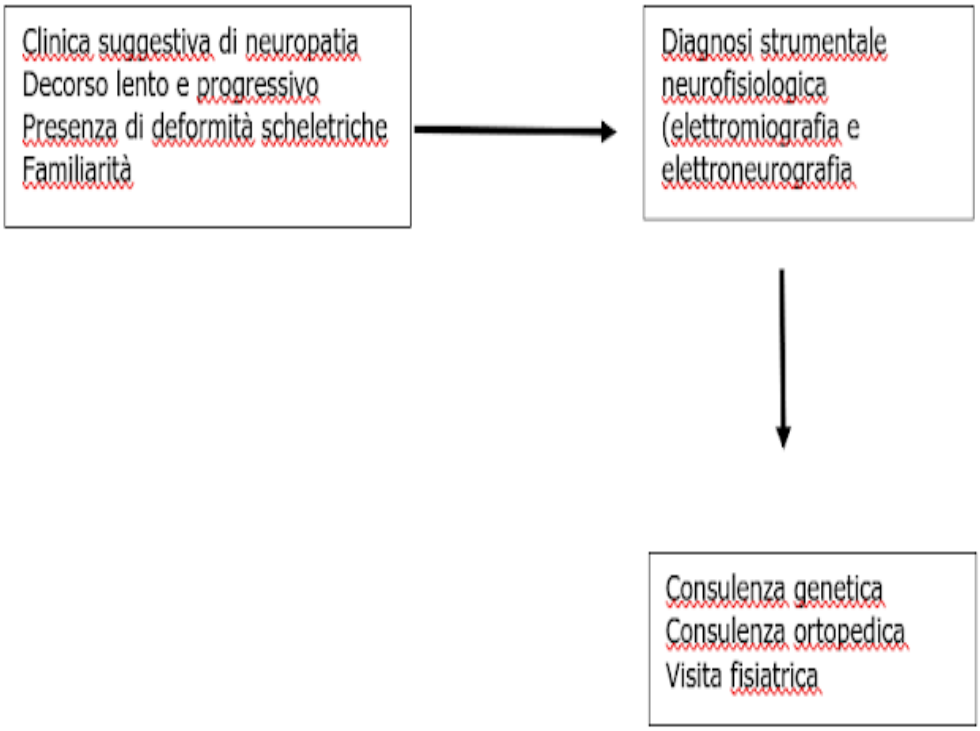
FOLLOW UP

Vanno previsti controlli neurologici periodici, preferibilmente presso il centro MR autorizzato più vicino alla residenza della persona colpita da neuropatia ereditaria con cadenza è variabile e personalizzata in base alle condizioni cliniche del paziente.
Il controllo annuale è ammesso solo nei soggetti molto ben compensati e che assumano trattamenti che non necessitano aggiustamenti frequenti.
Non è necessario ripetere l'esame elettroneurografico/elettromiografico tranne in caso di andamento atipico della neuropatia, soprattutto rapidamente peggiorativo
Il follow up fisiatrico deve essere personalizzato con cadenze ravvicinate e deve avere cadenza almeno annuale
Il follow up ortopedico, per i casi selezionati e il follow up di chirurgia plastica, per i casi selezionati devono avere una cadenza personalizzata sui bisogni.

GESTIONE DELLE URGENZE/EMERGENZE:

Queste patologie generalmente non si caratterizzano per quadri clinici configurabili come urgenze/emergenze.

FLOW CHART RIASSUNTIVA



RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

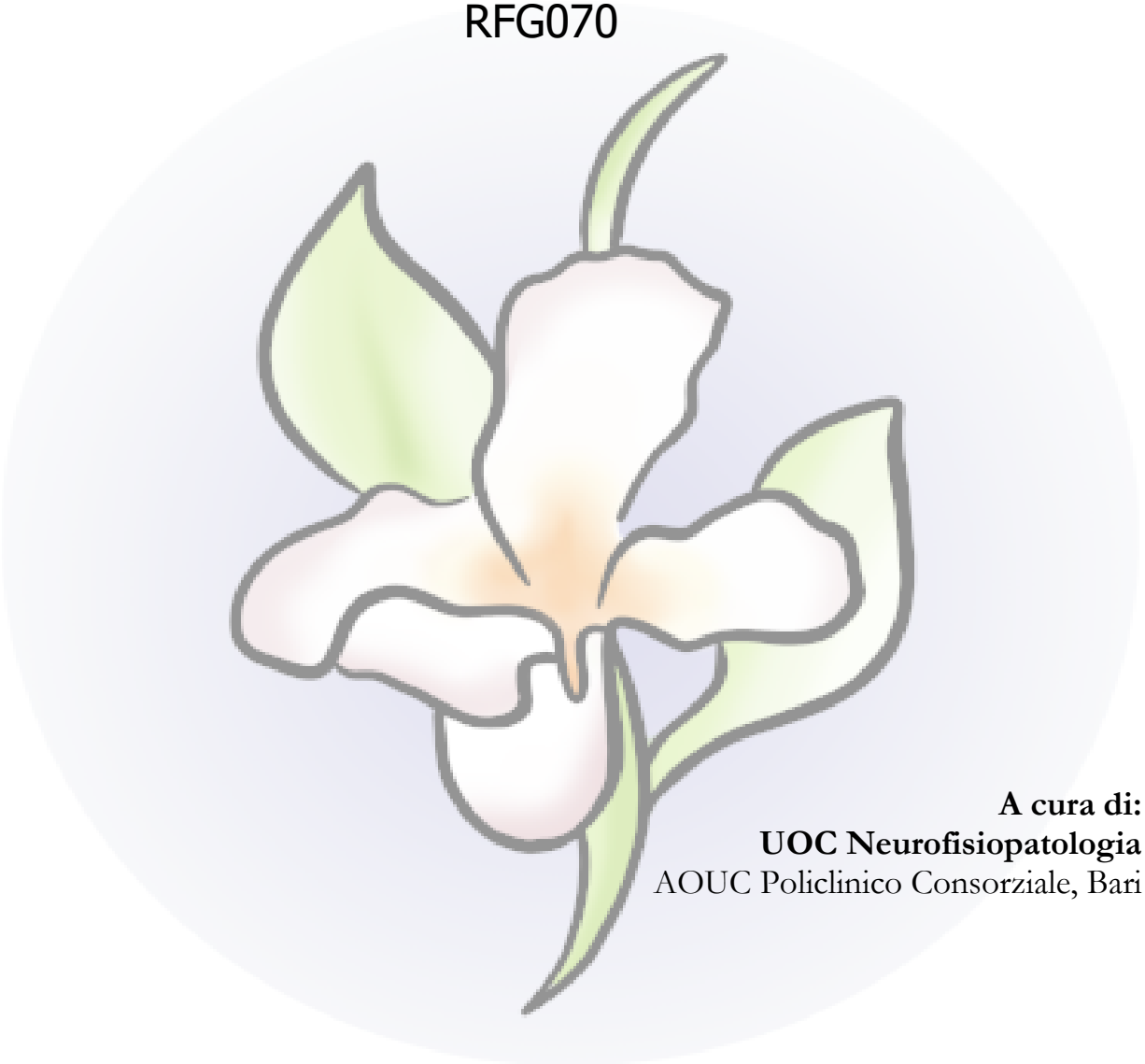
1. https://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html 2.

2. Sivera Mascarò R et al.,Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Neurologia (Engl Ed). 2024 Feb 29:S2173-5808(24)00047-6. doi: 10.1016/j.nrleng.2024.02.008;

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

MIOPATIE CONGENITE EREDITARIE

RFG070



A cura di:
UOC Neurofisiopatologia
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La dicitura Miopatie Congenite Ereditarie (MC) fa riferimento ad un gruppo molto vasto ed eterogeneo di patologie ereditarie causate da mutazioni in diversi geni che determinano perdita di funzione, riduzione o assenza di proteine necessarie per la stabilità strutturale ed il corretto funzionamento delle fibre muscolari, con conseguente progressivo impoverimento del tessuto muscolare e deficit di forza di entità e con distribuzione ed epoca di comparsa variabili.
Spesso forme clinicamente ed istologicamente simili tradizionalmente distinte in miopatie con *rods*, anche dette *nemaliniche*, *miopatie con cores* (miopatia cental core e multiminicore), *miopatie con nuclei centralizzati* (miopatia centronucleare e miotubulare) e *miopatie con disproporzione del tipo di fibre* possono dipendere da mutazioni a carico di geni differenti ("eterogeneità genetica"), così come mutazioni a livello dello stesso gene possono determinare differenti tipi di miopatia.

La modalità di trasmissione può essere autosomica dominante, autosomica recessiva o legata al cromosoma X.
Nelle MC nemaliniche i geni più spesso coinvolti codificano per proteine quali nebulina, actina, tropomiosina, cofillina.
Nelle forme con *cores* sono comprese quelle da alterazioni a carico del gene che codifica per il recettore per la rianodina, corrispondente al canale per il rilascio del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico, nonché quelle indotte da mutazioni del gene per la selenoproteina N1 per la catena pesante della beta-miosina.
Nelle MC con nuclei centralizzati sono più frequentemente interessati il gene della dinamina 2, dell'amfifisina 2 e della miotubularina.
Nelle forme con disproporzione del tipo di fibre possono essere coinvolti, con tipi di alterazioni molecolari differenti geni codificanti alcune delle proteine già citate (tropomiosina, selenoproteina N1, actina, miosina, recettore per la rianodina).

Sul versante clinico si spazia da forme gravi neonatali con artrogriposi congenita a forme lievi con ipostenia e ipotonia muscolare non progressiva ad esordio nell'infanzia. Nei casi ad esordio precoce la sintomatologia è in genere più marcata con ipotonia già alla nascita (*floppy baby*), difficoltà di suzione e insufficienza respiratoria. Altre manifestazioni tipiche dell'infanzia sono la displasia dell'anca, e ipostenia dei muscoli mimici del volto (*facies miopatica*). Con l'accrescimento l'ipostenia muscolare rimane relativamente stabile ma può essere presente un ritardo dell'acquisizione delle tappe motorie. Comune è una significativa perdita della massa muscolare con scarso peso corporeo e ipotrofia muscolare. Possono comparire deformità osteo-scheletriche (contratture articolari, scoliosi, spina rigida come nel caso da mutazione del gene *SEPN1*) o essere presenti dismorfismi secondari all'ipostenia muscolare del volto come il palato ogivale o la micrograzia, oppure

quella dei muscoli della gabbia toracica come *pectus carinatum* o *excavatum*. Alterazione della motilità oculare estrinseca possono non essere presenti alla nascita, ma manifestarsi successivamente con ptosi, oftalmoparesi e strabismo.
Altre forme di MC si presentano invece con scarsi sintomi nei primi anni di vita e vengono diagnosticate solo in età adulta, quando il paziente può presentare una globale debolezza muscolare prevalentemente prossimale, ipotrofia muscolare, lieve scoliosi e riduzione dei riflessi osteotendinei. Il valore sierico dell'enzima creatinchinasi (CPK) è solitamente normale o lievemente aumentato. Raramente è presente coinvolgimento cardiaco, tranne in forme specifiche. Alterazioni strutturali del sistema nervoso centrale e dei nervi periferici sono assenti in gran parte dei casi e non sono descritti disturbi di apprendimento o cognitivi.

CENTRI REGIONALI

Centro capofila età pediatrica
UO Malattie Metaboliche e Genetiche- A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
Presidio ospedaliero e unità operative collegate al centro capofila età pediatrica
UO Neuropsichiatria- A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Centro capofila età adulta

-UOC Neurofisiopatologia A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Dr.ssa F. Lapenna, con la collaborazione del Dr. G. Milella afferente all'U.O. Neurologia "Puca" dello stesso nosocomio; contatti: 0805594128 ore 8.00-830 dal lunedì al venerdì; 0805596739 ore 8.00-9.30 dal lunedì al venerdì)

DIAGNOSI

Dopo accurata acquisizione dei dati anamnestici e clinici da parte del MMG o PLS e, successivamente, di uno specialista neurologo territoriale, è opportuno effettuare dosaggio sierico di CPK, LDH, Mioglobina, GOT e GPT (che possono risultare aumentate, più o meno significativamente, nelle MC).
In caso di sospetto clinico la persona con sospetta miopatia congenita va affidata al Centro MR identificato dalla normativa regionale vigente, in cui è possibile effettuare un approfondito studio per la conferma diagnostica prescrivendo le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi con codice R99.
La Risonanza Magnetica Muscolare può fornire un contributo interessante, nella fase di sospetto, perché riesce, talvolta, ad identificare il prevalente coinvolgimento di alcuni distretti muscolari piuttosto che di altri, restringendo in questo modo il novero delle ipotesi più probabili.

Per la conferma diagnostica è necessario un approfondito studio elettroneurografico/elettromiografico degli arti superiori e inferiori e uno studio istologico ed immunoistochimico su tessuto muscolare prelevato mediante biopsia biopsia muscolare, soprattutto in assenza di storia familiare già orientativa, anche per differenziare il quadro rispetto a forme di miopatia distrofica od acquisita.
La certezza diagnostica si basa sull'analisi genetica, con test genetico specifico o tramite pannelli di sequenziamento genomico in grado di indagare su un ampio numero di ipotesi.
Dopo la diagnosi e indispensabile una verifica delle condizioni cardiologiche e respiratorie del paziente, con il supporto degli specialisti di pertinenza.
che di altri, restringendo in questo modo il novero delle ipotesi più probabili.

TERAPIA

Non esistono al momento terapie risolutive per le miopatie congenite, anche se la ricerca in tale ambito è costantemente attiva.
In tutti i casi è possibile eventualmente provare una supplementazione a lunghi cicli con carnitina ed ubidecarenone (off-label), che fungono, rispettivamente, da integratore miotrofico ed antiossidante aspecifico; rispetto alla prima molecola non si dispone di valido supporto di letteratura, ma impiego su base "empirica" e consuetudinaria, anche per l'aspecifico effetto di beneficio sulla cenestesi.
Fondamentale risulta la presa in carico riabilitativa (fisiatrica e logopedica), cardiologica, pneumologica (con prescrizione di ventilazione non invasiva notturna se necessaria) eventualmente ortopedica (con intervento chirurgico in caso di deformità articolari che lo rendano necessario); quando necessario, va attuato precocemente un adeguato management della disfagia e delle correlate problematiche nutrizionali (fino all'eventuale posizionamento di PEG, se la disfagia risulta importante;

FOLLOW UP

- Controlli neurologici periodici preferibilmente presso quello più vicino alla residenza della/del paziente fra i centri malattie rare od i presidi ospedalieri e/o nodi afferenti alla rete autorizzati; la cadenza è variabile in base alle condizioni cliniche del paziente (in soggetti molto ben compensati e che assumano trattamenti che non necessitano aggiustamenti frequenti, anche ogni 12-18 mesi);
- Controllo periodico cardiologico con ECG, ECOCARDIOGRAMMA e, se ritenuto opportuno dallo specialista, ECG DINAMICO SECONDO HOLTER (la frequenza dei controlli varia a seconda delle specifiche forme, ma in genere è compresa tra 1 volta/anno ed 1 volta ogni 3-5 anni);

- Controllo almeno annuale pneumologico, con SPIROMETRIA, EMOGASANALISI e, se ritenuto opportuno dallo specialista, SATURIMETRIA E/O POLISONNOGRAFIA NOTTURNA almeno domiciliare;
- Controllo fisiatrico almeno annuale.

GESTIONE DELLE URGENZE/EMERGENZE:

Raramente queste patologie si caratterizzano per quadri clinici configurabili come urgenze/emergenze neurologiche.

Sporadicamente possono associarsi a problematiche cardiologiche o pneumologiche, che necessitano di una presa in carico ospedaliera e non ambulatoriale, talora anche in regime di urgenza.

La valutazione clinica ed elettrofisiologica, il follow up neurologico periodico ed il rilascio dello specifico Certificato di Malattia Rara possono essere espletati sicuramente presso le UU.OO. di area neurologica degli gli ospedali citati in precedenza; per i tests genetici l'A.O.U. Policlinico di Bari non è al momento attrezzata, ma si cerca comunque di eseguire almeno un prelievo sierico da inviare presso laboratori con sede extraregionale; la presa in carico cardiologica, pneumologica e fisiatrica potrebbe essere teoricamente effettuata presso gli stessi nosocomi, coinvolgendo naturalmente altre Unità Operative, anche se al momento, soprattutto per criticità relative alle risorse umane (ed in parte anche strumentali ed organizzative) non può facilmente esistere un percorso predefinito.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. https://www.uildm.org/miopatie-congenite

2. Younger DS, Congenital Myopathies. Handb Clin Neurol. 2023:195:533-561.doi:10.1016/B978-0-323-98818-6.00027-3.

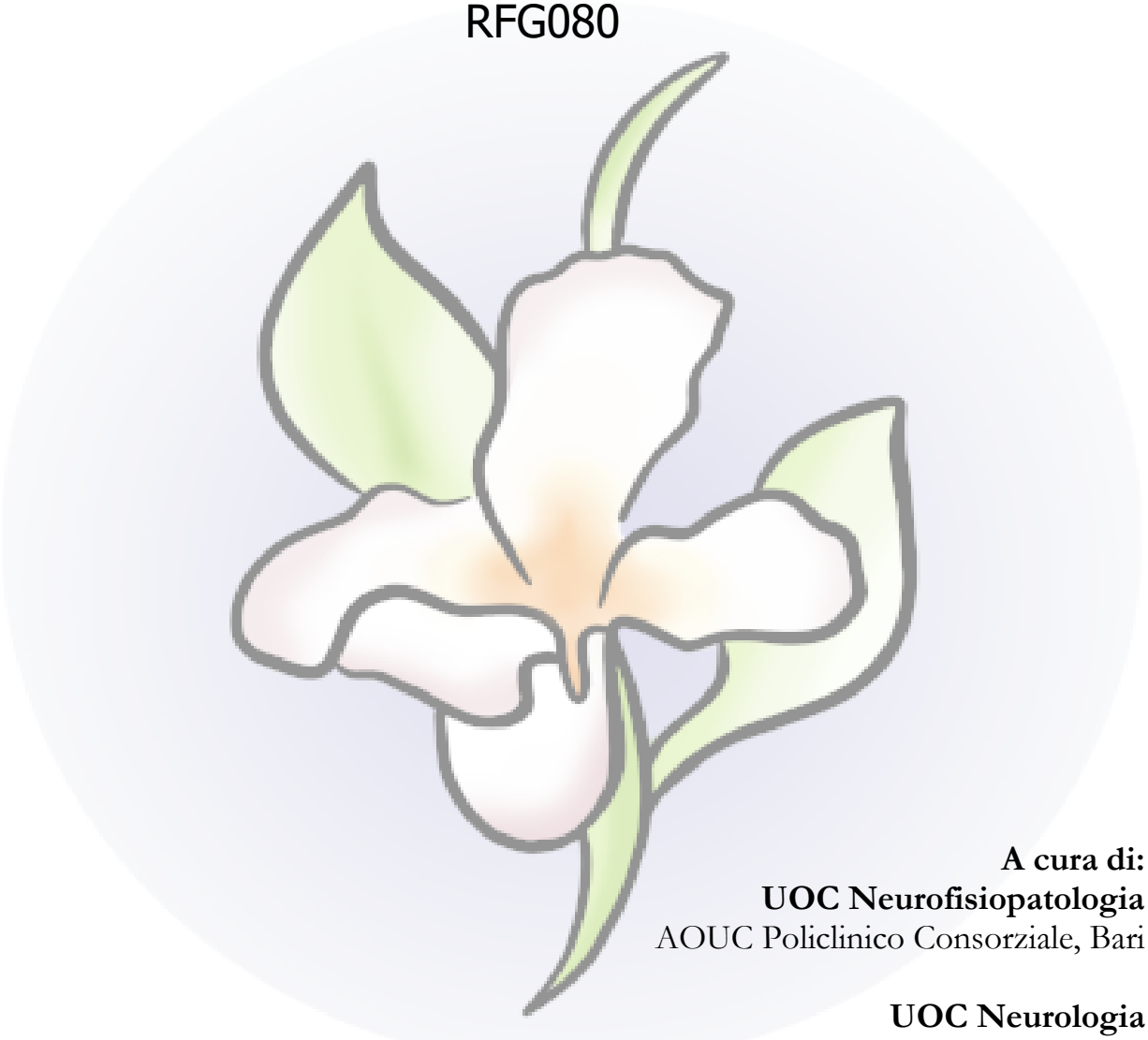
3. Garrido-Maraver J et al, Clinical applications of coenzyme Q10. Front Biosci (Landmark Ed). 2014 Jan 1;19(4):619-33.doi: 10.2741/4231.

4. Mancuso M et al, Coenzyme Q10 and Neurological Diseases. Pharmaceuticals (Basel). 2009 Dec 1;2(3):134-149. doi: 10.3390/ph203134.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

DISTROFIE MUSCOLARI

RFG080



A cura di:
UOC Neurofisiopatologia
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

UOC Neurologia
Fondazione I.R.C.C.S Casa Sollievo della Sofferenza,
San Giovanni Rotondo(FG)

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

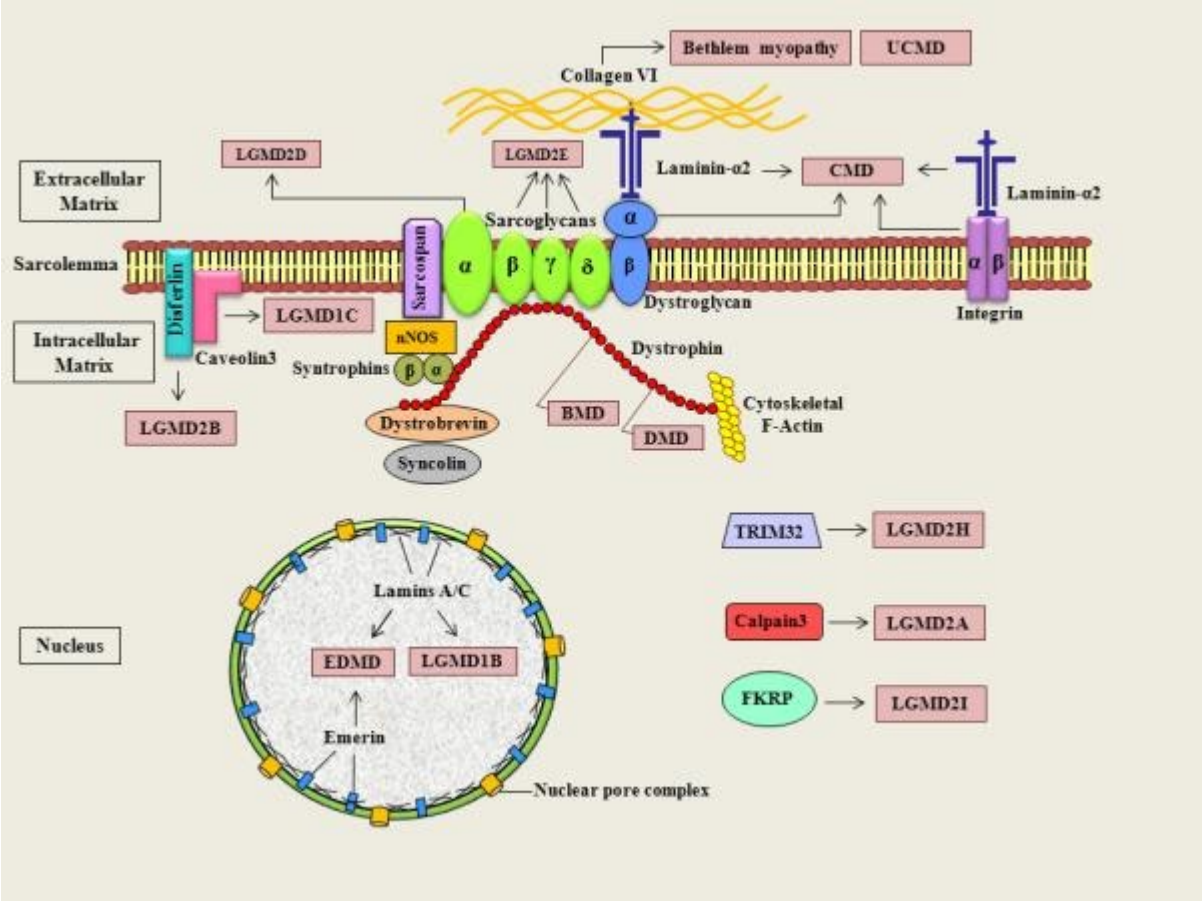
La dicitura Distrofie Muscolari fa riferimento ad un gruppo molto vasto ed eterogeneo di patologie ereditarie causate da mutazioni in diversi geni che determinano perdita di funzione, riduzione o assenza di proteine necessarie per la stabilità strutturale ed il corretto funzionamento delle fibre muscolari (distrofina, calpaina, caveolina, disferlina, sarcoglicani et cet), con conseguente progressivo impoverimento del tessuto muscolare e deficit di forza di entità e con distribuzione ed epoca di comparsa variabili.
In età evolutiva la più frequente è la Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD), ma esistono molte altre Distrofie, classificate in base a criteri clinici o patogenetici variegati, tra cui la Distrofia di Becker, la Distrofia Facio-Scapolo-Omerale (FSHD), la grande famiglia delle Distrofie dei Cingoli (LGMD), la distrofia Oculo-Faringea ecc…

La modalità di trasmissione, a seconda delle specifiche patologie, può essere autosomica dominante, autosomica recessiva oppure legata al cromosoma X; in quest'ultimo caso che riguarda la DM di Duchenne e di Becker, la patologia viene ereditata solo dai figli maschi per via materna. La Distrofia Facio-Scapolo-Omerale, la Oculo-Faringea ed alcune Distrofie dei Cingoli, hanno il 50% di probabilità di essere trasmesse alle figlie od ai figli da un genitore affetto (madre e/o padre).
L'identificazione dei portatori è possibile solo in caso di mutazione nota.

Le distrofie sono classificate in base alla modalità di trasmissione o in base alla proteina coinvolta:

- Forme X-linked
  - Distrofia di Duchenne (distrofina)
  - Distrofia di Becker (distrofina)
  - Distrofia di Emery-Dreifuss (emerina)
- Forme autosomiche recessive
  - Più gravi ma più rare
  - Spesso ad esordio infantile
  - Classificate come LGMD2
  - Numerose proteine coinvolte (es. calpaina, disferina, telethonina, fukutina, anoctamina…)
- Forme autosomiche dominanti
  - Più frequenti e meno gravi
  - Esordio entro la seconda decade
  - Classificate come LGMD1
  - Numerose proteine coinvolte (es. miotilina, lamina A/C, caveolina 3, desmina…).

Nell'immagine sottostante tratta da Shin J, 2013 (*Wasting Mechanisms in Muscular Dystrophy*)si trova uno schema riassuntivo delle distrofinopatie.



Clinicamente, le distrofie muscolari sono caratterizzate da deficit di forza associato ad ipotonia ed ipotrofia muscolare; possono essere interessati tutti i muscoli scheletrici (muscoli deglutitori, fonatori, masticatori e respiratori compresi) e solitamente un pattern di coinvolgimento muscolare è specifico per le varie forme di distrofia.
In alcuni casi sono presenti crampi e/o contratture, fino alle deformità articolari e scheletriche o pseudoipertrofia della regione surale
Le cosiddette *distrofie congenite*, con esordio della debolezza muscolare alla nascita o nei primi mesi di vita sono presenti retrazioni muscolo tendinee precoci e un tipico quadro distrofico alla biopsia muscolare.
Nelle Distrofie di Duchenne e di Becker è frequente una cardiomiopatia dilatativa da fibrosi del tessuto muscolare cardiaco, mentre in quella di Emery-Dreifuss ricorrono per lo più i disturbi di tipo elettrico, a carico del ritmo e della conduzione, con incremento del rischio di morte improvvisa.

Disturbi dell'apprendimento e del linguaggio talora si riscontrano dei pazienti con DMD (la distrofina è presente anche nel tessuto cerebrale, oltre che muscolare).

Il sospetto diagnostico viene formulato in base ai dati anamnestici ed all'osservazione clinica, integrati eventualmente dall'esame elettromiografico (reperti di sofferenza miogena), dai reperti ricavati dallo studio istologico ed immunoistochimico su tessuto muscolare prelevato mediante biopsia e, soprattutto, dall'analisi genetica.
La Risonanza Magnetica Muscolare può fornire un contributo interessante, nella fase di sospetto, perché riesce, talvolta, ad identificare il prevalente coinvolgimento di alcuni distretti muscolari piuttosto che di altri, restringendo in questo modo il novero delle ipotesi più probabili.

Sul versante terapeutico, nella DMD è consuetudinario l'impiego di cortisonici (prednisone, deflazacort), secondo vari schemi posologici, in grado di rallentare l'inevitabile progressivo peggioramento della capacità deambulatoria e della funzione sia cardiaca che respiratoria. L'uso degli steroidi è naturalmente gravato dal rischio di effetti indesiderati talora importanti (incremento ponderale, iperglicemia, osteoporosi, cataratta, irrequietezza).
Solo per le forme di DMD da mutazione nonsenso a carico del gene della distrofina è stato utilizzato un farmaco non più autorizzato appartenente alla categoria degli oligonucleotidi antisenso (che consentono la traduzione del gene mutato in un RNA messaggero corretto e quindi in una proteina funzionante), cioè l'Ataluren.
Numerosi studi clinici sono in corso (qualcuno è già concluso) sia relativamente ad altre molecole che agiscono con lo stesso meccanismo appena descritto (eteplirsen, casimersen, golodirsen), sia a farmaci che lavorano su altri versanti (givinostat, in grado contrastare l'infiammazione e favorire la rigenerazione del tessuto muscolare; pamrevlumab, studiato per inibire la fibrosi del muscolo).
Fondamentale risulta la presa in carico multidisciplinare riabilitativa, cardiologica, pneumologica, eventualmente ortopedica, e, quando necessario, un adeguato management della disfagia e delle correlate problematiche nutrizionali.

CENTRI REGIONALI

Centri capofila età pediatrica

-U.O. Pediatria IRCCS S. Giovanni Rotondo (FG);
-U.O. Malattie Metaboliche e Genetiche A.O.U Policlinico-Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" di Bari

Centri capofila età adulta

-UOC Neurofisiopatologia A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Dr.ssa F. Lapenna, con la collaborazione del Dr. G. Milella afferente all'U.O. Neurologia "Puca" dello stesso nosocomio;contatti: 0805594128 ore 8.00-830 dal lunedì al venerdì; 0805596739 ore 8.00-9.30 dal lunedì al venerdì)
-UOC Neurologia-IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo (FG) Dr. Paolo Emilio Alboini (neurologo: referente per i disturbi della trasmissione neuromuscolare), Dr.ssa Lucia Florio (neurologo), Dr. Luigi Amoruso (neurofisiologo), Dr. Antonio Santoro (neurofisiologo)

Presidi ospedalieri e Unità operative funzionalmente collegate al centro capofila età pediatrica
-U.O. Neuropsichiatria Infantile A.O.U. Policlinico di Bari;
-Unità per le Disabilità Gravi IRCCS "E. Medea" di Brindisi.

Presidi ospedalieri e Unità operative funzionalmente collegate al centro capofila età adulta

Collegati all'U.O Neurofisipatologia A.O.U. Policlinico di Bari:
-U.O. Neurologia Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale F. Miulli di Acquaviva delle Fonti, Bari (Dr.ssa A. Petruzzellis, Dr.ssa E. Vecchio);
-U.O. Malattie Apparato Respiratorio Universitaria A.O.U. Policlinico di Bari;
-U.O. Pneumologia Ospedale "A. Perrino" di Brindisi;

Collegati all'U.O. Neurologia IRCCS S. Giovanni Rotondo (FG):
-U.O. Neurologia P.O. "L. Bonomo" di Andria (BT).

DIAGNOSI

Ove possibile i test e le visite specialistiche necessari per la diagnosi sono da svolgersi riducendo al minimo il numero di accessi del paziente in ambulatorio e, qualora una struttura non sia in grado di fornire tutte le prestazioni, favorendo tramite la rete di specialisti, l'accesso a prestazioni diagnostiche da eseguire in altre sedi.

- Test di screening di primo livello:
  - Dosaggio di CPK, transaminasi, LDH, aldolasi, mioglobina; valutazione della mioglobinuria
  - EMG ad ago
- Test di screening di secondo livello:
  - RM muscolare con studio delle sequenze STIR
  - Dosaggio anticorpi anti-muscolo
  - TAC torace per valutazione di eventuali interstiziopatie
  - Ecocardiogramma (si rammenta che in molti casi vi può essere un coinvolgimento cardiaco)
- Test di screening di terzo livello:
  - Biopsia muscolare (generalmente effettuata presso centri specialistici extraregionali per la ridotta disponibilità della metodica nella regione Puglia)
  - Valutazione genetica

- Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari:
  - Eventuale valutazione genetica estesa ai familiari per valutare la penetranza genica

Trattandosi di condizioni ereditarie, una volta posta la diagnosi, è indicato che i pazienti con distrofia muscolare eseguano una consulenza genetica nell'ambito della quale sarà l'indicazione al test genetico e il tipo di test più appropriato, da eseguire previo consenso informato. Nell'ambito della consulenza genetica saranno valutati anche i rischi per i familiari e, in caso sia identificato il difetto genetico, per la valutazione dei familiari ai quali estendere il test. Lo scambio di informazioni tra neurologo e genetista è necessario prima e dopo la valutazione genetica, sia in caso di consulenza clinica che di esame molecolare.

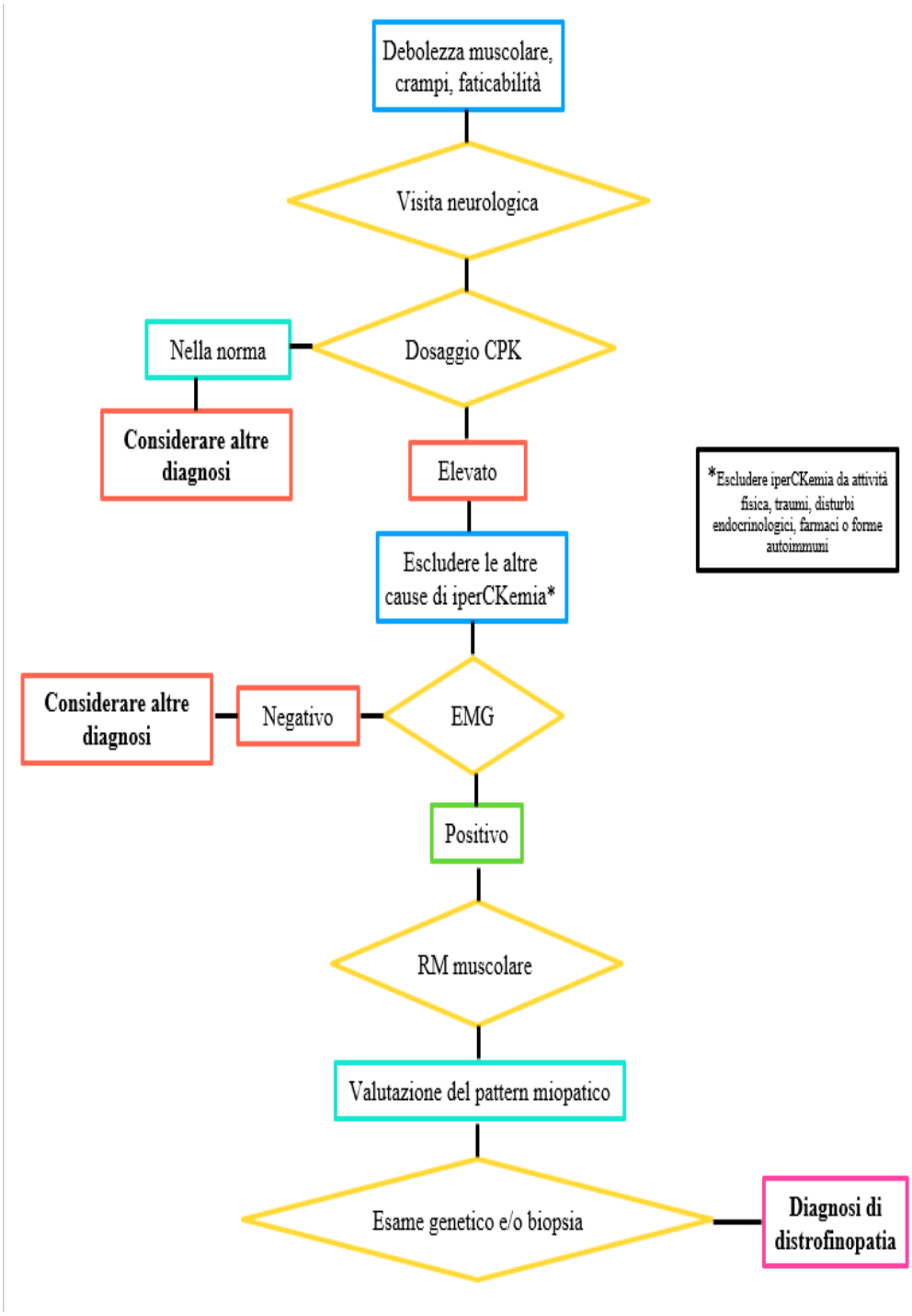
Consulenze specialistiche

Valutazione pneumologica con spirometria, MIP e MEP
Valutazione logopedica e foniatrica in caso di disfagia
Valutazione nutrizionale e dietologica
Valutazione cardiologica in caso di cardiomiopatia accertata o sospetta

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione

Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi" sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.
Il paziente dovrà essere informato della esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

FLOW-CHART RIASSUNTIVA



TERAPIA

Per la distrofia di Duchenne e di Becker l'unico trattamento autorizzato è costituito da prednisone o deflazacort che riducono la progressione in atrofia delle fibrocellule muscolari.
La dose iniziale consigliata per il prednisone è 0,75 mg/kg/al giorno mentre quella del deflazacort è 0,9 mg/kg/al giorno, eventualmente da ridurre nel corso dei mesi.

Fino al gennaio 2024 è stato possibile prescrivere un oligonucleotide antisenso, l'atalursen (via di somministrazione orale), la cui prescrivibilità è stata rivista da EMA ed AIFA.
Esistono numerosi trial clinici per gli oligonucleotidi antisenso; inoltre sembra essere promettente la tecnica di exon-skipping per produrre proteine distrofino-simili che possano avere una certa utilità nell'omeostasi della fibrocellula muscolare.
Infine, è da segnalare un trial clinico sul vamolorone, un corticosteroide senza attività mineralcorticoide, promettente per ridurre la progressione in atrofia nella distrofia di Duchenne e Becker.
Per la altre distrofinopatie non esistono farmaci attualmente in commercio capaci di rallentare l'andamento di queste patologie progressive.
In caso di cardiopatie associate alle distrofinopatie possono essere utili:

- beta-bloccanti
- ACE-inibitori
- posizionamento di pacemaker

Altri farmaci o parafarmaci <u>utilizzati</u>

<u>Acetilcarnitina</u>
L'acetilcarnitina può avere una funzione protettiva sulle fibrocellule muscolari dei pazienti affetti da distrofinopatie (*LeBrogne F, 2012: Exploration of lipid metabolism in relation with plasma membrane properties of Duchenne muscular dystrophy cells: influence of L-carnitine*) al dosaggio di 500 mg due volte al dì.
<u>Idebenone</u>
L'idebenone può avere una funzione protettiva sulle fibrocellule muscolari dei pazienti affetti da distrofinopatie (*Servais L, 2020: Long-term data with idebenone on respiratory function outcomes in patients with Duchenne muscular dystrophy*) al dosaggio di 900 UI al dì.

Altri trattamenti di supporto

Trattamenti per la gestione della funzione cardiaca, fino all'eventuale impianto di pacemaker o defibrillatore;
Trattamenti per il supporto della funzione respiratoria, tra cui la ventilazione non invasiva notturna;

Presìdi per il supporto nutrizionale in caso di disfagia o dopo posizionamento di PEG

Presìdi necessari
Nei pazienti con distrofinopatie possono essere necessari:
- ventilatore meccanico
- macchina per la tosse
- presìdi per il supporto nutrizionale in caso di disfagia o dopo posizionamento di PEG
- molla di Codivilla per la deambulazione

FOLLOW UP

Accertamenti (laboratorio e imaging)
I controlli neurologici per i pazienti affetti da distrofia muscolare, preferibilmente presso quello più vicino alla residenza della/del paziente fra i centri malattie rare od i presidi ospedalieri e/o nodi afferenti alla rete autorizzati, avvengono con una frequenza variabile a seconda dello stato clinico dei pazienti. In genere ogni 3-6 mesi una visita di controllo è opportuna. In soggetti molto ben compensati e che assumano trattamenti che non necessitano aggiustamenti frequenti, si può prevedere un controllo annuale.
Annualmente i pazienti con distrofinopatie devono essere sottoposti a:
- valutazione pneumologica con MIP, MEP e saturimetria notturna
- Holter-ECG
- ecocardiogramma

Consulenze specialistiche
La valutazione pneumologica periodica nei pazienti affetti da distrofinopatie è necessaria per monitorare la funzione respiratoria. Sono necessari periodici controlli della spirometria, di MEP e MEP e della saturimetria notturna, volti ad intercettare precocemente l'eventuale insufficienza respiratoria, per intervenire con i mezzi più appropriati. I controlli vanno cadenzati a seconda della sintomatologia del paziente.

La valutazione cardiologica periodica permette di individuare precocemente quei pazienti con cardiomiopatia che devono essere sottoposti a posizionamento di pacemaker.
ECG, Ecocardiogramma e, se ritenuto opportuno dallo specialista, ECG Dinamico secondo Holter saranno effettuati con cadenze personalizzate in base al parere dello specialista cardiologo.

La valutazione logopedica/foniatrica deve essere effettuata periodicamente per osservare segni precoci di disfagia che possono necessitare interventi dietologici o chirurgici (posizionamento PEG).

La valutazione fisiatrica è utile nell'impostare un trattamento specifico per il paziente con distrofinopatia volto a mantenere alcune funzioni motorie e la stabilità dei legamenti che possono essere progressivamente perse nel corso della malattia.

Nel caso in cui il paziente manifesti il rifiuto di essere sottoposto a trattamenti invasivi (tracheostomia, PEG), è opportuna una pianificazione condivisa delle cure come previsto dalla Legge 219/2017.

La valutazione clinica ed elettrofisiologica, il follow up neurologico periodico ed il rilascio dello specifico Certificato di Malattia Rara possono essere espletati sicuramente presso le UU.OO. di area neurologica degli gli ospedali capofila citati in precedenza; per i tests genetici l'A.O.U. Policlinico di Bari non è al momento attrezzata, ma si cerca comunque di eseguire almeno un prelievo sierico da inviare presso laboratori con sede extraregionale. Analogamente non è formalizzato un team multidisciplinare.

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Raramente queste patologie si caratterizzano per quadri clinici configurabili come urgenze/emergenze neurologiche, mentre possono associarsi a problematiche cardiologiche e, meno spesso, pneumologiche, che necessitano di una presa in carico ospedaliera e non ambulatoriale, talora anche in regime di urgenza.
In caso di insufficienza respiratoria il paziente dovrebbe essere condotto presso il Pronto Soccorso più vicino a domicilio e lì gestito. Se le condizioni lo consentono, il paziente può essere centralizzato presso l'Hub più vicino.
Nel caso di disfagia acuta/subacuta il paziente deve essere condotto presso il Pronto Soccorso più vicino per valutare l'eventuale posizionamento di PEG.
In caso di aritmie maligne il paziente deve essere sottoposto a defibirllazione, qualora il ritmo sia defibrillabile, e condotto presso l'Hub con cardiologi esperti nella gestione di questo tipo di pazienti.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. https://www.uildm.org>distrofie

2. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F, Muscular Dystrophies, Lancet. 2019 Nov 30;394(10213):2025-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32910-1.

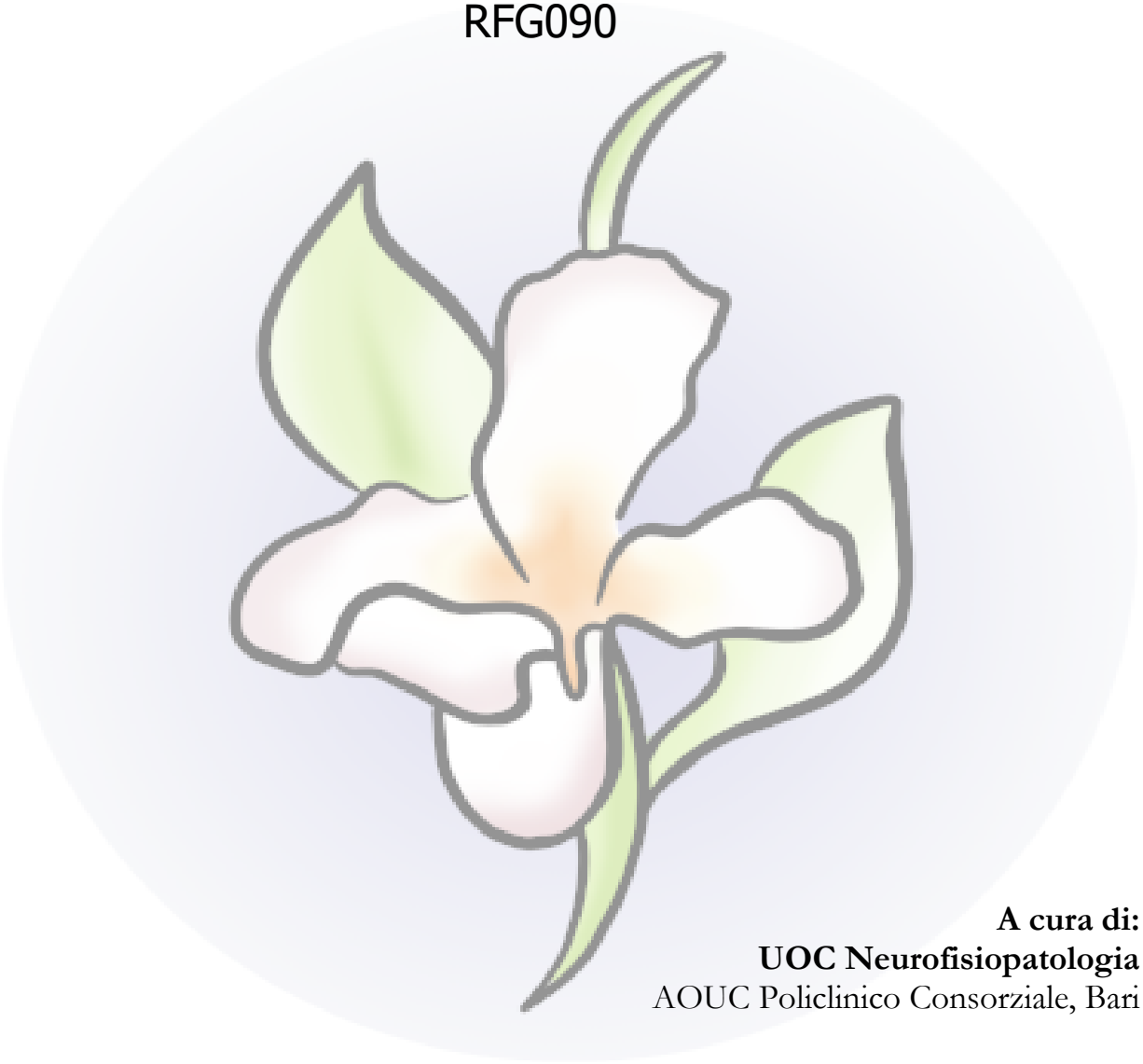
3. Garrido-Maraver J et al, Clinical applications of coenzyme Q10. Front Biosci (Landmark Ed). 2014 Jan 1;19(4):619-33.doi: 10.2741/4231.

4. Mancuso M et al, Coenzyme Q10 and Neurological Diseases. Pharmaceuticals (Basel). 2009 Dec 1;2(3):134-149. doi: 10.3390/ph203134.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

DISTROFIE MIOTONICHE

RFG090



A cura di:
UOC Neurofisiopatologia
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

UOC Neurologia
Fondazione I.R.C.C.S Casa Sollievo della Sofferenza,
San Giovanni Rotondo(FG)

Neonatologia con terapia intensiva neonatale
AOU "Ospedali Riuniti" – Foggia

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Le distrofie miotoniche (DM) sono malattie neuromuscolari, a trasmissione autosomica dominante, caratterizzate da debolezza e ipotrofia dei muscoli, nonché dal fenomeno miotonico; con questa espressione si intende una difficoltà a rilasciare i muscoli dopo averli contratti, per esempio ad aprire gli occhi dopo averli chiusi o a posare un oggetto dopo averlo afferrato.
Si tratta comunque di una malattia multi-sistemica, che interessa anche altri organi oltre ai muscoli:

- il cuore (disturbi della conduzione come blocchi atrio-ventricolari che possono portare fino all'arresto cardiaco, aritmie, cardiomiopatia dilatativa),
- l'apparato respiratorio (apnee notturne, eccessiva sonnolenza diurna, tosse inefficace, insufficienza respiratoria cronica con riduzione progressiva della capacità vitale, e conseguente necessità di ventilazione meccanica non invasiva),
- il corpo vitreo dell'occhio (cataratta),
- le ghiandole sessuali (atrofia delle gonadi, ridotta fertilità/ sterilità),
- il sistema endocrino (ipotiroidismo, diabete),
- il muscolo liscio (disturbi gastrici, stitichezza)
- il sistema nervoso centrale (ritardo cognitivo, disturbi del comportamento).

I pazienti affetti da questa patologia hanno inoltre una caratteristica facies, definita miotonica, caratterizzata da ptosi palpebrale, ipotonia faciale e calvizie frontale

Quella miotonica è la seconda forma di distrofia muscolare più diffusa, dopo quella di Duchenne, con una prevalenza di circa 1 caso ogni 8000 persone. Ne esistono due forme:

- la prima, relativamente frequente, con un'incidenza di 1 caso su 10.000 nati vivi, è la DM1 o distrofia di Steinert ed è causata dal difetto del gene della miotonina proteina kinasi (DMPK), sito sul cromosoma 19q13.3
  La DM1 interessa principalmente i muscoli distali degli arti (avambraccio, mano, gamba, piede) e del volto. L'età di esordio è in genere tra i 15 e i 30 anni, ma c'è grande variabilità nel quadro clinico: si passa da forme congenite, di solito in neonati figli di madri affette, a forme lievi quasi del tutto asintomatiche. Sono state descritte oltre alle forme congenite, quelle infantili, giovanili, adulte e tardive
  La forma congenita è la forma più grave: i pazienti possono presentare i sintomi prima della nascita con riduzione dei movimenti fetali; alla nascita presentano ipotonia generalizzata e problemi respiratori che costituiscono la principale causa di decesso.
  I piccoli pazienti acquisiscono in ritardo la capacità motoria e possono presentare ritardo cognitivo.
  Di solito la malattia è tanto più grave quanto più si manifesta precocemente. Le complicanze che possono mettere a rischio la sopravvivenza di questi pazienti sono le aritmie, talora responsabili di morte improvvisa.

- la seconda, più rara, è la DM2, detta anche PROMM (Proxymal Myotonic Myopathy) o malattia di Ricker, secondaria al difetto del gene CNBP (ZNF9), sito sul cromosoma 3q21.
  Nella DM2 sono coinvolti soprattutto i muscoli prossimali, come quelli di coscia, nuca o spalle, che risultano deboli ed ipotrofici; si riscontrano spesso tremore degli arti superiori ed ipertrofia della regione surale. Rispetto alla DM1, si manifesta più tardi, in media dopo i 40 anni, non esistono forme congenite di DM2 e la gravità della patologia non sembra essere correlata alla precocità di esordio.

CENTRI REGIONALI

Centri capofila età pediatrica
UO Neuropsichiatria infantile A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
Neonatologia con terapia intensiva neonatale AOU "Ospedali Riuniti" – Foggia

Centri capofila età adulta

-UOC Neurofisiopatologia A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Dr.ssa F. Lapenna, con la collaborazione del Dr. G. Milella afferente all'U.O. Neurologia "Puca" dello stesso nosocomio; contatti: 0805594128 ore 8.00-830 dal lunedì al venerdì; 0805596739 ore 8.00-9.30 dal lunedì al venerdì)

-UOC Neurologia-IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo (FG) Dr. Paolo Emilio Alboini (neurologo: referente per l'ambulatorio miastenia e disturbi della trasmissione neuromuscolare), Dr.ssa Lucia Florio (neurologo), Dr. Luigi Amoruso (neurofisiologo), Dr. Antonio Santoro (neurofisiologo)

Centri afferenti (età adulta) e unità operative funzionalmente collegate
Collegati all'U.O Neurofisipatologia A.O.U. Policlinico di Bari:
-Centro Sovraziendale Malattie Rare U.O. Medicina Interna e Geriatria Universitaria "C. Frugoni" A.O.U. Policlinico di Bari;
-U.O. Malattie Apparato Respiratorio Universitaria A.O.U. Policlinico di Bari;
-U.O. Neurologia Ospedale "A. Perrino" di Brindisi (Dr. S. La Spada, Dr.ssa M. Ferrara);
-U.OC Pneumologia Ospedale "A. Perrino" di Brindisi;

Collegati all'U.O. Neurologia IRCCS S. Giovanni Rotondo (FG):
-U.O. Neurologia P.O. "L. Bonomo" di Andria (BT).

DIAGNOSI

Il sospetto diagnostico si basa sull'accurata acquisizione dei dati anamnestici e clinici da parte del medico delle cure primarie (MMG, PLS) o di uno specialista oculista e può essere successivamente confermato da uno specialista neurologo territoriale, che può affidare la persona con sospetta MG al Centro MR identificato dalla normativa regionale vigente, prossimo alla residenza del cittadino, in cui è possibile effettuare un approfondito studio per la conferma diagnostica.
Se confermato il sospetto di malattia rara, lo specialista del Centro MR autorizzato prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi con codice R99.

- **Test di screening di primo livello:**
  - Dosaggio di CPK, transaminasi, LDH, aldolasi, mioglobina; valutazione della mioglobinuria
  - EMG ad ago (presenza del fenomeno miotonico)
- **Test di screening di secondo livello:**
  - RM muscolare con studio delle sequenze STIR
  - Valutazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene-gonadi
  - Ecocardiogramma (si rammenta che in molti casi vi può essere un coinvolgimento cardiaco)
  - Valutazione oculistica
  - Valutazione neuropsicologica
  - Valutazione diabetologica
- **Test di screening di terzo livello:**
  - Biopsia muscolare (generalmente effettuata presso centri specialistici extraregionali per la ridotta disponibilità della metodica nella regione Puglia)
  - Valutazione genetica

- Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari:
  - Eventuale valutazione genetica estesa ai familiari per valutare la penetranza genica
- Consulenze specialistiche:
  - Valutazione pneumologica con spirometria, MIP e MEP
  - Valutazione cardiologica: la cardiomiopatia è generalmente precoce e spesso va trattata con l'impianto di pacemaker/defibrillatore

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione

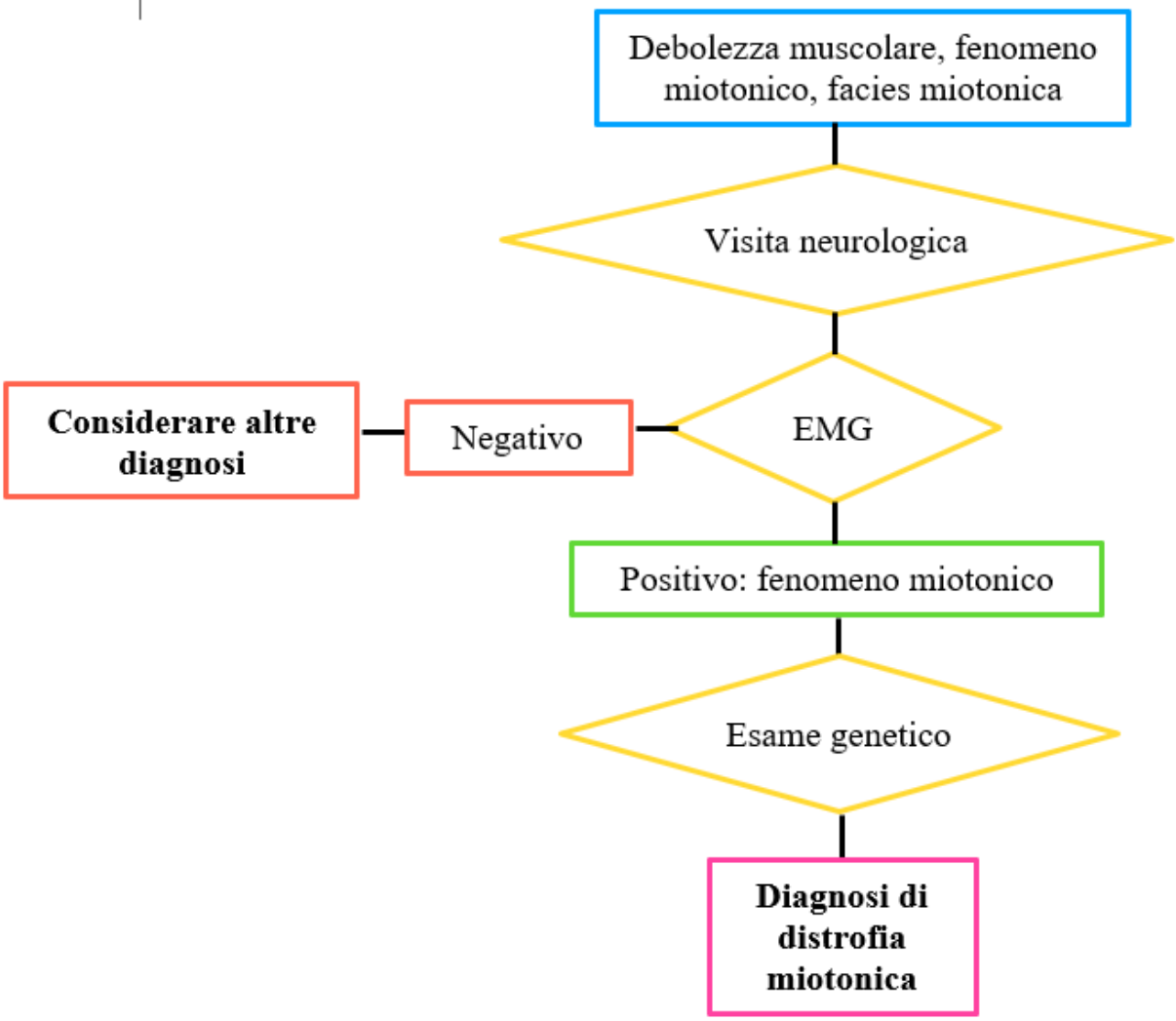
Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi" sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.

Il paziente dovrà essere informato della esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

Consulenza genetica e test molecolari

Trattandosi di condizioni ereditarie, una volta posta la diagnosi, è indicato che i pazienti eseguano una consulenza genetica nell'ambito sarà valutata la indicazione al test genetico e il tipo di test più appropriato, da eseguire previo consenso informato.
Nell'ambito della consulenza genetica saranno valutati anche i rischi per i familiari e i soggetti ai quali eseguire esami clinici di screening.
La modalità di trasmissione è autosomica dominante: un genitore malato ha, cioè, una probabilità su due di trasmettere la malattia (un singolo allele mutato) a ciascun figlio, indipendentemente dal sesso. Queste due patologie sono causate da un da un'eccessiva ripetizione di una sequenza di nucleotidi che nei soggetti normali si ripete per un limitato numero di volte. Tanto più aumentato sarà il numero di triplette o quadriplette, tanto più grave sarà la malattia.
La DM1 è caratterizzata dall'eccessiva ripetizione della tripletta CTG, che normalmente presenta un numero di ripetizioni, in questa regione, compreso tra 5 e 37. Un numero superiore a 50 *repeats* rappresenta un criterio diagnostico per DM1; in genere le persone affette hanno 400-600 ripetizioni, ma ci sono casi in cui raggiungono le migliaia. Quanto più alto è il numero di *repeats*, tanto più grave è la malattia.
Caratteristico della patologia è il fenomeno dell'anticipazione, per cui tende ad aggravarsi e a manifestarsi prima nel passaggio da una generazione a quella successiva.
Nella DM2 il gene mutato presenta un'espansione patologica delle quadriplette CCTG a livello del primo introne in genere tra 75 a 11.000 (valore fisiologico inferiore a 30) ma, a differenza di quanto accade nella DM1, non sembra esserci correlazione tra numero di *repeats* e gravità della malattia, né sembra verificarsi il fenomeno dell'anticipazione.

FLOW-CHART RIASSUNTIVA



TERAPIA

In caso di marcata debolezza o di fenomeno miotonico persistente ed invalidante è possibile utilizzare la mexiletina cloridrato al dosaggio massimo di 500 mg al dì, frazionato in tre dosi. La mexiletina rientra tra i farmaci erogabili a totale carico del S.S.N. ai sensi della Legge 648/96; (G.U. 28/08/2010 n. 201). Prima del trattamento con mexiletina, il paziente deve essere sottoposto a valutazione cardiologica per valutare l'eventuale presenza di aritmie che controindichino tale trattamento.

I disturbi endocrinologici, gastroenterologici o cardiologici devono essere trattati dagli appositi specialisti utilizzando farmaci appropriati per la problematica rinvenuta.
In caso di riscontro di cataratta, il paziente può essere sottoposto a trattamento chirurgico.
In caso di artimie maligne, il cardiologo può proporre il posizionamento di un pacemaker/defibirillatore.

Presìdi necessari

Nei pazienti con distrofia miotonica possono essere necessari:

- CPAP notturna in caso di apnee notturne
- addensanti o gelificanti in caso di disfagia
- ortesi in caso di necessità per la deambulazione

FOLLOW UP

I controlli neurologici per i pazienti affetti da distrofia miotonica, preferibilmente presso quello più vicino alla residenza della/del paziente fra i centri malattie rare od i presidi ospedalieri e/o nodi afferenti alla rete autorizzati, avvengono con una frequenza variabile a seconda dello stato clinico dei pazienti. In genere ogni 3-6 mesi una visita di controllo è opportuna. In soggetti molto ben compensati e che assumano trattamenti che non necessitano aggiustamenti frequenti, si può prevedere un controllo annuale.

Il controllo elettroneurografico/elettromiografico va riservato ai casi con andamenti atipici della patologia, che facciano, per esempio, sospettare l'associazione con una neuropatia periferica;
Va previsto un controllo almeno annuale di alcuni esami di laboratorio (routine ematochimica, con particolare riferimento al monitoraggio glicemico e dei lipidi sierici, oltre che a quello riguardante eventuali endocrinopatie), personalizzato in base alle comorbilità del paziente;
Annualmente i pazienti con distrofia miotonica devono essere sottoposti a:

- valutazione pneumologica con MIP, MEP e saturimetria notturna
- Holter-ECG
- ecocardiogramma

CONSULENZE SPECIALISTICHE

Per l'evento parto è fondamentale il team formato da ostetrici e ginecologi e pediatri esperti della terapia intensiva neonatale
Per l'interessamento multiorgano nel bambino vanno attivate le opportune consulenze specialistiche: cardiologo, oculista, ortopedico, radiologo, ecc…
La presa in carico riabilitativa in terapia intensiva neonatale avviene in collaborazione con i neuropsichiatri infantili, gli psicologi, fisiatri, fisioterapisti e disfagisti.
Dopo la dimissione dalla neonatologia la presa in carico territoriale prevede l'intervento di un team multidisciplinare per il prosieguo dell'intervento riabilitativo e del follow up. Attualmente non è attivo presso l'AOU Policlinico di Foggia un ambulatorio pediatrico multidisciplinare né un team multispecialistico dedicato alle malattie neuromuscolari pediatriche; specialisti delle varie branche possono essere chiamati in consulenza.

Per la persona adulta affetta da distrofia miotonica, la valutazione pneumologica periodica è necessaria per monitorare la funzione respiratoria. Sono necessari periodici controlli della spirometria, di MEP e MEP e della saturimetria notturna, volti ad intercettare precocemente l'eventuale insufficienza respiratoria, per intervenire con i mezzi più appropriati. I controlli vanno cadenzati a seconda della sintomatologia del paziente.
La valutazione endocrinologica periodica è volta ad intercettare precocemente disturbi endocrini o diabete mellito ed impostare il trattamento più appropriato.
La valutazione fisiatrica è utile nell'impostare un trattamento specifico per il paziente con distrofia miotonica volto a mantenere alcune funzioni motorie e la stabilità dei legamenti che possono essere progressivamente perse nel corso della malattia.
La valutazione cardiologica periodica permette di individuare precocemente quei pazienti con cardiomiopatia che devono essere sottoposti a posizionamento di pacemaker/defibrillatore.
La valutazione neuropsicologica periodica può identificare la presenza di disturbi mnesici o ritardo intellettivo, frequenti in questi pazienti. Possono rendersi necessari eventuali trattamenti farmacologici e psicoterapici per il quadro depressivo che non di rado si osserva in corso di DM
Può essere necessaria una eventuale consulenza oncologica/dermatologica per neoplasie cutanee e sottocutanee, in molti casi benigne, che possono verificarsi con maggior frequenza nei soggetti con DM.

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Raramente queste patologie si caratterizzano per quadri clinici configurabili come urgenze/emergenze neurologiche, mentre possono associarsi a problematiche cardiologiche e, meno spesso, pneumologiche, che necessitano di una presa in carico ospedaliera e non ambulatoriale, talora anche in regime di urgenza.
In caso di aritmie maligne il paziente deve essere sottoposto a defibrillazione, qualora il ritmo sia defibrillabile, e condotto presso un HUB con cardiologi esperti nella gestione di questo tipo di pazienti.
Per i tests genetici l'A.O.U. Policlinico di Bari non è al momento attrezzato, ma si cerca comunque di eseguire almeno un prelievo sierico da inviare presso laboratori con sede extraregionale. Non è presente un team multidisciplinare definito ma la presa in carico cardiologica, pneumologica, endocrinologica e fisiatrica potrebbe essere teoricamente effettuata presso gli stessi nosocomi, coinvolgendo naturalmente operatori formati di altre Unità Operative.

CANALOPATIE MUSCOLARI

Nel raggruppamento RFG090 rientrano anche alcune canalopatie muscolari responsabili di **forme non distrofiche,** ma contraddistinte dal fenomeno miotonico o paramiotonico, cioè la **Miotonia Congenita di Thomsen** (trasmissione autosomica dominante), **Miotonia Congenita di Becker** (trasmissione autosomica recessiva, mutazioni a carico del gene codificante per il canale del Cloro CLCN1), la **Paramiotonia congenita** o Paramiotonia **di Van Eulenburg** e le **Miotonie del Canale del Sodio** (trasmissione autosomica dominante, alterazioni relative al gene per il canale del sodio SCN4A).
Nella malattia di Thomsen e di Becker il disturbo principale è la rigidità muscolare che si aggrava dopo un periodo di riposo e migliora con l'esercizio fisico *("warm up phenomenon")*; il fenomeno miotonico si aggrava tipicamente in caso di stress o durante l'espletamento di movimenti rapidi; i soggetti affetti presentano spesso un'ipertrofia discreta delle masse muscolari, che conferisce loro il cosiddetto aspetto "erculeo". Sia il fenomeno miotonico che lo sviluppo eccessivo della muscolatura, particolarmente a livello degli arti inferiori, sono più evidenti nella forma recessiva di Becker, in cui si apprezza in genere pure un'ipostenia a carico degli sternocleidomastoidei e degli avambracci.

La paramiotonia congenita esordisce nella prima infanzia; è contraddistinta da miotonia diffusa e rilevante, provocata essenzialmente dal freddo e peggiorata dall'esercizio muscolare (miotonia paradossa); nel suo decorso si verificano episodi di ipostenia inizialmente di breve entità, ma con il passare del tempo si può sviluppare una debolezza costante tra un attacco e l'altro.

Nelle miotonie del canale del sodio si apprezzano, oltre al fenomeno miotonico in genere esacerbato dal freddo, anche debolezza muscolare e mialgie. La presentazione clinica è

altamente variabile, da una severa forma neonatale (laringospasmo severo neonatale e stridore, in sigla SNEL) ad una forma classica con esordio nella prima-seconda decade fino ad una forma tardiva.

Come già ricordato nel caso delle forme distrofiche, nelle miotonie congenite il sospetto diagnostico viene formulato in base ai dati anamnestico-clinici, ma la conferma viene data dall'esame elettromiografico (eventuali reperti di sofferenza miogena associati al classico riscontro di scariche miotoniche) e soprattutto dall'analisi genetica.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. https://www.telethon.it/cosa-facciamo/ricerca/malattie-studiate/distrofia-miotonica-tipo-1

2. https://neuromuscular.wustl.edu/mother/activity.html#mcd

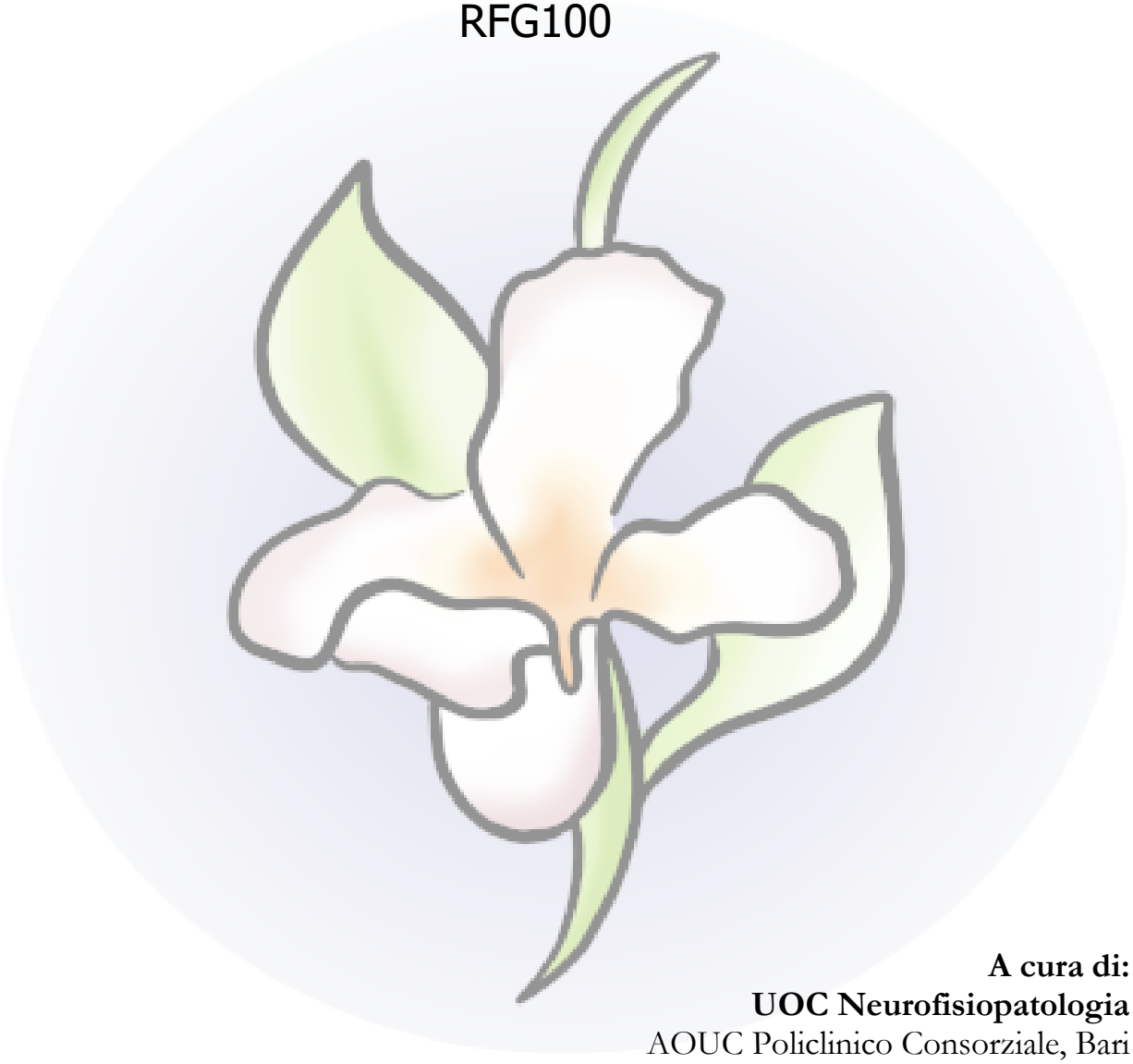
3. Garrido-Maraver J et al, Clinical applications of coenzyme Q10. Front Biosci (Landmark Ed). 2014 Jan 1;19(4):619-33.doi: 10.2741/4231.

4. Mancuso M et al, Coenzyme Q10 and Neurological Diseases. Pharmaceuticals (Basel). 2009 Dec 1;2(3):134-149. doi: 10.3390/ph203134.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

PARALISI NORMOKALIEMICHE, IPO ED IPERKALIEMICHE

RFG100



A cura di:
UOC Neurofisiopatologia
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Le paralisi periodiche (PP), tradizionalmente distinte in normokaliemiche, ipo ed iperkaliemiche costituiscono un gruppo di patologie ereditarie a trasmissione autosomica dominante o recessiva causate per lo più da mutazioni dei canali del calcio, sodio e potassio (appartengono quindi, nella maggior parte dei casi, alla famiglia delle cosiddette canalopatie muscolari, come anche le miotonie non distrofiche).
Esistono inoltre patologie muscolari rare caratterizzate da debolezza muscolare episodica associate ad alterazioni genetiche riguardanti il cromosoma X od il DNA mitocondriale, non correlate ad alterazioni dei livelli sierici di potassio, ma associate concettualmente alle paralisi periodiche classiche.
Le forme più frequenti sono:
- Paralisi Periodica Ipokaliemica tipo 1 (HOKPP1, 60% circa dei casi di PP ipokaliemiche, legata a mutazioni del gene per il canale del calcio CACNA1S);
- Paralisi Periodica Ipokaliemica tipo 2 (HOKPP2, 20% circa dei casi di PP ipokaliemiche, determinata da mutazioni a carico del gene per il canale del sodio SCN4A);
- Paralisi Periodica Iperkaliemica (HYPP, anch'essa per lo più legata ad alterazioni a carico del gene per il canale del sodio SCN4A);
- Sindrome di Andersen-Tawil (da mutazioni riguardanti il gene per il canale del potassio KCNJ2).

Come spesso accade, alterazioni genetiche simili possono produrre fenotipi piuttosto differenti. Esistono inoltre molti casi di individui e/o famiglie clinicamente affetti/e, ma in cui l'alterazione molecolare responsabile non ricade tra quelle finora identificate.
In generale gli episodi di paralisi periodica si presentano con debolezza muscolare generalizzata, ipotonia e areflessia, ma risparmiano i muscoli bulbari (quindi non coinvolgono la deglutizione, la masticazione, l'eloquio e la respirazione) e non sono associate a coinvolgimento del sistema nervoso centrale.
Le HOKPP1 sono caratterizzate da ricorrenti episodi di debolezza della durata di ore o giorni associati a bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia). I sintomi iniziano verso la seconda decade di vita e sono scatenati dal riposo dopo l'esercizio e da pasti ricchi in carboidrati. Una parte dei pazienti può sviluppare nel tempo una miopatia detta vacuolare, responsabile di una debolezza permanente prevalente agli arti. Mutazioni del gene codificante per CACNA1, possono causare, oltre alla paralisi periodica ipokaliemica, anche una forma normokaliemica, una suscettibilità all'ipertermia maligna, un gruppo di miopatie congenite con alterazioni istologiche specifiche ed infine una miopatia nativa americana, dovuta all'alterazione della proteina associata STAC3.
Le HOKPP2, dovute a mutazioni a carico del gene del canale del sodio SCN4A, presentano caratteristiche cliniche abbastanza simili alla forma di tipo 1, ma rispondono in modo diverso ai farmaci.
Le HPPK, ugualmente associate a mutazioni del gene SCN4A, vengono dette iperkaliemiche perché spesso, durante gli attacchi di debolezza muscolare transitoria, si ha

un aumento del livello di potassio nel sangue (iperkaliemia), che però non risulta sempre documentabile ed in tal caso di parla di forme normokaliemiche. I primi attacchi iniziano precocemente nella prima decade di vita, con una durata che va da minuti ad ore. I fattori che possono scatenare un episodio sono il riposo dopo l'esercizio, il digiuno, l'alcol, lo stress e gli alimenti ad alto contenuto di potassio.
Talora nelle HKPP si riscontra, all'esame elettromiografico, la presenza di scariche miotoniche, di solito senza correlato clinico rilevabile a livello degli arti, sebbene i pazienti possano manifestare in alcuni casi un fenomeno miotonico palpebrale (difficoltà ad aprire gli occhi dopo una loro chiusura forzata prolungata) oppure a livello della lingua, dopo percussione della stessa. Queste caratteristiche sono in genere esacerbate dall'esposizione al freddo.
La Sindrome di Andersen-TawiI (alterazioni a carico del gene per i canali del potassio) è contraddistinta da episodi di debolezza muscolare transitoria causati dalle variazioni del potassio ematico, gravi alterazioni del ritmo cardiaco (aritmie ventricolari) talora fatali, e dismorfismi come un aumento della distanza tra gli occhi (ipertelorismo), attacco basso delle orecchie, ipoplasia mandibolare, clinodattilia.

Il sospetto diagnostico di PP nasce dai dati anamnestico-clinici, eventualmente corroborati dai rilievi elettroneuromiografici (in particolare dall'eventuale riscontro di miotonia elettrica e dalle varie possibili alterazioni incrementali o decrementali allo Short Exercise Test); importante risulta essere anche il dosaggio del potassio sierico durante gli episodi di debolezza e, fondamentale per la conferma diagnostica, lo studio genetico.

Dal punto di vista terapeutico, in attesa di eventuali futuri trattamenti genetici, si può considerare quanto segue: nelle HOKPP la supplementazione di potassio e/o il trattamento con acetazolamide contribuiscono a diminuire in modo significativo il numero degli episodi e il conseguente deficit motorio; nelle HKPP la presa in carico dei pazienti consiste nella terapia medica e nell'evitare i fattori scatenanti; l'esordio degli attacchi può essere arrestato da una moderata attività fisica, dall'ingestione di bevande/cibi ricchi in carboidrati o dal salbutamolo per via inalatoria.
L'uso quotidiano di inibitori dell'anidrasi carbonica o di diuretici tiazidici ha un'azione preventiva. La dieta consiste in pasti regolari (per prevenire il digiuno) e nell'evitare gli alimenti ricchi in potassio.

CENTRI REGIONALI

Centro capofila età pediatrica
//

Centro capofila età adulta
-UOC Neurofisiopatologia A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Dr.ssa F. Lapenna, con la collaborazione del Dr. G. Milella afferente all'U.O. Neurologia "Puca" dello stesso nosocomio; contatti: 0805594128 ore 8.00-830 dal lunedì al venerdì; 0805596739 ore 8.00-9.30 dal lunedì al venerdì)

DIAGNOSI

1. accurata acquisizione dei dati anamnestici e clinici da parte del medico di base e, successivamente, di uno specialista neurologo territoriale;

2. dosaggio sierico del potassio durante gli episodi di debolezza;

3. dosaggio sierico degli ormoni tiroidei, per escludere eventuali quadri di paralisi periodica da tireotossicosi;

4. approfondito studio elettroneurografico/elettromiografico degli arti superiori ed inferiori, con particolare attenzione all'eventuale rilievo di miotonia elettrica ed ai risultati dello Short Exercise Test;

5. test genetico specifico o tramite pannelli di sequenziamento genomico in grado di indagare su un ampio numero di ipotesi;

6. verifica delle condizioni cardiologiche del paziente con il supporto degli specialisti di pertinenza.

La valutazione clinica ed elettrofisiologica ed il rilascio dello specifico Certificato di Malattia Rara possono essere espletati presso l'U.O. di Neurofisiopatologia dell'A.O.U. Policlinico di Bari. Per i tests genetici l'A.O.U. Policlinico di Bari non è al momento attrezzata, ma si cerca comunque di eseguire almeno un prelievo sierico da inviare presso laboratori con sede extraregionale; la presa in carico nefrologica ed eventualmente cardiologica e fisiatrica potrebbe essere teoricamente effettuata presso gli stessi nosocomi, coinvolgendo naturalmente altre Unità Operative, anche se al momento, soprattutto per criticità relative alle risorse umane (ed in parte anche strumentali ed organizzative) non può facilmente esistere un percorso predefinito.

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione

Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi" sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.
Il paziente dovrà essere informato della esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

TERAPIA

Nelle HOKPP: supplementazione di potassio e/o trattamento con acetazolamide, che contribuiscono a diminuire in modo significativo il numero degli episodi e il conseguente deficit motorio;

Nelle HKPP:

- per arrestare l'esordio di un attacco: moderata attività fisica, ingestione di bevande/cibi ricchi in carboidrati o salbutamolo per via inalatoria;

- per prevenire gli attacchi: uso quotidiano di inibitori dell'anidrasi carbonica o di diuretici tiazidici;

- dieta caratterizzata da pasti regolari (per prevenire il digiuno), priva di alimenti ricchi in potassio;

1. eventuali trattamenti cardiologici;

2. eventuale trattamento riabilitativo, per i pazienti che sviluppano una miopatia fissa.

FOLLOW UP

- controlli neurologici periodici preferibilmente presso quello più vicino alla residenza della/del paziente fra i centri malattie rare od i presidi ospedalieri e/o nodi afferenti

alla rete autorizzati; la cadenza è variabile in base alle condizioni cliniche del paziente (in soggetti molto ben compensati e che assumano trattamenti che non necessitano aggiustamenti frequenti, anche ogni 12-18 mesi);

- in casi rari e selezionati, controllo periodico cardiologico con ECG, ECOCARDIOGRAMMA e, se ritenuto opportuno dallo specialista, ECG DINAMICO SECONDO HOLTER;

- controllo fisiatrico almeno annuale per i pazienti che sviluppano una miopatia fissa.

GESTIONE DELLE URGENZE/EMERGENZE

Raramente queste patologie si caratterizzano per quadri clinici configurabili come urgenze/emergenze neurologiche.
Sporadicamente possono associarsi a problematiche cardiologiche o nefrologiche che necessitano di una presa in carico da parte degli specialisti di pertinenza, eventualmente in regime di ricovero ospedaliero.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. https://www.fondazionemalattiemiotoniche.org/paralisi-periodica/

2. https://neuromuscular.wustl.edu/mtime/mepisodic.html#xepisodic

3. https://www.telethon.it/cosa-facciamo/ricerca/malattie-studiate/paralisi-periodica

AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI

RFG101



A cura di:
UOC Neurofisiopatologia AOUC
Policlinico Consorziale, Bari

UOC Neurologia
Fondazione I.R.C.C.S Casa Sollievo della Sofferenza,
San Giovanni Rotondo (FG)

UO Neurologia Pediatrica
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

BREVI CENNI SULLE SINDROMI MIASTENICHE

Le sindromi miasteniche congenite e disimmuni sono un eterogeneo gruppo di malattie della trasmissione neuromuscolare caratterizzate da esauribilità (precoce faticabilità) dei muscoli scheletrici.
Le sindromi miasteniche congenite rappresentano un gruppo di patologie geneticamente determinate, a trasmissione autosomica dominante o recessiva, in cui risulta alterata l'espressione di proteine importanti per il corretto funzionamento della giunzione neuromuscolare. La prevalenza in Europa è pari a circa 1/500.000 e risultano molto più rare rispetto alle forme disimmuni, descritte oltre.
Esordiscono, in età neonatale, infantile o adolescenziale, e possono comportare disturbi simili rispetto a quelli di seguito descritti nel caso della miastenia autoimmune, talora in associazione a caratteristiche più tipiche di vere e proprie miopatie fisse, distrofiche e non distrofiche (faticabilità e debolezza a carico dei muscoli degli arti, del tronco, del capo, oculomotori, bulbari, cioè deputati a deglutizione, fonazione ed articolazione del linguaggio, masticazione, respirazione).
Talora possono concomitare interessamento neuropatico assonico distale e coinvolgimento del sistema nervoso centrale.
Si distinguono in forme legate a difetti pre-sinaptici (ad esempio relativi alla sintesi di acetilcolina od alla scarsità di vescicole presinaptiche), sinaptici (ad esempio deficit di acetilcolinesterasi) e post-sinaptici; queste ultime sono le più numerose, e comprendono ad esempio, anomalie cinetiche dei recettori per l' acetilcolina, sindrome del canale lento, sindrome del canale veloce, deficit di recettori per l'acetilcolina, anomalie delle sub-unità dei canali del sodio, forme legate ad alterazione di geni che codificano per altre proteine della placca, come la rapsina e la proteina DOK-7.
La diagnosi delle sindromi miasteniche congenite è basata sui dati anamnestici e clinici, sull'assenza nel siero di anticorpi diretti contro la placca neuromuscolare (tipici della miastenia autoimmune) e, soprattutto, sul riscontro molecolare di una delle numerose anomalie geneticamente determinate oggi riconosciute come responsabili di tali condizioni.
Non sono al momento disponibili terapie risolutive per le patologie in questione, sebbene la ricerca in ambito genetico sia vivace al riguardo. A scopo sintomatico, con differenti risultati a seconda delle specifiche forme, possono essere talora utili gli agonisti colinergici (piridostigmina, 3-4 diaminopiridina), la fluoxetina e la chinidina (utili per la loro capacità di agire da bloccanti a lunga durata d'azione dei recettori colinergici nello stato aperto; tale proprietà è sfruttata nella sindrome dei canali lenti) e gli agonisti adrenergici albuterolo ed efedrina (con un meccanismo non ancora compreso).

La **Miastenia gravis** autoimmune (MG) è una malattia rara con prevalenza stimata di circa 150/milione (*Evoli et al, Neurological Sciences (2019) 40:1111–1124*).
Si tratta di una condizione autoimmune cronica in cui autoanticorpi attaccano alcune proteine importanti a livello della giunzione neuromuscolare, più frequentemente i recettori

nicotinici dell'acetilcolina, meno spesso Musk, LRP4 ed altri bersagli proteici non ancora identificati, interferendo, così, con la trasmissione degli stimoli nervosi ai muscoli e causando quindi debolezza muscolare ed affaticamento.
La malattia colpisce allo stesso modo gli uomini e le donne, di qualsiasi età e razza, sebbene esistano due picchi di incidenza che sono la III-IV decade per il genere femminile e la VI-VII decade per quello maschile. La MG neonatale, con esordio alla nascita, è riscontrata nel 14% dei figli di madri miasteniche ed è autolimitante.
Possono essere interessati diversi distretti, più frequentemente i muscoli deputati alla motilità oculare, ma anche quelli degli arti superiori ed inferiori, quelli assiali necessari per il mantenimento del capo eretto, ed i gruppi muscolari ad innervazione bulbare, cioè quelli che controllano voce, masticazione, deglutizione e respirazione.
Si tratta di una malattia per la quale la mortalità si è ridimensionata moltissimo negli ultimi anni, attestandosi in Italia intorno al 2%, (6% circa stimato negli U.S.A.). Occasionalmente, se l'interessamento della muscolatura "bulbare" risulta significativo e si manifestano difficoltà respiratorie, può essere necessario il ricovero in ambiente rianimatorio ed un corretto supporto ventilatorio, non invasivo o mediante intubazione oro-tracheale.

La diagnosi necessita di diverse indagini, per le quali sono richieste elevate competenze specialistiche (valutazione clinica, studio neurofisiologico, test farmacologico con antiacetilcolinesterasici, dosaggio anticorpale, TC torace con mezzo di contrasto od RM del mediastino per escludere quadri di iperplasia del timo o di timomi e la presa in carico richiede una competente multidisciplinarietà. Rilevanti possono essere l'impatto sulla qualità di vita e le ricadute psicologiche e socio-lavorative di una condizione come la MG e dunque è importante la presa in carico globale del paziente anche sotto questi profili.

Il trattamento mira ad ottenere un controllo soddisfacente dei sintomi e minimizzare il rischio di eventi avversi, dal momento che, come nel caso di tutte le patologie autoimmuni, non si dispone, ad oggi, di una strategia che consenta di ottenere una completa "guarigione".
In una piccola percentuale di casi, la malattia può raggiungere una condizione di totale quiescenza clinica, anche prolungata, sia garantita dalla costante assunzione di terapia farmacologica (remissione farmacologica) che, nella migliore delle ipotesi, in assenza di qualsiasi trattamento (remissione spontanea; quando protratta per l'intero restante arco di vita del paziente, questa viene considerata una guarigione).

La terapia convenzionale di prima linea è puramente sintomatica, a base di anticolinesterasici (piridostigmina, neostigmina) e nella quasi totalità dei casi va associata, per un periodo di tempo di lunghezza variabile, a farmaci in grado di agire sul disordine immunitario che sottende la patogenesi della MG: in primis i cortisonici e, in sostituzione oppure in associazione a questi, terapie immunosoppressive non steroidee orali di vecchia

generazione (azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetile, metotrexato, tacrolimus) oppure molecole di più recente introduzione, ad azione più specifica sul sistema del complemento (eculizumab, zilucoplan, ravulizumab) o immunomodulanti antagonisti del recettore Fc-neonatale (efgartigimod, rozanolixizumab); queste nuove opportunità di trattamento sono attualmente in fase autorizzativa da parte delle autorità regolatorie o in fase avanzata di sperimentazione.

È possibile che la patologia in questione, a volte spontaneamente oppure a seguito di riconoscibili fattori di innesco (ad esempio malattie infettive intercorrenti, stress chirurgici o psico-fisici di una certa entità, assunzione di alcuni farmaci che possono interferire con la fisiologica funzionalità della placca neuromuscolare, di rado anche stimolazioni vaccinali), vada incontro a fasi di esacerbazione clinica che si gestiscono in vario modo: mediante aggiustamenti transitori della terapia orale di base oppure, quando necessario, tramite interventi terapeutici più complessi, quali la somministrazione di immunoglobuline endovena o la plasmaferesi, che richiedono l'accesso presso strutture ospedaliere attrezzate e garantiscono, quasi sempre, un rapido miglioramento clinico.

CENTRI REGIONALI

Centro capoifla età pediatrica

UO Neurologia pediatrica A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" (dr. Delio Gagliardi)

Centri capofila età adulta

-UOC Neurofisiopatologia A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Dr.ssa F. Lapenna, con la collaborazione del Dr. G. Milella afferente all'U.O. Neurologia "Puca" dello stesso nosocomio; contatti: 0805594128 ore 8.00-830 dal lunedì al venerdì; 0805596739 ore 8.00-9.30 dal lunedì al venerdì)

-UOC Neurologia-IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo (FG) Dr. Paolo Emilio Alboini (neurologo: referente per l'ambulatorio miastenia e disturbi della trasmissione neuromuscolare), Dr.ssa Lucia Florio (neurologo), Dr. Luigi Amoruso (neurofisiologo), Dr. Antonio Santoro (neurofisiologo)
I team si avvalgono di consulenti ORL, pneumologi, gastroenterologi, rianimatori, ginecologi, infettivologi a seconda delle necessità del paziente

Centri afferenti (età adulta) e unità operative funzionalmente collegate

Collegati all'U.O Neurofisipatologia A.O.U. Policlinico di Bari:
U.O. Neurologia P.O. "Di Venere" Carbonara di Bari (Dr.ssa C. Dell'Aquila);
U.O.S.V.D. Neurologia P.O. "S. Paolo" di Bari (Dr. S. Zoccolella);

U.O. Neurologia Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale F. Miulli di Acquaviva delle Fonti, Bari (Dr.ssa A. Petruzzellis, Dr.ssa E. Vecchio);
U.O. Neurologia Ospedale "A. Perrino" di Brindisi (Dr. S. La Spada, Dr.ssa M. Ferrara);
U.O. Neurologia Ospedale "V. Fazzi" di Lecce (Dr.ssa M. Caggiula);
U.O. Neurologia Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase

Collegati all'U.O. Neurologia IRCCS S. Giovanni Rotondo (FG):
U.O. Neurologia Ospedaliera Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" Foggia;
U.O. Neurologia P.O. "L. Bonomo" di Andria (BT).

DIAGNOSI

Il sospetto diagnostico si basa sull'accurata acquisizione dei dati anamnestici e clinici da parte del medico delle cure primarie (MMG, PLS) o di uno specialista oculista e può essere successivamente confermato da uno specialista neurologo territoriale, che può affidare la persona con sospetta MG al Centro MR identificato dalla normativa regionale vigente, prossimo alla residenza del cittadino, in cui è possibile effettuare un approfondito studio per la conferma diagnostica.
Se confermato il sospetto di malattia rara, lo specialista del Centro MR autorizzato prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi con codice R99.

I **Test di screening di primo livello** comprendono:

- EMG con stimolazione nervosa ripetitiva (a bassa ed alta frequenza) (RNS)
- EMG di singola fibra spontanea o da stimolo (SFEMG)
- Dosaggio anticorpi anti-AChR (effettuato in sede in metodica RIA)
- Dosaggio anticorpi anti-MuSK (effettuato in service in metodica RIA, esame non riconosciuto dal prontuario regionale Regione Puglia)
- Test farmacologici con inibitori dell'acetil-colinesterasi per via parenterale (neostigmina intramuscolo o sottocute) o per via orale (piridostigmina).

I test di screening di secondo livello comprendono:

- TAC torace con m.d.c. (nei pazienti con MG AChR-positiva) e, in casi selezionati, la RM con mdc
- Dosaggio anticorpi anti-AChR, anti-MuSK, anti-Lrp4 in metodica *live cell-based assay* (metodica altamente sensibile ed effettuabile solo in laboratori altamente specializzati)
- Indagini genetiche: Pannello per sindromi miasteniche congenite effettuato sul probando e sui familiari in caso di dubbio per forma congenita (tali esami vengono effettuati presso i laboratori dell'Istituto Carlo Besta di Milano o dell'Ospedale Pediatrico Bambin Gesù di Roma)

Consulenze specialistiche:

- Valutazione pneumologica con spirometria, MIP e MEP
- Valutazione logopedica e foniatrica in caso di disfagia. Presa in carico logopedica in pazienti che abbiano subito riduzioni prolungate delle abilità deglutitorie o fonatorie
- Valutazione nutrizionale
- Presa in carico fisiatrica in pazienti che abbiano subito riduzioni prolungate delle abilità motorie
- Valutazione chirurgia toracica in caso di pazienti AChR-positivi ad esordio precoce o nel dubbio di patologia timomatosa

Diagnosi delle forme congenite

La Miastenia Grave Neonatale Transitoria (TNMG) è una patologia molto rara che si verifica nei bambini nati da madri affette da Miastenia Grave, anche se con forme lievi o asintomatiche. I sintomi nel neonato compaiono entro 24 ore dalla nascita e di solito si risolvono entro qualche settimana con una ripresa totale entro due mesi, nel 90% dei pazienti.

In assenza di malattia materna, un esordio neonatale oppure un esordio in età pediatrica può rientrare nelle Sindromi miasteniche congenite (CMS), un gruppo eterogeneo di disordini neuromuscolari dal punto di vista genotipico e fenotipico, che hanno in comune un'alterata trasmissione neuromuscolare. Attualmente, sono note mutazioni in 32 geni responsabili di CMS autosomiche dominanti o recessive (i geni causali più comuni sono CHAT, COLQ, RAPSN, CHRNE, DOK7 e GFPT1).

Fenotipicamente, queste mutazioni si manifestano con un'anomala stanchezza o debolezza permanente o fluttuante dei muscoli extra-oculari, facciali, bulbari, assiali, respiratori o degli arti, ipotonia o ritardo nello sviluppo. Disabilità cognitiva, dismorfismo, neuropatia o epilessia possono raramente associarsi.

La diagnosi può non essere semplice e spesso richiede una valutazione multidisciplinare che coinvolge pediatri, neurologi pediatrici, e altri specialisti, oltre a una stretta osservazione clinica del bambino.

La diagnosi di CMS si basa su un work-up approfondito attraverso l'anamnesi, l'esame clinico, gli esami del sangue, le indagini elettrofisiologiche, i test di funzionalità polmonare, la polisonnografia, il Tensilon test (test al cloruro di endrofonio) eventualmente la biopsia muscolare, e la conferma di una variante patogena eterozigote o biallelica in uno dei 32 geni CMS. L'analisi genetica puo' essere effettuata mediante metodica Sanger, con sequenziamento diretto del gene oppure con tecniche di next-generation sequencing (NGS) che consentono di analizzare contemporaneamente molteplici geni, fino all'intero esoma; in quest'ultimo caso, qualora fossero identificate mutazioni, è comunque necessaria la loro conferma con metodica Sanger.

L'asssenza di anticorpi contro AchR, MUSK o RLP4 costituisce uno dei criteri diagnostici per la CMS.

Le diagnosi differenziali che devono essere escluse prima di diagnosticare la CMS nei neonati o nei bambini includono la miastenia gravis neonatale transitoria, l'atrofia muscolare spinale, la distrofia muscolare congenita, la distrofia miotonica congenita-1, il disturbo mitocondriale ad esordio precoce, la miopatia congenita, le lesioni del tronco encefalico, la sindrome di Moebius e il botulismo. I fenotipi clinici della CMS presentano una significativa sovrapposizione con i disordini mitocondriali, con conseguenti difficoltà nello stabilire la diagnosi corretta.

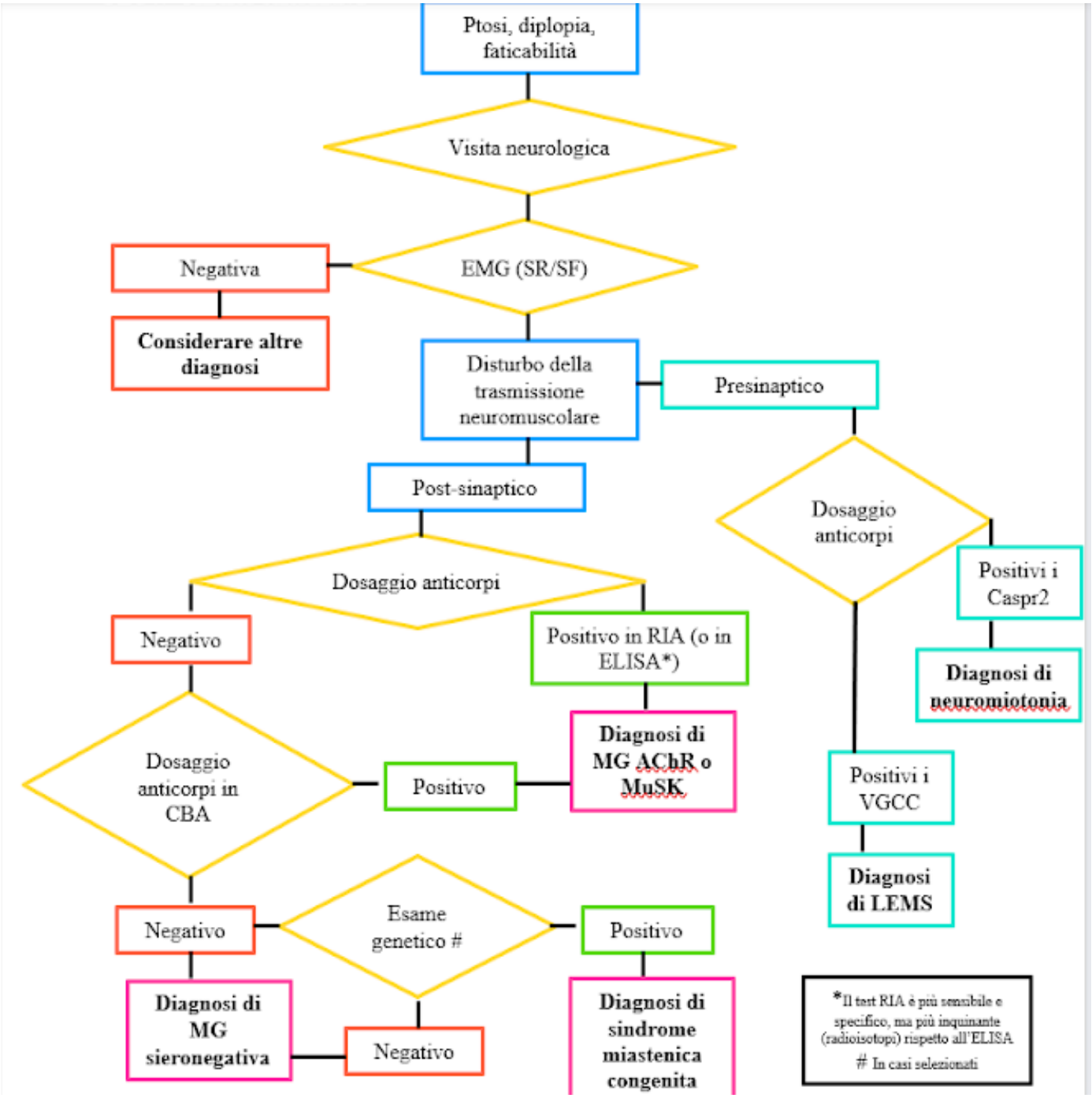
Diagnosi della forma giovanile

La miastenia grave giovanile (JMG) è una rara malattia autoimmune. Una recente revisione sistematica e metanalisi riporta una prevalenza nel sesso femminile, un esordio prepuberale e un decorso relativamente benigno con prognosi migliore rispetto alla malattia dell'adulto. Il 60,6% dei pazienti presenta sintomi oculari (soprattutto ptosi palpebrale) e positività agli anticorpi anti-AChR (78,7%); frequente il riscontro di iperplasia timica (nel 64,9%) trattata chirurgicamente con netto miglioramento della severità della malattia. Frequente l'associazione con altre patologie autoimmuni (soprattutto tiroidee nel 61,5% dei pazienti). Raro il riscontro di crisi miastenica.

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione

Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi" sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.
Il paziente dovrà essere informato dell'esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per l'esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

FLOW CHART DIAGNOSTICA RIASSUNTIVA



TRATTAMENTI

Miastenia gravis

La terapia convenzionale per la MG si basa su farmaci sintomatici ed immunosoppressori. Gli interventi terapeutici possono essere considerati di due tipologie: la terapia a lungo termine e la terapia in fase di esacerbazione di malattia. Infine, bisogna considerare che in caso di timoma o nelle forme AChR positive ad esordio precoce la timectomia è fortemente indicata (mandatoria in caso di tumore timico).

Terapia sintomatica:

1. anticolinesterasici (piridostigmina):

- primo approccio terapeutico
- somministrazione orale
- dosaggio frazionato in 4 o 5 somministrazioni giornaliere
- possibilità di utilizzo del farmaco a rilascio prolungato nelle ore notturne
- sconsigliato nelle forme anti-MuSK (effetti colinergici prolungati)

2. 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP):

- utilizzato raramente (pochi casi in letteratura)
- somministrazione orale
- beneficio nelle forme anti-MuSK

Terapia immunosoppressiva

1. Terapia immunosoppressiva a lungo termine nei pazienti con sintomi invalidanti non completamente compensati dagli inibitori dell'acetilcolinesterasi:

1-1 corticosteroidi:

a) Prednisone:

- somministrazione orale
- dose iniziale fino a 1-1,5 mg/kg/die per le forme generalizzate
- dose iniziale di 25 mg al dì nei pazienti con forme oculari pure
- passaggio della terapia a giorni alterni per minimizzare gli eventi avversi
- riduzione secondo la situazione clinica (in generale il 10% della dose ogni 2-3 mesi)

b) deflazacort:

- somministrazione orale
- in caso di scarsa tolleranza al prednisone
- generalmente poco utilizzato
- passaggio della terapia a giorni alterni per minimizzare gli eventi avversi
- riduzione secondo la situazione clinica (in generale il 10% della dose ogni 2-3 mesi)

1-2 Immunosoppressori non steroidei:

c) azatioprina (risparmiatore di steroide)

- somministrazione orale
- dose iniziale: 2,5-3 mg/kg/die
- dose di mantenimento: 1mg/kg
- necessità di controllo periodico di emocromo con formula e funzionalità epatica

d) micofenolato mofetile (risparmiatore di steroide):

- somministrazione orale
- dose iniziale: 2-2,5 gr/die
- dose di mantenimento: 1 g/die
- necessità di controllo periodico di emocromo con formula

e) ciclosporina (risparmiatore di steroide):

- somministrazione orale
- dose iniziale 3-4 mg/kg/die
- dose di mantenimento basata sul livello plasmatico
- necessità di controllo periodico di emocromo con formula e funzionalità renale

f) tacrolimus (risparmiatore di steroide)

- somministrazione orale

g) ciclofosfamide (risparmiatore di steroide)

- somministrazione orale

<u>Terapia con farmaci biologici:</u>

1. eculizumab:

- approvato nel 2023 nei pazienti con miastenia refrattaria AChR-positiva (vedi criteri AIFA)
- dosaggio: 900 mg endovena (in 35 minuti circa) a settimana per 4 settimane consecutive
- dalla quinta settimana 1200 mg endovena (in 35 minuti circa) ogni 14 ± 2 giorni
- necessaria la vaccinazione contro il meningococco (ceppi ACWY e B), fortemente consigliata la vaccinazione contro gli altri batteri capsulati
- nonostante la vaccinazione, il rischio di contrarre la meningite è di circa 2.000 volte superiore rispetto alla popolazione generale

2. rituximab:

- nelle forme anti-MuSK può determinare una modifica radicale dell'andamento di malattia, soprattutto se utilizzato precocemente

- dosaggio: 375 mg/mq superficie endovena per 4 settimane consecutive
- richiamo secondo necessità clinica

3. efgartigimod:
- approvato nel 2023 nei pazienti con miastenia AChR- positiva
- dosaggio: 10 mg/kg per infusione endovenosa della durata di 1 ora da somministrare a cicli di infusioni settimanali per 4 settimane (max 4 cicli annui)

4. zilucoplan
- terapia aggiuntiva alla terapia standard per il trattamento della miastenia gravis generalizzata (gMG) in pazienti adulti AChR positivi
- i pazienti devono essere vaccinati contro Neisseria meningitidis.
- Somministrazione sc una volta al giorno alla stessa ora

5. Rozanolixizumab
- anticorpo monoclonale umanizzato IgG4 che riduce la concentrazione sierica di IgG inibendo il legame delle IgG a FcRn
- indicato quale terapia aggiuntiva alla terapia standard per il trattamento della Miastenia Gravis generalizzata (gMG) nei pazienti adulti con anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR) o anti-tirosin-chinasi muscolo-specifica (MuSK) positivi.
- ciclo 1 dose alla settimana per 6 settimane; i successivi cicli di trattamento devono essere somministrati secondo la valutazione clinica.
- Infusione sc con pompa

Trattamenti rescue

In fasi di peggioramento acuto della MG o in preparazione alla timectomia:
- immunoglobuline endovena alla dose di 0,4 g kg/die in 5 giorni consecutivi
- plasmaferesi/immunoassorbimento 1 – 1,5 volumi plasmatici per 5 scambi

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI DI SUPPORTO

Alcuni farmaci possono essere necessari per ridurre gli effetti collaterali degli steroidi.
Per esempio, canrenone e canrenoato di potassio somministrati per via orale al dosaggio di 50-100 mg/die, riducono gli effetti ipertensivi degli steroidi.
La vitamina D, per os al dosaggio giornaliero di 400-600 U, riduce gli effetti osteoporotici degli steroidi.

VACCINAZIONI

Nei pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva alcune vaccinazioni (varicella-zoster, pneumococco, HPV, influenza, Sars-COV2) risultano necessarie per evitare infezioni che possono determinare un peggioramento della miastenia. Si rammenta che i vaccini a virus

vivo attenuato non devono essere utilizzati nei pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva.
La vaccinazione contro HBV dovrebbe essere considerata in quei pazienti che debbono essere sottoposti a terapia con rituximab. Nei pazienti sottoposti ad inibizione del complemento mediante eculizumab la vaccinazione contro tutti i ceppi disponibili di meningococco è obbligatoria; sono fortemente consigliate le vaccinazioni contro gli altri batteri capsulati (pneumococco, emofilo). In questi pazienti la vaccinazione non riduce il rischio di meningite: infatti la possibilità di contrarre tale infezione, nonostante la vaccinazione, è di 2.000 volte superiore rispetto alla popolazione generale.
La possibilità di avere un centro vaccinale interno nelle strutture Hub regionali migliora la qualità del follow-up del paziente.

TERAPIA CHIRURGICA
I pazienti con MG AChR-positiva devono essere sottoposti a TAC torace. Di fronte a segni suggestivi di timoma (es. micronoduli timici o calcificazioni) dovrebbero essere sottoposti a timectomia anche se di età > 60 anni. Nei pazienti con MG AChR-positiva di età inferiore ai 50 anni la timecrtomia è fortemente consigliata, come si è dimostrato nel trial MGTX.
Nei pazienti con MG sieronegativa, la timectomia va valutata caso per caso.
La presenza di una equipe di chirurgia toracica nella sede del centro per la MG facilita il percorso chirurgico del paziente miastenico.
La consulenza oncologica è opportuna in caso di timoma che richieda approcci terapeutici anche non chirurgici.

Sindromi miasteniche giovanili
Le linee guida per il trattamento dei bambini non sono ben definite. La pratica attuale è stata ricavata dalle linee guida per adulti e dall'opinione di esperti.
In genere, gli inibitori della colinesterasi e gli steroidi sono utilizzati in prima linea come trattamento sintomatico; altri immunosoppressori sono utilizzati nella terapia di seconda linea sia per la MG generalizzata che per la MG oculare incontrollata, quando non rispondono alla terapia con inibitori delle anticolinesterasi.

Sindromi miasteniche congenite
Il disturbo della trasmissione neuromuscolare in questi pazienti non ha un'origine autoimmune; pertanto, la terapia immunosoppressiva non è necessaria. La terapia della CMS non è standardizzata a causa del basso numero di pazienti e quindi dell'assenza di studi di trattamento efficaci; inoltre, l'eterogeneità genotipica e fenotipica rende difficile il reclutamento di gruppi omogenei necessari per gli studi. Poiché non è disponibile un trattamento causale per la CMS, a questi pazienti possono essere offerte solo misure sintomatiche di tipo farmacologico e non farmacologico.

La maggior parte delle CMS risponde positivamente agli inibitori dell'acetilcolina-esterasi, alla 3,4-diammino-piridina, al salbutamolo, all'albuterolo, all'efedrina, alla fluoxetina o all'atracurio.
Non sono purtroppo standardizzati i dosaggi efficaci dei suddetti trattamenti, né il tipo di combinazione o la durata della terapia.
Fisioterapia e logopedia si sono dimostrati utili in alcuni pazienti; per garantire la mobilità, si utilizzano ortesi, deambulatori o sedie a rotelle.
Nei pazienti con CMS i deficit possono essere più fissi e solo parzialmente responsivi alla terapia sintomatica. Pertanto, per questi pazienti possono essere necessari:

- ventilatore meccanico
- macchina per la tosse
- alimentazione via PEG
- molla di Codivilla per la deambulazione

FOLLOW UP

Le visite di controllo neurologiche per i pazienti con disturbi della trasmissione neuromuscolare avvengono a seconda dello stato clinico dei pazienti, pertanto non hanno una cadenza specifica. Controlli neurologici personalizzati andrebbero effettuati preferibilmente presso il Centro MR regionale autorizzato più vicino alla residenza della persona. In soggetti molto ben compensati e che assumano trattamenti che non necessitano aggiustamenti frequenti, il controllo può avere cadenza annuale. In caso di remissione spontanea della miastenia autoimmune la visita di controllo può essere effettuata anche ogni 18-24 mesi.
Il dosaggio degli anticorpi anti-AChR durante il trattamento non è raccomandato, potendosi negativizzare. Il dosaggio degli anticorpi anti-MuSK è, invece, un buon indicatore della gravità di malattia e potrebbe essere utilizzato come controllo nella risposta alla terapia immunosoppressiva; è raccomandato ogni 6-12 mesi in soggetti non ben compensati.

I pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva dovrebbero effettuare controlli di laboratorio specifici cadenzati che differiscono a seconda del farmaco assunto:

1. azatioprina:
   controllo di emocromo con formula ed indici di funzionalità epatica:
   ogni 15 giorni durante il primo mese di terapia
   ogni mese durante i successivi tre mesi di terapia
   ogni tre mesi nel successivo anno di terapia
   ogni sei mesi dal secondo anno di terapia in poi

2. micofenolato mofetile:
   controllo di emocromo con formula:

ogni 15 giorni durante il primo mese di terapia
ogni mese durante i successivi tre mesi di terapia
ogni tre mesi nel successivo anno di terapia
ogni sei mesi dal secondo anno di terapia in poi

3. ciclosporina:
   controllo di emocromo con formula, indici di funzionalità renale e possibilmente ciclosporinemia:
   ogni 15 giorni durante il primo mese di terapia
   ogni mese durante i successivi tre mesi di terapia
   ogni tre mesi nel successivo anno di terapia
   ogni sei mesi dal secondo anno di terapia in poi
   i pazienti in terapia con ciclosporina hanno un rischio aumentato di sviluppare diabete mellito; pertanto andrebbero effettuati specifici controlli oppure il paziente andrebbe indirizzato a controlli endocrinologici

4. tacrolimus
   rischio aumentato di diabete mellito per cui si consigliano controlli endocrinologici

5. ciclofosfamide
   rischio aumento di sviluppare anemia o tumori per cui si consigliano controlli periodici dell'emocromo (mensili nel primo anno di terapia) e sorveglianza del paziente intrattamento.

6. Terapia steroidea
   un controllo periodico domiciliare della Pa è fortemente raccomandato
   glaucoma :i pazienti che iniziano un trattamento steroideo dovrebbero prima effettuare una valutazione basale della pressione oculare, quindi tale valutazione andrà effettuata ogni 12-18 mesi
   monitoraggio osteoporosi: i pazienti che iniziano un trattamento steroideo dovrebbero prima effettuare una densitometria osseo di colonna lombo-sacrale e collo del femore ogni 12-18 mesi
   i pazienti che iniziano una terapia steroidea dovrebbero essere inviati a controllo reumatologico o endocrinologico per l'impostazione di una precoce terapia anti-osteoporotica a parte l'implementazione della vitamina D.

I pazienti con storia di timoma dovrebbero effettuare una TAC torace annuale durante i primi cinque anni di malattia. Altri controlli imaging del mediastino vanno effettuati in base alle indicazioni del chirurgo toracico e/o dell'oncologo.

I pazienti in trattamento con farmaci anti-FcRn dovrebbero effettuare controlli periodici delle immunoglobuline plasmatiche e i pazienti ed i parenti dei pazienti in terapia con farmaci anticomplemento dovrebber0 eseguire training per riconoscere i segni precoci di meningite.

GESTIONE DELLE URGENZE/EMERGENZE:

In caso di crisi miastenica il paziente dovrebbe essere condotto presso il DEA più vicino al domicilio per la gestione dell'urgenza neurologica. Se necessario e le condizioni lo consentono, il paziente può essere centralizzato presso il Centro HUB più vicino.
In caso di esacerbazione o crisi miastenica va sospesa immediatamente la terapia anticolinesterasica e il paziente deve accedere quanto più precocemente possibile a terapie a breve termine (plasmaferesi/immunoassorbimento/immunoglobuline endovena). Sebbene non esistano studi comparativi, alcuni studi osservazioni hanno messo in evidenza il miglior risultato della plasmaferesi nei pazienti miastenici durante le fasi di esacerbazione o crisi.
In caso di crisi miastenica con compromissione respiratoria, un consulto rianimatorio può far emergere precocemente la necessità di ventilazione meccanica non invasiva o invasiva.
La tracheostomia andrebbe valutata non solo dal punto di vista rianimatorio, ma anche neurologico.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Engel AG, et al. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Lancet Neurol. 2015 Apr;14(4):420-34. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70201-7.

Spendiff S, Dong Y, Maggi L, Rodríguez Cruz PM, Beeson D, Lochmüller H; ENMC 260th workshop study group. 260th ENMC International Workshop: Congenital myasthenic syndromes 11-13 March 2022, Hoofddorp, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2023 Sep;33(9):111-118. doi: 10.1016/j.nmd.2022.12.006.

Evoli A, Antonini G, Antozzi C, DiMuzio A, Habetswallner F, Iani C, Inghilleri M, Liguori R, Mantegazza R, Massa R, Pegoraro E, Ricciardi R, Rodolico C. Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Neurol Sci. 2019 Jun;40(6):1111-1124. doi: 10.1007/s10072-019-03746-1.

Gwathmey KG, Ding H, Hehir M, Silvestri N. How should newer therapeutic agents be incorporated into the treatment of patients with myasthenia gravis? Muscle Nerve. 2024 Feb 3. doi: 10.1002/mus.28038.

Finsterer J. Congenital myasthenic syndromes. Orphanet J Rare Dis. 2019 Feb 26;14(1):57. doi: 10.1186/s13023-019-1025-5. PMID: 30808424; PMCID: PMC6390566.

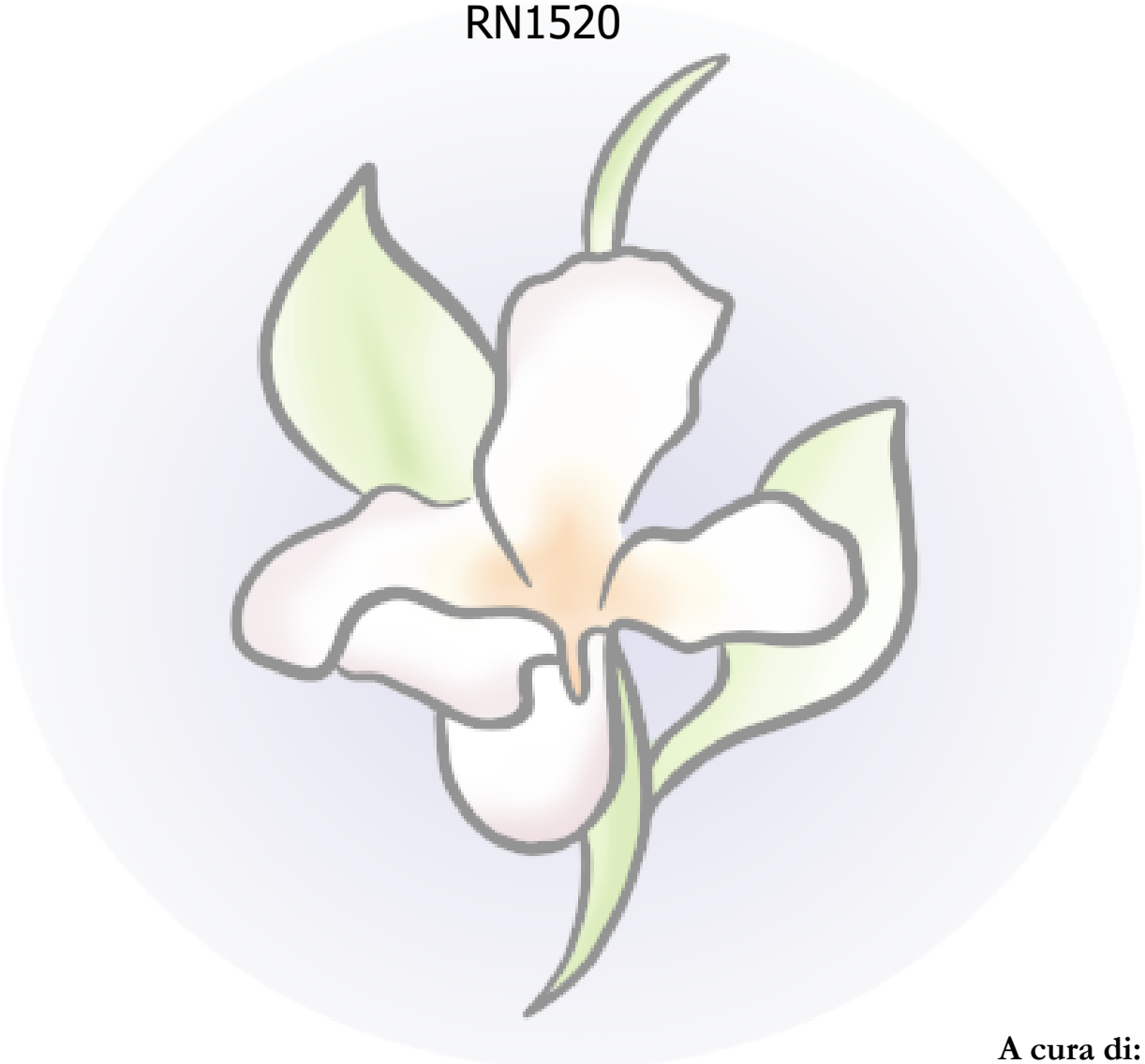
Lin Y, Kuang Q, Li H, Liang B, Lu J, Jiang Q, Yang X. Outcome and clinical features in juvenile myasthenia gravis: A systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2023 Mar 8;14:1119294. doi: 10.3389/fneur.2023.1119294. PMID: 36970540; PMCID: PMC10032342.

Madenci AL, Li GZ, Weil BR, Zurakowski D, Kang PB, Weldon CB. The role of thymectomy in the treatment of juvenile myasthenia gravis: a systematic review. Pediatr Surg Int. 2017 Jun;33(6):683-694. doi: 10.1007/s00383-017-4086-3. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28401300.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME DI LANDAU-KLEFFNER

RN1520



A cura di:
UOSVD Centro Epilessia ed EEG età evolutiva
P.O. San Paolo Bari ASL BA

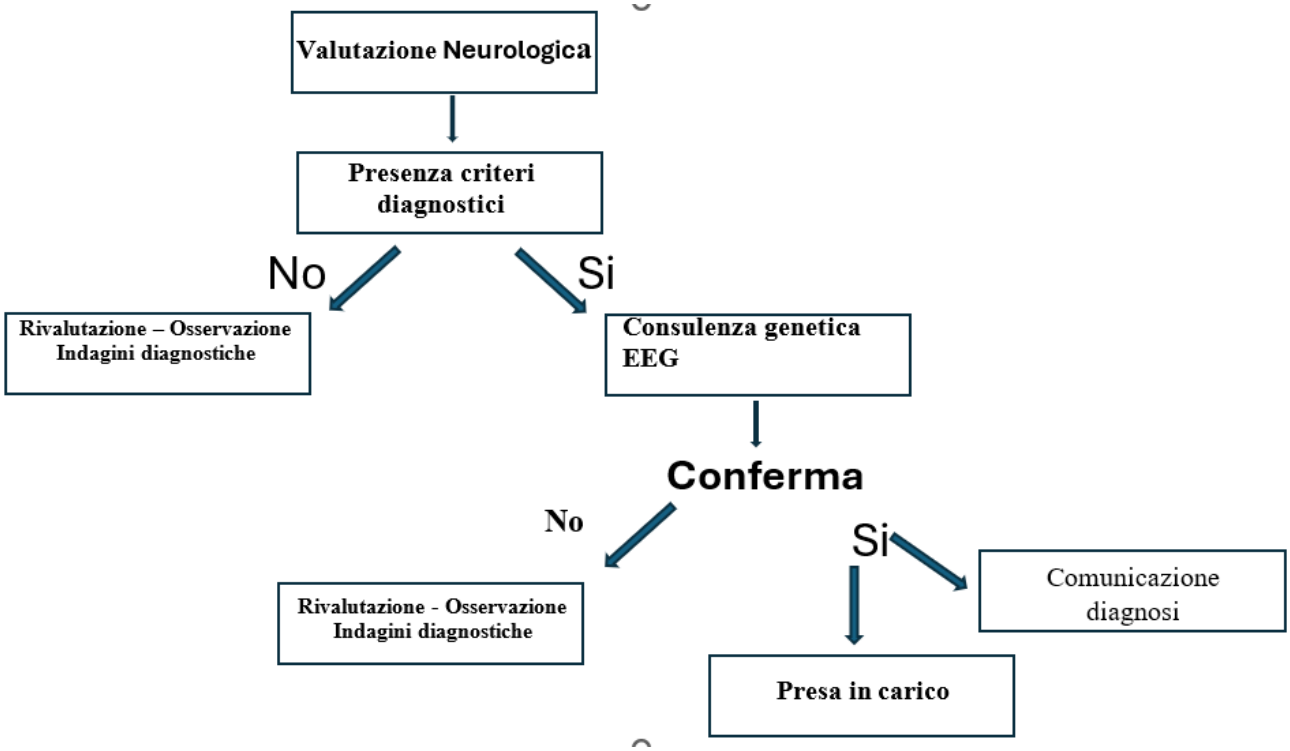
BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La sindrome di Landau-Kleffner (LKS) è un'encefalopatia epilettica legata all'età, in cui si osserva una regressione dello sviluppo, in particolare dell'area del linguaggio, ed anomalie EEG (elettroencefalogramma) localizzate prevalentemente attorno alle aree temporo-parietali.
Il termine afasia epilettica acquisita definisce i segni principali di questa malattia. Si verifica spesso nei bambini in corso di uno sviluppo precedente normale, solitamente tra i 5 ei 7 anni di età. La sindrome è caratterizzata dalla perdita lenta o improvvisa della capacità di usare o comprendere la lingua parlata. La sindrome è dominata da crisi epilettiche tipo assenza o tipo tonico-clonico, più frequenti durante il sonno, associate ad agnosia verbale e afasia espressiva1. I primi segni possono essere indicati come agnosia uditiva. Spesso, infatti, il bambino può mostrare problemi di udito e si può sospettare una sordità o disturbi del neurosviluppo, ma l'udito e l'intelligenza si confermano normali nei bambini con sindrome di Landau-Kleffner.
L'eziologia esatta della sindrome di Landau-Kleffner (LKS) non è nota. Le lesioni cerebrali strutturali sono molto rare nei pazienti con LKS e non sono correlate alla fisiopatologia. Inoltre, possono essere coinvolti fattori genetici. Ad esempio, la malattia può essere correlata con mutazioni di GRIN2A (16p13.2). Questo gene codifica per una proteina chiamata GluN2A (nota anche come NR2A), che è una subunità del recettore del canale ionico N-metil-D-aspartato (NMDA) glutammato-dipendente. Da notare che NR2A può essere identificato in alte concentrazioni in aree cerebrali cruciali per il linguaggio e la parola, mentre i recettori NMDA sono coinvolti in un'ampia gamma di funzioni legate alla memoria e all'apprendimento. Anche in questo caso, le alterazioni di GRIN2A hanno correlazioni con un numero considerevole di disturbi del neurosviluppo che possono includere l'epilessia tra le manifestazioni cliniche.
È difficile esprimere una stima della prevalenza e dell'incidenza della sindrome. La sindrome di Landau-Kleffner, infatti, è descritta come una serie di casi sporadici o limitati. Dalla descrizione della sindrome, nel 1957, non sono stati riportati in letteratura più di qualche centinaio di casi.
Alla luce della rarità della sindrome, è difficile avere un quadro chiaro della sua prognosi, sebbene la patologia sia considerata un'encefalopatia epilettica benigna. La prognosi varia principalmente per quanto riguarda l'afasia. Nonostante i limiti degli studi condotti, è possibile dedurre che il linguaggio migliora con il trattamento e durante la pubertà, anche se senza tornare alla condizione precedente alla malattia in una percentuale significativa di soggetti. D'altra parte, per quanto riguarda le convulsioni, la prognosi è buona in quanto le manifestazioni epilettiche della sindrome di Landau-Kleffner sono facilmente controllabili e regrediscono spontaneamente prima dell'adolescenza. Pertanto, l'aspetto terapeutico è di fondamentale importanza, soprattutto per rivolgersi a soggetti con moderate difficoltà linguistiche a lungo termine, e soprattutto per coloro che, dopo l'adolescenza, presentano una grave alterazione del linguaggio.

DIAGNOSI

La diagnosi è clinica e si basa su un corretto inquadramento anamnestico.
Sebbene la sindrome di Landau-Kleffner possa colpire bambini e adolescenti, la sindrome di solito si manifesta nei bambini di età compresa tra 3 e 8 anni con uno sviluppo precedentemente normale. Afasia, alterazioni EEG, convulsioni e disturbi comportamentali sono le caratteristiche principali della sindrome. L'afasia si manifesta inizialmente come afasia verbale uditiva (afasia recettiva) che precede l'afasia espressiva caratterizzata da difficoltà nell'elaborazione o nell'interpretazione dei suoni verbali e/o non verbali. Le crisi epilettiche si verificano in circa i 2/3 dei pazienti. Le crisi mostrano tipicamente crisi motorie focali (più comuni), crisi cloniche generalizzate e crisi di assenza atipiche. I disturbi comportamentali che solitamente seguono la regressione del linguaggio ei si manifestano come deficit di attenzione, iperattività, impulsività e tendenza a distrarsi. Labilità emotiva, ansia e depressione, disturbi del sonno, compromissione della memoria di lavoro (ma non della memoria a lungo termine) e ipersensibilità al suono possono completare questo quadro clinico, che a volte può essere particolarmente complesso.

FLOWCHART DIAGNOSTICA RIASSUNTIVA



TRATTAMENTO MULTISPECIALISTICO

Sebbene non esista un consenso internazionale sul tipo di terapia più appropriato, è comunemente accettato che la terapia debba iniziare il prima possibile.
Team età pediatrica: Neurologo/Neuropsichiatra Infantile, , Psicologo, Otorinolaringoiatra. In fase diagnostica, è necessario il supporto delle valutazioni ORL, psicologica e logopedica. Nel follow-up, il ruolo prevalente è del neurologo/epilettologo ed elettroencefalografico.

Manifestazioni epilettiche
In presenza di una crisi (di solito lieve e poco frequente), diversi farmaci anticrisi sono efficaci e il controllo delle convulsioni è generalmente facile da fare. Diversi farmaci che agiscono sulle manifestazioni cliniche, tra cui valproato, clobazam, levetiracetam, ethosuccimide, sono di solito preferiti.
Logopedia e programmi comportamentali
La logopedia comprende una serie di approcci centrati sul paziente finalizzati al recupero delle abilità linguistiche. Queste terapie utilizzano comunemente dispositivi di comunicazione aumentativa e alternativa finalizzati all'allenamento del linguaggio. Nei bambini più piccoli, tuttavia, questo tipo di approccio potrebbe non essere efficace. In questi casi, un piano terapeutico dovrebbe prevedere, nella sua prima fase, il coinvolgimento di un terapeuta psicomotricista, successivamente affiancato dal logopedista. Inoltre, la psicomotricità ha un valore fondamentale nell'affrontare le alterazioni comportamentali e relazionali.
Altri trattamenti
I corticosteroidi (ad esempio, prednisone per via orale 1 mg/kg/die per 6 mesi o prednisolone per via orale 2 mg/kg/die per almeno tre mesi prima di una graduale riduzione potrebbero essere utili per il miglioramento o almeno la stabilizzazione del linguaggio, della cognizione e delle capacità comportamentali. Il loro uso, anche in combinazione con benzodiazepine (BDZ), è raccomandato quando l'attività epilettica e i disturbi del linguaggio persistono nonostante la terapia. Meno utilizzati, ma riportati in letteratura sono le immunoglobuline per via e.v. o pratiche chirurgiche.

GESTIONE EMERGENZA

Non sono riportate in letteratura condizioni cliniche di urgenza/emergenza

CENTRI REGIONALI

Centro capofila (età evolutiva e adulta)
- UOSVD Epilessia ed EEG età evolutiva Presidio Ospedaliero "San Paolo" Bari

BIBLIOGRAFIA

Landau, W., & Kleffner, F. (1957). Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. Neurology, 7, 523-530

Lesca G, Møller RS, Rudolf G, Hirsch E, Hjalgrim H, Szepetowski P. Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations. Epileptic Disord. 2019 Jun 01;21(S1):41-47

Strehlow V, Heyne HO, Vlaskamp DRM, Marwick KFM, Rudolf G, de Bellescize J, Biskup S, Brilstra EH, Brouwer OF, Callenbach PMC, Hentschel J, Hirsch E, Kind PC, Mignot C, Platzer K, Rump P, Skehel PA, Wyllie DJA, Hardingham GE, van Ravenswaaij-Arts CMA, Lesca G,

Lemke JR., GRIN2A study group. GRIN2A-related disorders: genotype and functional consequence predict phenotype. Brain. 2019 Jan 01;142(1):80-92.

Besag FMC, Vasey MJ. Social cognition and psychopathology in childhood and adolescence. Epilepsy Behav. 2019 Nov;100(Pt B):106210. [PubMed]

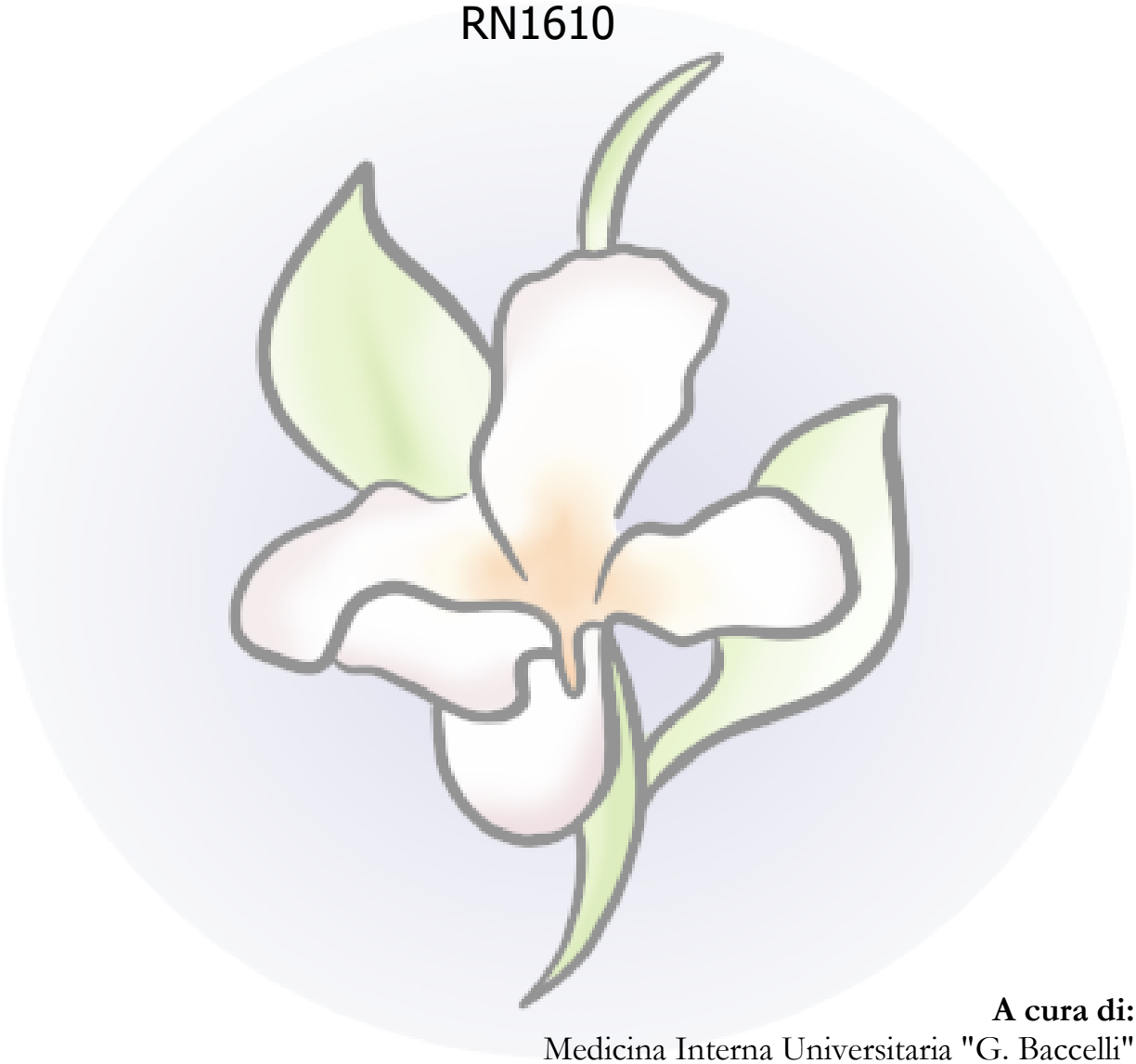
Cockerell I, Bølling G, Nakken KO. Landau-Kleffner syndrome in Norway: long-term prognosis and experiences with the health services and educational systems. Epilepsy Behav. 2011 Jun;21(2):153-9.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME DI POEMS

MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE

RN1610



A cura di:
Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione

La sindrome di POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteina M, alterazioni cutanee) è una patologia rara multisistemica caratterizzata dalla coesistenza di polineuropatia e gammopatia monoclonale e dalla loro associazione ad una serie di anomalie a carico di svariati organi secondarie ad un disordine della proliferazione delle plasmacellule.

La causa della sindrome POEMS è tutt'oggi sconosciuta, anche se si ipotizza che un ruolo importante venga svolto dalla neovascolarizzazione indotta dalle citochine pro-infiammatorie e dai fattori di crescita come suggerito dal riscontro di un aumento dei livelli circolanti di *vascular endothelial growth factor*(VEGF).

I sintomi tipici all'esordio sono legati alla comparsa di una polineuropatia demielinizzante, simmetrica e bilaterale, coinvolgente sia le fibre nervose motorie che quelle sensitive, che si manifesta con debolezza muscolare di braccia e gambe, formicolii, intorpidimento e deficit della sensibilità negli stessi distretti. In circa la metà dei casi viene riscontrata una organomegalia (epatomegalia, splenomegalia, linfoadenopatia e raramente cardiomegalia). Tra le endocrinopatie, le più comuni sono alterazioni a carico dei surreni, tiroide, paratiroidi, pancreas, ghiandola pituitaria, gonadi. Altre manifestazioni includono alterazioni cutanee, quali iperpigmentazione tipica, ipertricosi, ispessimento e sudorazione eccessiva della cute, emangiomi cutanei, acrocianosi, manifestazioni vasculitiche e alopecia. A queste manifestazioni si possono associare edemi declivi, ascite e versamento pleurico, ipertensione polmonare, trombocitosi e eritrocitosi, ipercalcemia e insufficienza renale che possono esitare in insufficienza multiorgano e morte. Quasi tutti i pazienti presentano inoltre lesioni ossee sclerotiche o concomitante diagnosi di malattia di Castleman.

Dal punto di vista laboratoristico, i pazienti presentano un aumento di paraproteine M e di immunoglobuline A e G.

Team età pediatrica
Non applicabile, malattia dell'adulto con esordio intorno ai 48 anni nell'uomo e ai 59 anni nelle donne.

Team età adulta

U.O.C. Medicina interna "G. Baccelli" dell'Ospedale Policlinico di Bari - Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico.

- Direttore: Prof. Angelo Vacca;
- Referente: Prof. Roberto Ria;
- Co-referente: Prof. Antonio Solimando.
- Equipe medica:
  - Prof. Sebastiano Cicco (ecocardiogramma),
  - Dott.ssa Anna Cirulli (ecocolordoppler),
  - Prof. Gianfranco Lauletta (ecografia),
  - Dott.ssa Stefania Longo (ecografia)
  - Dott. Dott.ssa Simona D'Amore (metabolismo osseo),
  - Dr.ssa Carolina Marasco (FILE-F),
  - Dott.ssa Assunta Stragapede (endocrinologia).

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"

UU.OO afferenti
Reumatologia Universitaria
Ematologia con trapianto (REP)

DIAGNOSI

I criteri diagnostici per la diagnosi di sindrome di Poems (Dispenzieri A., 2011) richiedono, oltre alla contemporanea presenza di polineuropatia e gammopatia monoclonale, la presenza di uno tra gli altri tre criteri maggiori (malattia di Castleman, lesioni ossee sclerotiche e valori elevati di VEGF) e uno tra i sei criteri minori (organomegalia, effusioni/edema/ascite, endocrinopatia, alterazioni cutanee, papilledema e trombocitosi/ policitemia).

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)

Presenza di gammopatia monoclonale alla elettroforesi serica, caratterizzata il più delle volte, alla immunoelettroforesi o immunofissazione del siero come IgG o IgA con catene leggere lambda e sintomi/segni suggestivi di polineuropatia cronica simmetrica sensitiva motoria con riscontro alla elettromiografia di segni di patologia demielinizzante del sistema nervoso periferico.

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging)

Indagini ematochimiche e strumentali, valutazioni specialistiche per la conferma diagnostica e la definizione del tipo e severità della malattia

- Esami di laboratorio:
  - Esami endocrinologici (TSH, FT3, FT4, prolattina, testosterone, deidroepiandrosterone solfato (DHEAS), cortisolo, ormone adrenocorticotropo (ACTH), ormone follicolo-stimolante (FSH), ormone luteinizzante (LH), insulina, paratormone (PTH), cortisolo.
  - VEGF*
    *eseguibile presso l'Ospedale San Giuseppe a Milano o presso MultiLab (Dipartimento di Medicina di Laboratorio e Anatomia Patologica di MultiMedica) dell'Ospedale IRCCS MultiMedica di Sesto San Giovanni (Milano)

- Esami strumentali:
  - ECG ed ecocardiogramma
  - Ecografia addome completo
  - TC torace e addome

- Radiografia (Rx) scheletro in toto
- Biopsia midollo osseo
- Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) encefalo con gadolinio per valutare la presenza di malformazioni arterovenose, interessamento pachimeningeo e/o ipertensione endocranica
- Tomografia ad emissione di positroni (PET) o TC/PET per l'identificazione di lesioni ossee singole
- Biopsia del nervo surale

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari

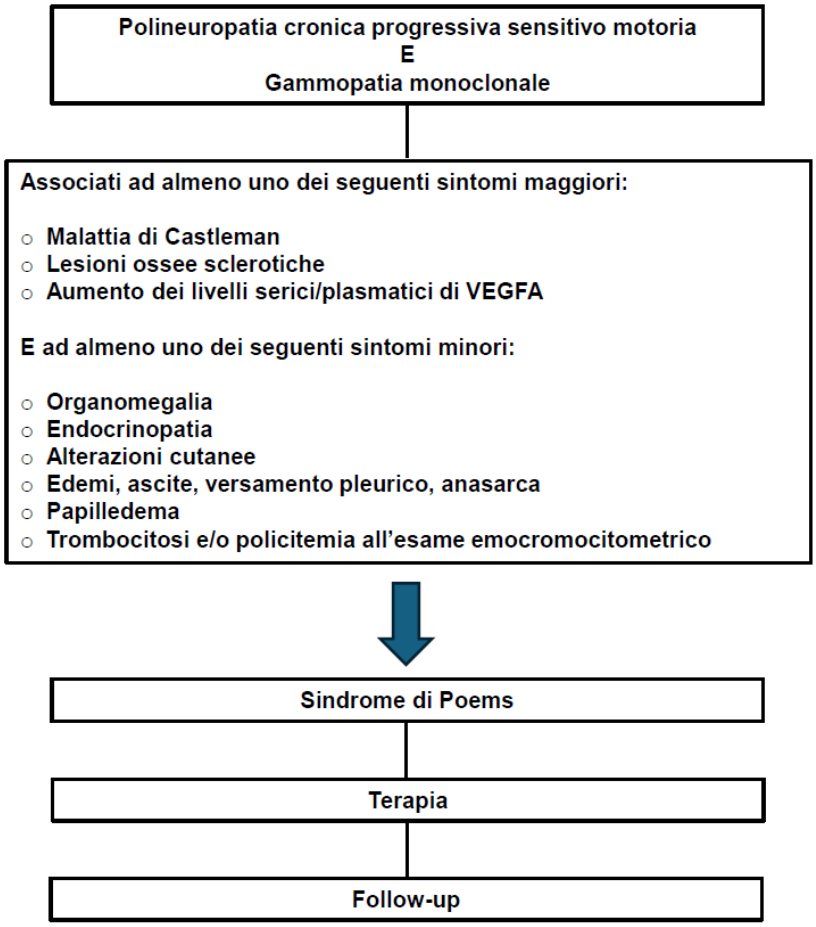
Non applicabile.

Consulenze specialistiche

Le consulenze specialistiche variano a seconda del quadro clinico del paziente che può esprimere un coinvolgimento multiorgano e pertanto necessitare di un approccio multidisciplinare. Queste includono:

- Neurologica
- Ematologica
- Cardiologica
- Pneumologica
- Oculistica
- Fisiatrica
- Ortopedica

FLOW-CHART riassuntiva



Criteri diagnostici (*Dispenzieri, 2011*)

TERAPIA

Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento e somministrazione, timing

La terapia della sindrome di POEMS non è standardizzata poiché la causa della malattia non è nota.

Se le immagini diagnostiche (TC, RM o PET scan) mostra 1-3 lesioni ossee senza coinvolgimento del midollo osseo alla biopsia, la radioterapia rappresenta la prima linea di trattamento con eccellenti outcomes. Il dosaggio dipende dalla sede.

Nel caso di interessamento midollare o più di tre lesioni ossee, ci sono evidenze a supporto dell'associazione dimelphalan con desametasone, e studi recenti che avvalorano l'efficacia della chemioterapia ad alte dosi, seguita da trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche.

In caso di mancanza di risposta a queste terapie o in caso di recidiva, vi sono dati in favore del trattamento con talidomide obortezomib e segnalazioni preliminari che avvalorano l'utilizzo della lenalidomide (utilizzata nel trattamento del Mieloma Multiplo).

La Tabella 1mostra una panoramica delle terapie per la sindrome di Poems.

Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura)

La terapia di supporto deve essere personalizzata e si basa sulla valutazione dei problemi clinici del singolo paziente pertanto non è possibile fornire una lista esaustiva di farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali per la gestione del paziente con sindrome di Poems. Frequentemente sono utilizzati diuretici e albumina per contrastare l'edema e i versamenti, terapia ormonale per le disfunzioni endocrine (tiroidea, androgenica, etc.), terapia per alleviare il dolore neuropatico (gabapentin, pregabalin, amitriptilina, duloxetina, patches topici a base di lidocaina, etc.), bifosfonati per l'ipercalcemia.

Presidi necessari

Valutare periodicamente i bisogni riabilitativi che necessitano di interventi fisioterapici.

Tabella 1. Caratteristiche delle attuali terapie disponibili per la sindrome di Poems

	Chemioterapia ad alte dosi con reinfusione di cellule staminali ematopoietiche	**Melphalan (Phelinun) e steroidi**	**Talidomidee steroidi**	**Lenalidomide (Revlimid) e steroidi**	**Bortezomib (Velcade)e steroidi**
Posologia	Fattore di crescita granulocitario sottocute (GCSF, lenograstim) 10 mcg/Kg/die x 4-5 giorni per la mobilizzazione, preceduto o no da ciclofosfamide2,5mg/m2 (target raccolta staminaliper 2 trapianti, cioè >4 x 10^6/CD34/Kg); melphalan 200 mg/m2con reinfusione di cellule staminali (> 2 x10^6/CD34/Kg).	0,22 mg/kg die per os Oppure10 mg/m2, per 1-4 giorni ogni mese (o 28 giorni);steroidi	50-100 mg/die; steroidi	Lenalinomide 10-25mg/die per 21 giorni ogni 28 giorni in associazione a desametasone20-40mg/die, nei giorni 1, 8, 15 e 22; per6 -12 mesi.	1,3 mg/mq settimanali x 4 dosi ogni 6 settimane.
Modalità di somministrazione	Come specificato sopra	Iniettare sotto forma di concentrato (5 mg/ml) lentamente nella		Le capsule di Revlimid devono essere assunte ogni giorno, circa alla stessa ora. Le capsule non	La soluzione risultante viene poi iniettata in una vena o sottocute. L'iniezione nella vena è rapida, in un

		porta di una soluzione per infusione rapida.		devono essere aperte, spezzate o masticate	periodo di tempo da 3 a 5 secondi. L'iniezione sottocute può avvenire nelle cosce o nell'addome
Via di somministrazione	Come specificato sopra	Endovenosa	Orale	Orale	Endovenosa o sottocutanea
Regime di erogazione	Ospedaliero	Ospedaliero	Distribuzione diretta (PHT)	Distribuzione diretta (PHT)	Ospedaliero
Monitoraggio	Un solo ciclo, eventualmente ripetibile dopo almeno un anno in caso di ripresa dei segni neurologici o delle alterazioni ematologiche	Recupero funzionale neurologico, normalizzazione dei parametri ematologici respiratori e della ritenzione idrica. Presenza di effetti collaterali. Da sospendere in caso di mancanza di risposta.	Recupero funzionale neurologico, normalizzazione dei parametri ematologici respiratori e della ritenzione idrica. Presenza di effetti collaterali. Da sospendere in caso di mancanza di risposta.	Recupero funzionale neurologico, normalizzazione dei parametri ematologici respiratori e della ritenzione idrica. Presenza di effetti collaterali. Da sospendere in caso di mancanza di risposta	Recupero funzionale neurologico, normalizzazione dei parametri ematologici respiratori e della ritenzione idrica. Presenza di effetti collaterali. Da sospendere in caso di mancanza di risposta.

FOLLOW UP

Accertamenti (laboratorio e imaging): tipologia e cadenza

Esame/Procedura	Indicazioni
Visita generale	Basale e poi 1 mese dopo ogni terapia, quindi ogni1-2 mesi in base alla risposta. Ogni 3-4 mesi nei casi in remissione.
Esami di laboratorio: emocromo, azotemia, creatininemia, glicemia basale e postprandiale, sodio, potassio, AST, ALT, gammaGT, elettroforesi serica e immuno-fissazione, dosaggio immunoglobuline, VES, Proteina C reattiva, screening coagulazione, esame urine con elettroforesi e immunofissazione, VEGF, LDH, beta2-microglobulina, kappa-lambda ratio.	Prima e poi ogni 1-2 mesi durante la terapia. Ogni 3-6 mesi nei casi in remissione.
Esami endocrinologici: FT3, FT4, TSH, prolattina, testosterone, Deidroepiandrosteronesolfato (DHEAS), cortisolo, ACTH,FSH, LH, insulina, paratormone	Prima e poi ogni 3-6 mesi durante la terapia. Ogni 6-12 mesi nei casi in remissione.
Elettromiografia	Basale e 3 mesi dopo ogni nuova terapia, quindi ogni 6-12 mesi in base alla risposta. Ogni 6-12 mesi nei casi in remissione.
Ecografia addome	Basale e poi ogni 3-6 mesi durante la terapia. Ogni 6-12 mesi nei casi in remissione.
TAC torace e addome	Basale e poi ogni 3-6 mesi durante la terapia.

	Ogni 12 mesi nei casi in remissione.
Visita oculistica con esame del fundus	Prima e poi ogni 2 mesi durante la terapia. Ogni 6-12 mesi nei casi in remissione.
Tonometria oculare	Basale e durante la terapia steroidea (una volta all'anno in assenza di sintomi).
DXA	Basale e durante la terapia steroidea (una volta all'anno in assenza di sintomi).
RMN encefalo con gadolinio	In caso di segni o sintomi di interessamento del sistema nervoso centrale.

Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza

Neurologo	Basale e poi 1 mese dopo ogni terapia, quindi ogni1-2 mesi in base alla risposta. Ogni 3-4 mesi nei casi in remissione.
Ematologo	Basale e poi 1 mese dopo ogni terapia, quindi ogni1-2 mesi in base alla risposta. Ogni 3-4 mesi nei casi in remissione.
Fisiatra	Secondo necessità clinica (es. limitazione funzionale con indicazione alla fisioterapia)
Cardiologo	Secondo necessità clinica (es. trapianto autologo di cellule staminali e in relazione al coinvolgimento d'organo legato alla patologia)
Pneumologo	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia o alla terapia)
Oculista	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia o alla terapia)
Ortopedico	Secondo necessità clinica (es. in base al coinvolgimento d'organo legato alla patologia o alla terapia)

Radiologo	Come da follow-up

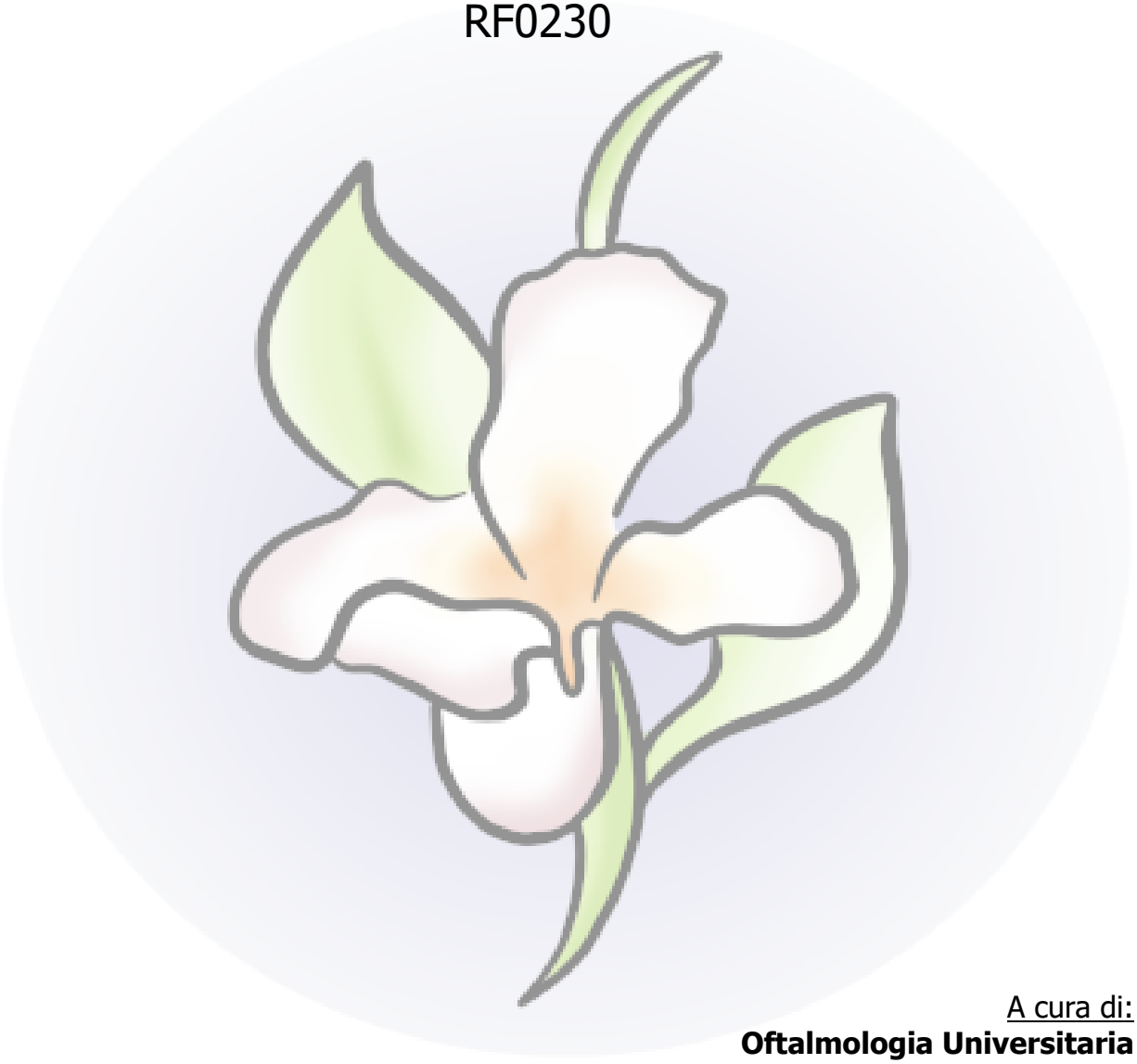
Gestione Urgenze Emergenze

Il medico di Pronto Soccorso del Policlinico di Bari prende in carico il paziente al fine di mettere in atto immediati interventi terapeutici atti a stabilizzare il paziente. La terapia specifica sarà eseguita dal medico consulente specialista del centro di riferimento della patologia, con cui si valuterà la necessità di disporre il ricovero, secondo il grado di severità.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

CICLITE ETEROCROMICA DI FUCHS

RF0230



A cura di:
Oftalmologia Universitaria
AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Definizione, segni clinici e classificazione

La sindrome di Fuchs, o ciclite eterocromica di Fuchs è un uveite anteriore cronica, non granulomatosa ad esordio insidioso, ad eziologia idiopatica, ma è stato ipotizzato un ruolo patogenetico da parte di infezioni oculari erpetiche, Toxoplasmosi oculare, virus oculare della Rosolia. L'eterocromia (differenza di colore dell'iride) colpisce tipicamente un solo occhio, nelle persone giovani adulte, benché possa anche insorgere nell'infanzia e possa raramente essere bilaterale. Colpisce entrambi i sessi e si manifesta con maggiore frequenza nella terza/quarta decade di vita. Sebbene la Fuchs rappresenti il 4% circa di tutti i casi di uveite, viene frequentemente misdiagnosticata e ipertrattata.

Team età pediatrica

- Dott.ssa Rosanna Dammacco
- Dott.ssa Giuseppina Cardia
- Dott.ssa Valeria Albano

Team età adulta

- Dott.ssa Rosanna Dammacco
- Dott.ssa Valeria Albano

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila
Oftalmologia Universitaria

DIAGNOSI

I pazienti sono spesso asintomatici, data la cronicità e la scarsa attività infiammatoria della malattia. Se sintomatici, lamentano frequentemente miodesopsie e riduzione dell'acuità visiva.

Test di screening di primo e di secondo livello:
Esame complessivo dell'occhio e gonioscopia, tonometria

Imaging oculare:

- Fotografia del segmento anteriore, OCT.
- Fluorangiografia, Autofluorescenza, Retinografia

Segni Clinici

- precipitati cheratici:
  - sono caratteristici e probabilmente patognomonici. sono piccoli, rotondi, stellati, di colore grigio-bianco e diffusi su tutto l'endotelio corneale.
- umore acqueo:
  - mostra un debole flare e non più di 2+ cellule 3+.
- vitreite e opacità vitreali:
  - sono comuni e possono essere il sintomo di esordio
- gonioscopia:
  - può essere normale o può mostrare uno dei seguenti segni piccoli vasi radiali dell'angolo. inoltre sono possibili delle sinechie periferiche, anteriori, piccole, non confluenti ed irregolari.
- altri segni:
  - atrofia iridea stromale diffusa, noduli iridei, eterocromia iridea
- complicanze:
  - cataratta
  - glaucoma

TERAPIA

- Terapia specifica autorizzata: **steroide topico** indicato nel caso di recidiva clinicamente significativa o in caso di attività moderata-severa della malattia, **ipotonizzanti topici** nei casi di ipertensione oculare
- Modalità di approviggionamento e somministrazione: uso topico
- Timing: in base alla comparsa delle recidive e della gravità

FOLLOW-UP

Accertamenti Laboratorio/Imaging: Esame complessivo dell'occhio e gonioscopia, tonometria.
Imaging oculare: Fotografia del segmento anteriore, OCT.
Fluorangiografia, Autofluorescenza, Retinografia.
Tipologia e cadenza: visite periodiche settimanali e/o mensili.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

ATROFIA ESSENZIALE DELL'IRIDE

RF0240



A cura di:
Oftalmologia Universitaria
AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Definizione, Segni Clinici E Classificazione

È una malattia progressi va ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da una atrofia dell'iride progressiva e bilaterale. Colpisce più frequentemente le femmine rispetto ai maschi, tra i 20-40 anni. Lo stadio finale è caratterizzato dalla pseudo-aniridia e può decentrare la pupilla o distorcerla. Glaucoma di grado severo può rappresentare una grave complicanza tardiva.

Team età pediatrica

- Dott.ssa Rosanna Dammacco
- Dott.ssa Giuseppina Cardia
- Dott.ssa Valeria Albano

Team età adulta

- Dott.ssa Rosanna Dammacco
- Dott.ssa Valeria Albano

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024
Codice di esenzione RF0240 - Atrofia essenziale dell'iride

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

DIAGNOSI

Test di screening di primo e di secondo livello:

- Esame complessivo dell'occhio, valutazione dell'acuità visiva, Tonometria.
- Imaging oculare: Fotografia del segmento anteriore, OCT del segmento anteriore, Iridografia, Ecografia del segmento anteriore.

Segni clinici

La diagnosi è caratterizzata dall'atrofia progressiva dell'iride (progressiva perdita di pigmentazione dell'iride), formazione di fori iridei, edema corneale, deformazione pupillare, ectropion uveale e sinechie anteriori e posteriori.

TERAPIA

- Terapia specifica autorizzata: *ipotonizzanti topici* nei casi di ipertensione oculare
- Modalità di approviggionamento e somministrazione: uso topico
- Timing: in base alla comparsa della clinica e della gravità

FOLLOW-UP

Accertamenti Laboratorio/Imaging:

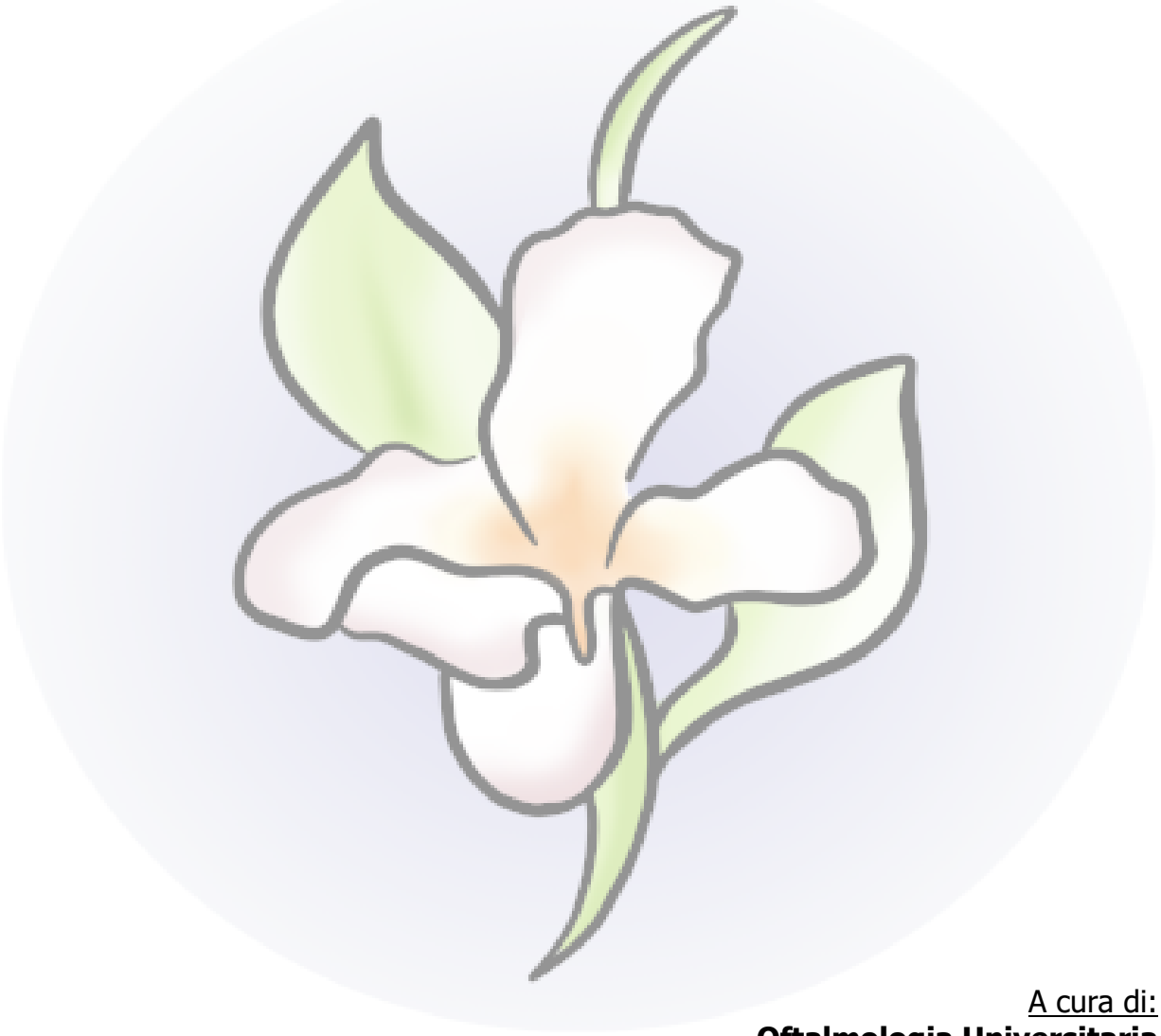
- Esame complessivo dell'occhio, valutazione dell'acuità visiva, Tonometria.
- Imaging oculare: Fotografia del segmento anteriore, OCT del segmento anteriore, Iridografia, Ecografia del segmento anteriore.

Tipologia e cadenza: semestrali.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

CHERATOCONO

RF0280



A cura di:

Oftalmologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Il cheratocono è una patologia ereditaria della cornea che ne comporta il progressivo sfiancamento, con deformazione conica della stessa. Ciò porta alla comparsa di aberrazioni ottiche che causano una visione distorta degli oggetti da parte del paziente. Può insorgere in età pediatrica o in età adulta e può avere diversi gradi di evoluzione (stabile, debolmente evolutivo, velocemente evolutivo). Viene in genere classificato in stadi (dal primo al quarto).

Team età adulta e pediatrica

- **Oftalmologia Universitaria dell'Ospedale Policlinico di Bari - Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico.**

Direttore: Prof. Giovanni Alessio, oftalmologo chirurgo
Equipe: Dott.ssa Maria Gabriella La Tegola, oftalmologo
Dott. Nicola Cardascia, oftalmologo chirurgo
Dott.ssa Alessandra Sborgia, oftalmologo chirurgo
Dott.ssa Roberta Dima, ortottista

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Oftalmologia Universitaria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Oculistica

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia
Oftalmologia Universitaria

Ospedale "Di Venere" - Carbonara di Bari
Oculistica

Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli Acquaviva delle fonti - Bari
Oculistica

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" - Taranto
Oftalmologia

DIAGNOSI

La diagnosi di cheratocono viene effettuata mediante studio della topografia corneale e della mappa pachimetrica. Non sono disponibili test genetici per determinarne la diagnosi, né esami di laboratorio.
Nella maggior parte dei casi non è associato ad altre malattie genetiche, ma è di frequente riscontro in patologie quali la sindrome di Down.

TERAPIA

Esiste un trattamento conservativo per il cheratocono, che si propone di rallentare o arrestarne l'evoluzione. Tale trattamento è il cross-linking corneale con riboflavina e UVA, eseguibile in regime di day-service. Tale trattamento è indicato nelle forme iniziali ed evolutive. Nelle forme più evolute si dovrà ricorrere al trapianto di cornea.
Gli occhiali o le lenti a contatto possono aiutare il paziente a vedere meglio, ma non rappresentano una terapia per tale patologia.
Non esistono farmaci in grado di curare il cheratocono.

FOLLOW-UP

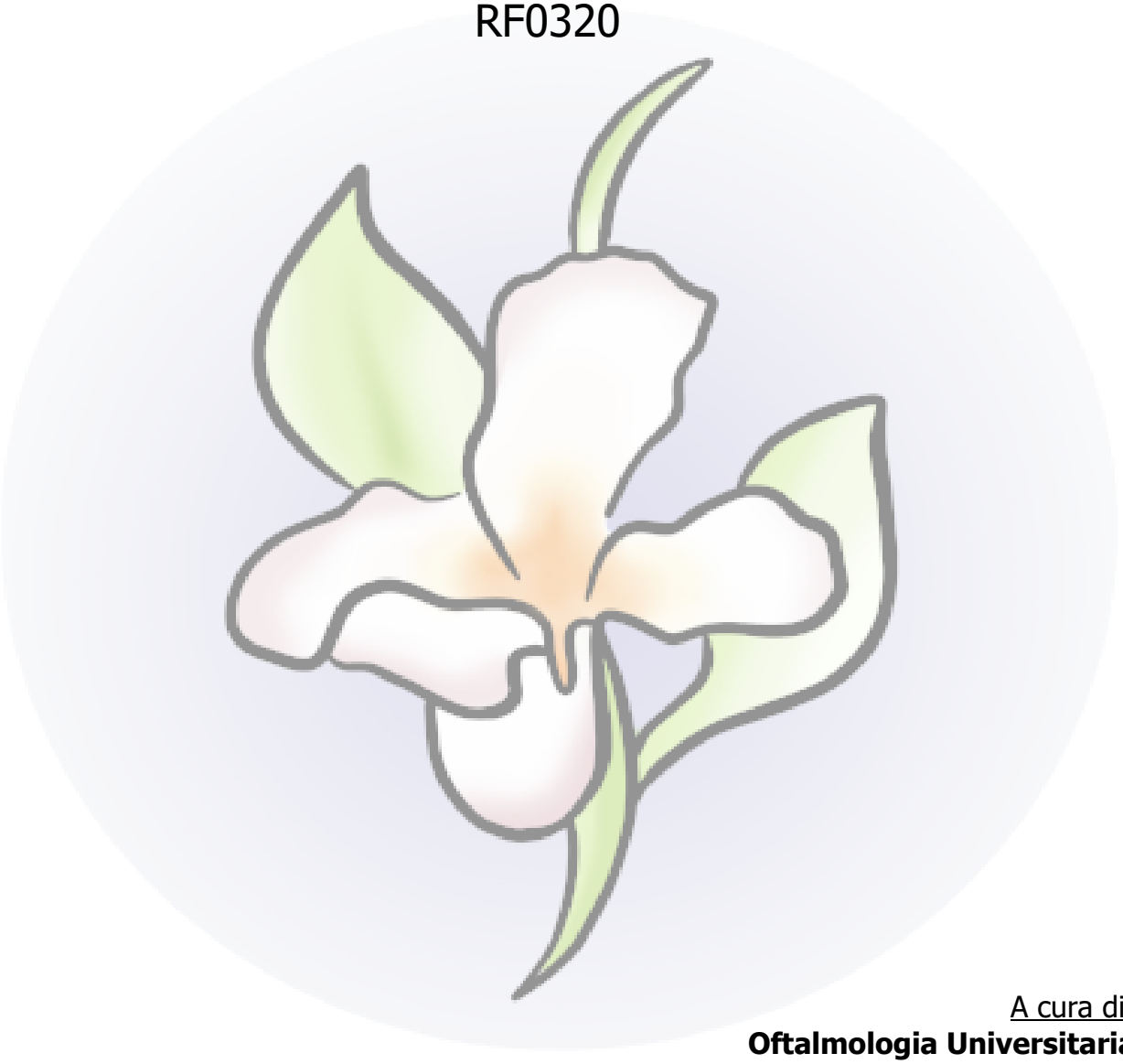
Per la valutazione dell'evoluzione del cheratocono è sufficiente eseguire uno studio della topografia corneale con mappa pachimetrica. Tale esame viene consigliato annualmente o, in caso di pazienti più giovani in cui la patologia è tendenzialmente più evolutiva, ogni sei mesi.

Non sono necessarie ulteriori consulenze specialistiche

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

COROIDITE MULTIFOCALE

RF0320



A cura di:
Oftalmologia Universitaria
AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

DEFINIZIONE, SEGNI CLINICI E CLASSIFICAZIONE

E' una infiammazione della coroide, causata da eventi infettivi e/o patologie sistemiche Colpisce donne giovani, età media 30 anni, e solitamente miopi. Bilaterale nell'80% dei casi. Presenza di una cellularità vitreale costante e di numerosi spots gialli o grigi in regione peripapillare o in media periferia. Tali lesioni esitano in cicatrici corio retiniche. I segni comuni comprendono riduzione della vista e percezione di corpi mobili.

Team età adulta

- Dott.ssa Rosanna Dammacco
- Dott.ssa Valeria Albano

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Oftalmologia Universitaria

DIAGNOSI

Test di screening di primo e di secondo livello:
Esame complessivo dell'occhio, valutazione dell'acuità visiva, tonometria.
Imaging oculare: Retinografia, Autofluorescenza, Fluorangiografia, Campo Visivo Computerizzato, OCT macula e delle fibre del nervo ottico, OCT delle cellule ganglionari, ICG, Elettroretinogramma ed Elettroculogramma.
Routine ematica completa per identificare eventuali cause infettive.

Segni clinici
Presenza di una cellularità vitreale costante e di numerosi spots gialli o grigi in regione peripapillare o in media periferia. Tali lesioni esitano in cicatrici corio retiniche. Può dare come complicanza la neovascolarizzazione coroideale.

TERAPIA

Terapia specifica autorizzata: corticosteroidi orali nelle forme non infettive, nelle forme complicate da neovascolarizzazione coroideale iniezioni intravitreali di molecole di anti-VEGF; nelle forme complicate da edema maculare iniezioni intravitreali di desametasone.

FOLLOW-UP

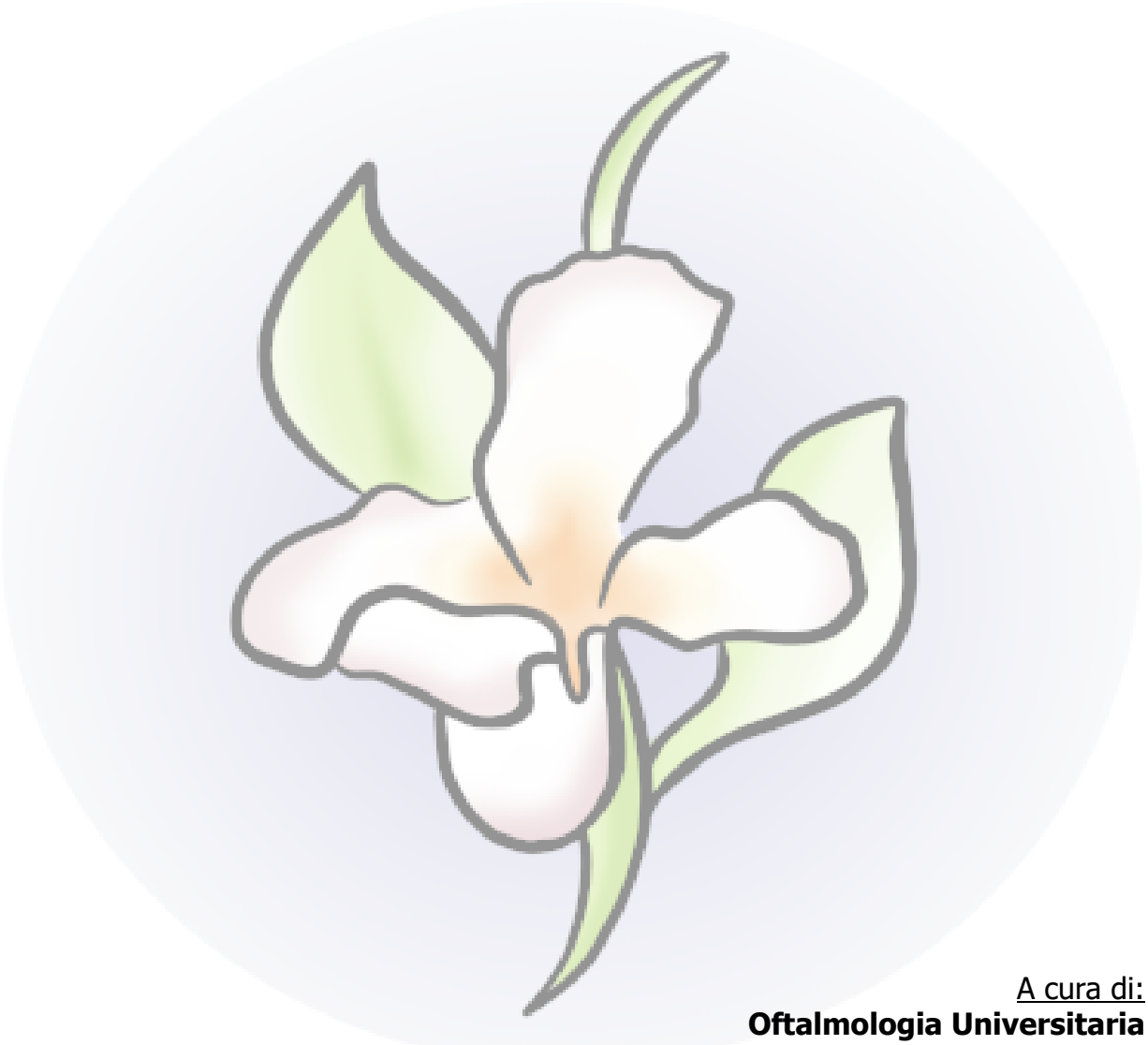
Accertamenti Laboratorio/Imaging: Esame complessivo dell'occhio, valutazione dell'acuità visiva, tonometria.
Imaging oculare: Retinografia, Autofluorescenza, Fluorangiografia, Campo Visivo Computerizzato, OCT macula e delle fibre del nervo ottico, OCT delle cellule ganglionari, ICG, Elettroretinogramma ed Elettroculogramma.
Routine ematica completa per identificare eventuali cause infettive.

Tipologia e cadenza: settimanali e semestrali.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

COROIDITE SERPIGINOSA

RF0330



A cura di:

Oftalmologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

DEFINIZIONE, SEGNI CLINICI E CLASSIFICAZIONE

La coroidite serpiginosa è una rara patologia infiammatoria ad eziologia sconosciuta, solitamente bilaterale che colpisce lo strato interno della coroide e l'epitelio pigmentato retinico: la tipica lesione ha un aspetto discoidale o a carta geografica con un andamento polipoide, ed esordisce tipicamente intorno all'emergenza oculare del nervo ottico (disco ottico) per poi estendersi in modo "serpiginoso" verso la media periferia retinica coinvolgendo spesso la macula e la regione foveale.
La malattia può portare ad una perdita della visione per un coinvolgimento maculare di natura infiammatoria o per la formazione di neovascolarizzazioni coroideali a seguito delle frequenti recidive.
La coroidite serpiginosa esordisce in modo acuto colpendo giovani adulti senza predilezione di sesso o di razza, non è stata individuata alcuna associazione con farmaci, traumi o allergie, non è presente familiarità.

Team età adulta

- Dott.ssa Rosanna Dammacco
- Dott.ssa Valeria Albano

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Oftalmologia Universitaria

DIAGNOSI

Test di screening di primo e di secondo livello:
Esame complessivo dell'occhio, valutazione dell'acuità visiva, tonometria.
Imaging oculare: Retinografia, Autofluorescenza, Fluorangiografia, OCT.

Segni Clinici
La diagnosi di tale patologia si basa su riscontri clinici, ma l'esame fluorangiografico è di grande aiuto per stabilire il grado di attività e consentire un'adeguata stadiazione della patologia.
Indagini di laboratorio e skin-test vanno eseguiti per escludere le altre cause di uveite specialmente le cause infettive come la tubercolosi e la sifilide. Infatti un quadro particolare di coroidite serpiginosa è quello causato da una tubercolosi latente o attiva per cui bisogna sempre eseguire anche un esame ematico (QuantiFERON-TB test) per testare la produzione di gamma-interferone esponendo i linfociti del paziente a tre antigeni tubercolari differenti dal BCG vaccino.

TERAPIA

Terapia specifica autorizzata: l'uso di immunosoppressori quali la **ciclosporina** e l'**azatioprina** in monoterapia o in associazione, il **prednisone.**
Nei casi in cui test QuantiFERON è positivo si deve valutare la possibilità che si tratti di una forma tubercolare ed aggiungere quindi la **terapia anti-tubercolare**.
Nei casi complicati da neovascolarizzazione coroideale, iniezione intravitreali di molecole anti-VEGF.

Modalità di approvvigionamento e somministrazione: uso sistemico, l dosaggio della ciclosporina è compreso tra i 2 e i 5 mg/kg/die; per l'azatioprina tra 1 e 3 mg/kg/die, mentre il prednisone va somministrato ad un dosaggio iniziale di 1 mg/kg/die da ridurre gradatamente nel tempo.
Nei casi in cui test QuantiFERON è positivo si deve valutare la possibilità che si tratti di una forma tubercolare ed aggiungere quindi la terapia anti-tubercolare.

Timing: difficile da determinare, a causa dell'andamento estremamente variabile della malattia con fasi alternanti di remissione e riacutizzazione.

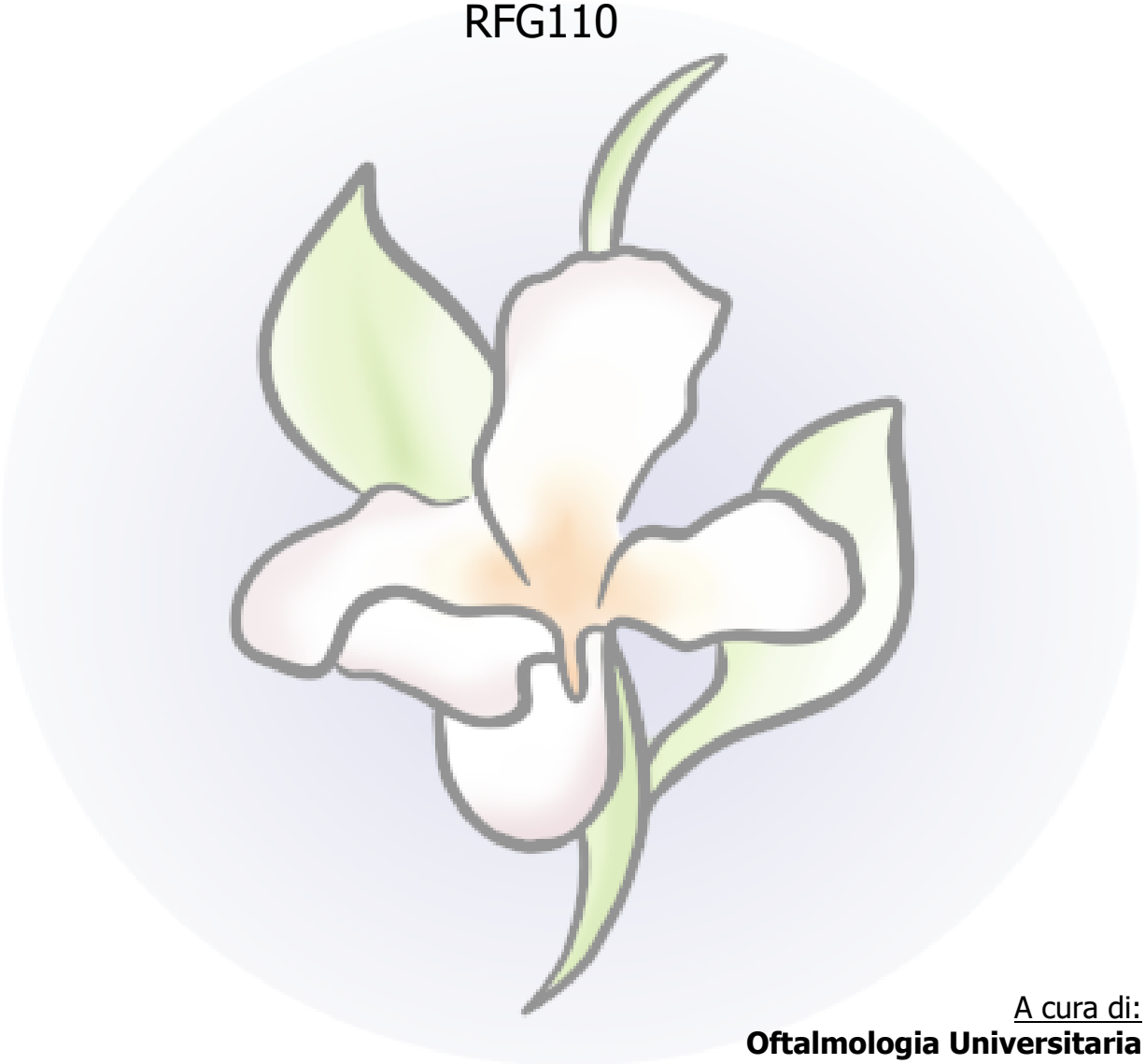
FOLLOW-UP

Accertamenti Laboratorio/Imaging: Esame complessivo dell'occhio, valutazione dell'acuità visiva, tonometria.
Imaging oculare: Retinografia, Autofluorescenza, Fluorangiografia, OCT.
Tipologia e cadenza: mensili.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE

RFG110



A cura di:

Oftalmologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Le distrofie retiniche ereditarie (IRD) sono un gruppo di malattie rare che colpiscono la struttura e la funzione della retina. Sono in genere classificate, in base al fotorecettore maggiormente coinvolto, in patologie dei bastoncelli (ad esempio la retinite pigmentosa), in patologie dei coni e malattie coni-bastoncelli (ad esempio la acromatopsia, la malattia di Stargardt, la distrofia coni- bastoncelli) o in patologie con disfunzione generalizzata dei fotorecettori come avviene ad esempio nella amaurosi congenita di Leber. La distinzione clinica fra queste varie condizioni può a volte essere difficile.

La degenerazione dei fotorecettori (coni e bastoncelli) e dell'epitelio pigmentato della retina provoca una progressiva perdita della funzione visiva che, nella maggior parte dei casi, porta ad una condizione di ipovisione o di cecità che possono comparire in diverse età della vita. Alcune distrofie, quali la cecità notturna congenita stazionaria, la acromatopsia e alcune forme di amaurosi congenita di Leber, sono invece stabili nel tempo. In circa il 20% dei casi, in aggiunta al quadro degenerativo retinico, si ha la compromissione di altri organi ed apparati (forme sindromiche) che entrano nella diagnosi differenziale con forme ad esclusivo coinvolgimento oculare.

Ad oggi, oltre 270 geni sono conosciuti per manifestare diversi tipi di distrofie retiniche ereditarie, la maggior parte dei quali appartiene da tempo allo spettro RP. Grazie alle conoscenze nel campo della genetica, di cui esistono già oltre 60 geni descritti come causanti di RP, che si manifestano con fenotipi diversi, sono oggi note diverse forme di RP appartenenti allo spettro IRD.

La prevalenza della retinopatia pigmentosa, la più frequente delle distrofie retiniche ereditarie, è pari a 1 su 4000, e considerata la popolazione residente in Puglia di 3.933.777 individui (rilevazione del censimento 2021) sono attesi circa 983 soggetti affetti. La retinite pigmentosa, la più frequente tra questa distrofia con una incidenza di 1:4000 abitanti) esordisce con nictalopia, restringimento del campo visivo e progressivo calo visivo.

Quando queste forme insorgono in età neonatale, come ad esempio l'amaurosi congenita, tra i primi segni clinici si possono notare l'assenza di fissazione ed il nistagmo.

Team età pediatrica

Costituito da oculista con esperienza in oftalmologia pediatrica, ortottista, consulenza genetica e test genetici

- Dr. Ugo Procoli oftalmologo
- Dr.ssa Valentina Pastore oftalmologo
- Dr.ssa Cristina Ceddia ortottista assistente in oftalmologia
- Dr.ssa Patrizia Lastella genetista
- Prof.ssa Nicoletta Resta direttrice U.O. di Genetica medica
- Prof. Francesco Boscia oftalmologo chirurgo vitreo-retinico

Team età adulta

Costituito da oculista, ortottista, consulenza genetica e test genetici

- Dr. Ugo Procoli oftalmologo
- Dr.ssa Luisa Micelli Ferrari oftalmologo
- Dr.ssa Valentina Pastore oftalmologo
- Dr.ssa Anna Rutigliano ortottista assistente in oftalmologia
- Dr.ssa Valeria Troysi ortottista assistente in oftalmologia
- Dr.ssa Patrizia Lastella genetista
- Prof.ssa Nicoletta Resta direttrice U.O. di Genetica medica
- Prof. Francesco Boscia oftalmologo chirurgo vitreo-retinico

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Oftalmologia Universitaria

U. O. Capofila (pediatrica)
Oftalmologia Universitaria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Oculistica

Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli Acquaviva delle fonti - Bari
Oculistica

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia
Oftalmologia Universitaria

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" – Lecce
UO Oculistica (Malattia di Stargadt, Retinite Pigmentosa, Distrofia dei Coni)

DIAGNOSI

Prima visita presso il MMG/PLS o presso medico specialista non appartenente al PDR che, valutando anamnesticamente e/o clinicamente il paziente, rilevano la presenza di segni e sintomi come:

- movimenti oculari anomali (nistagmo, sguardo erratico, assenza di fissazione);
- segni oculo/digitali (pressione/sfregamento del bulbo oculare);
- difficoltà di adattamento alle variazioni di luminosità ambientale (fotofobia, cecità notturna);
- alterazioni del campo visivo;
- alterazioni della percezione dei colori;
- alterazioni retiniche sospette (pigmentazione retinica, aspetto distrofico del fondo, anomalie maculari), evidenziate nell'ambito di una visita specialistica oculistica;
- eventuale presenza di forme eredo-degenerative già diagnosticate nell'ambito familiare.

A seconda del risultato della valutazione clinica, inviano il paziente al Presidio di Rete (PDR) per sospetto di patologia rara, dove verrà seguito, se confermato il sospetto di malattia rara, con gestione ambulatoriale/day-hospital, da un gruppo multidisciplinare coordinato dall'oftalmologo.

Consulenze specialistiche

- Oculista
- Ortottista
- Genetista molecolare/medico
- Audiologo
- Nefrologo
- Neurologo
- Cardiologo
- Endocrinologo
- Psicologo
- Tiflologo
- Specialista in autonomia e mobilità

Se confermato il sospetto di malattia rara, attraverso la valutazione anamnestica e clinica del paziente, lo specialista di Malattie Rare (MR) prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi e management del paziente come da PDTA con codice R99.

Segni, sintomi e familiarità indicativi di un coinvolgimento retinico imputabile ad una distrofia retinica ereditaria devono essere supportati dalla presenza di:

- alterazioni retiniche al fundus proprie dei diversi quadri patologici e/o
- alterazioni dei tracciati elettroretinografici
- alterazioni del campo visivo

Annotazioni sugli esami diagnostici

Ove possibile i test e le visite specialistiche necessari per la diagnosi sono da svolgersi riducendo al minimo il numero di accessi del paziente in ambulatorio e, qualora una struttura non sia in grado di fornire tutte le prestazioni, favorendo tramite la rete di specialisti, l'accesso a prestazioni diagnostiche da eseguire in altre sedi. Nei pazienti in età infantile o con disturbo cognitivo, l'esecuzione di alcuni di questi accertamenti può risultare incompleta per la mancanza della sufficiente collaborazione nell'esecuzione dei test psicofisici (ad esempio esame del campo visivo) e successivi approfondimenti saranno eseguiti durante il follow-up, per meglio definire la tipologia della forma di distrofia retinica ereditaria.
Nei pazienti in età infantile e con disturbo cognitivo, inoltre, per l'esecuzione di alcuni accertamenti (esami elettrofunzionali, esame del fondo oculare) può essere necessario ricorrere alla sedazione o all'anestesia generale (da valutare caso per caso).

Esami di laboratorio

In genere per la diagnosi di distrofia retinica ereditaria non è necessario eseguire esami ematochimici ad eccezione dei seguenti casi:

- in caso di sospetto di atrofia girata della coroide il dosaggio su siero della ornitina.
- in caso di possibile malassorbimento sistemico (diversione biliopancreatica, ecc) e di carenze alimentari, il dosaggio della Vitamina A in quanto una sua carenza può determinare alterazioni dei fotorecettori retinici che mimano una retinite pigmentosa.
- in caso di sospetta sindrome di Refsum (1: 250.000) (degenerazione pigmentaria retinica, sordità, polineuropatia, ridotto senso dell'olfatto, desquamazione cutanea, anomalie a carico di mani e piedi) il dosaggio dell'acido fitanico.
- in caso di sospetta abetalipoproteinemia o sindrome di Bassen-Kornzweig (retinopatia e atassia progressiva) il dosaggio del colesterolo totale (che risulta molto basso)

Esami strumentali

- Nel corso della visita oculistica viene eseguito esame del segmento anteriore e degli annessi, esame dei riflessi pupillari, esame della motilità oculare estrinseca, esame del fondo, tonometria, esame della refrazione (in cicloplegia dove necessario) eseguita dall'oftalmologo
- Elettroretinogramma (ERG): le modalità di esecuzione dell'esame (tipo di elettrodi, eventuale ricorso alla sedazione o alla narcosi) e la loro completezza dipendono dall'età del paziente e dal suo livello di collaborazione. I test dovrebbero essere il più completi possibile, per riconoscere la componente retinica prevalentemente coinvolta (scotopica e/o fotopica) nelle diverse forme. Soprattutto in caso di pazienti in età infantile gli esami elettrofisiologici eventualmente necessari nel follow-up vanno eseguiti nella stessa struttura che ha eseguito i controlli precedenti.
- I tracciati elettroretinografici rappresentano l'elemento cardine per la diagnosi e non vi si può rinunciare neanche quando sono presenti i sintomi e i segni marcatori della patologia (alterazioni retiniche, alterazioni del campo visivo). Laddove non fosse stato possibile uno studio completo dei tracciati elettrofunzionali è necessario che durante il follow-up questi vengano ripetuti nelle diverse condizioni di stimolazione, scotopica, massimale, fotopica e flicker o per risolvere dubbi diagnostici.
- Gli esami elettrofunzionali sono utili per il riconoscimento di forme ancora asintomatiche e dei portatori sani di alcune forme e vanno pertanto effettuati nei soggetti potenzialmente a rischio
- Elettro-oculogramma (EOG): da effettuare nel caso di una sospetta distrofia maculare di Best.
- Esame del campo visivo (CV) (perimetria fotopica cinetica manuale di Goldmann o campo visivo computerizzato strategia di screening) ove eseguibile, considerata la ridotta collaborazione del paziente per età o per altri difetti sensoriali. Rappresenta uno dei test indispensabili per valutare la progressione della patologia.
- Ulteriori esami (raccomandati ma non essenziali per la diagnosi)
- esame OCT (tomografia ottica a radiazione coerente) della macula
- esame perimetrico computerizzato, strategia di soglia test 30-2 più soglia maculare, retinografia ad infrarosso e a colori
- autofluorescenza retinica
- test di percezione dei colori
- Pev/fag/ERG multifocale (mERG)

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione

Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi" sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.
Il paziente dovrà essere informato della esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla

spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

Consulenza genetica e test molecolari

Trattandosi di condizioni ereditarie, una volta posta la diagnosi, è indicato che i pazienti con distrofia retinica eseguano una consulenza genetica nell'ambito della quale sarà valutata la eventuale presenza di sindromi e sarà valutata la indicazione al test genetico e il tipo di test più appropriato, da eseguire previo consenso informato.
Nell'ambito della consulenza genetica saranno valutati anche i rischi per i familiari e i soggetti ai quali eseguire esami clinici di screening.
La consulenza genetica è anche indispensabile per la gestione della risposta del test genetico e, in caso sia identificato il difetto genetico, per la valutazione dei familiari ai quali estendere il test.
Lo scambio di informazioni tra oculista e genetista è necessario prima e dopo la valutazione genetica, sia in caso di consulenza clinica che di esame molecolare.

Nell'ambito della consulenza genetica vanno eseguiti:

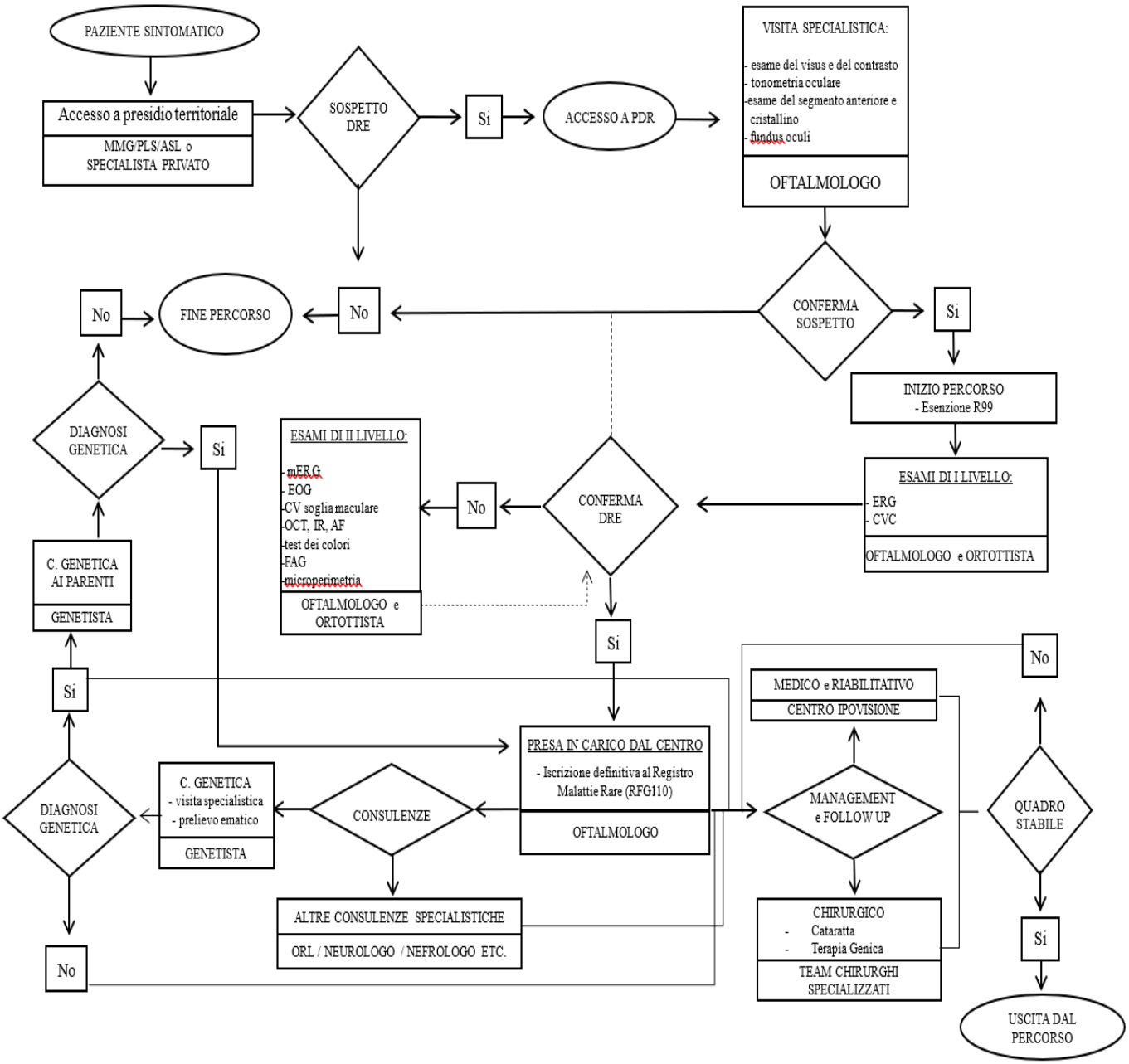
- Anamnesi familiare e personale e costruzione dell'albero familiare
- Esame clinico per una diagnosi differenziale fra le forme sindromiche e quelle isolate, al fine di richiedere il corretto test genetico e indirizzare il paziente sospettato per una forma sindromica agli accertamenti di altri specialisti necessari per la valutazione clinica complessiva.

Altre consulenze specialistiche

Numerosi casi di distrofia retinica ereditaria si accompagnano al coinvolgimento di altri organi e apparati, configurando quadri sindromici che richiedono l'intervento e il monitoraggio da parte di vari specialisti. In considerazione dell'elevata frequenza di un deficit audiometrico associato, della precocità di esordio di alcune forme con le ripercussioni a carico dello sviluppo del bambino e della natura genetica della malattia, si raccomanda di sottoporre ogni paziente agli accertamenti di seguito riportati.

Procedura/Visita specialistica	**Frequenza**
Visita ORL – esame audiometrico- esami vestibolari	Alla presa in carico e/o successivamente al bisogno
Consulenza neuropsichiatria infantile	Al bisogno
Visita neurologica	Al bisogno
Visita endocrinologica	Al bisogno

FLOW-CHART RIASSUNTIVA



TERAPIA

Terapia Medica

Studi clinici hanno evidenziato che la Vitamina A palmitato ad alti dosaggi (15.000 U.I./die), somministrata in modo continuativo, sembra stabilizzare, in alcuni pazienti affetti da Retinite pigmentosa, la progressione del deficit campimetrico e il quadro dell'Elettroretinogramma. Considerata la possibile epatotossicità è necessario che la terapia venga effettuata sotto stretto controllo degli indici di funzionalità epatica e, in caso di valori alterati, deve essere prontamente sospesa.
L'acido docosaesaenoico, DHA, è un acido grasso della classe omega 3 che al dosaggio di 1200 mg/die sembra rafforzare, in alcuni pazienti, l'attività stabilizzatrice della vitamina A palmitato.
L'unico trattamento di supporto validato da un trial clinico randomizzato controllato si basa sull'assunzione cronica di Vitamina A palmitato con supplementazione dietetica di integratori ad azione antiossidante, immuno-modulatrice e/o coadiuvante del microcircolo capillare retinico.

Terapia	Posologia	Note
Vitamina A Palmitato ad alte dosi	15.000 U.I./die per os.	Integratore – distribuzione territoriale
Acido docosaesaenoico (DHA)	1200mg/ die per os	Integratori contenenti almeno 500 mg di DHA/cp- distribuzione territoriale
Luteina	20 mg/die x os	Integratore – distribuzione territoriale

Nelle complicanze come l'edema maculare cistoide, si sono dimostrate efficaci:

Terapia prima linea	Posologia	Note
Acetazolamide	250 mg/die per os	Prescrizione SSR
Dorzolamide	1 goccia nel sacco congiuntivale dell'occhio o degli occhi affetti BID o TID	Prescrizione SSR

Terapia di supporto aggiuntivo e riabilitativa:

I filtri anti-fototossici a nanometri controllati sono utili in quanto diminuiscono l'effetto tossico a livello retinico sia delle radiazioni ultraviolette (λ 280-400 nanometri) che della luce blu ad alta energia (λ 400-500 nanometri) migliorando nei pazienti affetti la sensibilità al contrasto e la fotofobia.

Terapia chirurgica:

- Nell'edema maculare, come trattamento off-label di seconda linea, somministrazione intravitreale di farmaci anti-VEGF e cortisonici.
- Intervento di cataratta- se valutata come responsabile del peggioramento visivo, utilizzando IOL con filtro.

Terapia genica:

- Voretigene Neparvovec (Luxturna 5 × 1012 genomi vettoriali/mL concentrato e solvente per soluzione iniettabil Luxturna 5 × 1012 genomi vettoriali/mL concentrato e solvente per soluzione iniettabile).
  Luxturna è utilizzato, come confezione ospedaliera, per il trattamento di adulti e bambini con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni nel gene RPE65. Queste mutazioni impediscono di produrre una proteina necessaria per la visione e quindi portano alla perdita della vista e conseguente cecità. Il principio attivo contenuto in Luxturna, voretigene neparvovec, è un virus modificato che contiene una copia funzionante del gene RPE65. Dopo iniezione sottoretinica, rilascia questo gene nelle cellule della retina, lo strato posteriore dell'occhio che rileva la luce. Ciò consente alla retina di produrre le proteine necessarie per la visione. Il virus utilizzato per rilasciare il gene non causa malattie negli esseri umani. Ulteriori requisiti sono rappresentati da età superiore a 4 anni, acutezza visiva inferiore a 3/10, adeguato spessore maculare.

FOLLOW UP

Esame/Procedura	**Indicazioni**
Tomografia a coerenza ottica (OCT) macula	Annuale. Nel caso di complicanze essudative retiniche (edema maculare cistoide), la frequenza dell'esecuzione dell'OCT può variare a seconda del parere dello specialista, in funzione dell'eventuale trattamento terapeutico, per valutazione degli effetti
Autofluorescenza	Annuale
Retinografia ad infrarosso	Annuale
Esame elettroretinografico mERG – ERG flash	Annuale. Necessario per la definizione della forma e per il monitoraggio della funzione recettoriale residua.

Uscita percorso

Il paziente completerà il suo percorso di presa in carico presso il Presidio della Rete in caso di stabilizzazione del quadro clinico.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

DISTROFIE EREDITARIE DELLA CORNEA

RFG140



A cura di:
Oftalmologia Universitaria
AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Le distrofie ereditarie della cornea sono un gruppo di malattie genetiche che riguardano i vari strati del tessuto corneale. Si distinguono pertanto distrofie della membrana basale, distrofie della Bowmann, distrofie stromali e distrofie endoteliali. In base alla tipologia ed all'estensione del processo distrofico possono non comportare alcun problema visivo oppure essere causa di gravi deficit della vista. In alcuni casi (scompenso corneale in seguito a distrofie endoteliali) possono causare anche dolore.

TEAM ETA' ADULTA E PEDIATRICA

- Prof. Giovanni Alessio, oftalmologo chirurgo
- Dott.ssa Maria Gabriella La Tegola, oftalmologo
- Dott. Nicola Cardascia, oftalmologo chirurgo
- Dott.ssa Alessandra Sborgia, oftalmologo chirurgo
- Dott.ssa Roberta Dima, ortottista

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila
Oftalmologia Universitaria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Ospedale "Di Venere" - Carbonara di Bari
Oculistica

Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli- Acquaviva delle fonti - Bari
Oculistica

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Oculistica

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia
Oftalmologia Universitaria

Diagnosi

La diagnosi di distrofia ereditaria della cornea viene effettuata mediante un esame alla lampada a fessura eseguito nel corso di una visita oculistica di routine. Nelle distrofie dell'endotelio corneale è invece necessario, una volta sospettata la patologia visitando il paziente alla lampada a fessura, eseguire una microscopia endoteliale con conta delle cellule endoteliali.

Solo per la distrofia endoteliale di Fuchs esiste una stadiazione (dal primo al terzo stadio), mentre per le altre distrofie della cornea non sono previste stadiazioni.
Non sono disponibili test genetici per la diagnosi di tali patologie e non sono necessari ulteriori esami di laboratorio.

TERAPIA

Le distrofie della membrana basale, della Bowman e dello stroma anteriore possono essere trattate mediante fotoablazione con laser ad eccimeri (PTK) , che ha lo scopo di rimuovere le opacità corneali superficiali, al fine di ripristinare la trasparenza della cornea e garantire al paziente una buona visione.
Le patologie che coinvolgono lo stroma profondo e l'endotelio possono essere trattate solo mediante trapianto di cornea (perforante, lamellare anteriore o lamellare posteriore).
Si fa presente, però, che se la distrofia non comporta un deficit visivo importante, il trattamento chirurgico non si rende necessario, perché esiste la possibilità di recidiva sul tessuto non trattato.
Non esistono farmaci in grado di curare le distrofie ereditarie della cornea.

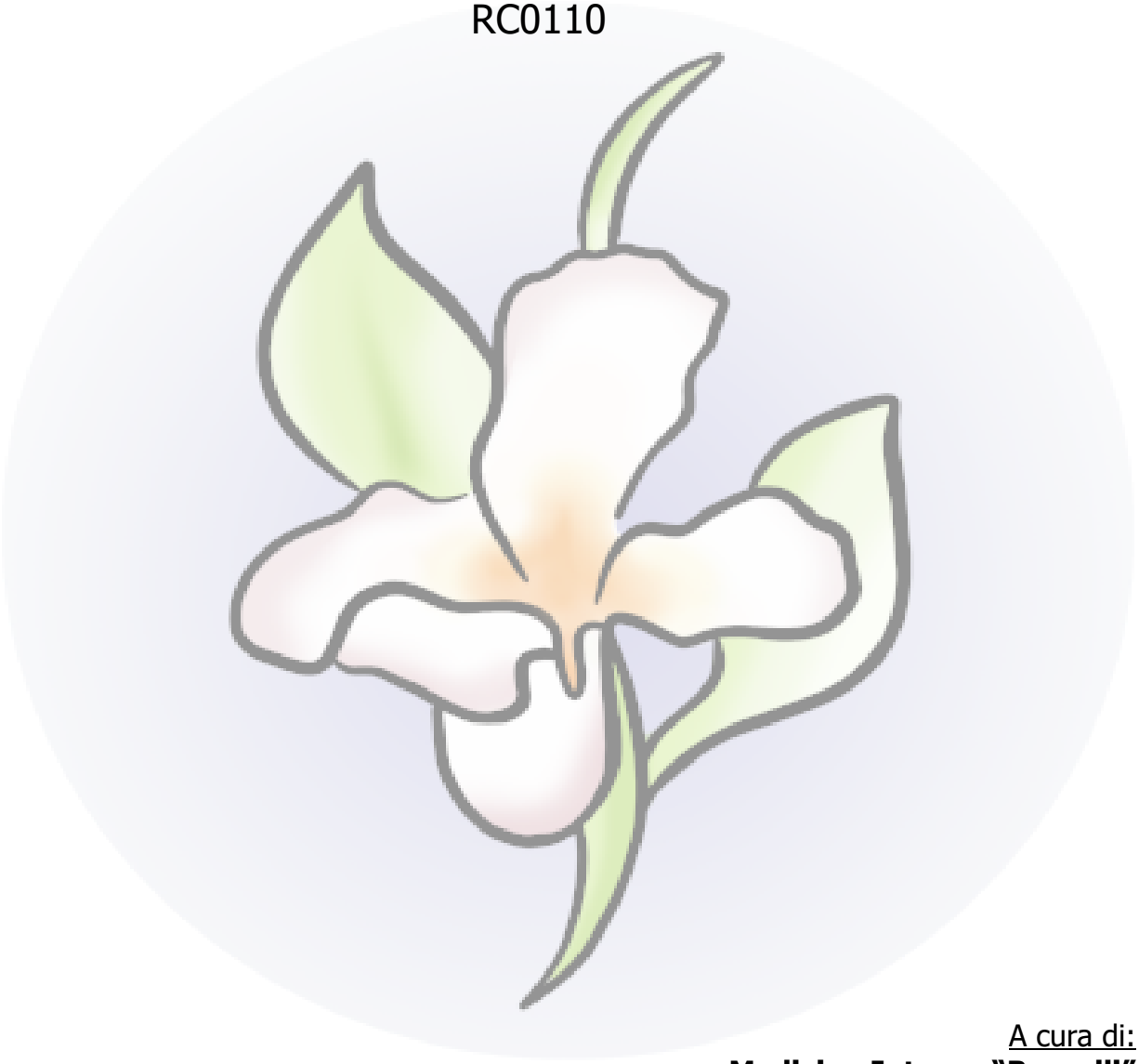
FOLLOW-UP

Il follow-up dei pazienti affetti da distrofie ereditarie della cornea prevede visite oculistiche di routine, effettuabili presso qualsiasi struttura del territorio, da eseguire annualmente.
Non sono necessarie ulteriori consulenze specialistiche

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

CRIOGLOBULINEMIA (MISTA)

RC0110



A cura di:

Medicina Interna "Baccelli"

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

La crioglobulinemia (CG) rappresenta una forma di vasculite caratterizzata dalla presenza in circolo di crioglobuline, cioè immunoglobuline che hanno la proprietà di precipitare a temperature inferiori a 37°C in maniera reversibile e che restano in soluzione alla normale temperatura corporea. In base alla loro caratterizzazione immunochimica, le CGs vengono classificate in forme singole e forme miste. Le forme singole o di tipo I, sono rappresentate solitamente da una singola immunoglobulina monoclonale, di solito di classe IgM o IgG. Le forme miste vengono a loro volta distinte in tipo II, caratterizzate da immunocomplessi costituiti da IgM monoclonali e IgG policlonali, e tipo III con IgM ed IgG entrambe policlonali. La frazione IgM, inoltre, è caratterizzata da attività di fattore reumatoide (FR), riconoscendo come autoantigene la componente IgG. Piccole quantità di crioglobuline sieriche possono essere presenti in diverse malattie immunologiche, infettive o ematologiche, in assenza di sintomi e prive di conseguenze cliniche, e persino in rari casi di soggetti normali.Il termine di vasculite crioglobulinemica (VC) indica una ben precisa condizione clinica patogeneticamente correlata allapresenza di crioglobuline circolanti (1).

La crioglobulinemia prevale nel sesso femminile con un rapporto femmine/maschi di 2.13. La CM è considerata una malattia rara con una prevalenza <5/10.000.

Per molti anni La CM è stata definita "essenziale" in assenza di una eziologia definita. A partire dagli anni '90, è stata dimostrata la stretta associazione con il virus C dell'epatite (HCV) che è ormai considerato l'agente eziologico della CM in più del 90%dei casi.Tuttavia, la CM può essere associata anche a malattie del tessuto connettivo, altre infezioni virali (HIV, HBV, HEV) o batteriche, malattie linfoproliferative (2-5). Nei casi in cui l'eziologia rimane indefinita si parla ancora di forme "essenziali". La VC può essere definita come una vasculite sistemica mediata da immunocomplessi, che coinvolge i vasi di piccolo e medio calibro e rappresenta la più comune manifestazione extraepatica dell'infezione cronica da HCV. Secondo la*Chapel Hill Consensus Conference* sulla nomenclatura delle vasculiti, la CV rientra nel sottogruppo delle *vasculiti da immunocomplessi dei piccoli vasi* di cui fanno parte anche la vasculita da IgA e la vasculite orticarioideipocomplementemica. Inoltre, l'espansione clonale B-cellulare che sottende alla sintesi di fattore reumatoide (FR), è alla base della linfoproliferazione benigna che caratterizza la crioglobulinemia e che rende questa condizione capace di evolvere in un linfoma non Hodgkin B-cellulare (B-LNH) conclamato (6-8).Nei casi associati ad epatite cronica HCV o HBV-correlata, specie se cirrotici, è possibile anche l'evoluzione in carcinoma epatocellulare (HCC) (8,9).

- Segni clinici e classificazione

  Il quadro clinico della VC è caratterizzato da un ampio spettro di sintomi che vanno da uno sporadico coinvolgimento cutaneo fino a gravi manifestazioni sistemiche che mettono il paziente in pericolo di vita. La classica triade sintomatologica porpora-astenia-artralgie è presente nella maggior parte dei casi ed è considerata caratteristica della VC.

Le manifestazioni cutanee possono variare da una porpora palpabile degli arti inferiori a ulcere torpide, di solito della regione sovramalleolare. Altre manifestazioni cutanee sono rappresentate dal fenomeno di Raynaud, dalla livedoreticularis, orticaria ed edema. Le artralgie di solito coinvolgono le mani, le ginocchia, le anche, in maniera simmetrica. Il danno renale complica la VC in circa il 30% dei casi. Nel 50% dei casi il decorso è indolente con ipertensione, proteinuria, microematuria e cilindri eritrocitari, mentre le sindromi nefritica o nefrosica sono presenti nel 14% e nel 21% dei casi, rispettivamente. La classica glomerulonefrite crioglobulinemica, presente nel 14% dei pazienti, può evolvere verso una malattia renale terminale. Il coinvolgimento del sistema nervoso in corso di VC varia dal 16% al 60%. A carico del sistema nervoso periferico si realizza un quadro di neuropatia sensitivo-motoria prevalentemente agli arti inferiori con parestesie, dolore urente, perdita di forza. Meno comuni sono le alterazioni a carico del sistema nervoso centrale, rappresentate di solito da disartria, emiplegia, stato confusionale. Il danno epatico è caratterizzato da quadri di epatite cronica con o senza cirrosi nel 70% dei casi di VC associata ad infezione cronica da HCV e, meno comunemente, da HBV. Quadri clinici meno frequenti sono rappresentati dal coinvolgimento gasrointestinale (2-6%) e polmonare (5%). Una ischemia intestinale o anche una perforazione, vanno sospettati nei casi di dolore addominale acuto; quadri di colecistite e/o pancreatite possono anche essere descritti. Nei pazienti con dispnea e tosse secca può essere diagnosticata una pneumopatia interstiziale, mentre rari sono i casi di emorragia alveolare con emottisi, di insufficienza respiratoria o di infiltrati polmonari multipli. Il coinvolgimento dei vasi miocardici può giustificare quadri di scompenso cardiaco, cardiomiopatia dilatativa o ipertrofica. La sindrome da iperviscosità può essere presente nel 10-15% dei casi di crioglobulinemia di tipo I ma è rara nelle forme miste. Si manifesta con cefalea, visione offuscata, epistassi ricorrenti, vertigini, acufeni e, nelle forme più severe, atassia, confusione, scompenso cardiaco. L'esame del fundus oculi può mettere in evidenza la tortuosità e la congestione dei vasi retinici ed eventuali fenomeni emorragici (1, 8, 10).

Come già riportato, in base alla loro caratterizzazione immunochimica, le CGs vengono classificate in forme singole (tipo I, singola componente monoclonale IgM, IgG, IgA) e forme miste (tipo II, componente monoclonale IgM e IgG policlonali; tipo III IgM ed IgG policlonali).

L'Associazione Italiana per la Lotta alle Crioglobulinemie – Gruppo Italiano per lo studio delle Crioglobulinemie (ALCRI-GISC) ha proposto i criteri classificativi per la vasculite crioglobulinemica attraverso un processo di analisi di diversi item ottenuti mediante somministrazione di un questionario, parametri clinici e di laboratorio, secondo le indicazioni ricevute da un team di esperti. I criteri sono soddisfatti se il paziente presenta positività per le crioglobuline circolanti in almeno due determinazioni a distanza di 12 settimane, e per almeno due su tre item (questionario, clinica, laboratorio). I criteri classificativi proposti sono riportati nella figura allegata (11, 12).

In rari casi è possibile osservare un coinvolgimento multiorgano a decorso rapidamente progressivo (sindrome catastrofica) con quadri clinici gravi che mettono il paziente a rischio di vita (forme life-threatening).

Satisfied if at least two of the three items (questionnaire, clinical, laboratory) are positive
the patient must be positive for serum cryos in at least 2 determinations at ≥ 12 week interval

(i) **Questionnaire item**: at least two out of the following

- Do you remember one or more episodes of small red spots on your skin, particularly involving the lower limbs?
- Have you ever had red spots on your lower extremities which leave a brownish color after their disappearance?
- Has a doctor ever told you that you have viral hepatitis?

(ii) **Clinical item** : at least three out of the following four (present or past)*

• Constitutional symptoms	Fatigue Low grade fever (37–37.9°C, >10 days, no cause) Fever (>38°C, no cause) Fibromyalgia
• Articular involvement	Arthralgias Arthritis
• Vascular involvement	Purpura Skin ulcers Necrotising vasculitis Hyperviscosity syndrome Raynaud's phenomenon
• Neurologic involvement	Peripheral neuropathy Cranial nerve involvement Vasculitic CNS involvement

iii. **Laboratory item** : at least two out of the following three (present)

- Reduced serum C4
- Positive serum rheumatoid factor
- Positive serum M component

- **Team età pediatrica:** non applicabile
- **Team età adulta:** non applicabile

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA

A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
(pediatrico)
Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"

U. O. Capofila

UU.OO afferenti
Reumatologia Universitaria
Nefrologia Universitaria
Ematologia (REP)

UU.OO afferenti
Nefrologia pediatrica

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Medicina interna - Reumatologia
Ematologia

Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
Ematologia
Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Epatologia
Ematologia e trapianto di Midollo Osseo (REP)

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia
Nefrologia, Dialisi e Trapianti
Reumatologia Universitaria
Ematologia Ospedaliera (REP)

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" – Taranto
Ematologia (REP)

DIAGNOSI

La presenza di crioglobuline viene rilevata ponendo un campione di siero in frigorifero alla temperatura di +4°C; già dopo 48-72 ore (massimo una settimana) le crioglobuline eventualmente presenti appariranno come un precipitato biancastro al fondo di un tubo di Wintrobe potranno essere quantificate come percentuale rispetto al siero intero. Questo valore viene definito "criocrito" per analogia con l'ematocrito; la sua quantità può correlare con la gravità del quadro clinico e le sue variazioni possono riflettere la risposta alla terapia. Dopo essere state sottoposte a ripetuti lavaggi e centrifugazioni per allontanare tutto il siero e separare il crioprecipitato ed il relativo sovranatante, le crioglobuline possono essere caratterizzate e tipizzate mediante immunofissazione impiegando antisieri per le catene pesanti e leggere delle immunoglobuline (8).
Oltre alla routine ematochimica (emocromo, azotemia, creatininemia, dosaggio elettroliti, indici di funzionalità epatica, protidemia totale ed elettroforesi sieroproteica, Fondamentali sono anche il dosaggio delle frazioni C3 e C4 del complemento, del Fattore Reumatoide (FR), i marcatori virali (HCV, HBV, HEV, HIV, EBV, CMV, Adenovirus; parvovirus B19), nonché l'identificazione di infezioni batteriche o micotiche, in relazione al quadro clinico. Ulteriori indagini di laboratorio per un corretto inquadramento diagnostico comprendono la ricerca di autoanticorpi (ANA, AMA, ASMA, anti-LKM, ENA, anti-dsDNA, anti-CCP), VES, PCR, l'immunofissazione sierica ed urinaria, test Quantiferon, il linfocitogramma con la valutazione degli anti-CD20 (necessario per valutare la presenza di cloni B-cellulari CD20+ che sono il potenziale bersaglio della terapia B-depletiva con anticorpi monoclonali anti CD-20 come il rituximab).
Tra le indagini strumentali vanno considerate: ECG, Rx torace, ecografia addome (anche con eventuale mezzo di contrasto nei casi di sospette lesioni focali epatiche legate alla possibile evoluzione della malattia epatica cronica), TC total-body, TC-PET (nei casi di sospetta malattia linfoproliferativa o linfoma non Hodgkin conclamato, RM addome con mdc per ulteriore caratterizzazione di sospetti/conclamati processi evolutivi, RM encefalo e rachide nel caso di coinvolgimento neurologico, Elettro neuro-miografia degli arti superiori ed inferiori per lo studio delle forme con neuropatia periferica.
Tutte le suddette indagini devono essere effettuate alla diagnosi e nel corso del successivo follow-up, per valutare l'efficacia dei trattamenti (antivirali, steroidei, immunosoppressivi, B-depletivi, aferetici, neurotrofici, topici), nonché la possibile evoluzione in senso linfoproliferativo maligno o verso l'epatocarcinoma nei casi associati a malattia cronica epatica avanzata (1, 8).

- Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)
  Emocromo con formula leucocitaria, sideremia, ferritinemia, VES, PCR, glicemia, azotemia, creatininemia, clearance della creatinina, protidemia totale, elettroforesi sieroproteica, AST, ALT, GGT, fosfatasi alcalina, bilirubina totale e frazionata, esame urine, IgG, IgA, IgM, C3, C4, fattore reumatoide, LDH, ricerca e tipizzazione delle

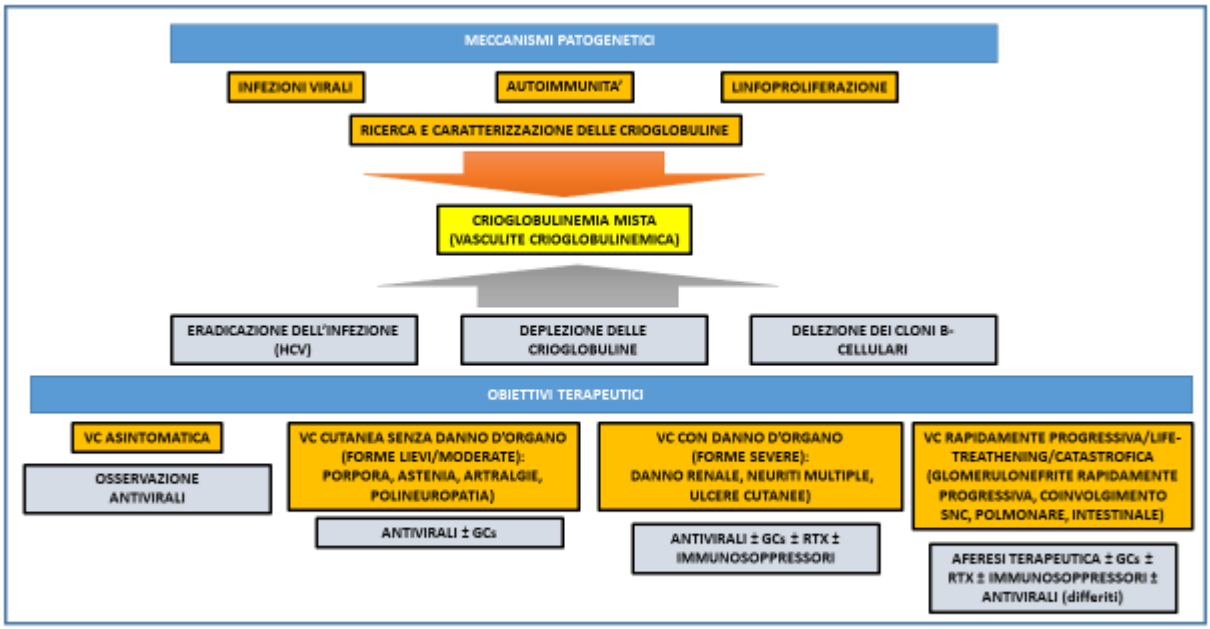
crioglobuline, criofibrinogenemia, PT, PTT, fibrinogeno, HbsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe, HBeAg, anti-HCV, anti-HEV, HBV DNA, HCV RNA (test quantitativo), HCV genotipo, anti-HDV IgG e IgM, anti-CMV IgG e IgM, anti-EBV, sierologia per adenovirus, sierologia per parvovirus, test Quantiferon, ANA, AMA, ASMA, anti-LKM, ENA, anti-CCP, ANCA, anti-dsDNA, elettroliti (sodio, potassio, calcio, fosforo), linfocitogramma del sangue periferico con anti-CD20
ECG, Rx torace 2P, ecografia addome, elastometria epatica (Fibroscan, ARFI, 2D shear-wave), ecografia tiroide, elettro-(neuro)-miografia degli arti superiori ed inferiori, TC collo-torace addome-pelvi, TC cranio, RM addome, RM rachide ed encefalo.

- Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging).
  Proteinuria delle 24 ore,immunofissazione sierica e urinaria, analisi del riarrangimento genico per la valutazione dell'espansione clonale linfocitaria e sequenziamento genico, TC-PET, ecografia addome con mdc (CEUS), biopsia epatica, biopsia cutanea, biopsia renale, biopsia osteo-midollare, biopsia linfonodale

Le indagini di secondo livello vanno eseguite alla diagnosi quando necessarie ai fini di un adeguato inquadramento diagnostico (sospetta malattia linfoproliferativa, sospetto HCC). Le indagini bioptiche vanno eseguite quando necessarie per la caratterizzazione del danno cutaneo, epatico, renale, di una sospetta malattia linfoproliferativa

- Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari: non applicabile
- Consulenze specialistiche: internistica, reumatologica, nefrologica, dermatologica, chirurgia plastica, neurologica, ematologica, vulnologica, infettivologica.

FLOW-CHART riassuntiva



TERAPIA

- Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento e somministrazione, timing

Nei casi correlati ad infezione cronica da HCV: terapia antivirale con farmaci ad azione diretta (DAAs)pangenotipici (Sofosbuvir/Velpatasvir – Epclusa; Glecaprevir/Pibrentasvir – Maviret), secondo linee guida per la terapia dell'epatite cronica HCV-correlata (8, 13, 14).

Nei casi correlati ad infezione cronica da HBV: Entecavir; Tenofovirdisoproxilfumarato; Tenofoviralafenamide; Lamivudina (in caso di profilassi) (8, 15).

Terapia steroidea: a) nei casi di nuova insorgenza per indurre la remissione della vasculite e delle artralgie (6-metil-prednisolone o prednisone – PDN – 0.1-0.5 mg/Kg di peso corporeo da ridurre progressivamente fino a sospensione; nelle forme gravi con coinvolgimento multiorgano o con pericolo di vita: boli di PDN 0.5-1mg/Kg per 3 giorni seguiti da PDN orale 0.5 mg/Kg/die con successiva riduzione a 0.1-0.2 mg/Kg/die fino a graduale sospensione. La terapia steroidea può essere somministrata prima o in concomitanza con i DAAs. L'uso dei glucocorticoidi come terapia di mantenimento è controverso (8).

Terapia depletiva B-cellulare. L'efficacia e la sicurezza del rituximab, un anticorpo monoclonale chimerico diretto contro il CD20 espresso sulla membrana dei linfociti

maturi e pre-B, sono state ampiamente dimostrate nei pazienti con VC nei quali il rituximab è in grado di sopprimere le clonalità B cellulari CD20+ che risultano espanse ed attivate. Attualmente, la legge 648/96 autorizza l'uso del rituximab nei pazienti crioglobulinemici, prevedendo 3 diverse schedule terapeutiche: 1) 375mg/m^2 di superficie corporea somministrati ev una volta alla settimana per 4 settimane, seguite eventualmente da dosi aggiuntive (protocollo linfoma-like); 2) 250mg/m^2somministrati ev una volta alla settimana per 2 settimane consecutive, seguite eventualmente da dosi aggiuntive (protocollo low-dose); 1000mg/m^2somministrati ev nei giorni 1-15, eventualmente ripetibili ogni 6 mesi (protocollo artrite reumatoide). L'uso del rituximab trova indicazione nelle seguenti condizioni: a) VC HCV-correlata non responsiva/persistente/recidivata dopo terapia con DAAs; b) terapia iniziale nei pazienti con VC e sindrome catastrofica o life-threatening, da solo o in associazione con immunosoppressori (ciclofosfamide), aferesi terapeutica, glucocorticoidi. In questi casi, l'eventuale terapia eziologica può essere somministrata una volta ottenuto il controllo dei sintomi; c) nei casi di VC evoluta in B-LNH, in monoterapia o in associazione con un regime chemioterapico; d) nelle forme cosiddette "essenziali" o da altra causa (es. associate ad infezione da HBV), successivamente o in concomitanza con la terapia eziologica. L'uso del rituximab va considerato anche nei casi di neuropatia periferica (8, 16, 17).
Farmaci immunosoppressori (ciclofosfamide, azatioprina, micofenolato): generalmente superati dopo l'introduzione della terapia B-depletiva, possono essere impiegati: a) nei pazienti con VC rapidamente progressiva, con coinvolgimento multiorgano, fino al superamento della fase acuta; b) in associazione ad aferesi terapeutica nelle forma di VC caratterizzate da alti livelli di criocrito, per prevenire o ridurre il fenomeno del rebound post-aferesi nella sintesi di crioglobuline (8).
Aferesi terapeutica: rappresenta una procedura in grado di abbattere rapidamente la quantità di crioglobuline circolanti. Può essere considerata nei seguenti casi: a) sindrome da iperviscosità causata da da elevati livelli di criocrito; b) sindrome con coinvolgimento multiorgano, life-treatening; c) insufficienza renale rapidamente progressiva per evitare il rischio di un danno irreversibile; d) severa neuropatia crioglobulinemica refrattaria ad altri trattamenti; e) ulcere cutanee torpide, con scarsa tendenza alla guarigione, solitamente degli arti inferiori. L'aferesi terapeutica di solito si associa a glucocorticoidi ed immunosoppressori (8, 18).
Per le forme di VC cosiddette "essenziali" o primarie, non associate ad alcuna causa nota (infezioni, malattie autoimmuni, malattie linfoproliferative), è indicato l'impiego dei glucocorticoidi a dosi intermedie (0.3-0,5 mg/Kg/die con progressivo tapering) o alte dosi (1mg/Kg/die) nei casi in cui prevalgono la neuropatia periferica o il danno renale. I glucocorticoidi possono essere associati agli alchilanti (ciclofosfamide) o altri immunosoppressori. Indicato l'uso del Rituximab come sopra riportato (8).

- Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura)

Nella terapia della crioglobulinemia mista è stata anche impiegata la colchicina. Per quanto il suo uso rimanga controverso e non supportato da dati della letteratura, è stata considerata tra le possibili terapie dal Gruppo Italiano per lo studio delle Crioglobulinemie basandosi su opinioni di esperti. Attualmente l'impiego della colchicina è stato superato, in particolare dopo l'introduzione della terapia B-depletiva.

Come terapia di supporto alla CM con neuropatia periferica possono essere indicati Gabapentin, Pregabalin, Amitriptilina, Clomipramina, Carbamazepina, secondo indicazioni d'uso per tale condizione. Analogamente, può risultare necessario l'impiego di analgesici, FANS, oppioidi per la cura del dolore cronico e del dolore associato alla presenza di ulcere vasculitiche.

Nei casi di vasculite crioglobulinemica non responsiva al rituximab sono stati impiegati l'ofatumomab, il belimumab e l'ibrutinib come terapie di salvataggio (8, 19, 20).

- Presidi necessari

  Le ulcere vasculitiche necessitano terapie topiche e medicazioni avanzate con presidi che solitamente vengono suggeriti dai consulenti dermatologo e/o chirurgo plastico, in relazione alle caratteristiche cliniche delle ulcere. Non sono disponibili studi clinici ad hoc e dati di letteratura riguardanti specificamente le ulcere da vasculite crioglobulinemiche, pertanto i presidi verranno prescritti caso per caso, secondo le indicazioni della pratica vulnologica.

FOLLOW UP

Accertamenti (laboratorio e imaging): tipologia e cadenza

Accertamenti (laboratorio e imaging): tipologia e cadenza

Le indagini di primo e secondo livello vanno eseguite in corso di follow-up a cadenza variabile in relazione al quadro clinico. Questo al fine di monitorare la possibile persistenza della VC o la sua recidiva non solo nelle forme essenziali o non HCV-correlate, ma anche nelle forme trattate con terapia antivirale (DAAs) che abbiano comunque ottenuto una risposta virologica. In questi casi, si ritiene possibile che i fenomeni linfoproliferativi che sottendono la VC abbiano oltrepassato un cosiddetto "punto di non ritorno", per cui la malattia assume caratteri evolutivi anche in assenza della causa iniziale. Questi soggetti rappresentano una popolazione a rischio di evoluzione verso una malattia linfoproliferativa francamente maligna (21-23).

Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza

Nefrologica, dermatologica, chirurgia plastica, neurologica, ematologica, da effettuarsi in relazione al quadro clinico

GESTIONE URGENZE EMERGENZE:

La vasculite crioglobulinemica può complicarsi con quadri che coinvolgono il rene con sindrome nefritica o nefrosicafino all'insufficienza renale terminale che può richiedere terapia dialitica sostitutiva. In caso di coinvolgimento intestinale, è possibile che la vasculite si complichi con un quadro di addome acuto secondario a ostruzione/perforazione. Possibile il coinvolgimento multiorgano con sindrome catastrofica e rischio di vita per il paziente (forme life-treathening) con necessità di trattamenti di supportointensivi o sub-intensivi in aggiunta alle terapie già descritte (24).

BIBLIOGRAFIA

1) Moretti M, Ferro F, Baldini C, Mosca M, Talarico R. Cryoglobulinemicvasculitis: a 2023 update. CurrOpinRheumatol. 2024 Jan 1;36(1):27-34. doi: 10.1097/BOR.0000000000000989. Epub 2023 Nov 1. PMID: 37916482.
2) Cacoub P, Saadoun D. Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV Infection. N Engl J Med. 2021 Mar 18;384(11):1038-1052. doi: 10.1056/NEJMra2033539. PMID: 33730456.
3) Dammacco F, Lauletta G, Russi S, Leone P, Tucci M, Manno C, Monaco S, Ferrari S, Vacca A, Racanelli V. Clinical practice: hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia and cryoglobulinemicvasculitis. Clin Exp Med. 2019 Feb;19(1):1-21. doi: 10.1007/s10238-018-0536-z. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30430284.
4) Treppo E, Quartuccio L, Ragab G, DE Vita S. Rheumatologicmanifestations of Hepatitis C Virus. Minerva Med. 2021 Apr;112(2):201-214. doi: 10.23736/S0026-4806.20.07158-X. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33263372.
5) Mazzaro C, Dal Maso L, Gragnani L, Visentini M, Saccardo F, Filippini D, Andreone P, Zignego AL, Gattei V, Monti G, Galli M, Quartuccio L. Hepatitis B Virus-Related Cryoglobulinemic Vasculitis: Review of the Literature and Long-Term Follow-Up Analysis of 18 Patients Treated with Nucleos(t)ide Analogues from the Italian Study Group of Cryoglobulinemia (GISC). Viruses. 2021 May 30;13(6):1032. doi: 10.3390/v13061032. PMID: 34070832; PMCID: PMC8226459.
6) Sansonno L, Tucci FA, Sansonno S, Lauletta G, Troiani L, Sansonno D. B cells and HCV: an infection model of autoimmunity. Autoimmun Rev. 2009 Dec;9(2):93-4. doi: 10.1016/j.autrev.2009.03.008. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19318140.
7) Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, Racanelli V, D'Amore FP, Lauletta G. The lymphoid system in hepatitis C virus infection: autoimmunity, mixed

cryoglobulinemia, and Overt B-cell malignancy. SeminLiverDis. 2000;20(2):143-57. doi: 10.1055/s-2000-9613. PMID: 10946420.

8) Dammacco F, Lauletta G, Vacca A. The wide spectrum of cryoglobulinemic vasculitis and an overview of therapeutic advancements. Clin Exp Med. 2023 Jun;23(2):255-272. doi: 10.1007/s10238-022-00808-1. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35348938; PMCID: PMC8960698.
9) Batsaikhan B, Huang CI, Yeh ML, Huang CF, Lin YH, Liang PC, Hsieh MY, Lin YC, Huang JF, Chuang WL, Lee JC, Yu ML, Kuo HT, Dai CY. Persistent cryoglobulinemia after antiviral treatment is associated with advanced fibrosis in chronic hepatitis C patients. PLoS One. 2022 May 13;17(5):e0268180. doi: 10.1371/journal.pone.0268180. PMID: 35560166; PMCID: PMC9106159.
10) Marvisi M. Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV Infection. N Engl J Med. 2021 Jul 1;385(1):95. doi: 10.1056/NEJMc2106143. PMID: 34192444.
11) De Vita S, Soldano F, Isola M, Monti G, Gabrielli A, Tzioufas A, Ferri C, Ferraccioli GF, Quartuccio L, Corazza L, De Marchi G, Ramos Casals M, Voulgarelis M, Lenzi M, Saccardo F, Fraticelli P, Mascia MT, Sansonno D, Cacoub P, Tomsic M, Tavoni A, Pietrogrande M, Zignego AL, Scarpato S, Mazzaro C, Pioltelli P, Steinfeld S, Lamprecht P, Bombardieri S, Galli M. Preliminary classificationcriteria for the cryoglobulinaemicvasculitis. Ann Rheum Dis. 2011 Jul;70(7):1183-90. doi: 10.1136/ard.2011.150755. Epub 2011 May 13. PMID: 21571735; PMCID: PMC3103668.
12) Quartuccio L, Isola M, Corazza L, Ramos-Casals M, Retamozo S, Ragab GM, Zoheir MN, El-Menyawi MA, Salem MN, Sansonno D, Ferraccioli G, Gremese E, Tzioufas A, Voulgarelis M, Vassilopoulos D, Scarpato S, Pipitone N, Salvarani C, Guillevin L, Terrier B, Cacoub P, Filippini D, Saccardo F, Gabrielli A, Fraticelli P, Sebastiani M, Tomsic M, Tavoni A, Mazzaro C, Pioltelli P, Nishimoto N, Scaini P, Zignego AL, Ferri C, Monti G, Pietrogrande M, Bombardieri S, Galli M, De Vita S. Validation of the

classificationcriteria for cryoglobulinaemicvasculitis. Rheumatology (Oxford). 2014 Dec;53(12):2209-13. doi: 10.1093/rheumatology/keu271. Epub 2014 Jul 3. PMID: 24994905.

13) Comarmond C, Cacoub P, Saadoun D. Treatment of chronic hepatitis C-associated cryoglobulinemia vasculitis at the era of direct-acting antivirals. TherapAdvGastroenterol. 2020 Jul 24;13:1756284820942617. doi: 10.1177/1756284820942617. PMID: 32782479; PMCID: PMC7383649.

14) Lauletta G, Russi S, Pavone F, Vacca A, Dammacco F. Direct-acting antiviral agents in the therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinaemia: a single-centre experience. Arthritis Res Ther. 2017 Apr 8;19(1):74. doi: 10.1186/s13075-017-1280-6. PMID: 28388935; PMCID: PMC5385046.

15) Mazzaro C, Bomben R, Visentini M, Gragnani L, Quartuccio L, Saccardo F, Sebastiani M, Filippini D, Lauletta G, Monti G, Gattei V. Hepatitis B virus-infectionrelatedcryoglobulinemicvasculitis. Clinical manifestations and the effect of antiviral therapy: A review of the literature. Front Oncol. 2023 Feb7;13:1095780. doi: 10.3389/fonc.2023.1095780. PMID: 36824142; PMCID: PMC9941626.

16) Quartuccio L, Bortoluzzi A, Scirè CA, Marangoni A, Del Frate G, Treppo E, Castelnovo L, Saccardo F, Zani R, Candela M, Fraticelli P, Mazzaro C, Renoldi P, Scaini P, Filippini DA, Visentini M, Scarpato S, Giuggioli D, Mascia MT, Sebastiani M, Zignego AL, Lauletta G, Fiorilli M, Casato M, Ferri C, Pietrogrande M, Pioltelli PE, De Vita S, Monti G, Galli M. Management of mixed cryoglobulinemia with rituximab: evidence and consensus-basedrecommendations from the Italian Study Group of Cryoglobulinemia (GISC). Clin Rheumatol. 2023 Feb;42(2):359-370. doi: 10.1007/s10067-022-06391-w. Epub 2022 Sep 28. Erratum in: Clin Rheumatol. 2022 Oct 20;: PMID: 36169798; PMCID: PMC9873783.

17) Vacchi C, Visentini M, Gragnani L, Fraticelli P, Tavoni A, Filippini D, Saccardo F, Lauletta G, Colantuono S, Atzeni F, Pioltelli P, Manfredi A, Casato M, Zignego AL,

Monti G, Pietrogrande M, Galli M, Sebastiani M. Safety and effectiveness of biosimilar of Rituximab CT-P10 in the treatment of cryoglobulinemicvasculitis: the MARBLe study (Mixed cryoglobulinemiA Rituximab BiosimiLar). InternEmergMed. 2021 Jan;16(1):149-156. doi: 10.1007/s11739-020-02386-0. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32524338.

18) Régent A, Mouthon L, Guillevin L, Terrier B. Role of therapeutic plasma exchanges in systemic vasculitis. TransfusApher Sci. 2020 Dec;59(6):102992. doi: 10.1016/j.transci.2020.102992. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33172734.

19) Saadoun D, Ghembaza A, Riviere S, Mekinian A, Boutemy J, Leroux G, Domont F, Maillard H, Vautier M, Cacoub P. Rituximab plus belimumab in non-infectious refractory cryoglobulinemia vasculitis: A pilot study. J Autoimmun. 2021 Jan;116:102577. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102577. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33248866.

20) Barot SV, Lee SS, Patel BJ, Valent JN. Ibrutinib is Effective in Refractory Type II Cryoglobulinemia. ClinLymphomaMyelomaLeuk. 2019 Dec;19(12):e629-e632. doi: 10.1016/j.clml.2019.07.442. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31585822.

21) Boleto G, Ghillani-Dalbin P, Musset L, Biard L, Mulier G, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia after the era of chronic hepatitis C infection. Semin Arthritis Rheum. 2020 Aug;50(4):695-700. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.004. Epub 2020 May 26. PMID: 32521323.

22) Mazzaro C, Quartuccio L, Adinolfi LE, Roccatello D, Pozzato G, Nevola R, Tonizzo M, Gitto S, Andreone P, Gattei V. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy. Viruses. 2021 Nov 9;13(11):2249. doi: 10.3390/v13112249. PMID: 34835054; PMCID: PMC8619859.

23) Colantuono S, Marrapodi R, Del Padre M, Collalti G, Garzi G, De Santis A, Fiorilli M, Basili S, Visentini M, Casato M. Clinico-immunologicaloutcomes of HCV-

curedcryoglobulinemia: Lower relapse rate with interferon-basedthan interferon-free therapy. Liver Int. 2021 Jan;41(1):70-75. doi: 10.1111/liv.14698. PMID: 33064930.

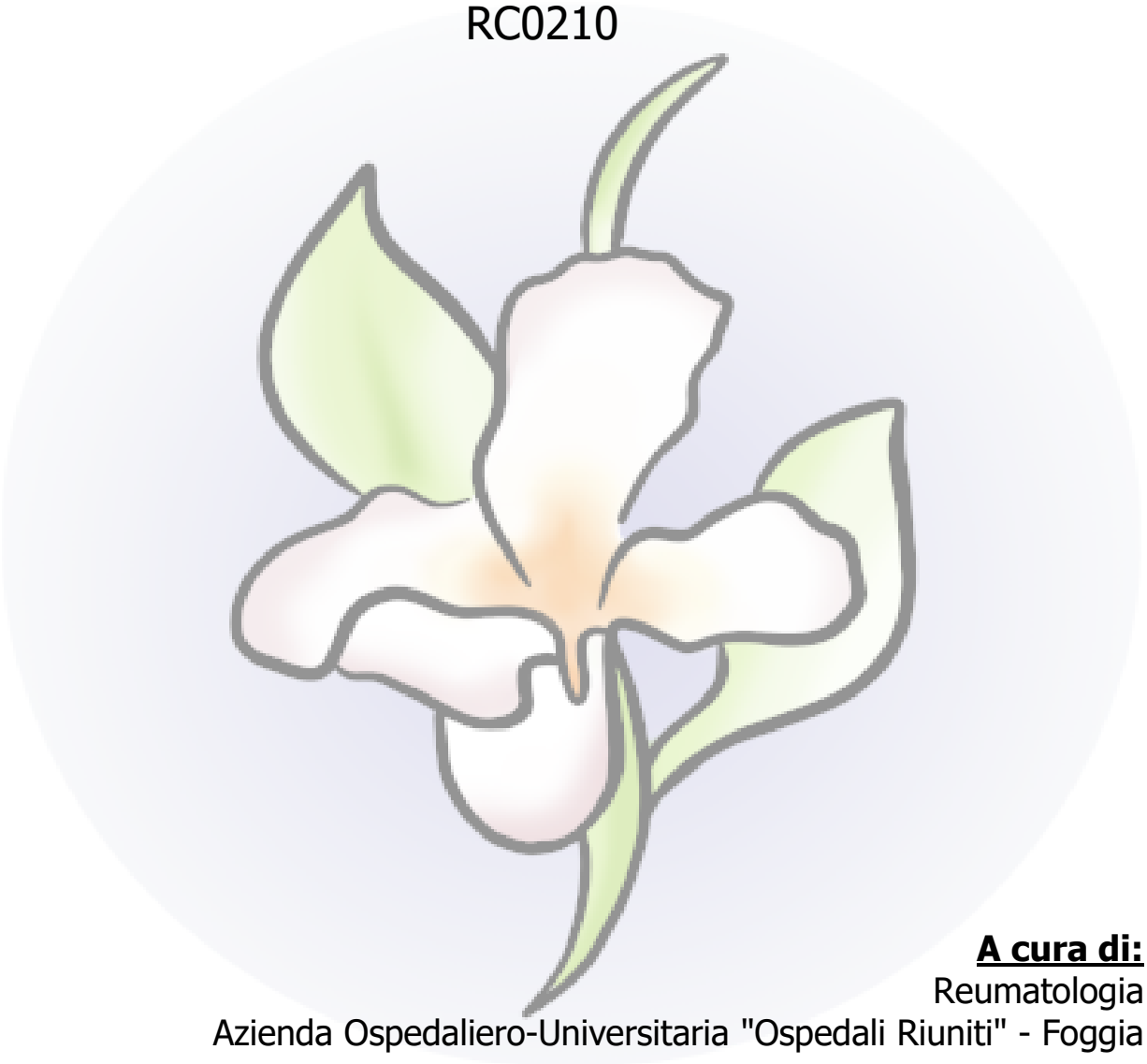
24) Galli M, Monti G, Marson P, Scaini P, Pietrogrande M, Candela M, Castelnovo L, Faggioli P, Novati P, Zani R, Mascia MT, Saccardo F, Mazzaro C, Sarzi-Puttini P, Sebastiani M, Quartuccio L, De Vita S. Recommendations for managing the manifestations of severe and life-threatening mixed cryoglobulinemiasyndrome. Autoimmun Rev. 2019 Aug;18(8):778-785. doi: 10.1016/j.autrev.2019.06.008. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31181326.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Malattia di Behçet

MALATTIE DEL SISTEMA CIRCOLATORIO

RC0210



A cura di:
Reumatologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione

La malattia di Behçet è una malattia infiammatoria multisistemica, ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da una vasculite che colpisce i vasi di quasiasi calibro, sia arteriosi che venosi. Colpisce prevalentemente il giovane-adulto, con uguale prevalenza tra i due sessi. E' ubiquitaria, ma è piu frequente nei soggetti provenienti dai paesi del bacino mediterraneo, dal Medio Oriente, e dall'Asia. E' caratterizzata da lesioni muco-cutanee, articolari, oculari, vascolari, e neurologiche. E' possibile un interessamento infiammatorio intestinale simile a quello delle IBD

Manifestazioni cliniche

1) Manifestazioni cutanee
   - Aftosi orale recidivante, aftosi genitale (aftosi bipolare), pseudo follicolite, ipereattività cutanea (pathergy test) , eritema nodoso

2) Manifestazioni articolari
   - Artralgie e/o artrite, di solito oligoarticolari, recidivanti, asimmetriche, interessanti prevalentemente le grosse articolazioni

3) Manifestazioni oculari
   - Uveite recidivante (anteriore, posteriore, panuveite). L'interessamento oculare è pressochè costante ed espone il paziente rischio di cecità

4) Manifestazioni vascolari
   - Trombosi venose superficiali (fugaci e migranti)
   - Trombosi venose profonde interessanti qualsiasi distretto
   - Trombosi arteriose e aneurismi spesso multipli (vasi polmonari , aorta, arterie periferiche)

5) Manifestazioni neurologiche
   - Molto variabili, a volte precedute da febbre e cefalea
   - Possono rappresentare il sintomo di esordio della malattia
   - Meningiti asettiche e meningoencefaliti
   - Interessamento parenchimale più frequente (70-80% dei pazienti con manifestazioni neurologiche) rispetto a interessamento extra-parenchimale
   - Sintomi da interessamento neurologico parenchimale: cefalea (>50% dei pazienti), rallentamento psicomotorio, sindrome piramidale, atassia cerebellare, disturbi sfinterici, possibili manifestazioni epilettiche, mielite trasversa

- Sintomi da interessamento extra-parenchimale. Sono essenzialmente dovute a tromboflebiti cerebrali. Trombosi venosa cerebrale (sedi piu frequenti seno sagittale superiore, seni trasversi): ipertensione endocranica (edema papilla, cefalea), febbre, crisi epilettiche, deficit focali. Interessamento arterioso cerebrale: occlusioni carotidee e arterie vertebrali , aneurismi (rischio di rottura ed emorragia)

6) Manifestazioni intestinali
   - Simili alle malattie infiammatorie croniche intestinali

La prognosi della malattia di Behçet è variabile da un paziente all'altro ma può essere potenzialmente grave. Le manifestazioni muco-cutanee possono essere invalidanti ed influire in maniera significativa sulla qualità della vita. L'interessamento oculare condiziona la prognosi funzionale visiva con un rischio di cecità significatvo. Le manifestazioni neurologiche espongono a un rischio di sequele gravi. Le manifestazioni vascolari, specialmente arteriose, sono gravi e rappresentano la causa principale di decesso nei pazienti affetti da malattia di Behçet.

Presso la Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Foggia è attivo un ambulatorio dedicato alla diagnosi e al trattamento delle Malattie Rare, supportato da team multispecialistico a supporto della presa in carico globale dei pazienti

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

U. O. Capofila (adulto)
Reumatologia Universitaria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Medicina Interna - U.O.S. Reumatologia

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Reumatologia Universitaria

U. O. Capofila (pediatrica)
Pediatria Ospedaliera

UU.OO. afferenti
Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"
Oftalmologia Universitaria
Odontoiatria
Neurofisiopatologia

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Medicina interna - Reumatologia

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce
UO Oculistica

U.O.S.D. reumatologia
e immunologia pediatrica

Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
Medicina

Pediatria - UTIN

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" - Taranto
Medicina Interna

DIAGNOSI

La diagnosi di malattia di Behçet è essenzialmente clinica. Non ci sono esami biologici specifici per la diagnosi. La ricerca dell'antigene di istocompatibilità HLAB51, la cui frequenza è aumentata nei soggetti con malattia di Behçet, non è diagnostica. Sono possibili forme pediatriche e familiari, che vanno in diagnosi differenziale con le febbri periodiche familiari/ereditarie.

Esistono diversi criteri diagnostico/classificativi.
I criteri classificativi dell'International Study Group of Behçet Disease del 2013 sono rispettati per un punteggio ≥ 4

Sintomi	**Punteggio**
Afte orali recidivanti	2
Afte genitali	2
Manifestazioni oculari	2
Manifestazioni cutanee	1
Manifestazioni vascolari	1
Manifestazioni neurologiche	1
Pathergy test	1

Bisogna tuttavia sospettare una malattia di Behçet in presenza di uveiti recidivanti, una uveo-meningite e/o una meningoencefalite asettica, in caso di trombosi con localizzazione inabituale, in caso di aneurismi polmonari, di malattia tromboembolica recidivante in assenza di altri fattori predisponenti anche se i criteri diagnostici non sono soddisfatti

- Test di screening di primo livello

Il bilancio iniziale deve prevedere: VES, PCR. emocromo, funzionalità epatica e renale e un bilancio immunologico: ANA, anti ENA.
Valutazione oculistica

- Test di screening di secondo livello
  Da valutare in base alla tipologia di manifestazioni cliniche

- Consulenze specialistiche

Le consulenze specialistiche devono essere stabilite a seconda dello specifico interessamento d'organo

- Oculista
- Neurologo
- Gastroenterologo
- Ortopedico (osteonecrosi asettica)
- Dermatologo
- Chirurgo vascolare
- Specialista Emostasi/trombosi

TERAPIA

- Corticoterapia (manifestazioni articolari, manifestazioni sistemiche). Il dosaggio è variable a seconda della tipologia e della gravità delle manifestazioni . Le manifestazioni più gravi (oculari, neurologiche vascolari) possono richiedere l'utilizzo di una corticoterapia ad alto dosaggio er via endovenosa) Assunzione per via ev, da somministrare in ambiente ospedaliero. Assunzione per os, assunzione topica (oculare). Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana.

- FANS (manifestazioni articolari). Assunzione per os, Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

- Colchicina (manifestazioni mucocutanee e articolari) Assunzione per os, dosaggio 1-2 mg/die Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

- Anticoagulanti (manifestazioni trombotiche). Effettuare valutazione del rischio emorragico. Follow-up presso centro emostasi e trombosi. Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

- Antiaggreganti. Da valutare in caso di aneurismi arteriosi. Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

Terapia immunomodulante

Le manifestazioni più gravi (oculari, neurologiche vascolari) e le manifestazioni cutanee e articolari che non rispondono alla terapia con colchicina necessitano di un trattamento immunomodulante, associato spesso a corticoterapia

- Methotrexate (interessamento articolare periferico, interessamento neurologico) Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana. Assunzione orale/im/sc

- Azatioprina (interessamento oculare, interessamento neurologico, interessamento intestinale): Assunzione per os, prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

- Ciclosporina A (interessamento oculare): Assunzione per os, prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

- Ciclofosfamide (interessamento neurologico parenchimale grave, interessamento infiammatorio arterioso) Assunzione per via ev, da somministrare in ambiente ospedaliero. Assunzione per os, Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

- Farmaci anti TNFα (interessamento oculare grave, interessamento articolare refrattario, interessamento intestinale, interessamento neurologico, trombosi venosa profonda grave). Assunzione per via ev (somministrazione in ambiente ospedaliero) somministrzione sc Prescrizione da parte di centri autorizzati, approvvigionamento presso farmacia territoriale ASL. **Prescrizione possibile mediante procedura di richiesta per farmaci off/label**

- Apremilast (interessamento muco-cutaneo refrattario). Assunzione per via orale Prescrizione da parte di centri autorizzati, approvvigionamento presso farmacia territoriale ASL. **Prescrizione possibile mediante procedura di richiesta per farmaci off/label**

FOLLOW UP

Frequenza della valutazione clinica in funzione della evoluzione della malattia e della risposta al trattamento, potendo variare giorni/settimane in caso di interessamento neurologico/oculare/vascolare grave, a 6 mesi in caso di interessmento muco-cutaneo e/o articolare responsivo a terapia standard

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Non ci sono condotte assistenziali specifiche per il trattamento delle emergenze nei pazienti affetti da malattia di Behçet rispetto alla popolazione generale.

Possibili situazioni di emergenza legate alla malattia:

- Complicanze oculari: uveite posteriore, ischemia retinica
- Complicanze vascolari: rottura di aneurisma o pseudo aneurisma arterioso; trombosi arteriose/venose profonde
- Complicanze neurologiche: tromboflebite cerebrale, meningoencefalite, encefalite, mielite trasversa
- Complicanze digestive: ulcera, perforazione intestinale

Team Multidisclipinare malattie rare Foggia

Reumatologo
UOC Reumatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia

- Prof. Francesco Paolo Cantatore
- Prof.ssa Ada Corrado
- Prof.ssa Cinzia Rotondo

Pediatra
UOC Pediatria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Angelo Campanozzi

Cardiologo
UOC Cardiologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Natale Daniele Brunetti
- Dott. Michele Correale

Pneumologo
UOC Malattie Apparato Respiratorio - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Donato Lacedonia
- Prof.ssa Giulia Scioscia

Nefrologo
UOC Nefrologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Giovanni Stallone

Gastroenterologo
UOC Gastroenterologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Rodolfo Sacco

Endocrinologo
UOC Malattie Endocrine - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Olga Lamacchia

Ortopedico
UOC Ortopedia Traumatologia Universitaria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Giuseppe Maccagnano

Fisiatra
UOC Medicina Fisica e Riabilitativa - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Andrea Santamato

Chirurgo plastico
UOC Chirurgia Plastica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Aurelio Portincasa
- Prod. Domenico Parisi

Specialista emostasi trombosi
Unità di Emostasi e Trombosi dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza,
Referente
- Prof. Elvira Grandone

Genetista
UOC di Genetica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referente
- Prof. Maurizio Margaglione

Ematologo
UOC di Ematologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Dottoressa Lorella Melillo
- Dott.ssa Graziana Franzese

Oculista
UOC di Oculistica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof.ssa Cristiana Iaculli

- Dott.. Andrea Stella

Dermatologo
SSVD Dermatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Dott. Gaetano Panniello
- Dott. Andrea Altobella

Neurologo
UOC di Neurologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Carlo Avolio
- Prof. Emanuele D'Amico
- Prof.ssa Aurora Zanghi'

Ginecologo
UOC di Ginecologia e ostetricia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Luigi Nappi

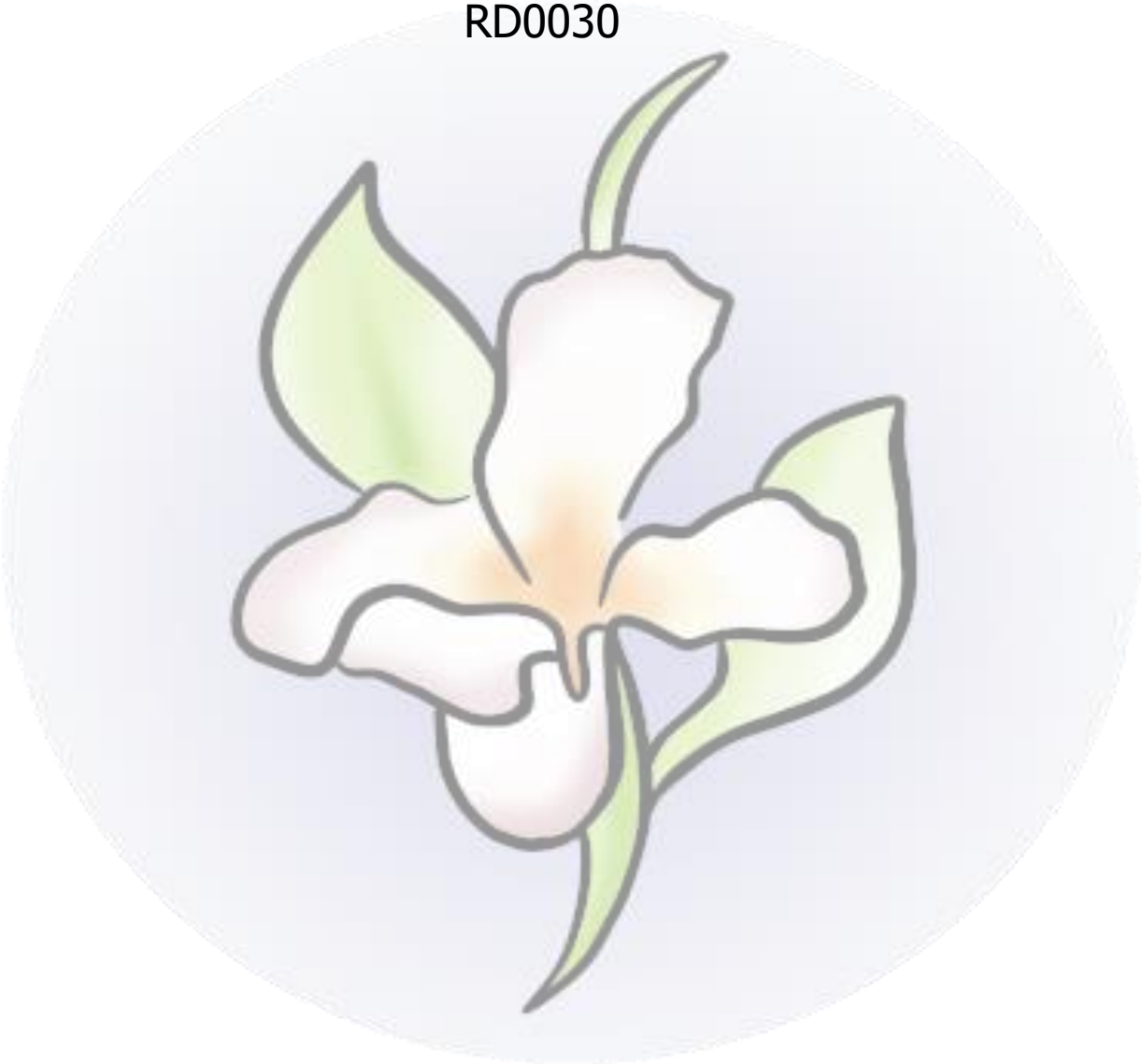
Chirurgo generale
UOC Chirurgia Generale Universitaria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Nicola Tartaglia

Chirurgo vascolare
UOC Chirurgia Vascolare- Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Dott. Maurizio Ruggeri

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

PORPORA DI SCHÖNLEIN-HENOCH RICORRENTE

RD0030



A cura di:
UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto Universitaria
A.O.U. Policlinico di Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La porpora di Schonlein-Henoch (PSH) è una vasculite leucocitoclastica mediata da immunoglobuline A (IgA) e complessi immunitari che si manifesta classicamente con porpora palpabile, dolore addominale, artrite ed ematuria o proteinuria (tabella 1). La PSH è la vasculite infantile più comune, ma può colpire anche gli adulti. Colpisce 10-20 bambini ogni 100.000 all'anno. Oltre il 90% dei pazienti ha meno di 10 anni, con un'età media di 6 anni. La PSH è generalmente autolimitante e innocua, ma il concomitante coinvolgimento renale può causare gravi complicanze. I pazienti con coinvolgimento renale si aggirano tra il 20% e l'80% del totale dei pazienti affetti.

Manifestazioni cliniche	
Cutanee	Petecchie Porpora palpabile maggiormente localizzata agli arti inferiori Lesioni bollose, necrotico-emorragiche
Articolari	Artrite/artralgie (maggiormente ginocchia e caviglie)
Renali	Micro/macroematuria Proteinuria sub-nefrosica Sindrome nefritica/nefrosica Insufficienza renale acuta
Gastrointestinali	Dolore addominale Melena Ematemesi Perforazione/intussuscezione
Sistema Nervoso Centrale	Emicrania Crisi epilettiche Irritabilità Vertigini Atassia Emorragie intracraniche Neuropatie periferiche

La diagnosi è tipicamente basata sulle manifestazioni cliniche della patologia: propora, artralgie/artriti, dolore addominale, coinvolgimento renale.
Non sempre le lesioni purpuriche si presentano all'esordio della malattia.

Nei pazienti con esordio inusuale o incompleto è indicata l'esecuzione della biopsia cutanea o renale che dimostra la presenza di vasculite leucocitoclastica con depositi prevalenti di IgA.
Sono stati proposti vari criteri classificativi. L'American College Reumatology (ACR) ha identificato tali criteri:

- porpora palpabile
- età d'insorgenza < 20 anni
- dolori addominali acuti
- dimostrazione bioptica della presenza di granulociti nella parete delle piccole arterie e/o vene

I criteri diagnostici approvati dalle società scientifiche EULAR (European League Against Rheumatism), PRES (Paediatric Rheumatology European Society) e PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation) sono riportati nella tabella seguente:

Criterio necessario o mandatorio	Porpora o petecchie prevalentemente agli arti inferiori (in assenza di trombocitopenia o coagulopatie)
Minimo 1 di questi 4 criteri	Dolore addominale con esordio acuto
	Segni istopatologici di vasculite leucocitoclastica o glomerulonefrite proliferativa, con predominanti depositi di IgA
	Artriti o artralgia con esordio acuto
	Coinvolgimento renale con ematuria e/o proteinuria

Non ci sono specifici esami bioumorali per la diagnosi.
Gli esami di laboratorio utili per l'inquadramento diagnostico, esclusione di altre patologie e valutazione del danno d'organo (renale principalmente) sono:
-emocromo
-assetto coagulativo
-proteina C reattiva
-indici di funzionalità renale, elettroliti sierici
-albumina, proteine totali, elettroforesi sierica, sottoclassi immunoglobuline
-esame urine con sedimento, proteinuria e albuminuria delle 24 h, uACR (rapporto albuminuria/creatininuria), uPCR (rapporto proteinuria/creatininuria)

-autoimmunità renale (ANA, anti-dsDNA, ANCA, anti-MPO, anti-PR3) e crioglobuline.

Concorrono alla diagnosi e alla presa in carico dei pazienti:
-nefrologo
-reumatologo
-internista
-dermatologo

CENTRI REGIONALI

Centro capofila età evolutiva
- UO Nefrologia Pediatrica A.O.U. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

Centro capofila età adulta
-UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto Universitaria A.O.U. Policlinico di Bari

Presidio Ospedaliero e Unità operative funzionalmente collegate al centro capofila età pediatrica
-Pediatria Ospedaliera A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
-Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti" A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
-Pediatria UTIN Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" – Tricase

Presidio Ospedaliero e Unità operative funzionalmente collegate al centro capofila età adulta

- Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli" A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
-Reumatologia Universitaria A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII"
- Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (REP) A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
- Nefrologia Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli - Acquaviva delle fonti
- Ematologia (REP) Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase -
- Ematologia Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce -
- Ematologia (REP) Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" TA

- Reumatologia Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi -
- Nefrologia Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi -
- Nefrologia Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia -
- Reumatologia Universitaria Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia -
- Ematologia Ospedaliera (REP) Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - FG
- Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo (REP)IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo -
- Medicina Interna IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo -

Modalità di gestione multidisciplinare e relazioni capofila-nodi
I pazienti vengono gestiti da teams multidisciplinari, afferendo ai presidi più vicini al domicilio.
All'interno dell'A.O.U.C. Policlinico di Bari il team è composto da: U.O.C. di Nefrologia (centro capofila), U.O.C. di Reumatologia e Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli". Sebbene non riconosciuti come centri di riferimento, altre U.O. partecipano alla presa in cura dei pazienti: per esempio l'U.O.C. di Dermatologia

Ulteriori specialisti sarebbero utili nel percorso diagnostico-terapeutico: gastroenterologo, nutrizionista, psicologo.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

POLIANGITE MICROSCOPICA

RG0020



A cura di:
U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto
A.O.U.C. Policlinico di Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La poliangite microscopica (MPA) è una rara vasculite necrotizzante dei piccoli vasi che determina un interessamento multisistemico. A causa della forte associazione con la presenza di autoanticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA), è anche definita vasculite ANCA associata (AAV).
Le manifestazioni cliniche sono multisistemiche (tabella 1), spesso precedute da sintomi prodromici aspecifici tra cui febbre, malessere generale, anoressia, perdita di peso, mialgie e artralgie.
Quando le lesioni coinvolgono l'orecchio, il naso e la gola (ORL), i pazienti possono presentare rinosinusite, tosse, dispnea ed emottisi. Altri segni tipici sono: anomalie urinarie (ematuria, proteinuria, sedimento urinario attivo) con o senza compromissione della funzionalità renale, lesioni purpuriche cutanee e alterazioni del sistema nervoso periferico. I pazienti possono presentare una sintomatologia acuta, che evolve nell'arco di pochi giorni.

Manifestazioni cliniche	
Renali	Anomalie urinarie (microematuria, proteinuria subnefrosica) Insufficienza renale rapidamente progressive
Respiratorie	Tosse, dispnea, emottisi o dolore pleuritico Interstiziopatia Fibrosi polmonare Ipertensione polmonare
Otorinolaringoiatriche	Croste nasali, sinusite, rinorrea persistente, epistassi, ulcere orali e/o nasali e policondrite Otite media, otorrea, otalgia
Oculari	Congiuntivite Ulcerazione corneale Episclerite/sclerite Neuropatia ottica Vasculite retinica Uveite Dolore oculare, sensazione di corpo estraneo, disturbi visivi, diplopia e proptosi
Cutanee	Vasculite cutanea Porpora arti inferiori accompagnata da necrosi focale e ulcerazione Orticaria Livedo reticularis Eritema nodoso

	Pioderma gangrenoso
Sistemiche	Febbre Astenia Anoressia e decremento ponderale Mialgie e artralgie
Cardiache	Miocardite Pericardite

Tabella 1. Segni e sintomi di malattia

DIAGNOSI

Dosaggio di ANCA

Per la diagnosi della MPA è necessario effettuare la ricerca degli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA). La MPA è principalmente associata alla presenza di anticorpi anti-MPO (anti-mieloperossidasi) (55-65% dei casi). Tuttavia, circa il 10% dei pazienti non presenta ANCA positività.

La diagnostica strumentale e di laboratorio necessarie per l'inquadramento diagnostico della patologia sono riportate nella tabella 2.

Respiratoria	- RX torace - TC torace HR - Biopsia polmonare (se indicata)
Renale	- Creatininemia, azotemia, GFR, albuminuria, proteinuria 24 ore, uACR, uPCR, esame urine standard, emocromo, PCR - Autoimmunità renale (ANA, anti-dsDNA, ANCA, anti-PR3, anti-MPO, anti-GBM, anti PLA2r, anti-C1q) - Ecografia renale - Biopsia renale (se indicata)
Neurologica	- Elettromiografia
Oculistica	- Fundus oculi
Otorinolaringoiatrica	- Esame audiometrico - TC massiccio facciale - Biopsia nasale (se indicato)
Dermatologica	- Esame obiettivo - Biopsia cutanea (se indicata)

Tabella 2. Diagnostica strumentale e di laboratorio

CENTRI REGIONALI

Centro capofila (età evolutiva)
UO Nefrologia Pediatrica A.O.U. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

Centro capofila (età adulta)
UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto Universitaria A.O.U. Policlinico di Bari

U.O. afferente
UOC Reumatologia universitaria A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Centri afferenti (età adulta) e unità operative funzionalmente collegate
UO Nefrologia Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli - Acquaviva delle Fonti - Bari
UO Nefrologia Dialisi e trapianti AOU Ospedali Riuniti" di Foggia
UO Reumatologia Universitaria AOU Ospedali Riuniti" di Foggia
UO Medicina Interna IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
UO Medicina interna – Reumatologia Presidio Ospedaliero "A. Perrino" – Brindisi
Nefrologia e Dialisi Presidio Ospedaliero "A. Perrino" – Brindisi

Modalità di gestione multidisciplinare e relazioni capofila-nodi
I pazienti vengono gestiti da teams multidisciplinari, afferendo ai presidi più vicini al domicilio.
All'interno dell'A.O.U.C. Policlinico di Bari il team è composto da: U.O.C. di Nefrologia (centro capofila) e U.O.C. di Reumatologia. Sebbene non riconosciuti come centri di riferimento, altre U.O. che partecipano alla presa in cura dei pazienti:
-U.O.C. di Neurologia
-U.O.C. di Otorinolaringoiatria
-U.O.C. di Oculistica
Ulteriori specialisti sarebbero utili nel percorso diagnostico-terapeutico, come il nutrizionista, lo psicologo e il radiologo.
I centri identificati come nodi hanno a loro volta specialisti di riferimento all'interno del proprio presidio ospedaliero per una gestione ottimale del paziente, oltre che per minimizzare gli spostamenti dello stesso tra i vari presidi di riferimento.

TERAPIA

Terapia eziologica e terapia di supporto o sintomatica

L'obiettivo della terapia nei pazienti con granulomatosi con poliangioite microscopica è quello di ottenere una remissione di lunga durata. Il trattamento consiste in una fase iniziale di induzione volta a determinare la remissione della malattia attiva, seguita da una fase di mantenimento che ha lo scopo di prolungare la remissione e prevenire le recidive.

Terapia di induzione (3-6 mesi):

- Metilprednisolone (1000 mg) in boloterapia endovenosa per 3 giorni consecutivi, seguito da prednisone per via orale (1 mg/kg al giorno)
- Rituximab (375 mg/m^2 a settimana per quattro settimane)
- Ciclofosfamide orale (2 mg/kg al giorno, con aggiustamento della dose in base ad età e GFR)
- Ciclofosfamide per via endovenosa (0,5 mg/m2 o 15 mg/kg per 6 dosi, settimane 0, 2, 4, 7, 10, 13; aggiustamento della dose in base ad età e GFR)
- Avacopan 30 mg x 2/die
- Micofenolato mofetile 2000-3000 mg/die
- Plasmaferesi, sette sedute nell'arco di due settimane (volume di scambio 60 ml/kg ad ogni seduta)

Terapia di mantenimento (24-48 mesi):

- Azatioprina (1.5-2 mg/Kg al giorno)
- Rituximab (500 mg ai mesi 6, 12, 18 dopo la remissione, o secondo altri schemi terapeutici come da linee guida KDIGO 2024, o seguendo schemi personalizzati in base alle caratteristiche cliniche)
- Micofenolato mofetile (2000 mg al giorno)

Oltre alla terapia specifica per la MPA, il trattamento prevede anche terapie di supporto o sintomatiche, utili alla gestione del danno d'organo e dei sintomi connessi alla patologia

Coinvolgimento renale	- Inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone - Gliflozine - Dialisi e trapianto di rene
Coinvolgimento neurologico	- Farmaci per il dolore neuropatico (gabapentin, pregabalin o paracetamolo)
Coinvolgimento Otorinolaringoiatrico	- Apparecchi acustici - Impianto cocleare - Unguenti nasali topici

Tabella 3. Terapia di supporto/sintomatica

FOLLOW UP

Di seguito le indicazioni circa le valutazioni e gli esami specialistici necessari per il follow-up dei pazienti affetti da poliangioite microscopica, con il rispettivo timing (tab. 4). Trattandosi di una malattia rara, tali indicazioni sono solo orientative, data la necessità di una personalizzazione del piano diagnostico, alla luce del quadro clinico del singolo paziente.

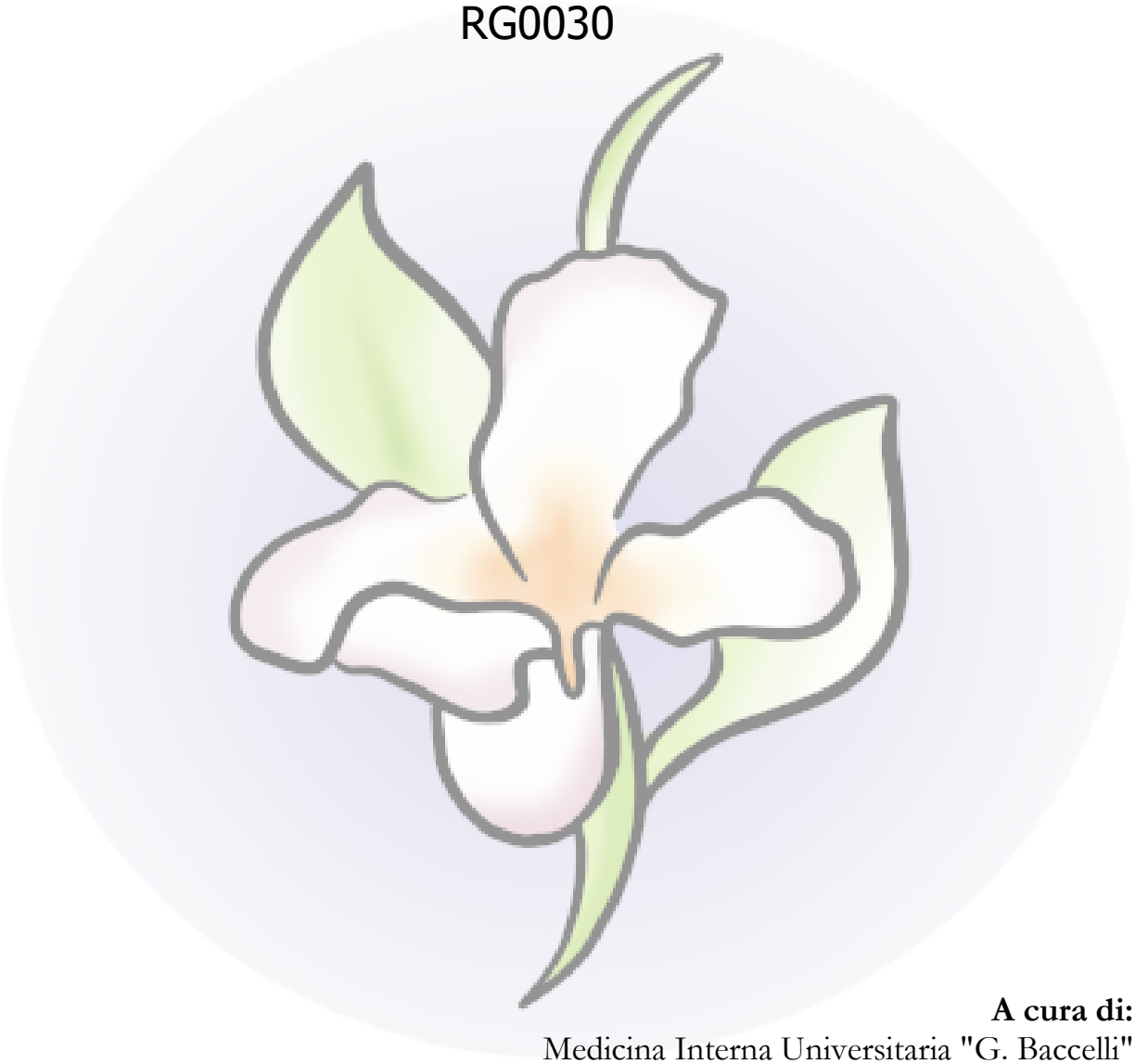
Valutazione	Indagini diagnostiche	Timing
Generale	• Valutazione stato generale, qualità della vita • Esame obiettivo • Emocromo, elettroforesi sierica, funzionalità epatica	Ogni 3/6 mesi (variabilità se in corso terapia immunosoppressiva)
Nefrologica	Creatininemia, azotemia, albuminuria 24h, proteinuria 24h, esame urine standard, albumina, proteine totali, elettroliti sierici, PTHi, Vit D, ANCA, anti-MPO, EGA	Ogni 3 mesi
	Ecografia renale (o addome)	Ogni 12 mesi
Respiratoria	Visita pneumologica	Ogni 12 mesi
	RX torace (o TC torace HR)	Ogni 12 mesi
Oftalmologica	Esame oftalmologico generale (fundus oculi, oftalmoscopia, esame dell'acuità visiva)	Ogni 12 mesi
ORL	Esame obiettivo (fibroscopia)	Ogni 12 mesi
Neurologica	Visita neurologica	Ogni 12 mesi

Tabella 4. Follow-up

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Panarterite Nodosa

RG0030



A cura di:
Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione

La panarterite nodosa (PAN) è una malattia sistemica annoverata secondo la classificazione CHCC 2012 tra le vasculiti necrotizzanti dei vasi di piccolo e medio calibro. A differenza di altre vasculiti dello stesso gruppo, la PAN non è associata a positività di anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA).
I pazienti possono presentare insieme con I sintomi costituzionali, manifestazioni sistemiche: possono essere coinvolti reni, cute, articolazioni, muscoli, sistema nervoso central e più spesso periferico, apparato gastrointestinale, apparato genitale più spesso maschile. L'apparato respiratorio è quasi sempre risparmiato. La PAN cutanea in realtà non è una variante della PAN sistemica ma un quadro patologico a sè stante con caratteristiche cliniche, decorso di malattia ovvero approccio terapeutico e prognosi differenti.
Per quanto si presenti di solito intorno alla sesta decade di vita, possono esserne colpiti anche giovanissimi e persino i bambini. Non sussiste una reale prevalenza di sesso.
E' stata documentata una maggiore incidenza nei pazienti con pregressa infezione o infezione attiva da HBV (in minor misura HCV). Dati di letteratura più recent descrivono forme di PAN in corso di alterazioni della adenosine deaminasi 2 (ADAD2).

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)	U. O. Capofila
(pediatrico)	
Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"	Pediatrica Ospedaliera

UU.OO afferenti
Reumatologia Universitaria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Medicina Interna

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia
Reumatologia Universitaria

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" – Lecce
U.O.S.D. reumatologia e immunologia pediatrica

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Medicina interna - Reumatologia — Pediatria

DIAGNOSI

Una diagnosi clinica di PAN va sospettata se sussitono un'anamnesi fortemente suggestiva, elementi clinici, laboratoristici e strumentali compatibili con la diagnosi. È dunque necessaria una attenta diagnosi differenziale con altre vasculiti ad impegno dei vasi di piccolo e medio calibro come le vasculiti ANCA- associate, malattie immune- reumatologiche come Lupus Eritematoso Sistemico, vasculite crioglobulinemica. Vanno altresì escluse malattie infettive, coagulopatie.
Di solito, dirimente e fortemente diagnostico è l'esame istologico su prelievo bioptico del tessuto coinvolto (cute, reni, apparato GI).
Nel caso in cui la biopsia non possa essere eseguita o non risulti diagnostica, si può ricorrere ad un esame invasivo ma altamente diagnostico quale l'arteriografia. Solo occasionalmente ma non con lo stesso potere diagnostico il paziente può essere sottoposto a TC con mdc.
Non esistono ad oggi esami ematochimici diagnostici per PAN ma piuttosto necessari a formulare la diagnosi nonchè in grado di consentire una corretta diagnosi differenziale.
Secondo la American College of Rheumatology (ACR) sono stati suggeriti dieci criteri classificativi per formulare una diagnosi di PAN con una sensibilità e specificità diagnostiche rispettivamente dell'82 e dell'87%. La diagnosi è formulata se sono presenti almeno tre dei seguenti criteri:

- Perdita di peso altrimenti inspiegabile superiore a 4 kg
- Livaedo reticularis
- Dolore o dolorabilità testicolare
- Mialgie (esclusa quella del cingolo pelvico e scapolo- omerale), debolezza muscolare, dolorabilità dei muscoli delle gambe o polineuropatia
- Mononeuropatia o polineuropatia
- Incremento di nuova insorgenza della pressione arteriosa diastolica superiore a 90 mmHg
- Incremento di azotemia >40 mg/dL o 14,3 mmol/L o creatininemia >1,5 mg/dL o 132 micromol/L
- Evidenza di infezione da virus dell'epatite B tramite anticorpi sierici o sierologia dell'antigene
- Alterazioni arteriografiche
- Biopsia di arteria di piccolo o medio calibro contenente infiltrato di cellule polimorfonucleate

Per una corretta diagnosi il paziente va dunque sottoposto alle seguenti indagini:

Indagini laboratoristiche

- Emocromo con formula, reticolociti
- Funzionalità epatica (AST, ALT, GGT, alfafetoproteina, bilirubina totale e frazionata, fosfatasi alcalina)
- Funzionalità renale (urea, creatinina, eGFR, dosaggio elettroliti, es urine standard e proteinuria delle 24 ore, studio del sedimento urinario)
- Indici di flogosi (VES, PCR, ferritina)
- Assetto lipidico/metabolico (colesterolo totale, HDL, LDL, triglceridi, glicemia, Hb1Ac)
- Elettroforesi sieroproteica, dosaggio immunoglobuline sieriche e sottoclassi
- Coagulazione (PT, PTT, fibrinogeno, D-Dimeri, studio dei fattori della coagulazione, dosaggio anticorpi anti fosfolipidi, studio LAC)
- Dosaggio di fattore reumatoide, C3, C4, ANA, ENA screening, cANCA, pANCA, anti MPO e anti PR3, anti Jo1, anti aldolasi e anti Mi2, anti CCP, anti dsDNA
- SOF in tre determinazioni
- Sierologia per HBV, HCV (HCV RNA, anti HCV, HbsAg, anti HbsAg, anti HbcAg, anti HbeAg), HIV
- Mioglobina, CPK, LDH, beta2 microglobulina
- Dosaggio crioglobuline e criocrito
- Dosaggio deficit adenosina deaminasi 2 e test per VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic)
- Esami colturali virali, batterici e parassitologici.

Indagini strumentali

- ECG ed ecocardiogramma
- Ecografia addome completo
- Ecografia collo
- TC TB con e senza mdc
- Esame doppler arterioso e venoso vasi splancnici e TSA, arti inferiori e superiori
- EMG arti inferiori e superiori
- Arteriografia
- Densitometria DEXA
- Biopsia

Consulenze specialistiche

Le consulenze specialistiche variano a seconda dell'impegno d'organo e del quadro clinico del paziente che può esprimere un coinvolgimento multiorgano e necessitare un approccio multidisciplinare. Queste includono:

- Dermatologica

- Nefrologica
- Neurologica
- Fisiatrica
- Ortopedica
- Cardiologica
- Gastroenterologo
- Infettivologica

Team multidisciplinare

U.O.C. Medicina interna "G. Baccelli" dell'Ospedale Policlinico di Bari - Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico.

- Direttore: Prof. Angelo Vacca;
- Referente: Dott.ssa Silvia Noviello;
- Equipe medica:
  - Dott. Sebastiano Cicco (ecocardiogramma, ambulatorio ipertensione arteriosa),
  - Dott.ssa Stefania Longo (ecografia internistica)
  - Prof. Gianfranco Lauletta (ecografia internistica),
  - Dott.ssa Luciana Loponte (pneumologa),
  - Dr.ssa Carolina Marasco (FILE-F),
  - Dr. Antonio Solimando (emato-oncologia);
  - Dott.ssa francesca Ambrogio (dermatologia);
  - Dott.ssa Marika Giliberti (nefrologia).

TERAPIA

L'approccio terapeutico è secondario all'organo/apparato coinvolto e alla severità del danno.

Nei casi in cui si rilevi una positività per HBV/HCV va avviata terapia anti- virale specifica.

Nelle forme sistemiche con manifestazioni moderata- lieve si procede in prima linea con terapia steroidea (1 mg/kg/die fino alla dose massimale di 80 mg/die) cui si associa terapia immunosoppressiva con DMARDs (azatioprina, micofenolato mofetile, methotrexate) con stretto monitoraggio dell'andamento clinico e della tossicità da farmaco.

Nelle forme sistemiche con impegno d'organo severo si procede con i boli di steroide associati sin dall'avvio di terapia cortisonica a ciclofosfamide somministrata ev o per os a discrezione del clinico e in base al decorso di malattia. Faranno seguito terapie di mantenimento con DMARDs. La durata del trattamento con ciclofosfamide sarà vincolata

all'andamento clinico, alla tolleranza della terapia da parte del paziente e al raggiungimento della dose massimale.

Nelle forme refrattarie e/o recidivanti si può approcciare con farmaci immunosoppressori biologici (rituximab- tocilizumab).

Noto è anche il trattamento con plasma Exchange nelle forme severe, più spesso a rapido coinvolgimento renale.

FOLLOW UP

Accertamenti (laboratorio e imaging): tipologia e cadenza

Esame/Procedura	Indicazioni
Visita generale	Basale e semestrale dunque in base al quadro clinico
- Emocromo con formula, reticolociti - Funzionalità epatica (AST, ALT, GGT, alfafetoproteina, bilirubina totale e frazionata, fosfatasi alcalina) - Funzionalità renale (urea, creatinina, eGFR, dosaggio elettroliti, es urine standard e proteinuria delle 24 ore, studio del sedimento urinario) - Indici di flogosi (VES, PCR, ferritina) - Assetto lipidico/metabolico (colesterolo totale, HDL, LDL, triglceridi, glicemia, Hb1Ac) - Elettroforesi sieroproteica, dosaggio immunoglobuline sieriche e sottoclassi - Coagulazione (PT, PTT, fibrinogeno, D-Dimeri, studio dei fattori della coagulazione, dosaggio anticorpi anti fosfolipidi, studio LAC) - Dosaggio di fattore reumatoide, C3, C4, ANA, ENA screening, cANCA, pANCA, anti MPO e anti PR3, anti Jo1, anti aldolasi e anti Mi2, anti CCP, anti dsDNA - SOF in tre determinazioni - Sierologia per HBV, HCV (HCV RNA, anti HCV, HbsAg, anti HbsAg, anti HbcAg, anti HbeAg), HIV - Mioglobina, CPK, LDH, beta2 microglobulina - Dosaggio crioglobuline e criocrito	Basale e dunque rispetto al decorso clinico

- Dosaggio deficit adenosina deaminasi 2 e test per VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) - Esami colturali virali, batterici e parassitologici.	
- ECG ed ecocardiogramma - Ecografia addome completo - Ecografia collo - TC TB con e senza mdc - Esame doppler arterioso e venoso vasi splancnici e TSA, arti inferiori e superiori - EMG arti inferiori e superiori - Arteriografia - Densitometria DEXA - Biopsia	Basale e dunque rispetto al decorso clinico

Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza

- Dermatologica - Nefrologica - Neurologica - Fisiatrica - Ortopedica - Cardiologica - Gastroenterologo - Infettivologica	Rispetto al quadro clinico sia al basale che nel follow up

Gestione Urgenze Emergenze

I pazienti che presentino quadri di malattia in rapido peggioramento (sanguinanti gastrointestinali o complicanze quali perforazioni, ischemie intestinali), rapido peggioramento della funzionalità renale, crisi ipertensive, ischemie critiche addominali e/o arti superiori ed inferiori, quadri neurologici e/o cardiologici acuti, manifestazioni cutanee complicate necessitano di approccio urgente presso PS prossimi al proprio domicilio. Faranno dunque capo al Centro di riferimento dopo stabilizzazione clinica.

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

1. Balow JE. Renal vasculitis. Kidney Int 1985; 27:954.
2. Sato O, Cohn DL. Polyarteritis and microscopic polyangiitis. In: Rheumatology, Klippel JH, D ieppe PA (Eds), Mosby, St Louis 2003.
3. Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodie s: current diagnostic and pathophysiological potential. Kidney Int 1994; 46:1.
4. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with p olyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 a nd 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. Arthritis Rheum 201 0; 62:616.
5. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopi c polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. Arthritis Rheum 2004; 51:92 .
6. Reinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J, et al. Giant cell arteritis is more prevalent in urba n than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculit ides in Germany. Rheumatology (Oxford) 2000; 39:1396.
7. Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, et al. Primary vasculitis in a Norwegian community hospit al: a retrospective study. Clin Rheumatol 1998; 17:364.
8. Watts RA, Lane SE, Scott DG, et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. Ann Rheum Dis 2 001; 60:1156.
9. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year s tudy in the United Kingdom. Arthritis Rheum 2000; 43:414.
10. Watts RA, Gonzalez-Gay MA, Lane SE, et al. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comp arison of the incidence in two regions of Europe. Ann Rheum Dis 2001; 60:170.
11. Guillevin L, Mahr A, Callard P, et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinic al characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. Medicine (Baltimore) 2005; 84:313.
12. Ramos-Casals M, Muñoz S, Medina F, et al. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). J Rhe umatol 2009; 36:1442.
13. Hasler P, Kistler H, Gerber H. Vasculitides in hairy cell leukemia. Semin Arthritis Rheum 199 5; 25:134.
14. Carpenter MT, West SG. Polyarteritis nodosa in hairy cell leukemia: treatment with interfer on-alpha. J Rheumatol 1994; 21:1150.
15. Kermani TA, Ham EK, Camilleri MJ, Warrington KJ. Polyarteritis nodosa-like vasculitis in ass ociation with minocycline use: a single-center case series. Semin Arthritis Rheum 2012; 42 :213.
16. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis n odosa vasculopathy. N Engl J Med 2014; 370:921.

17. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with m utations in ADA2. N Engl J Med 2014; 370:911.
18. Schnappauf O, Sampaio Moura N, Aksentijevich I, et al. Sequence-Based Screening of Pati ents With Idiopathic Polyarteritis Nodosa, Granulomatosis With Polyangiitis, and Microscopi c Polyangiitis for Deleterious Genetic Variants in ADA2. Arthritis Rheumatol 2021; 73:512.
19. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. N Engl J Med 2020; 383:2628.
20. Ozen S. The changing face of polyarteritis nodosa and necrotizing vasculitis. Nat Rev Rheu matol 2017; 13:381.
21. Stockigt JR, Topliss DJ, Hewett MJ. High-renin hypertension in necrotizing vasculitis. N Eng l J Med 1979; 300:1218.
22. Ng WF, Chow LT, Lam PW. Localized polyarteritis nodosa of breast--report of two cases an d a review of the literature. Histopathology 1993; 23:535.
23. Gibson LE, Su WP. Cutaneous vasculitis. Rheum Dis Clin North Am 1995; 21:1097.
24. Karlsberg PL, Lee WM, Casey DL, et al. Cutaneous vasculitis and rheumatoid factor positivi ty as presenting signs of hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia. Arch Dermatol 1 995; 131:1119.
25. Leavitt RY, Fauci AS. Polyangiitis overlap syndrome. Classification and prospective clinical e xperience. Am J Med 1986; 81:79.
26. Ohkoshi N, Mizusawa H, Oguni E, Shoji S. Sural nerve biopsy in vasculitic neuropathies: mo rphometric analysis of the caliber of involved vessels. J Med 1996; 27:153.
27. Tervaert JW, Kallenberg C. Neurologic manifestations of systemic vasculitides. Rheum Dis C lin North Am 1993; 19:913.
28. Moore PM. Neurological manifestation of vasculitis: update on immunopathogenic mechani sms and clinical features. Ann Neurol 1995; 37 Suppl 1:S131.
29. Provenzale JM, Allen NB. Neuroradiologic findings in polyarteritis nodosa. AJNR Am J Neuro radiol 1996; 17:1119.
30. Cohen RD, Conn DL, Ilstrup DM. Clinical features, prognosis, and response to treatment in polyarteritis. Mayo Clin Proc 1980; 55:146.
31. Reichart MD, Bogousslavsky J, Janzer RC. Early lacunar strokes complicating polyarteritis n odosa: thrombotic microangiopathy. Neurology 2000; 54:883.
32. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal inv olvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nod osa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheum atoid arthritis-associated vasculitis. Medicine (Baltimore) 2005; 84:115.
33. Zizic TM, Classen JN, Stevens MB. Acute abdominal complications of systemic lupus erythe matosus and polyarteritis nodosa. Am J Med 1982; 73:525.
34. Levine SM, Hellmann DB, Stone JH. Gastrointestinal involvement in polyarteritis nodosa (19 86-2000): presentation and outcomes in 24 patients. Am J Med 2002; 112:386.
35. Flaherty J, Bradley EL 3rd. Acute pancreatitis as a complication of polyarteritis nodosa. Int J Pancreatol 1999; 25:53.

36. Kastner D, Gaffney M, Tak T. Polyarteritis nodosa and myocardial infarction. Can J Cardiol 2000; 16:515.
37. Plumley SG, Rubio R, Alasfar S, Jasin HE. Polyarteritis nodosa presenting as polymyositis. S emin Arthritis Rheum 2002; 31:377.
38. Fort JG, Griffin R, Tahmoush A, Abruzzo JL. Muscle involvement in polyarteritis nodosa: rep ort of a patient presenting clinically as polymyositis and review of the literature. J Rheumat ol 1994; 21:945.
39. Teichman JM, Mattrey RF, Demby AM, Schmidt JD. Polyarteritis nodosa presenting as acut e orchitis: a case report and review of the literature. J Urol 1993; 149:1139.
40. Akova YA, Jabbur NS, Foster CS. Ocular presentation of polyarteritis nodosa. Clinical cours e and management with steroid and cytotoxic therapy. Ophthalmology 1993; 100:1775.
41. Hsu CT, Kerrison JB, Miller NR, Goldberg MF. Choroidal infarction, anterior ischemic optic n europathy, and central retinal artery occlusion from polyarteritis nodosa. Retina 2001; 21:3 48.
42. Boki KA, Dafni U, Karpouzas GA, et al. Necrotizing vasculitis in Greece: clinical, immunologi cal and immunogenetic aspects. A study of 66 patients. Br J Rheumatol 1997; 36:1059.
43. Jennette JC, Falk RJ. The pathology of vasculitis involving the kidney. Am J Kidney Dis 199 4; 24:130.
44. Kato T, Fujii K, Ishii E, et al. A case of polyarteritis nodosa with lesions of the superior mes enteric artery illustrating the diagnostic usefulness of three-dimensional computed tomogra phic angiography. Clin Rheumatol 2005; 24:628.
45. Schmidt WA. Use of imaging studies in the diagnosis of vasculitis. Curr Rheumatol Rep 200 4; 6:203.
46. Hellmann DB, Laing TJ, Petri M, et al. Mononeuritis multiplex: the yield of evaluations for o ccult rheumatic diseases. Medicine (Baltimore) 1988; 67:145.
47. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 c riteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum 1990; 33:1088.
48. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Con ference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65:1.
49. Watts RA, Suppiah R, Merkel PA, Luqmani R. Systemic vasculitis--is it time to reclassify? Rh eumatology (Oxford) 2011; 50:643.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME DI GOODPASTURE

RG0060



A cura di:
U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto
A.O.U.C. Policlinico di Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La sindrome di Goodpasture (OMIM 233450) o malattia da anticorpi anti-membrana basale glomerulare (anti-MBG) è una rara vasculite dei piccoli vasi, multisistemica e progressiva. È provocata dalla produzione di anticorpi circolanti diretti contro un antigene intrinseco alla membrana basale glomerulare (MBG) e alla membrana basale alveolare (MBA), con conseguente sviluppo di glomerulonefrite e/o emorragia alveolare.
La maggior parte dei pazienti con malattia anti-MBG presenta caratteristiche cliniche di glomerulonefrite rapidamente progressiva, con proteinuria ed ematuria macroscopica. Tra il 25 e il 60% presenta emorragia alveolare concomitante e una piccola percentuale di pazienti presenta reperti polmonari isolati. Le manifestazioni polmonari comprendono dispnea, tosse, a volte emottisi conclamata, infiltrati polmonari alla radiografia del torace. I disturbi e i segni sistemici, come astenia, perdita di peso, febbre o artralgia, di solito si verificano solo per poche settimane.
La presenza di tali segni per un periodo più lungo suggerisce che il paziente presenta caratteristiche di vasculite concomitante (tabella 1).

Manifestazioni cliniche	
Renali	Anomalie urinarie (macroematuria, proteinuria subnefrosica) Insufficienza renale rapidamente progressiva
Respiratorie	tosse, dispnea, emottisi emorragia alveolare
Sistemiche	Febbre Astenia Anoressia e decremento ponderale Artralgie

Tabella 1. Manifestazioni cliniche

DIAGNOSI

Dosaggio di autoanticorpi

Per la diagnosi della malattia anti-MBG è necessario effettuare la ricerca di autoanticorpi anti-membrana basale glomerulare (MBG) e di anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA), nel sospetto di concomitante vasculite ANCA-associata.

Diagnostica strumentale e di laboratorio (tabella 2)

Respiratoria	• RX torace • TC torace HR • Biopsia polmonare (se indicata)
Renale	• Creatininemia, azotemia, GFR, sodiemia, potassiemia, calcemia, fosfatemia, albumina, proteine totali, uricemia, glicemia, albuminuria, proteinuria 24 ore, uACR, uPCR, esame urine standard, emocromo, Proteina C Reattiva • Autoimmunità renale (ANA, anti-dsDNA, ANCA, anti-PR3, anti-MPO, anti-MBG, anti PLA2r, anti-C1q) • Ecografia renale • Biopsia renale

Tabella 2. Diagnostica strumentale e di laboratorio

CENTRI REGIONALI

Centro capofila (età evolutiva)
UO Nefrologia Pediatrica A.O.U. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

Centro capofila(età adulta)
UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto Universitaria A.O.U. Policlinico di Bari

Centri afferenti (età adulta) e unità operative funzionalmente collegate

UO Malattie Apparato Respiratorio Ospedaliera- A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" -
UO Nefrologia- Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli - Acquaviva delle fonti – Bari
UO Nefrologia, dialisi e trapianto - Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" Foggia

Modalità di gestione multidisciplinare e relazioni capofila-nodi
I pazienti vengono gestiti da teams multidisciplinari, afferendo ai presidi più vicini al domicilio.
All'interno dell'A.O.U.C. Policlinico di Bari il team è composto da: U.O.C. di Nefrologia (centro capofila) e U.O.C. di Pneumologia.
Altri specialisti concorrono alla presa in cura dei pazienti:
-radiologo
-otorinolaringoiatra

-nutrizionista

I centri identificati come nodi hanno a loro volta specialisti di riferimento all'interno del proprio presidio ospedaliero per una gestione ottimale del paziente, oltre che per minimizzare gli spostamenti dello stesso tra i vari presidi di riferimento.

TERAPIA

Terapia eziologica e terapia di supporto o sintomatica

L'obiettivo della terapia nei pazienti con malattia anti-MBG è quello di ottenere una remissione di lunga durata. Il trattamento consiste nella combinazione di plasmaferesi e terapia immunosoppressiva. La plasmaferesi rimuove gli anticorpi anti-MBG circolanti e altri mediatori dell'infiammazione e gli agenti immunosoppressori riducono al minimo la formazione di nuovi anticorpi.

Plasmaferesi:

- plasma trattato 40-50 ml/kg di peso corporeo ideale
- trattamento fino a scomparsa degli anticorpi specifici (solitamente almeno 14 gg)
- uso di plasma fresco al termine del trattamento in pazienti con emorragia alveolare e/o dopo esecuzione di biopsia renale

Terapia immunosoppressiva:

- Ciclofosfamide orale (2-3 mg/kg al giorno per 3 mesi; dosaggio da adattare in base alla funzione renale)
- Metilprednisolone (1000 mg) in boloterapia, seguito da prednisone (1 mg/kg al giorno)
- Rituximab (in patologia non responsiva o controindicazione/intolleranza a ciclofosfamide)
- Micofenolato mofetile (in patologia non responsiva o controindicazione/intolleranza a ciclofosfamide)

Oltre alla terapia specifica, il trattamento prevede anche terapie di supporto o sintomatiche, utili alla gestione del danno d'organo e dei sintomi connessi alla patologia (inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, dialisi, trapianto).

FOLLOW UP

Di seguito le indicazioni circa le valutazioni e gli esami specialistici necessari per il follow-up dei pazienti affetti da malattia anti-MBG, con il rispettivo timing (tab. 3). Trattandosi di una malattia rara, tali indicazioni sono solo orientative, data la necessità di una personalizzazione del piano diagnostico, alla luce del quadro clinico del singolo paziente.

Valutazione	Indagini diagnostiche	Timing
Generale	• Valutazione stato generale, qualità della vita • Esame obiettivo • Emocromo, Proteina C reattiva • Anticorpi anti-MBG, ANCA	• Prima visita e ad ogni visita
Funzionalità renale	Creatininemia, azotemia, albuminuria 24h, proteinuria 24h, esame urine standard, PTHi, Vit D	• Prima visita • Ogni 3 mesi (variabilità a seconda del grado di insufficienza renale)
	Ecografia renale	Prima visita e poi ogni 12 mesi
Respiratoria	Esame obiettivo e spirometria	Prima visita
	RX torace e/o TC torace HR	Prima visita e poi ogni 12 mesi

Tabella 3. Monitoraggio clinico e bioumorale

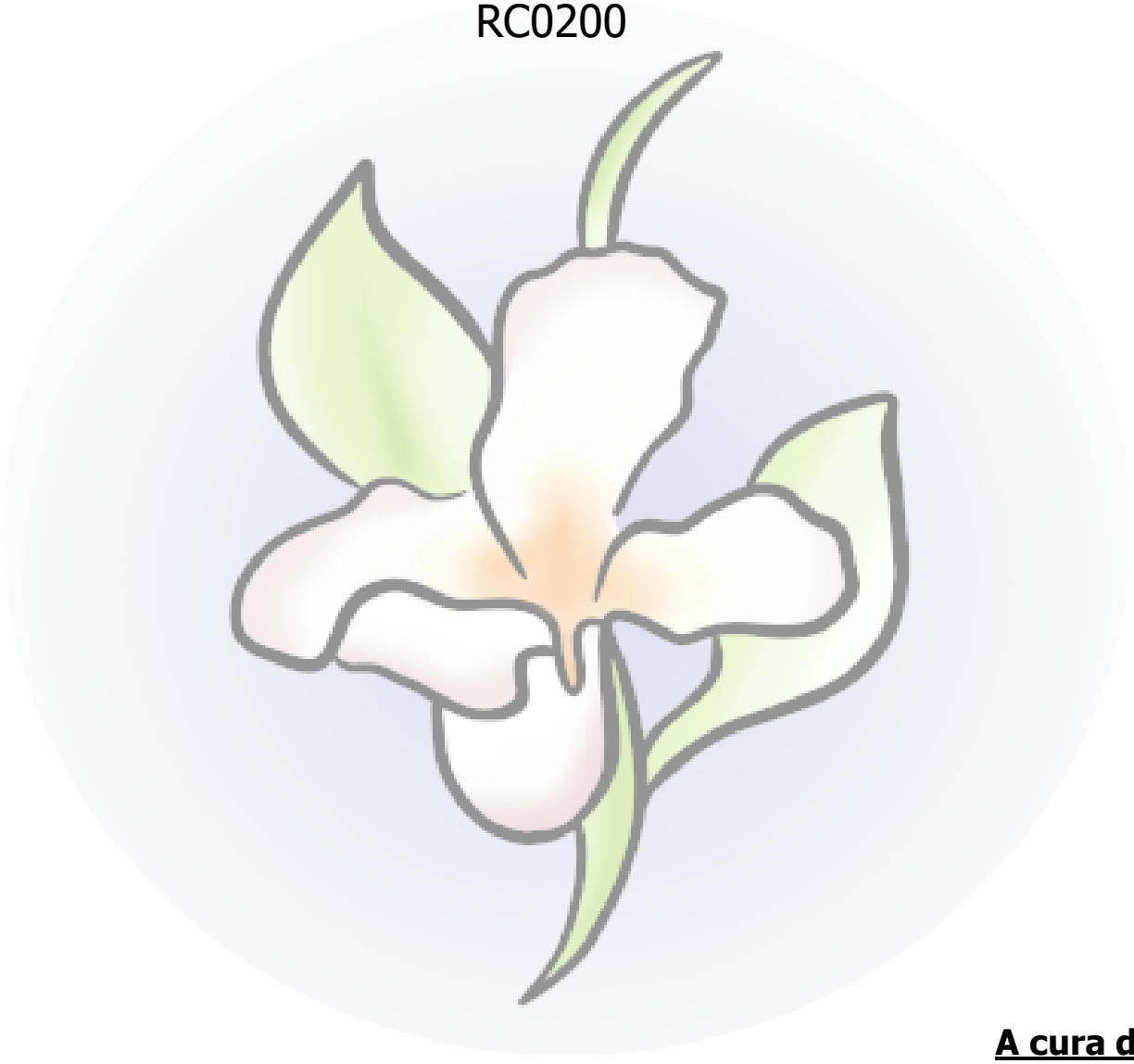
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale
Malattie Rare
Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

CARENZA CONGENITA DI ALFA 1 ANTITRIPSINA

RC0200



A cura di:
Malattie apparato respiratorio
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

REGIONE PUGLIA

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

L'Alfa 1 – antitrispsin (AAT) è una glicoproteina (famiglia delle SERPINE) monomerica di fase acuta, prodotta principalmente dal fegato e rilasciata nel sangue; individui adulti sani presentano concentrazioni plasmatiche variabili a seconda del metodo utilizzato per la misurazione generalmente alla nefelometria 90-220 mg/L). AAT costituisce il più importante sistema di difesa delle vie respiratorie contro i danni causati dalle proteasi sulle pareti degli alveoli, quindi ridotti livelli di questa glicoproteina comportano un'attività amplificata dell'elastasi neutrofila sul polmone. Il deficit di AAT (DAAT) è una condizione ereditaria autosomica recessiva co-dominante dovuta a mutazioni del gene alfa-1 localizzato sul cromosoma 14 del DNA. È la conseguenza di uno o più alleli anormali, associati a fenotipi classificati come (1) AAT carente (variante S), (2) AAT disfunzionale (l'AAT è diminuita o non ha capacità di bloccare l'elastasi neutrofila o ha una funzione alterata) (variante Z), o (3) AAT assente (nessuna produzione di AAT, le cosiddette varianti nulle). Il DAAT è una malattia raramente diagnosticata ed è una delle condizioni ereditarie più frequenti al mondo: in Italia colpisce in media un abitante su 5000. La corretta diagnosi è il risultato di una discussione multidisciplinare che vede protagonisti pneumologo (e/o epatologo) e genetista e che si basa sui dati clinici, biochimici e genetici.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

U. O. Capofila (adulto)
Malattie Apparato Respiratorio 4 (MAR4)

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Epatologia

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Malattie Apparato Respiratorio

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Fondazione Maugeri" – Bari
Pneumologia e Riabilitazione respiratoria

Presidio Ospedaliero Ostuni
Pneumologia

DIAGNOSI

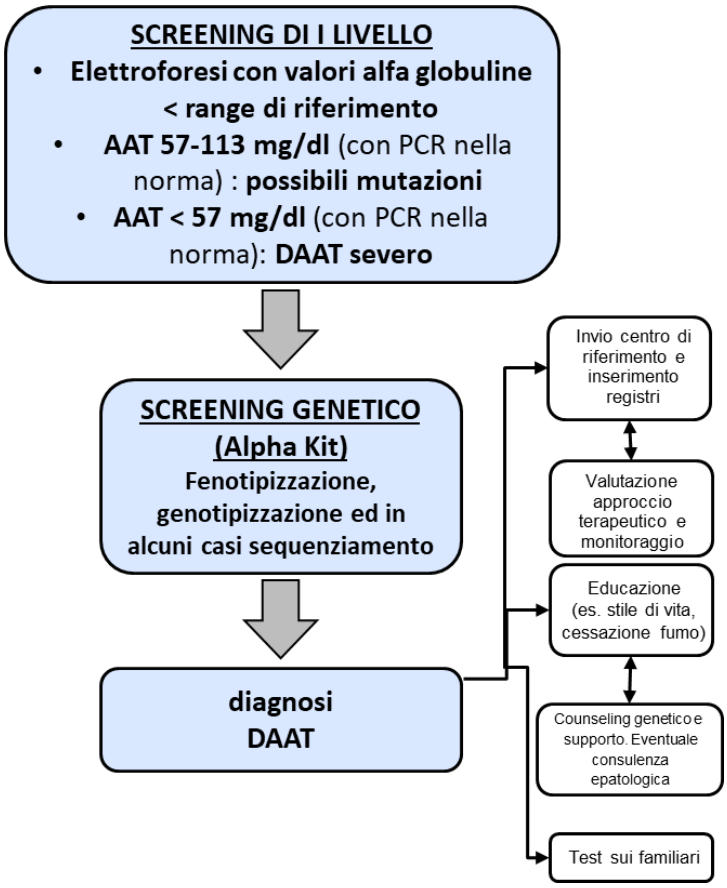
SOSPETTO: Enfisema precoce (prima dei 45 anni di età), enfisema in assenza di fattori di rischio riconosciuti (fumo, esposizione occupazionale a polveri), enfisema con prominente ipertrasparenza alle basi, BPCO, bronchiectasie senza eziologia nota, asma difficult-to-treat, in genere con ostruzione parzialmente o non-reversibile, storia familiare di dispnea e tosse in numerosi membri, epatopatia di causa sconosciuta, riduzione del picco alfa-1 all'elettroforesi proteica, panniculite o vasculite multiorgano di eziologia sconosciuta.

Test Di Screening Di Primo Livello: elettroforesi proteica, dosaggio quantitativo dei livelli di AAT su sangue (nefelometria) associato a dosaggio di proteina C reattiva.

Test Di Screening Di Secondo Livello: test genetici per identificare le mutazioni nel gene SERPINA1 mediante Alpha-kit (prelievo di campione di sangue o prelievo di saliva) da inviare a laboratori genetici di riferimento (Pavia e Foggia). Radiografie toraciche e tomografie computerizzate (CT) per valutare gli eventuali danni ai polmoni e al fegato.

- Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari: screening genetico familiare per i pazienti con mutazioni in omozigosi variante ZZ.
- consulenze specialistiche: counseling genetico; eventuale consulenza epatologica in presenza di manifestazioni epatiche.

FLOW-CHART RIASSUNTIVA



TERAPIA

- **Terapia specifica autorizzata:** terapia sostitutiva con AAT. Indicazioni:
  deficit documentato severo di inibitore dell'alfa1-proteinasi; in trattamento farmacologico e non farmacologico ottimale; con evidenza di malattia polmonare progressiva (per es. volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1) ridotto rispetto al predetto, compromissione della capacità di camminare o aumento del numero di esacerbazioni).
  Controindicazioni:
  deficit selettivo di IgA che possiedano anticorpi anti-IgA, dato che questo può portare a reazioni allergiche incluso lo shock anafilattico; ipersensibilità nota agli inibitori dell'alfa1- proteinasi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
  Posologia:
  È raccomandata dose settimanale di 60 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa, per mantenere i livelli sierici costantemente al di sopra di 80 mg/kg. Velocità di infusione lenta inferiore a 0,08 ml/kg/min (equivalente a 6 ml/minuto in un paziente di 75 kg di peso corporeo). Il tempo totale di infusione è di circa 30 minuti. Somministrazione da effettuare in ambiente ospedaliero o eventualmente, liddove sia possibile, mediante assistenza domiciliare assistita.
- **Altre strategie terapeutiche integrative:** broncodilatatori, steroidi inalatori, riabilitazione
  respiratoria, cessazione del fumo di sigaretta, profilassi vaccinale, ossigenoterapia suppletiva, trapianto polmonare.

FOLLOW UP

- Accertamenti: i pazienti avviati a terapia sostitutiva dovrebbero ripetere ogni 6 mesi misurazione dei livelli sierici di AAT, valutazione pneumologica con pletismografia e test della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO). I pazienti con diagnosi di DAAT in eterozigosi (con entrambi gli alleli patologici) dovrebbero effettuare una volta all'anno valutazione pneumologica con pletismografia e DLCO, test del cammino, follow up radiologica ed eventuale consulenza epatologica in caso di manifestazioni epatiche.

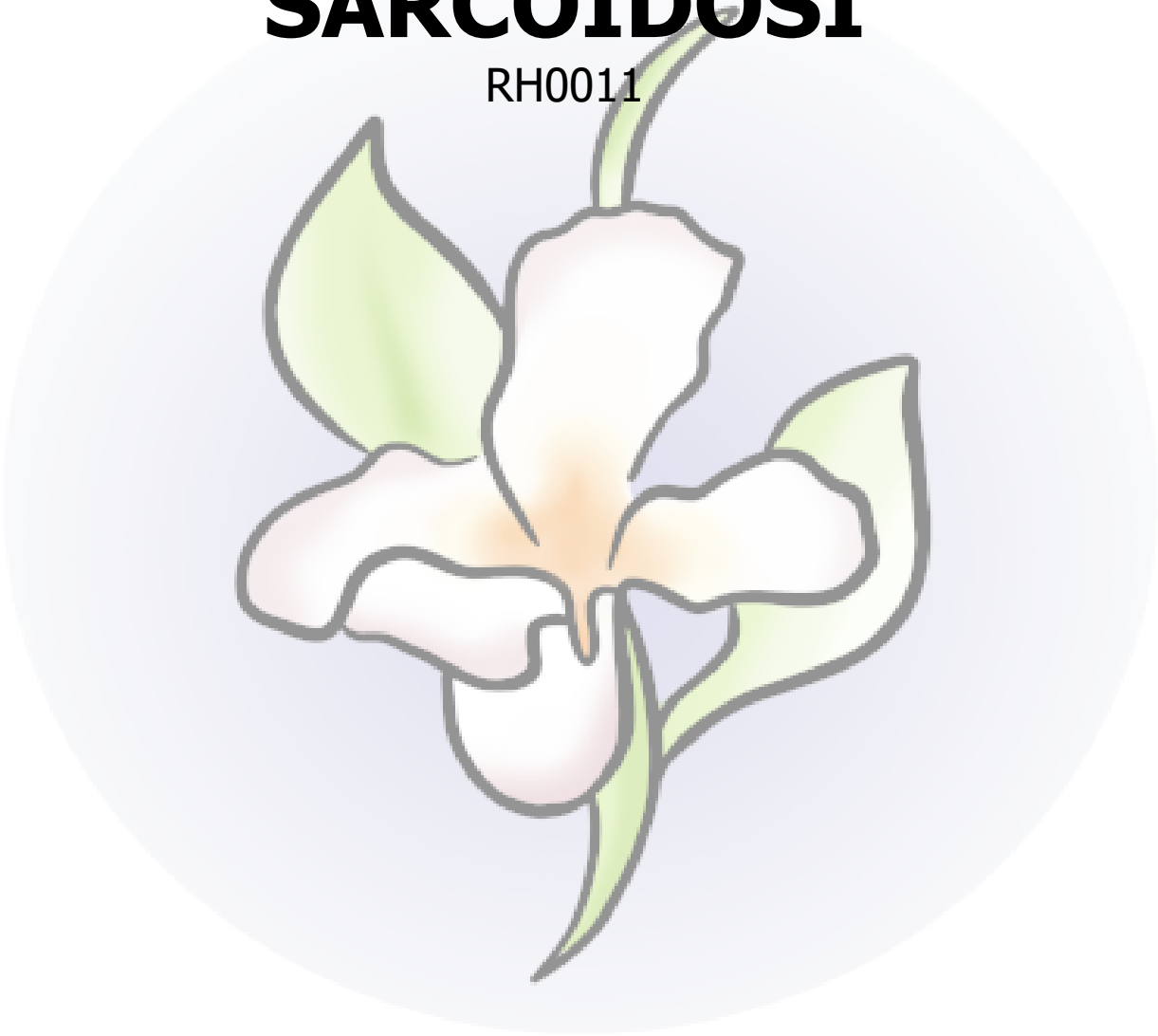
BIBLIOGRAFIA

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(7):818-900.
2. Miravitlles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, McElvaney NG, Parr D, Piitulainen E, Roche N, Stolk J, Thabut G, Turner A, Vogelmeier C, Stockley RA. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2017 Nov 30;50(5):1700610
3. Stefano Aliberti, Francesco Amati, Anna annunziata, et al. Diagnosis and management of patients with α1-antitrypsin deficiency: an Italian perspective. Minerva Respiratory Medicine 2022 June;61(2):63-70

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SARCOIDOSI

RH0011



A cura di:
Malattie apparato respiratorio
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La sarcoidosi è una malattia infiammatoria multisistemica di origine sconosciuta, caratterizzata dalla formazione di granulomi non caseosi in vari organi e tessuti. Sebbene possa colpire qualsiasi organo, i più comunemente interessati sono i polmoni, i linfonodi, la pelle e gli occhi. L'eziologia della sarcoidosi rimane sconosciuta, ma si pensa che una combinazione di fattori genetici e ambientali giochi un ruolo.
Le manifestazioni cliniche della sarcoidosi sono varie e dipendono dall'organo coinvolto. Nei polmoni, che sono l'organo più frequentemente colpito, si possono osservare tosse secca, dispnea e, in casi avanzati, insufficienza respiratoria. La pelle può presentare eruzioni cutanee, noduli e lupus pernio. Coinvolgimento oculare può portare a uveite, mentre il coinvolgimento cardiaco può manifestarsi con aritmie e insufficienza cardiaca

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia
U. O. Capofila (adulto)
U. O. Capofila (pediatrico)
Malattie Apparato Respiratorio 4 (MAR4)
UU.OO. afferenti
Reumatologia Universitaria
Pediatria Universitaria
Ematologia Ospedaliera (REP)

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo (REP)
Medicina Interna

Ospedale "Teresa Masselli Mascia" - San Severo (FG)
Malattie dell'apparato respiratorio

Ospedale "Mons. Dimiccoli" – Barletta
Ematologia (REP)

Presidio Ospedaliero Trani Bisceglie
UOVD Pneumologia (sede Trani)

OSPEDALE CAPOFILA

A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
U. O. Capofila (adulto)
Centro Sovraziendale Malattie rare -
Medicina interna e Geriatria Universitaria "C. Frugoni""

UU.OO. afferenti
Malattie Apparato Respiratorio Universitaria
Nefrologia Universitaria
Ematologia con Trapianto (REP)

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "San Paolo" Bari
Pneumologia

Ospedale "Di Venere" - Carbonara di Bari
Pneumologia

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" – Taranto
Medicina Interna
Ematologia

Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" – Tricase
Pneumologia
Ematologia (REP)

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Pneumologia
Medicina interna - Reumatologia
Medicina Interna
Ematologia (REP)

Presidio Ospedaliero Ostuni
Medicina Interna
Pneumologia e Riabilitazione respiratroria

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce
Ematologia

DIAGNOSI

La diagnosi di sarcoidosi si basa su una combinazione di dati clinici, radiologici e istologici, ed esami di laboratorio e va effettuata da un **team multidisciplinare** esperto nella patologia

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)
La valutazione radiologica nella sarcoidosi è cruciale sia per la diagnosi che per il monitoraggio della malattia. Gli esami radiologici più utilizzati includono la radiografia del torace e la tomografia computerizzata (TC) del torace**.**

- **Rx del Torace:** la radiografia del torace, è specifica, talvolta consente di sospettare la malattia ma non è sufficiente per la diagnosi. Può essere utile nel follow-up per monitorare l'andamento della patologia nel tempo.

- **TAC** E' l'esame radiologico di riferimento per la diagnosi di Sarcoidosi. Molte volte i quadri tac sono caratteristi della malattia. E' preferibile che sia effettuata con mezzo di contrasto per evidenziare meglio noduli e linfoadenomegalie. Solitamente è sufficiente una TAC del torace, in caso di internamento di altri organi la TAC può essere estesa ad addome e cranio

Esami di Laboratorio: ACE (enzima di conversione dell'angiotensina): Spesso elevato nei pazienti con sarcoidosi attiva, non è specifico, può essere utile per il monitoraggio della malattia. Calcemia e calciuria: Possono essere aumentate.

Test di funzionalità polmonare (spirometria, DLCO e test del cammino): Per valutare la compromissione respiratoria

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging)

- **Broncoscoscopia per BAL:** Il lavaggio broncoalveolare (BAL) è una procedura diagnostica utilizzata per ottenere campioni dalle vie respiratorie inferiori, che è particolarmente utile nella diagnosi della sarcoidosi e di altre malattie polmonari interstiziali. Caratteristiche del BAL nella sarcoisodi sono: Linfocitosi (Linfociti > 15%) ed un aumento del rapporto CD4/ CD8 (>3.5) è tipico nella sarcoidosi, anche se non specifico

- **Broncoscopia per EBUS, biopsie endobronchiali e criobiopsie.** EBUS consente di ottenere campioni dai linfonodi mediastinici e ilari con un'elevata precisione. L'EBUS ha un'alta sensibilità (circa 85-90%) e specificità per la diagnosi della sarcoidosi grazie alla capacità di ottenere campioni tissutali sufficienti per l'analisi istologica e citologica. Le biopsie endobronchiali sia con pinze tradizionali che con criosonda, possono consentire la diagnosi di Sarcoidosi, se sui preparati istologici vengono evidenziati granulomi compatibili con la malattia

- **Biopsia Polmonare e mediastinoscopia**. Si tratta di indagini più invasive che vengono riservati ai casi più complessi quando è necessario ottenere tessuto polmonare o linfonodale in maggiore quantità per giungere alla diagnosi. All'esame istologico si evidenziano granulomi con necrosi non caseosa. Talvolta possono essere eseguiti per altri motivi diagnostici (es. sospetta neoplasia, sospetto linfoma).

- **Biopsia cutanea o epatica** di altri distretti coinvolti. In alcuni casi può essere necessario eseguire delle biopsie di altri distretti corporei che sono interessati dalla malattia, per conferma diagnostica o diagnosi differenziale.

- **PET:** La Tomografia a Emissione di Positroni (PET) è una tecnica di imaging funzionale che utilizza traccianti radioattivi per visualizzare l'attività metabolica nei

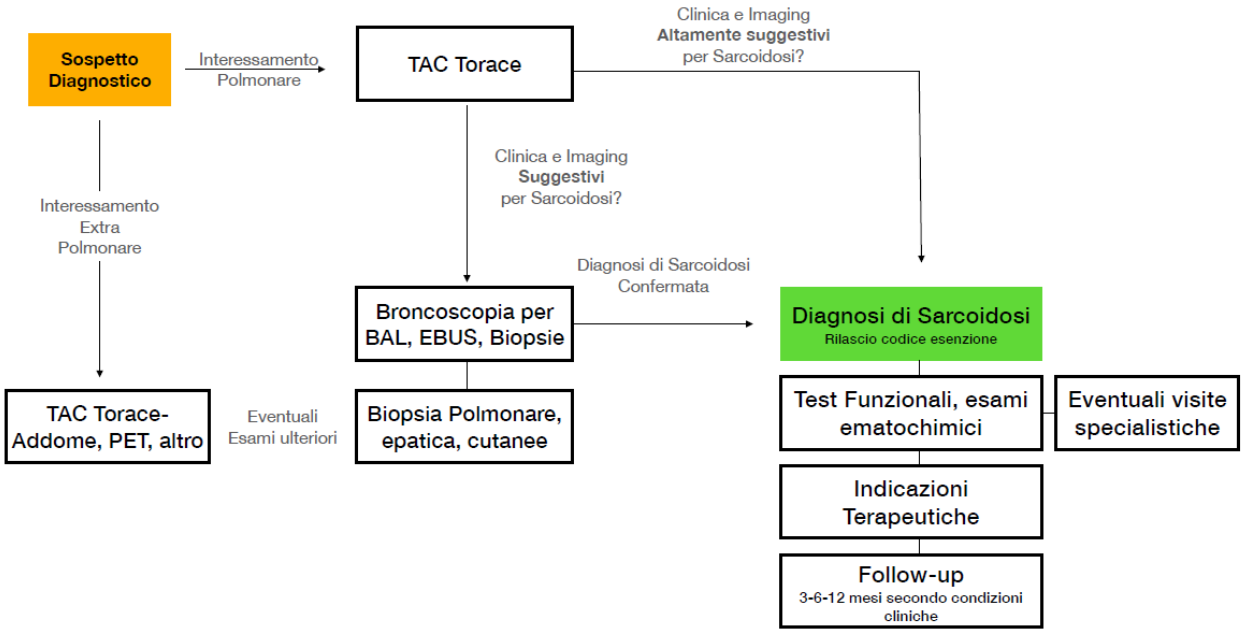
tessuti corporei. Nella sarcoidosi, la PET, spesso combinata con la tomografia computerizzata (PET/CT), è utilizzata per identificare aree di infiammazione attiva, valutare l'estensione della malattia emonitorare la risposta al trattamento. Ha tuttavia una elevata snsibilità ma una bassa specificità nella sarcoidosi, quindi, anche in considerazione dei costi dell'esame, va effettuata in casi selezionati e non di routine in tutti i soggetti affetti da sarcoidosi.

- **RM:** La risonanza magnetica (RM) nella sarcoidosi è particolarmente utile per valutare il coinvolgimento di organi non polmonari come il cuore e il sistema nervoso centrale.

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari

La prevalenza della sarcoidosi familiare, varia tra gli studi, ma è generalmente stimata tra il 3% e il 10% dei casi totali di sarcoidosi. La ricetta di alterazioni genetiche (alcuni alleni del HLA, Varianti nel gene BTNL2, ed altri) al momento non modifica l'approccio diagnostico ne terapeutico, può quindi essere effettuata quando si sospettano cluster familiari, nei soggetti che presentano la malattia. Non serve come screening nei familiari di soggetti con malattia e non deve quindi essere eseguita di routine in tutti i soggetti con sarcoidosi.

FLOW-CHART riassuntiva



TERAPIA

La terapia della sarcoidosi varia a seconda dell'estensione e della gravità della malattia, degli organi coinvolti e della risposta del paziente al trattamento. Molti pazienti con sarcoidosi lieve possono non necessitare di trattamento e possono essere gestiti con un monitoraggio attento. Tuttavia, per i pazienti con malattia progressiva o che coinvolge organi vitali, è spesso necessario un trattamento farmacologico.

Corticosteroidi

- **Prednisone**: È il farmaco di prima linea per la sarcoidosi. La dose iniziale varia tra 20-40 mg al giorno, con una riduzione graduale della dose una volta ottenuta una risposta clinica.
- **Durata del Trattamento**: Può variare da alcuni mesi a diversi anni, a seconda della risposta del paziente e della gravità della malattia

Immunosoprressori

Utilizzati in pazienti che non rispondono ai corticosteroidi o che richiedono una riduzionedella dose di steroidi per minimizzare gli effetti collaterali.

- **Metotrexato**: Spesso utilizzato come primo immunosoppressore aggiuntivo. Dose tipica: 7.5-15 mg settimanali.
- **Azatioprina**: Alternativa al metotrexato. Dose: 50-150 mg al giorno.
- **Micofenolato Mofetile**: Utilizzato nei pazienti con intolleranza o controindicazioni agli altri immunosoppressori. Dose: 500-1000 mg due volte al giorno

Agenti Biologici

Utilizzati in casi refrattari o gravi, soprattutto con coinvolgimento polmonare, cutaneo o del sistema nervoso centrale.

- Infliximab: Utilizzato soprattutto nella sarcoidosi polmonare refrattaria. Dose: 3-5 mg/kg a intervalli regolari.
- Adalimumab: Alternativa a infliximab. Dose: 40 mg ogni due settimane.

Altri Trattamenti

- **Idrossiclorochina**: Utilizzata per il coinvolgimento cutaneo e l'ipercalcemia. Dose: 200-400 mg al giorno.
- **Ciclofosfamide**: Utilizzata in casi molto gravi o refrattari, ma limitata dagli effetti collaterali significativi
- **Nintedanib**: nel caso di forme con fibrosi polmonare progressiva

FOLLOW UP

Il timing del follow up dipende dalla severità della malattia. Nei casi di soggetti paucisintomatici o con malattia localizzata è consigliabile una visita pneumologia annuale con controllo degli esami funzionali, routine di laboratorio compreso ACE, calcifica e Calciuria, ed Rx del torace.

Nei casi di malattia più severa, o presenza di insufficienza respiratoria i controlli possono essere più ravvicinati (3-6 mesi) e possono prevedere ulteriori esami di controllo come TAC, valutazione cardiologica, ecocradiogramma, Holter, ed altri esami in accordo agli organi interessati.

Consulenze specialistiche

Poiché la sarcoidosi è una malattia multisistemica, virtualmente tutti gli organi possono essere interessati dalla patologia e pertanto a seconda dell'organo colpito va coinvolto lo specialista di riferimento. Gli specialisti più frequentemente coinvolti sono: dermatologo, cardiologo, epatologo ed oculista. Più raramente neurologo, ortopedico, nefrologo ed altre specialità.

Gestione Urgenze Emergenze

La sarcoidosi è una malattia benigna che solitamente non comporta urgenze particolari. Tuttavia in alcuni casi è possibile che si presentino complicanze della malattia che possono richiedere degli interventi urgenti.

Le principali urgenze sono rappresentate da:

- Insufficienza respiratoria Acuta o acuta su cronica
- Aritmie Cardiache
- Ipercalcemia

Nei casi piu rari di interessamento neurologico ci possono essere manifestazioni epilettiche o sintomi da ipertensione endocranica.

La gestione di tali urgenze dipende dalla gravità dei sintomi, nella maggior parte dei casi è possibile accedere a visite ambulatoriali entro 48h con richiesta di visita Urgente, in casi particolari è necessario l'accesso diretto al PS, dove il paziente verrà valutato ed eventualmente ricoverato nel reparto specialistico di riferimento

Riferimenti bibliografici

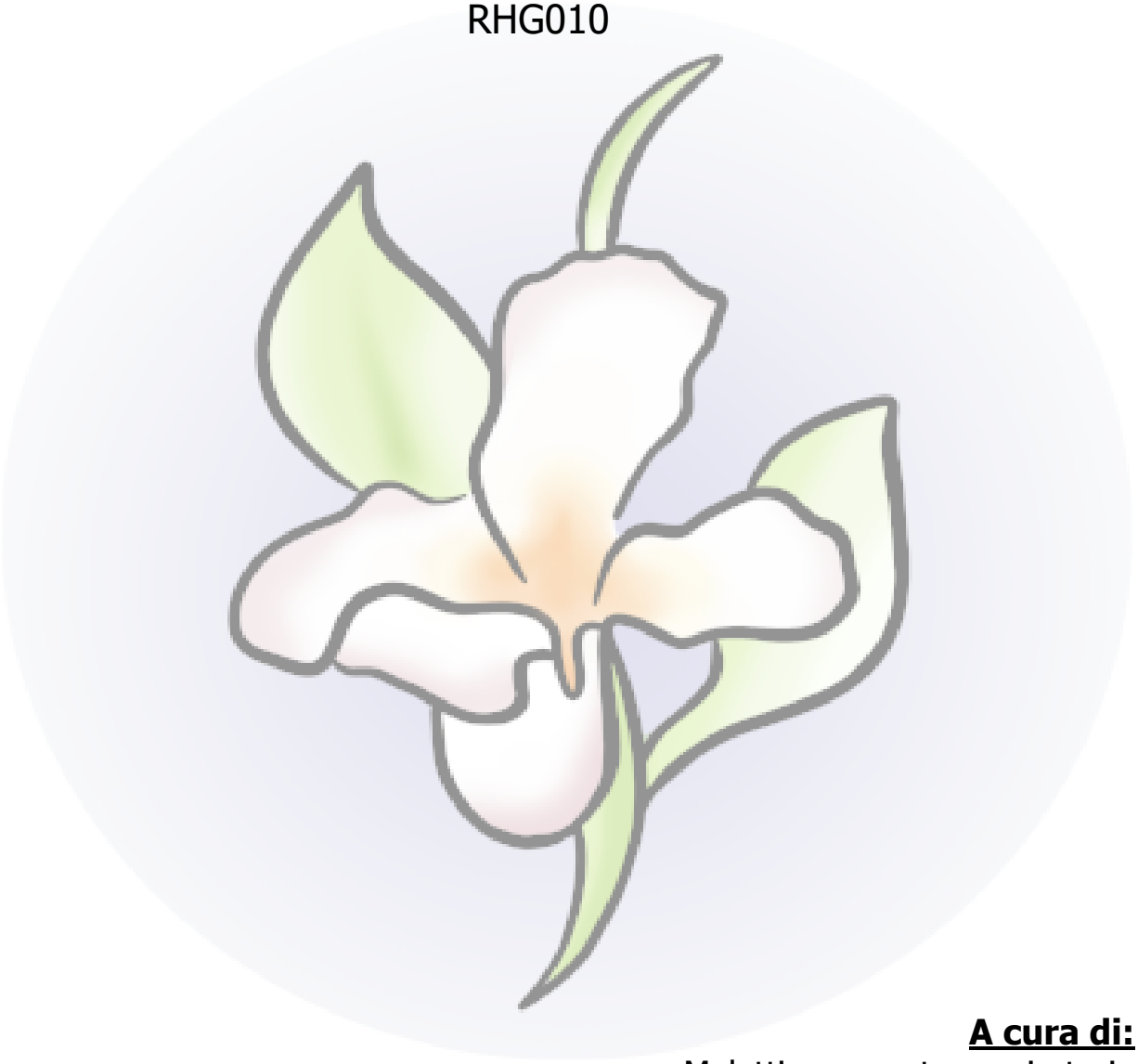
ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. Eur Respir J. 2021 Dec 16;58(6):2004079.

Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 15;201(8):e26-e51

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI PRIMITIVE

RHG010



A cura di:

Malattie apparato respiratorio

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

Brevi Cenni Sulla Patologia

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una pneumopatia interstiziale diffusa ad eziologia sconosciuta ad andamento cronico e progressivo, limitata ai polmoni ed associata al tipico pattern radiologico-istologico di polmonite interstiziale usuale (Usual Interstitial Pneumonia, UIP).
L'esordio della patologia è caratterizzato dall'insorgenza di dispnea ingravescente e dal riscontro di tosse secca, associati al rilievo auscultatorio toracico di crepitii tipo velcro, in fase tele-inspiratoria, bilaterali e prevalenti alle basi polmonari. Nelle fasi avanzate compaiono cianosi e segni di ipertensione polmonare.
L'IPF si manifesta con una maggiore frequenza negli uomini, nei fumatori ed ex fumatori, principalmente nei pazienti di età avanzata; essa è associata ad una prognosi sfavorevole ed ad elevata mortalità a 5 anni dalla diagnosi.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

U. O. Capofila (adulto)
Malattie Apparato Respiratorio 4 (MAR4)

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Ospedale "Teresa Masselli Mascia" - San Severo (FG)
Malattie dell'apparato respiratorio

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Malattie Apparato Respiratorio Universitaria

U. O. Capofila (pediatrica)
Pediatria Ospedaliera

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli - Acquaviva delle fonti - Bari
Fisiopatologia Respiratoria

IRCCS "Fondazione Maugeri" – Bari
Pneumologia e Riabilitazione respiratoria

Ospedale "Di Venere" - Carbonara di Bari
Pneumologia

Presidio Ospedaliero "San Paolo" Bari
Pneumologia

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Pneumologia

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" – Taranto
Pneumologia

Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
Pneumologia

Diagnosi

La diagnosi di IPF prevede l'integrazione di criteri clinici, laboratoristici, strumentali e, quando necessario, istopatologici oltre alla necessaria esclusione delle altre condizioni patologiche che possono dare un quadro polmonare simile. La discussione multidisciplinare (MDD) riveste un ruolo di primaria importanza nell'integrazione ed interpretazione di tali dati.

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)

La valutazione dei dati clinici, di laboratorio e strumentali è necessaria per guidare la diagnosi differenziale con le principali interstiziopatie secondarie e con altre polmoniti interstiziali idiopatiche.

Dati Di Laboratorio: Tutti i pazienti con sospetta IPF devono eseguire, oltre agli esami ematochimici di routine, un accurato screening per l'autoimmunità con il dosaggio degli autoanticorpi ANA, ENA, ANCA, fattore reumatoide e anti-CCP, anche in assenza disintomatologia specifica. Ulteriori approfondimenti possono essere eseguiti in base a specifici quadri clinici,

Test Di Funzionalità Polmonare (spirometria, DLCO, test del cammino ed emogasanalisi): fondamentale per valutare la compromissione respiratoria oltre che alla progressione di patologia polmonare.
Il pattern spirometrico caratteristico è di tipo restrittivo ed è associato ad una riduzione progressiva della DLCO. Il test del cammino e l'esame emogasanalitico risultano alterati soprattutto nelle fasi avanzate di malattia.

IMAGING: La TC del Torace ad Alta Risoluzione (HRTC) è l' esame determinante per la diagnosi e per il follow-up di IPF.
L'HRTC consente di individuare il tipico pattern di polmonite interstiziale usuale (UIP); pattern caratterizzato da alterazioni, quali honeycombing con o senza bronchiectasie da trazione e ispessimento irregolare dei setti interlobulari, tipicamente localizzate nei lobi inferiori in sede subpleurica bilateralmente e distribuite con un gradiente cranio-caudale. I possibili pattern di scansione riscontrabili in corso di sospetta IPF sono: pattern UIP, pattern UIP Probabile, pattern Indeterminato per UIP e pattern suggestivo di Diagnosi Alternativa.

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging)

Broncocopia Per Bal: Il lavaggio bronco-alveolare (BAL) è una procedura diagnostica utilizzata per ottenere campioni dalle vie respiratorie inferiori.

Il BAL risulta particolarmente utile nei pazienti con pattern UIP Probabile, pattern Indeterminato per UIP, pattern suggestivo di Diagnosi Alternativa alla HRTC poichè nonostante il BAL nell'IPF non mostri solitamente caratteristiche specifiche, esso può essere utile ad escludere altre forme di fibrosi polmonari.

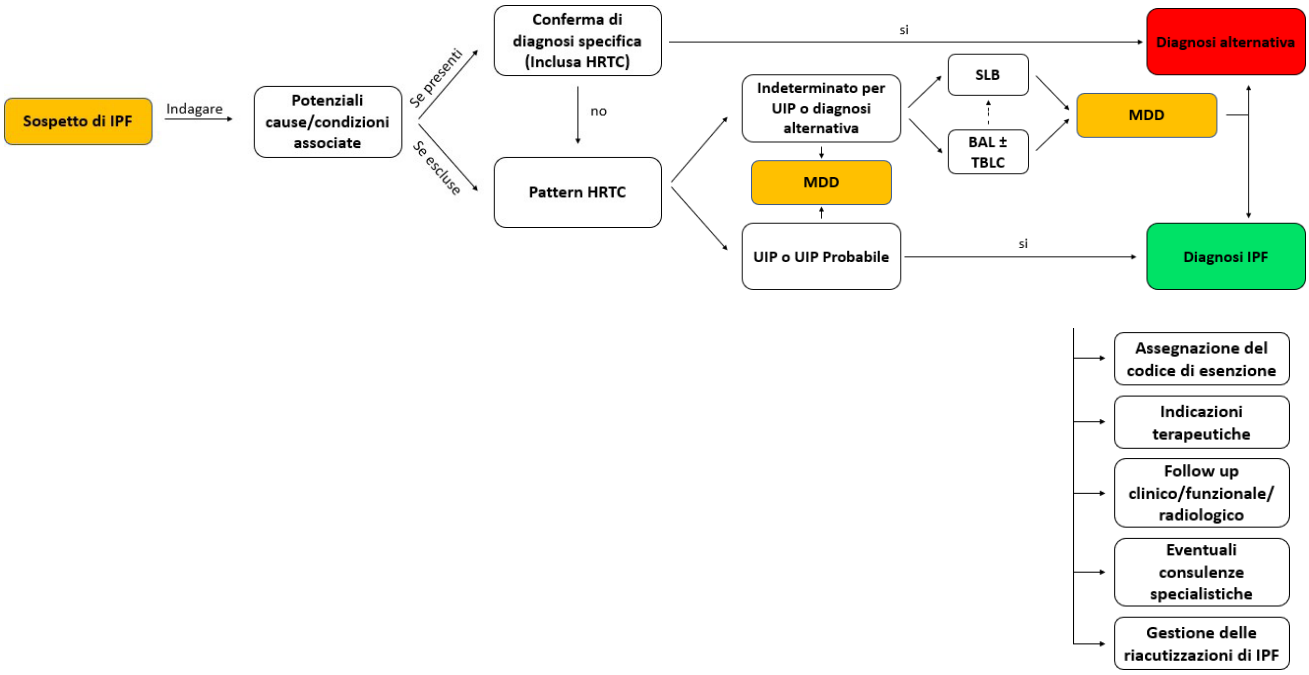
Criobiopsia Polmonare Transbronchiale (Transbronchial Lung Cryobiopsy, TBLC) E BIOPSIA CHIRURGICA (Surgical Lung Biopsy, SLB): Una diagnosi accurata di IPF è fondamentale per guidare decisioni terapeutiche e valutare la prognosi. Nella maggior parte dei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica, l'integrazione dei dati clinici, laboratoristici e radiologici in corso di discussione multidisciplinare permette di ottenere una diagnosi. Per un sottogruppo di pazienti, tuttavia, sulla base di questi dati non è possibile porre una diagnosi con sufficiente confidenza e può essere indicata una valutazione istologica del tessuto polmonare. L'aggiornamento delle linee guida Internazionali del 2022 suggerisce un approccio diagnostico più conservativo e simile ai pazienti con pattern HRTC UIP per i pazienti con un pattern HRTC di UIP Probabile nel giusto contesto clinico, il che significa che il campionamento polmonare dopo una MDD è meno probabile. Il campionamento polmonare è fortemente consigliato per il pattern HRTC Indeterminato per UIP e suggestivi di Diagnosi Alternativa.
La SLB viene generalmente ottenuta tramite toracoscopia ed è ad oggi considerata lo standard di riferimento. I campioni contengono strutture periferiche del lobulo polmonare secondario con una resa diagnostica attorno al 90%. Tuttavia, la SLB è associata ad una significativa morbilità e mortalità. Le ultime linee guida ufficiali ATS/ERS/JRG/ALAT 2022 consigliano la TBLC come alternativa meno invasiva della biopsia chirurgica sia per la ridotta comorbidità/mortalità sia perché le due tecniche di campionamento forniscono una confidenza diagnostica simile nel contesto di una MDD.
Il quadro istologico UIP, caratteristico della IPF, è identificato da alterazioni fibrotiche polmonari spazialmente e temporalmente eterogenee, con aree di parenchima pressoché normale che si alternano ad aree del tutto distorte dalla fibrosi e dall'honeycombing. Si riscontra un lieve processo infiammatorio costituito prevalentemente da linfociti e plasmacellule associati a pneumociti tipo 2 ed epitelio bronchiolare. Le aree fibrotiche sono costituite da strati di collagene denso, nei quali si riconoscono foci di fibroblasti e miofibroblasti in fase di proliferazione, definiti come "foci fibroblastici. .La combinazione dei reperti istopatologici permette di classificare il pattern come: UIP, UIP Probabile, Indeterminato per UIP e suggestivo di Diagnosi Alternativa.

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari

Le mutazioni di geni coinvolti nella patogenesi della malattia sono oggetto ancora di studio e non hanno applicazione clinica, la maggior parte delle alterazioni genetiche sia delle Fibrosi Polmonare Idiopatica Familiare sia della IPF sporadica è ancora sconosciuta.

La ricerca scientifica ha identificato e proposto numerosi biomarcatori presenti nel siero e/o nel BAL da utilizzare nella valutazione diagnostica e prognostica dei pazienti con IPF, ma al momento nessuno di essi è stato definitivamente validato per l'impiego clinico. Pertanto, lo studio delle mutazioni note associate alla IPF e la determinazione dei biomarcatori non sono al momento raccomandati nella pratica clinica.

FLOW-CHART riassuntiva



TERAPIA

Terapia specifica per IPF

Non esiste una terapia in grado di determinare la remissione completa della malattia; le attuali evidenze cliniche hanno rilevato l'importanza e l'efficacia di due molecole in grado di rallentarne la progressione, ridurre il rischio di riacutizzazioni e aumentare l'indice di sopravvivenza media dei pazienti, garantendo una migliore qualità di vita: il Pirfenidone e il Nintedanib. L'efficacia dei due farmaci è sovrapponibile e la a scelta di prescrivere pirfenidone o nintedanib è basata sul peso che possono avere gli eventuali effetti collaterali.

PIRFENIDONE: molecola anti-TGF β (fattore di crescita trasformante β) con proprietà pleiotropiche, sia antinfiammatorie che antifibrotiche.

I criteri AIFA di eleggibilità per la prescrizione di Pirfenidone sono: età > 40 e < 80, DLCO > 35%, FVC > 50%.
La somministrazione è controindicata in presenza di grave insufficienza renale (Clearance creatinine < 30 ml/min/h) o in caso di insufficienza epatica.
Il farmaco, inizialmente, verrà somministrato a dosi crescenti fino al raggiungimento della dose di mantenimento: 2403 mg/giorno (1 cp da 801 mg per 3 volte al giorno), associato ad una adeguata protezione cutanea in caso di esposizione solare.
I principali effetti collaterali sono nausea e rash cutanei, e, se presenti, è possible ridurre/sospendere temporaneamente oppure interrompere definitivamente il trattamento.

NINTEDANIB: inibitore aspecifico delle tirosin-chinasi intracellulari, responsabile della soppressione di diversi recettori coinvolti nel signaling cellulare, inclusi quello per il fattore di crescita dei fibroblasti (TGF-β r), per il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (EDGF r) e per il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF r).
I criteri AIFA di eleggibilità per la prescrizione di Nintedanib sono: età > 40, DLCO > 30%, FVC > 50%.
La somministrazione è controindicata in presenza di insufficienza epatica (Child Pugh B e C).
La dose raccomandata è 150 mg di nintedanib due volte al giorno somministrata a circa 12 ore di distanza.
Diarrea, nausea e vomito costituiscono i principali effetti collaterali. In considerazione della gravità è possible ridurre la dose, sospendere o interrompere definitivamente il farmaco.

Terapia di supporto per pazienti con IPF

La terapia della IPF si basa, oltre che sui farmaci indicati per contrastarne la progressione, anche su trattamenti sintomatici che dovrebbero favorire il controllo dei sintomi, i disturbi legati alla malattia e il trattamento di eventuali patologie concomitanti, quali:

- OSSIGENOTERAPIA SOTTO SFORZO E/O A RISPOSO se ipossiemico;
- FISIOTERAPIA RESPIRATORIA;
- GESTIONE DELLE COMORBIDITA' (reflusso gastroesofageo, ipertensione polmonare, malattie cardiovascolari, tromboembolismo, sindrome delle apnee ostruttive, cancro polmonare);
- SUPPORTO PSICOLOGICO;
- CURE PALLIATIVE per la gestione dei sintomi;

Terapia chirurgica

Il trapianto di polmone rappresenta una valida soluzione per le forme di IPF end stage con aspettativa di vita inferiore ai due anni.

FOLLOW UP

Le visite regolari di follow-up per i pazienti con IPF sono essenziali per valutare tempestivamente progressioni rapide della patologia, individuare e trattare prontamente le fasi di esacerbazione, riconoscere le comorbidità non adeguatamente controllate o eventi avversi associati al trattamento farmacologico.
Le Linee guida internazionali non stabiliscono in modo rigoroso la cadenza dei controlli, limitandosi a suggerire indicativamente un controllo ogni 4-6 mesi o prima se clinicamente indicato.
Gli esami previsti ad ogni controllo sono: Visita specialistica pneumologica, esami ematici generali, emogasanalisi arteriosa, prove di funzionalità respiratoria, misurazione della DLCO, 6-minute walking test.
Con cadenza annuale o prima su indicazione clinica si suggerisce di eseguire la HRCT del torace e l'Ecocolordoppler cardiaco con attenta valutazione di segni precoci di ipertensione polmonare.

Consulenze specialistiche

Sia la diagnosi sia il follow-up potrebbero richiedere la discussione ed il consulto di specialisti di diverse discipline. Gli specialisti più frequentemente coinvolti sono: radiologo, psicologo, fisiatra, reumatologo, cardiologo, chirurgo toracico, nutrizionista,

Riacutizzazione di IPF

I pazienti affetti da IPF possono andare incontro a fasi di riacutizzazione definite come "deterioramento della funzionalità respiratoria rapido e clinicamente significativo, da causa sconosciuta, associato a comparsa di opacità diffuse a tipo ground glass alla HRTC".
Il trattamento delle riacutizzazioni della IPF rimane empirico e le line guida Internazionali suggeriscono l'utilizzo di corticosteroidi.

Riferimenti bibliografici

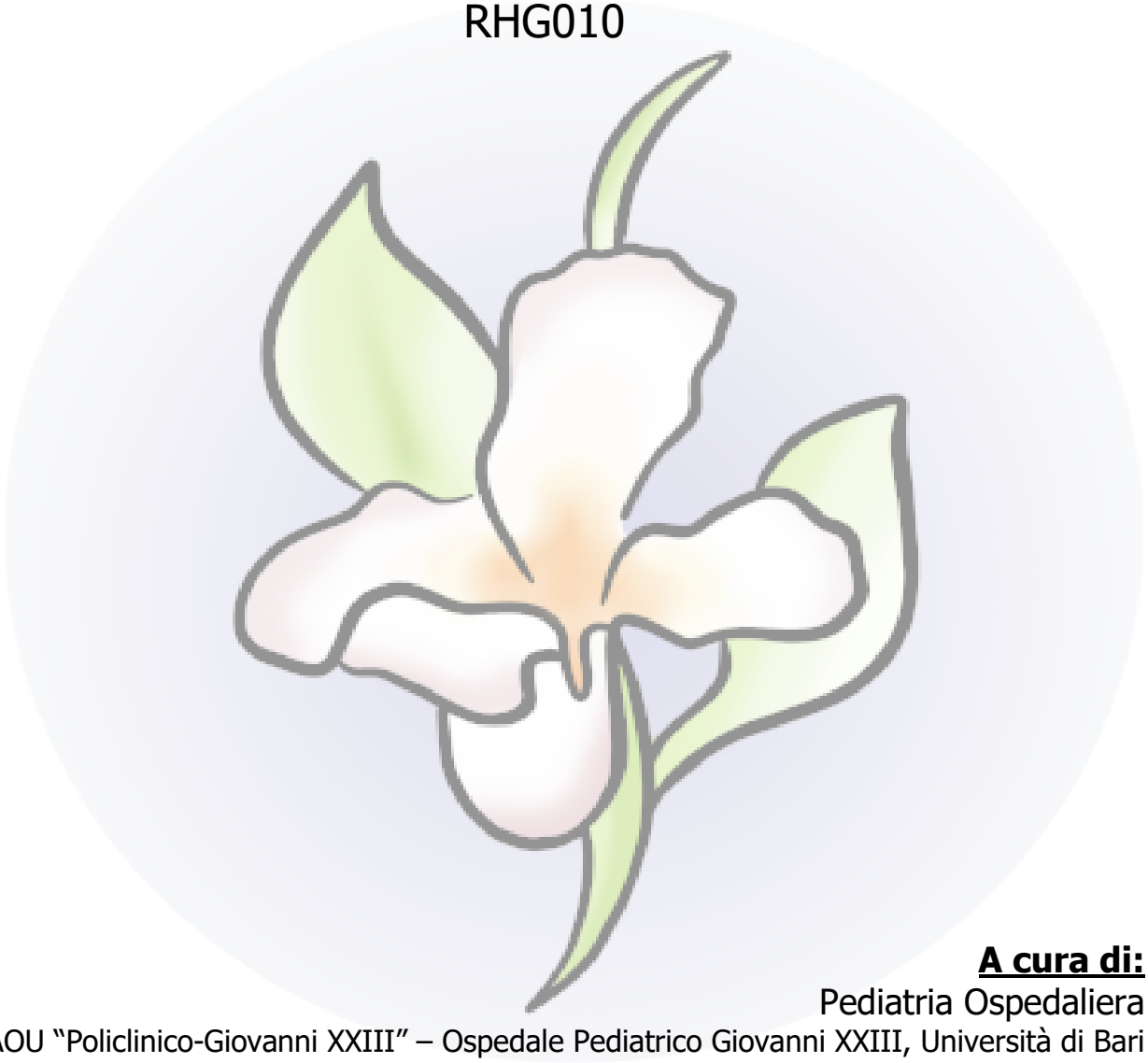
Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.
Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al.
Am J Respir Crit Care Med. 2022 May 1;205(9):e18-e47

The Role of Genetic Testing in Pulmonary Fibrosis: A Perspective From the Pulmonary Fibrosis Foundation Genetic Testing Work Group.
Newton CA, Oldham JM, Applegate C, Chest. 2022 Aug;162(2):394-405

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Malattie interstiziali polmonari primitive

RHG010



A cura di:
Pediatria Ospedaliera
AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

Le malattie interstiziali del polmone in età pediatrica (solitamente denominate ChILD) rappresentano un gruppo molto eterogeneo e numeroso di patologie rare respiratorie, una parte delle quali geneticamente determinate, caratterizzate da un diffuso interessamento infiammatorio dell'interstizio polmonare con progressione in molti casi verso l'insufficienza respiratoria cronica. Schematicamente si possono distinguere forme "primitive" in cui il coinvolgimento infiammatorio polmonare rappresenta l'unica manifestazione clinica, e forme "secondarie" in cui l'interessamento polmonare avviene nell'ambito di una patologia sistemica (ad es. malattie reumatologiche, infettive o metaboliche).

La prevalenza globale nella razza caucasica è stimata essere tra 1.5 e 3.8 casi/milione di abitanti. Ad oggi si conoscono oltre 200 diverse entità cliniche, classificate in base al meccanismo patogenetico in 6 gruppi, sotto indicati:

- disordini da alterato sviluppo polmonare
- disordini del metabolismo del surfattante
- malattie associate ad altri disordini genetici
- malattie associate a disordini del connettivo
- disordini vascolari / linfatici
- disordini secondari ad un "lung injury"

La sintomatologia e l'epoca di esordio delle chILD sono molto variabili in rapporto alla singola forma clinica.
Le principali manifestazioni cliniche sono comunque solitamente rappresentate da:

- ✓ tachipnea / dispnea (a risposo o dopo sforzo)
- ✓ tosse
- ✓ intolleranza allo sforzo fisico
- ✓ clubbing digitale
- ✓ scarso accrescimento staturo-ponderale

All'EO questi pazienti possono presentare deformità della gabbia toracica e rumori umidi polmonari, pur potendo talvolta manifestare una assenza di rumori aggiunti polmonari. Nelle forme gravi ed evolutive si può arrivare alla O2-dipendenza h24 con necessità di supporto ventilatorio non invasivo o invasivo. Queste forme possono essere quindi candidate al trapianto polmonare o cuore- polmone

La diagnosi è basata sui seguenti elementi, variamente combinati tra loro nel singolo paziente:

- Storia clinica ed esame obiettivo
- Test per autoimmunità e infezioni

- Prove di funzionalità polmonare (quando attuabili) per il bambino collaborante e non collaborante
- EGA, saturimetria notturna, polisonnografia cardio-respiratoria
- TAC torace
- Broncoscopia con studio citologico e microbiologico del BAL
- Biopsia polmonare (possibilmente in VATS)
- Genetica

Il gold standard diagnostico è classicamente rappresentato dalla biopsia polmonare, esame questo estremamente invasivo e difficile da eseguirsi in un paziente di per sé presentante un quadro di insufficienza respiratoria più o meno avanzata. La stessa è peraltro talvolta di difficile interpretazione, potendo gli aspetti istologici variare nel corso della evoluzione della malattia. Al tempo tesso la genetica combinata con l'imaging polmonare, ove informativi, sono in grado di limitare l'utilizzo di un simile strumento diagnostico, particolarmente invasivo in età pediatrica, ai casi gravi e in quelli in cui permangano dubbi sulla diagnosi

Team Età Pediatrica

Pneumologo pediatra, radiologo pediatra, cardiologo pediatra, genetista, anestesista / rianimatore, nutrizionista, fisioterapista, altri specialisti d'organo secondo le necessità cliniche (gastroenterologo, endocrinologo etc.)

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

U. O. Capofila (adulto)
Malattie Apparato Respiratorio 4 (MAR4)

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Ospedale "Teresa Masselli Mascia" - San Severo (FG)
Malattie dell'apparato respiratorio

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Malattie Apparato Respiratorio Universitaria

U. O. Capofila (pediatrica)
Pediatria Ospedaliera

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli - Acquaviva delle fonti - Bari
Fisiopatologia Respiratoria

IRCCS "Fondazione Maugeri" – Bari
Pneumologia e Riabilitazione respiratoria

Ospedale "Di Venere" - Carbonara di Bari
Pneumologia

Presidio Ospedaliero "San Paolo" Bari
Pneumologia

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Pneumologia

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" – Taranto
Pneumologia

Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
Pneumologia

DIAGNOSI

Esami di I livello:

- Esami di laboratorio: Emocromo, VES, PCR, ALT, AST, creatinina, urea, glicemia, ferritina, LDH, CPK, IgA, IgG, IgM, IgE totali, FT4, TSH, ANA, FR, ENA, anti-DNA, ANCA, anticorpi anti- Aspergillus, ACE, calciuria, immunofenotipo linfocitario, emogasanalisi, urine.
- Ricerche virali su sangue, urine e tampone faringeo
- Indagini metaboliche (mirate in base alla storia clinica)
- Rx torace
- Eco polmonare
- TAC torace HR
- Saturimetria notturna / studio della TcCO2
- Studio funzionalità polmonare (spirometria globale, resistenze polmonari, LCI, curva flusso/volume a VC)
- DLCO
- Walking test
- Ossido nitrico esalato e nasale (FeNO, nNO)
- Test del sudore
- Studio della clearance mucociliare
- Ultrastruttura ciliare su brushing nasale
- Test da sforzo cardio-polmonare
- Visita cardiologica + ECG + eco con misurazioni P polmonari

Esami di II livello

- Broncoscopia con studio del BAL
- Biopsia polmonare (VATS)
- Polisonnografia
- pH-impedenzometria GE
- Capillaroscopia
- ECG dinamico sec. Holter
- Holter pressorio
- (angio)-RMN encefalo
- (angio)-RMN polmonare

Indagini genetiche

- Pannello NGS geni chILD

Consulenze specialistiche

- Consulenza ORL pediatrica
- Consulenza cardiologica pediatrica

- Consulenza chirurgica pediatrica
- Consulenza endocrinologica pediatrica
- Consulenza reumatologica pediatrica
- Consulenza nefrologica pediatrica
- Consulenza gastroenterologia pediatrica
- Consulenza neurologica pediatrica
- Consulenza chirurgo-toracica pediatrica

DIAGNOSI

La diagnosi del bambino con sospetto chILD poggia su 3 elementi:

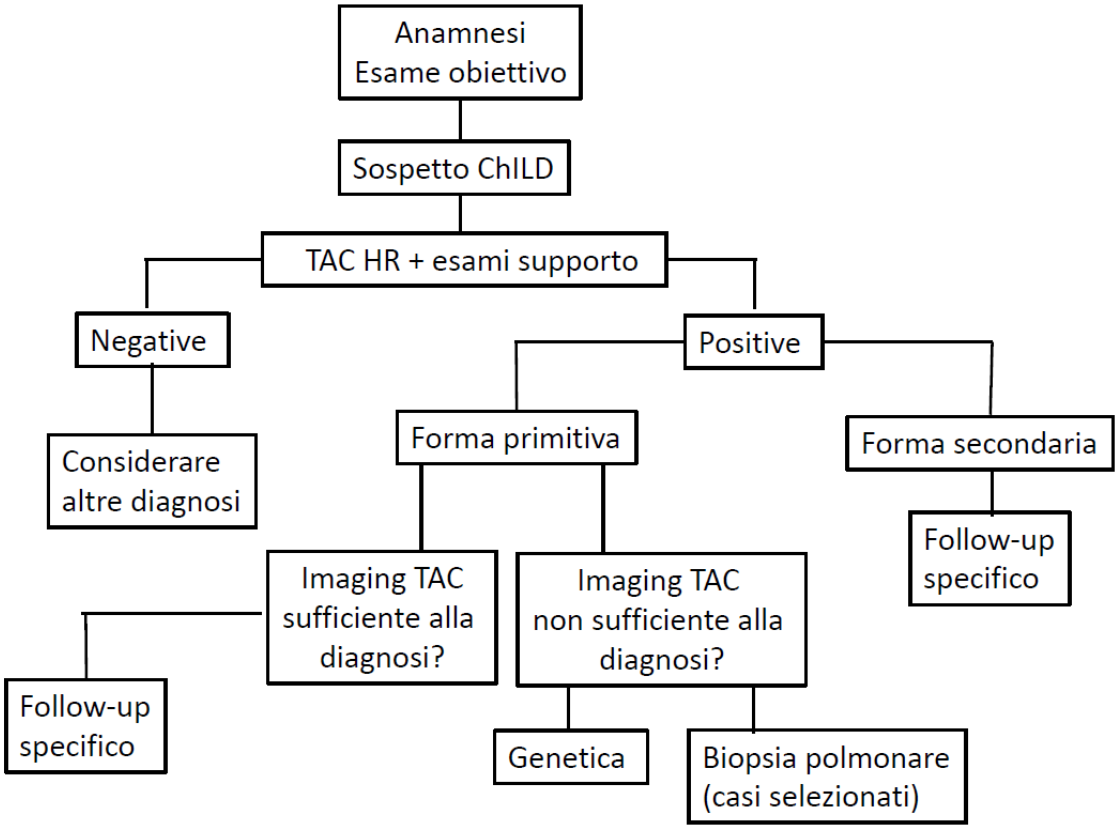
- TAC torace (patognomonica per la specifica patologia in pochi casi)
- Genetica
- Biopsia polmonare

Altri esami (es. nNO, studio della clearance muco-ciliare, screening immunologico, test del sudore) servono ad escludere patologie d'organo o sistemiche entranti, causa a loro volta di un "diffuse lung disease" (PCD, FC, SCID etc.), rientranti nella diagnosi differenziale con le ChILD

La diagnosi generica di malattia interstiziale polmonare è basata sulla sintomatologia clinica e sugli aspetti TAC. LA TAC comunque, come esame preso isolatamente, è dotato di scarsa sensibilità e specificità. La funzionalità polmonare, gli esami ematochimici e i test volti a studiare lo scambio gassoso sono di supporto al sospetto clinico e all'imaging TAC. In alcune forme (NEHI, bronchiolite obliterante) gli aspetti TAC possono da soli essere sufficienti alla diagnosi. Nella maggior parte dei restanti casi la diagnosi, una volta escluse forme di ChILD secondarie (malattie reumatologiche, infezioni etc) è basata sulla genetica e, nei casi in cui questa sia negativa, di fronte a casi progressivi, sulla biopsia polmonare.

La biopsia polmonare rappresenta un esame invasivo eseguibile solo in pochi centri specializzati nel mondo, dotati di tecniche diagnostiche ed expertise specifico nello studio microscopico e ultrastrutturale del campione. In alcuni casi comunque la biopsia polmonare può non risultare diagnostica essendo frequenti i casi overlap. In conseguenza di ciò, trattandosi di malattie ultrarare, è possibile che tanto l'imaging quanto la biopsia polmonare richiedano un "second look" presso centri di riferimento internazioinali di radiologia e/o anatomia patologica con esperienza nella diagnosi di ChILD

FLOW-CHART riassuntiva



TERAPIA

In molte forme di ChILD la terapia è solo di supporto e solo in pochi casi sono disponibili target therapies in grado di antagonizzare il difetto genetico alla base di molte forme. In molte forme, l'utilizzo empirico di 3 farmaci, rappresentati dai corticosteroidi, dall'idrossiclorochina e dalla azitromicina, rappresenta l'unica opzione terapeutica. Nelle forme secondarie a malattie autoinfiammatorie o autoimmuni, è possibile una terapia personalizzata (JAK-inibitori nella SAVI, immunosoppressori nelle forme associate a connettivopatie etc.). In alcune forme secondarie a malattie metaboliche (es. deficit di sfingomielinasi acida) è possibile una terapia sostitutiva, mentre in altre (Proteinosi Alveolare Polmonare: PAP) il lavaggio broncoalveolare esteso all'intero polmone può rappresentare il principale strumento terapeutico. Qualche utilità ha riportato anche l'utilizzo del GM-CSF inalatorio in alcuni pazienti con PAP autoimmune, mentre in alcune forme secondarie a malattie metaboliche è fondamentale l'approccio dietetico e la supplementazione con alcuni amoinoacidi. Farmaci antifibrotici (pirfenidone, nintenadib) in grado di rallentare la progressione della malattia sono off- label in età pediatrica. Se ne può comunque considerare l'utilizzo caso per caso.
Al tempo stesso molti pazienti con ChILD abbisognano di terapie di supporto con farmaci volti a contrastare gli effetti secondari della patologia polmonare (es. ipertensione polmonare, sovraccarico ventricolare, aritmie) o della stessa terapia (es. corticosteroidi) La somministrazione domiciliare o ospedaliera di O2 umidificato con metodiche diverse (occhialini, mascherina, Venturi, HFNC) durante le fasi di riacutizzazione oppure, come terapia di base e a lungo termine (OLT – O2 liquido, concentratori di O2 etc.) nelle forme progressive e nella end-stage lung failure, è parte integrante del percorso assistenziale. Nelle forme evolutive la ventilazione non invasiva o invasiva rappresenta l'opzione terapeutica che precede immediatamente il trapianto polmonare, unica terapia in grado di correggere la problematica anatomica e funzionale alla base di molte ChILD con evoluzione in IRC. Nelle forme di ChILD secondarie a immunodeficit primitivi il trapianto di midollo allogenico da fratello o da banca costituisce la principale opzione terapeutica
In alcuni casi è necessario ricorrere all'ECMO in attesa del trapianto
I pazienti affetti da chILD devono inoltre essere dotati a domicilio di presidi terapeutici e strumenti di monitoraggio in rapporto alle differenti esigenze cliniche, rappresentati solitamente da:

- Saturimetro domiciliare
- Apparecchio per la somministrazione di O2 umidificato e riscaldato (HFNC)
- Macchina per la tosse / acceleratore di flusso
- Aspiratore
- Pompa per nutrizione enterale/parenterale
- Ambu
- Maschere di Venturi

FOLLOW UP

Le ChILD rappresentano un gruppo molto eterogeneo di patologie, alcune delle quali hanno un decorso tumultuoso e rapidamente progressivo, con esacerbazioni frequenti soprattutto nel corso di sovrainfezioni, mentre altre richiedono solo terapia di supporto e osservazione nel tempo, andando incontro ad una naturale risoluzione dei sintomi
Pertanto il follow-up richiede un approccio strettamente personalizzato. In linea di massima si può riconoscere la necessità di un monitoraggio clinico-strumentale come quello sotto indicato:

Ogni 3 mesi:

- valutazione clinica e parametri auxologici, EGA, misurazione SatO2 diurna/notturna, capnometria, prelievo per routine ematochimica, ricerche virali, studio funzionalità polmonare, valutazioni specialistiche (secondo il tipo di patologia e presenza di comorbidità)

Ogni 6 mesi:

- Polisonnografia, DLCO, visita cardiologica + ECG + Eco, walking test, test da sforzo cardio- polmonare, valutazione nutrizionale

Ogni 1-3 anni

- TAC torace
- Broncoscopia
- Densitometria ossea

Approcci differenti, in rapporto soprattutto al decorso clinico, alla terapia attuata e alla presenza o meno di una malattia multisistemica di base possono essere richiesti nel singolo paziente

GESTIONE URGENZE E EMERGENZE

Contatto con il PdF e attivazione del 118

↓

Contatto del centro di riferimento regionale (UOC di Pediatria ad indirizzo pneumologico Ospedale Giovanni XXIII – Bari)

↓

Afferenza al Pronto Soccorso più vicino se clinicamente instabile ovvero al PS pediatrico dell'Ospedale Giovanni XXIII se clinicamente stabile

↓

Stabilizzazione del paziente presso il PS

↓

Ricovero c/o UOC di Pediatria ad indirizzo pneumologico o TIP dell'Ospedale Giovanni XXIII – Bari

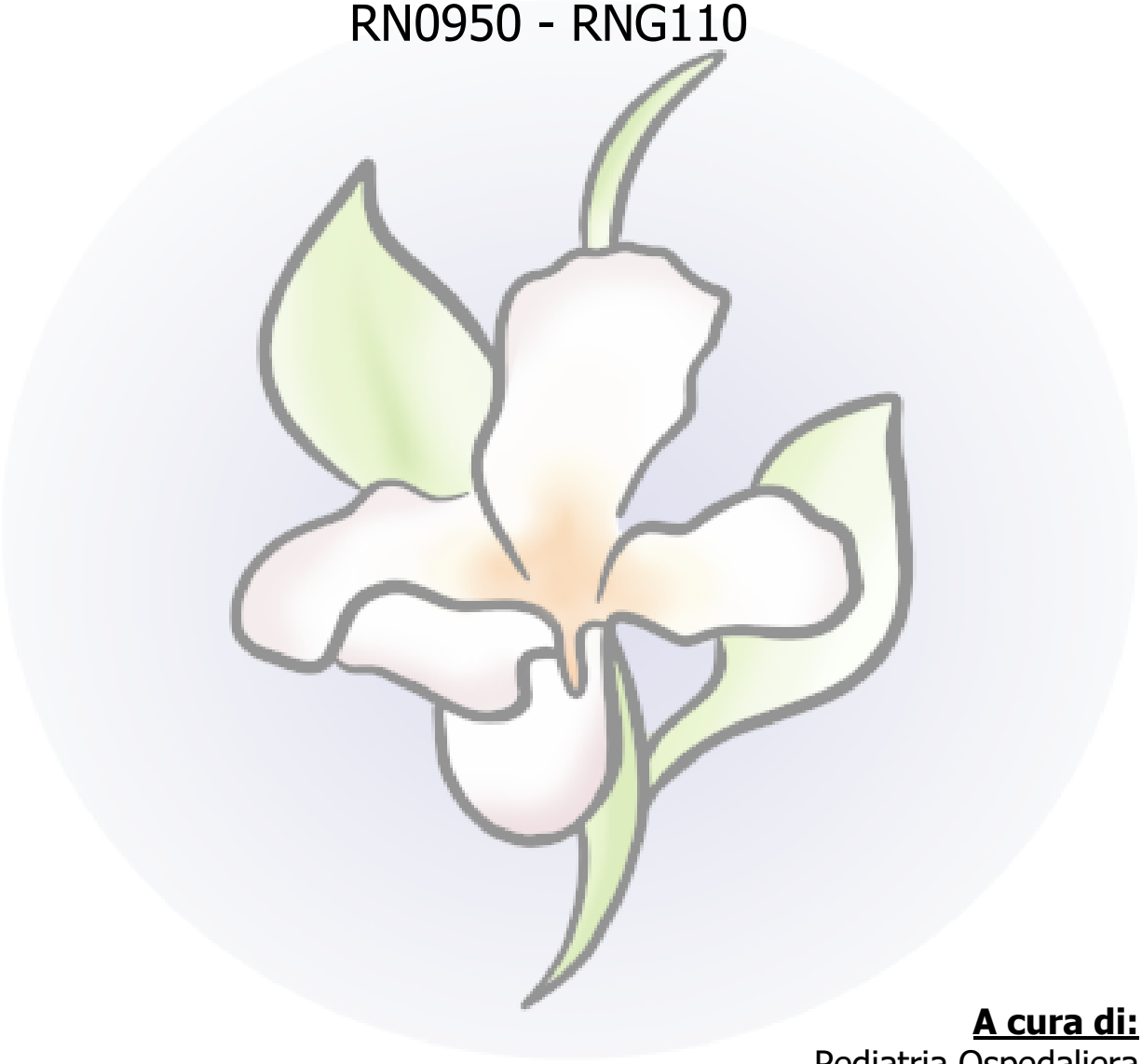
BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Laenger FP et al.
   Interstitial lung disease in infancy and early childhood: a clinicopathological primer. Eur Respir Rev. 2022 Mar 9;31(163):210251
2. Bush A.
   Interstitial lung disease in infancy and early childhood: Clinical approach. Pediatr Pulmonol. 2024 Sep 11. doi: 10.1002/ppul.27254.
3. Cunningham S et al.
   Children's interstitial and diffuse lung disease. Lancet Child Adolesc Health 2019; 3: 568–77
4. Bush A et al.
   European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax 2015;70:1078–1084
5. Kurland G. et al.
   An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Classification, Evaluation, and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy. Am J Respir Crit Care Med Vol 188, Iss. 3, pp 376–394, Aug 1, 2013

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Sindrome di Kartagener
Discinesia Ciliare Primitiva

RN0950 - RNG110



A cura di:

Pediatria Ospedaliera

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

La Discinesia Ciliare Primaria (DCP) è una patologia genetica rara con una incidenza di 1:10000- 1:15000 in Europa. Ad oggi si conoscono circa 50 geni responsabili della patologia che è trasmessa nella maggior parte dei casi come carattere autosomico recessivo, ma sono noti anche patterns di ereditarietà X-linked. Più del 70% dei pazienti è portatore di mutazione biallelica in un gene causante o è portatore di eterozigosi composta. La patologia è caratterizzata da alterazioni soprattutto delle ciglia mobili dell'epitelio respiratorio e del flagello spermatico. Il malfunzionamento della clearence mucociliare porta a sintomi di distress respiratorio nel neonato a termine, tosse catarrale quotidiana a partire dalla prima infanzia, rinosinusite cronica, otiti effusive ricorrenti, bronchite cronica e bronchiectasie. E' inoltre frequente infertilità maschile e femminile. Circa il 40% dei pazienti ha situs inversus totalis e circa il 12% ha eterotassia. Nei casi con situs inversus totale o parziale si configura la Sindrome di Kartagener
Sintomi tipici: tosse catarrale cronica, espettorazione purulenta, situs inversus/eterotassie, rinite purulenta perenne, otite media cronica con o senza ipoacusia, storia di distress respiratorio in neonato a termine, bronchiectasie.
Condizioni cliniche associate: anomalie cardiache congenite (isomerismo atriale, trasposizione dei grossi vasi, ritorno venoso anomalo, doppia uscita del ventricolo destro, vena cava superiore bilaterale), polisplenia; rene policistico; fegato policistico; atresia biliare; retinite pigmentosa; atresia esofagea; idrocefalo.
Quando tali manifestazioni si accompagnino a sintomi tipici e/o ad una storia familiare significativa devono indurre a sospettare la DCP, in particolare in presenza di un PICADAR score > 5

L'approccio alla patologia è multidisciplinare.

TEAM PEDIATRICO: pneumologo pediatra, otorinolaringoiatra, cardiologo, fisioterapista respiratorio
TEAM ETA' ADULTA: pneumologo, cardiologo, otorinolaringoiatra, fisioterapista respiratorio, andrologo/ginecologo

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024
Codice di esenzione RN0950

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (pediatrica)
Servizio di supporto Fibrosi Cistica - Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"

U.O. afferente
Pediatria Ospedaliera

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Genetica Medica

Pediatria

Presidio Ospedaliero "G. Tatarella" - Cerignola (FG)

Servizio di supporto Fibrosi Cistica

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024
Codice di esenzione RNG110

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Malattie Apparato Respiratorio Universitaria

U. O. Capofila (pediatrica)
Servizio di supporto Fibrosi Cistica - Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"

U.O. afferente
Pediatria Ospedaliera

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
Presidio Ospedaliero "G. Tatarella" - Cerignola (FG)

Servizio di supporto Fibrosi Cistica

DIAGNOSI

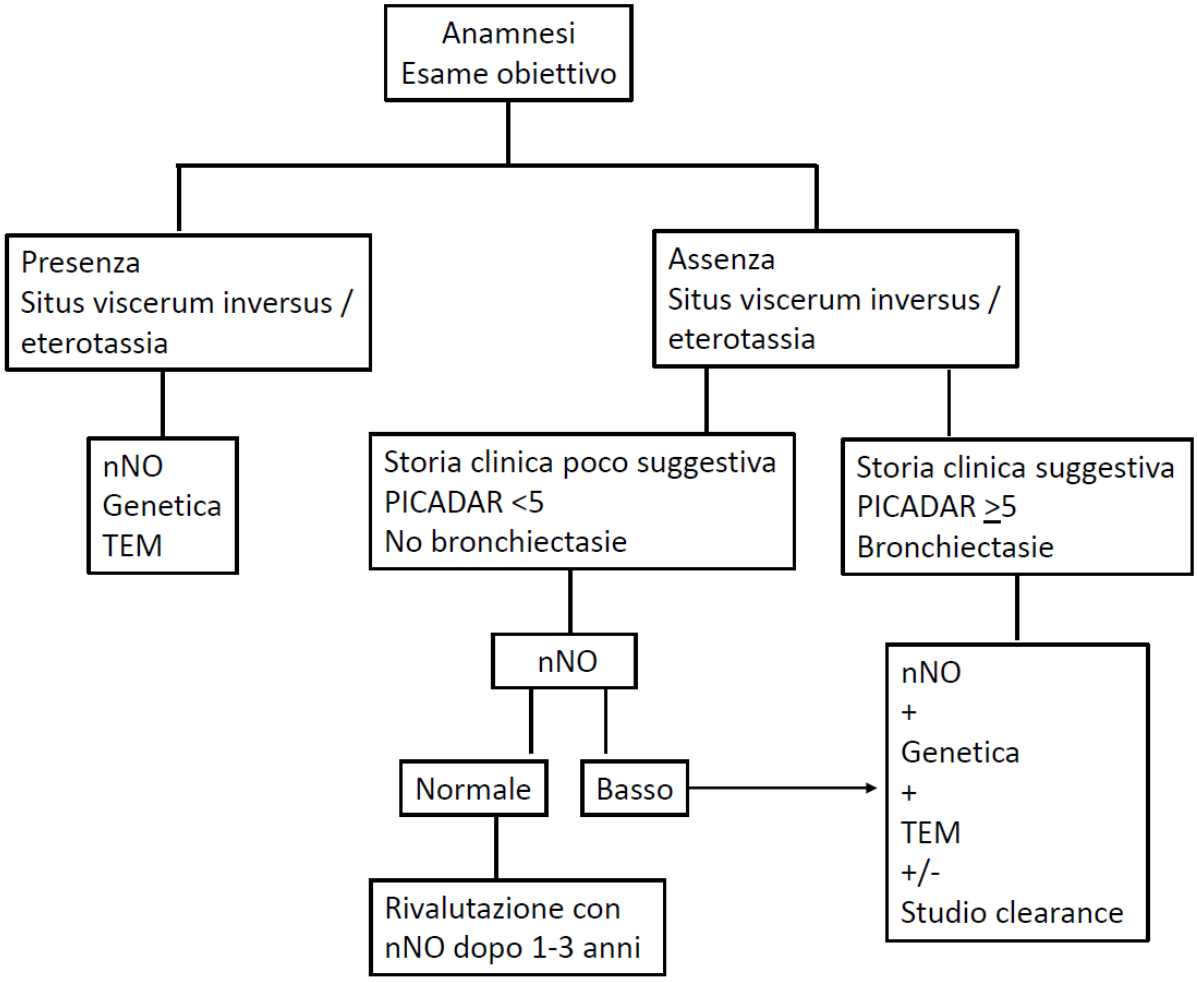
Test di primo livello

- Misurazione ossido nitrico nasale (nNO)
- Rx torace
- TC torace e seni paranasali
- Coltura espettorato / aspirato faringeo
- Ecografia addome
- Eco encefalo (lattante)
- Genetica per DCP
- Saturimetria notturna / capnometria (TcPCO2)
- Studio funzionalità polmonare (spirometria globale, resistenze polmonari, LCI, curva flusso/volume a VC)
- Walking test
- Test del sudore (ai fini della diagnosi differenziale)
- Visita cardiologica + ECG + eco
- Visita ORL + rinofibroscopia

Test di secondo livello

- RMN encefalo
- Polisonnografia
- Brushing nasale per la valutazione della frequenza del battito ciliare e l'analisi del pattern motorio mediante microscopia ad alta velocità HSVA (High-speed Video Microscopy Analysis)
- Esame ultrastrutturale degli assonemi ciliari mediante microscopia elettronica a trasmissione (TEM)
- Studio della ciliogenesi mediante colture cellulari

FLOW-CHART riassuntiva



TERAPIA

Non sono disponibili ad oggi terapie specifiche in grado di correggere la disfunzione ciliare che è alla base delle manifestazioni presenti nella DCP, per cui l'intervento terapeutico deve principalmente mirare alla rimozione delle secrezioni e al trattamento delle infezioni.

- Detersione pluriquotidiana delle fosse nasali con soluzione salina
- Soluzioni iperosmolari per via inalatoria (es. soluzione salina ipertonica 3% o 7%) per fluidificare le secrezioni
- Beta2-agonisti per via inalatoria (mediante nebulizzatore o pMDI)
- Cortisonici topici nasali, in caso di sinusopatia cronica
- Antibioticoterapia per via orale e/o parenterale e/o inalatoria, mirata (mediante esami colturali), da instaurare in caso di riacutizzazioni respiratorie, per eradicazione o profilassi in caso di colonizzazione da germi potenzialmente dannosi (es. Pseudomonas aeruginosa) od elevata frequenza di riacutizzazioni respiratorie, dosaggi e durata della terapia saranno modulati caso per caso.
- Fisioterapia respiratoria mediante tecniche di disostruzione bronchiale ed utilizzo di presidi (es. PEP Mask, C-PAP, acceleratore di flusso espiratorio) da attuarsi precocemente e più volte al giorno per mobilizzare le secrezioni respiratorie. Il programma fisioterapico sarà da impostare in base all'età, al grado di collaborazione ed alle necessità dei pazienti; saranno addestrati i caregiver in caso di pazienti pediatrici.
- Ossigenoterapia notturna e/o diurna,
- Ventilazione non invasiva notturna in pazienti con malattia polmonare avanzata (insufficienza respiratoria ipossiemica-ipercapnica).
- Supporto nutrizionale mediante utilizzo di integratori calorici
- Vaccinazione antinfluenzale annuale
- Supporto psicologico/ educazione ad un corretto stile di vita
- Interventi chirurgici: FESS (Functional Endoscopic Sinus Surgery; trattamento della poliposi nasale), lobectomia polmonare (in caso di severa compromissione della zona colpita causa di frequenti riesacerbazioni e/o infezioni gravi), trapianto polmonare (in caso di grave compromissione respiratoria), correzione chirurgica di cardiopatie congenite.

FOLLOW UP

Ogni 3-6 mesi:

- Valutazione clinica e parametri auxologici
- Misurazione della SaO2 in aria ambiente
- Prove di funzionalità respiratoria (spirometria con test di broncoreversibilità, pletismografia corporea, misurazione resistenze polmonari, LCI)
- Esami colturale dell'espettorato / aspirato faringeo
- Revisione delle tecniche inalatorie e di fisioterapia respiratoria

Ogni 6-12 mesi:

- Prelievo per routine ematochimica e stato nutrizionale
- Walking test
- Test da sforzo cardio-polmonare
- Saturimetria notturna / capnometria
- Consulenza ORL (rinofibrolaringoscopia, audiometria, impedenziometria)
- Eventuali esami radiologici da programmarsi in base alle condizioni cliniche di ciascun paziente
- Consulenza cardiologica (cardiopatie congenite, insufficienza respiratoria cronica)
- Consulenza ginecologica o andrologica (età adulta)

Ogni 3-5 anni

- TAC torace
- TAC seni paranasali

GESTIONE URGENZE / EMERGENZE

Contatto con il PdF e attivazione del 118

↓

Contatto del centro di riferimento regionale (UOC di Pediatria ad indirizzo pneumologico Ospedale Giovanni XXIII – Bari)

↓

Afferenza al Pronto Soccorso più vicino se clinicamente instabile ovvero al PS pediatrico dell'Ospedale Giovanni XXIII se clinicamente stabile

↓

Stabilizzazione del paziente presso il PS

↓

Ricovero c/o UOC di Pediatria ad indirizzo pneumologico Ospedale Giovanni XXIII – Bari

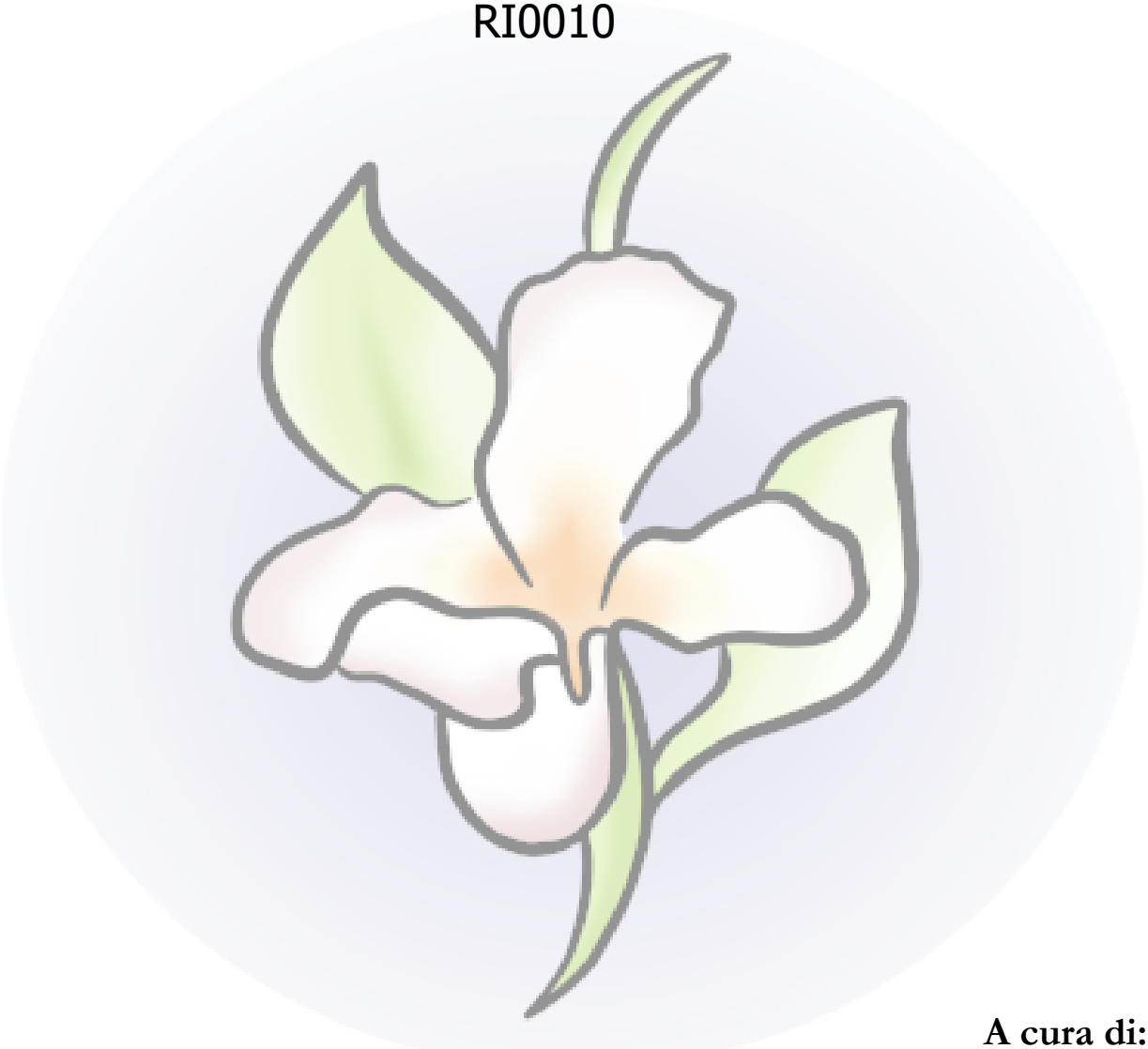
BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Lucas JS, et al.
European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J. 2017;49(1). 2.
2. Shapiro AJ, et al.,
American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline.
Am J Respir Crit Care Med. 2018;197:e24-e39.
3. Beydon N, et al.
Nasal nitric oxide measurement in children for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: European Respiratory Society technical standard.
Eur Respir J 2023; 61: 2202031 [DOI: 10.1183/13993003.02031-2022]
4. Bush A, et al.
Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy.
Expert Rev Respir Med. 2012;6:663-82. 2.
5. Dehlink E, et al.
Clinical phenotype and current diagnostic criteria for primary ciliary dyskinesia.
Expert Rev Respir Med. 2016;19:1-13.
6. Behan L, et al.
PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J. 2016;47:1103-12.
7. Shapiro AJ, et al
Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review.
Pediatr Pulmool. 2016;51:115-32.
8. Kobbernagel HE, et al.
Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2020 May;8(5):493-505. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30058-8.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

ACALASIA (ESOFAGEA) ISOLATA E ACALASIA ASSOCIATA A SINDROMI

RI0010



A cura di:
U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti"
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

L'acalasia esofagea è una patologia dell'esofago a eziologia non nota caratterizzata da un disturbo della motilità esofagea che si esprime con un ipertono dello sfintere esofageo inferiore (che si rilascia incompletamente e in modo non coordinato con passaggio del cibo) e con l'assenza della peristalsi fisiologica a livello del corpo esofageo.
Ne derivano disfagia (difficoltà a deglutire), rigurgito, scialorrea, calo ponderale e dolore toracico; inoltre la condizione determina generalmente la comparsa di una dilatazione dell'esofago che può assumere una forma cosiddetta "sigmoidea" caratterizzata da curvature nel tratto sovradiaframmatico, con possibili lesioni al tratto terminale.
Chi soffre di acalasia ha un'incidenza di insorgenza di carcinoma dell'esofago (sia squamocellulare che adenocarcinoma) cinque volte superiore alla media.

- Team età pediatrica: pediatra gastroenterologo, nutrizionista, psicologo, chirurgo.
- Team età adulta: gastroenterologo, endoscopista, radiologo.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo San Giovanni Rotondo

U. O. Capofila (adulto)
Gastroenterologia

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Gastroenterologia Universitaria
Specialistica "B. Trambusti"

U. O. Capofila (pediatrico)
Pediatria Generale e

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
IRCCS "S.De Bellis" - Castellana Grotte
Gastroenterologia 2- Endoscopia Digestiva

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata -
S.G. Moscati" - Taranto
UOC Gastroenterologia

Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
Medicina

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello: anamnesticamente o clinicamente il paziente presenta disfagia per i solidi e per i liquidi vomito subito dopo i pasti e/o dimagrimento
Test di screening di secondo livello: manometria esofagea.
Indagini radiologiche: radiografia con bolo baritato

Consulenze specialistiche: chirurgo/endoscopista chirurgo

TERAPIA

- Dilatazione con palloncino:
- Miotomia.
- Tossina botulinica nello sfintere esofageo inferiore

FOLLOW UP

Ogni 6 mesi controllo esami ematici
EGDS su indicazione clinica dello specialista
Consulenze specialistiche, chirurgo

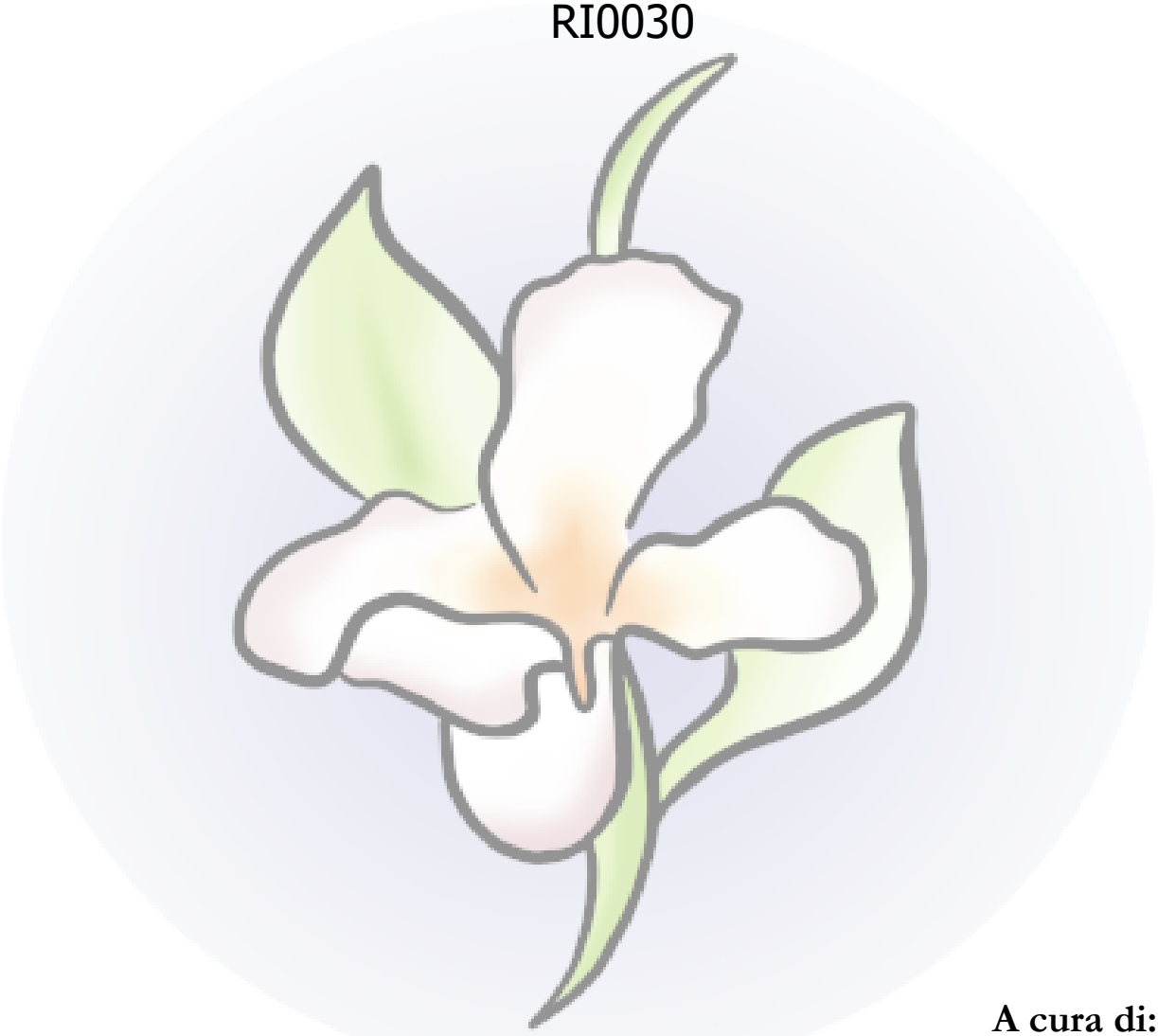
GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Emergenze che richiedano un intervento endoscopico o chirurgico d'urgenza -

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

GASTROENTERITE EOSINOFILA

RI0030



A cura di:
U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti"
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La gastroenterite eosinofila è un disordine infiammatorio cronico immuno/antigene mediato raro con un'infiltrazione prevalentemente eosinofila della parete intestinale che può colpire qualsiasi tratto del tubo digerente, con una presentazione clinica molto eterogenea. Si identificano due entità nosografiche distinte sulla base dei tratti interessati: la gastroenterite eosinofila (EGE). La EGE ha una prevalenza stimata di 1-5:100.000 e appartiene al gruppo dei disordini gastrointestinali associati agli eosinofili. La maggior parte dei pazienti presenta nel frattempo rinite allergica, asma, allergie alimentari IgE-mediate e dermatite atopica, e nei bambini si riscontrano tassi più alti di ipersensibilità contro antigeni alimentari.

- Team età pediatrica: pediatra gastroenterologo, anatomopatologo, allergologo-immunologo, nutrizionista, otorino, psicologo, genetista.
- Team età adulta: gastroenterologo, endoscopista, radiologo.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Gastroenterologia Universitaria

U. O. Capofila (pediatrico)
Pediatria Generale e
Specialistica "B. Trambusti"

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello: anamnesticamente o clinicamente il paziente, presenta da almeno 2-4 settimane segni e sintomi cronici di disfunzione esofagea o gastrointestinale, calo ponderale, oppure accesso al Pronto Soccorso per sintomi acuti o di disfunzione esofagea, cioè impatto di bolo o addome acuto e/o emorragia gastrointestinale.

Test di screening di secondo livello: EGDS con biopsie multiple.

Consulenze specialistiche: immuno allergologo

TERAPIA

Le **terapie nutrizionali** proposte per il trattamento dell'EGE e EoE sono essenzialmente di tre tipi: la dieta elementare con formula aminoacidica, la dieta oligoantigenica basata sulla rimozione empirica di alcune classi di alimenti (dieta dei 6 alimenti) e quella guidata dalla positività delle prove allergometriche. La terapia dietetica per 6 settimane può essere considerata una prima linea di trattamento in malattia lieve o in concomitanza ad altre terapie in malattia severa.

Inibitori di pompa protonica 1 mg/kg/die per os in fase di induzione, per almeno8-12 settimane, dimezzando il dosaggio per il mantenimento. La durata della terapia viene decisa in base alle caratteristiche individuali del paziente.

Budesonide da 1 a 2 mg/die in fase di induzione riducendo a 1 mg/die nella fase di mantenimento (off-label per formulazione spray deglutita).

Fluticasone da 880 a 1760 mcg/die a seconda dell'età del pz, nella fase di mantenimento da 440 a 880 mcg/die (off-label per formulazione spray deglutita).

Dupilumab 300 mg sc ogni settimana Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali per evitare la carenza di vitamine, sono le vitamine D ed E che vengono supplementate.

FOLLOW UP

Accertamenti: - ogni 6 mesi controllo esami ematici; EGDS su indicazione clinica dello specialista.
Consulenze specialistiche: immuno allergologo, chirurgo

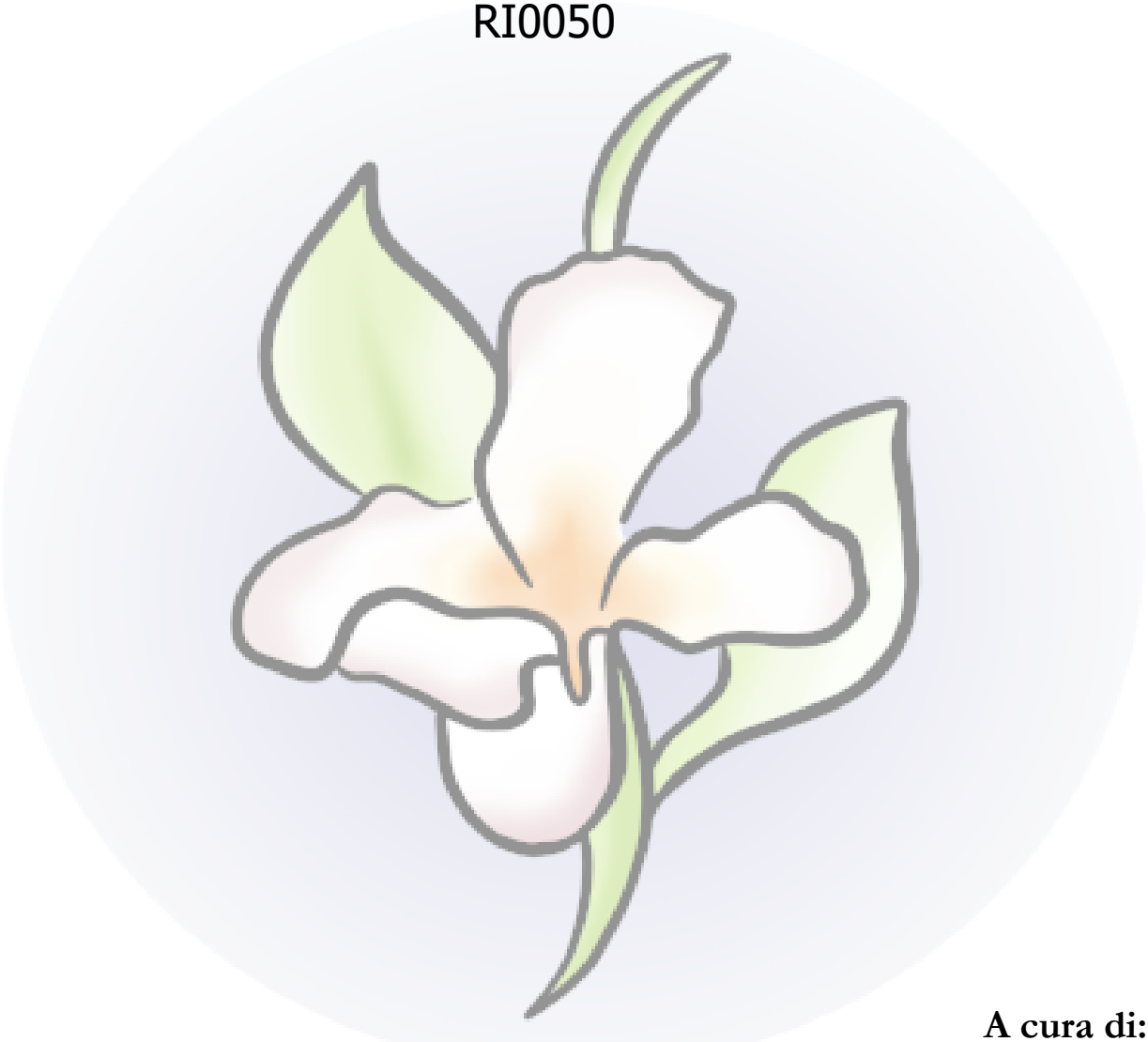
GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Emergenze che richiedano un intervento endoscopico o chirurgico d'urgenza -emergenze legate a reazioni allergiche

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA

RI0050



A cura di:
U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti"
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La colangite sclerosante primitiva (CSP) è una rara malattia cronica colestatica ad eziologia non nota e patogenesi autoimmune.
Si caratterizza per un processo infiammatorio e fibrotico cronico delle vie biliari intra ed extraepatiche che conduce ad una progressiva ed irregolare obliterazione delle vie biliari con formazione di stenosi multiple e colestasi. Tale processo comporta una progressiva degenerazione in senso fibro-cicatriziale del fegato fino allo sviluppo di cirrosi e delle sue complicanze (ipertensione portale ed insufficienza epatica).
La CSP è una malattia che espone al rischio di colangiocarcinoma.
Il 60-80% dei pazienti con CSP è affetto da una malattia cronica intestinale (MICI), in particolare da retto colite ulcerosa. Questi pazienti presentano un aumentato rischio di cancro del colon e della colecisti.
In età pediatrica la colangite sclerosante autoimmune è più frequente rispetto all'età adulta e colpisce parimenti maschi e femmine.

- Team età pediatrica: pediatra gastroenterologo-epatologo, radiologo, anatomopatologo.
- Team età adulta: gastroenterologo-epatologo, endoscopista, radiologo, ginecologo.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo San Giovanni Rotondo

U. O. Capofila (adulto)
Gastroenterologia
U.O. afferente
Epatologia

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Gastroenterologia Universitaria
Specialistica "B. Trambusti"

U. O. Capofila (pediatrico)
Pediatria Generale e

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Medicina Interna

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello: aumento di fosfatasi alcalina e gamma-GT con o senza iperbilirubinemia. Per convenzione l'alterazione degli enzimi di colostasi è considerata cronica se persistente da oltre 6 mesi.
L'alterazione degli enzimi di citolisi (AST e ALT) può essere presente o meno, albumina, INR, pseudocolinesterasi, colesterolo, ECO addome.
Test di screening di secondo livello: elettroforesi proteica; IgG, IgA ed IgM anti-nucleo (ANA), anti –muscolo liscio (ASMA), anti- microsomi epatici e renali tipo 1 (anti-LKM 1) ed anti-mitocondrio (AMA) IgG 4 (per la diagnosi differenziale con la Colangite sclerosante da IgG 4). Colangio RMN, istologia su campione bioptico epatico.

TERAPIA

In base alle Linee Guida Europee l'ac. Ursodesossicolico (UDCA) può essere utilizzato, nonostante **non** sia stato dimostrato un beneficio sulla progressione della malattia o la sopravvivenza.
Per evitare la carenza di vitamine liposolubili, le vitamina A e D vengono supplementate.

FOLLOW UP

Ogni 3 mesi controllo degli enzimi epatici e bilirubina (AST, ALT, γ-GT e fosfatasi alcalina)
Ogni 6 mesi esecuzione degli esami di funzione epatica (INR, albumina e quadro proteico, colesterolo, pseudocolinesterasi) + emocromo + Oncomarcatori (CEA e Ca19.9) ed ecografia addominale
L'esecuzione della colangio-RMN può avere cadenza variabile (generalmente ogni 12-18 mesi)

EGDS/colonscopia e TAC su indicazione clinica dello specialista

Consulenze specialistiche: psicologo, neuropsichioatra infantile
Contatti con centro riferimento trapianti di fegato per la gestione delle Urgenze Emergenze

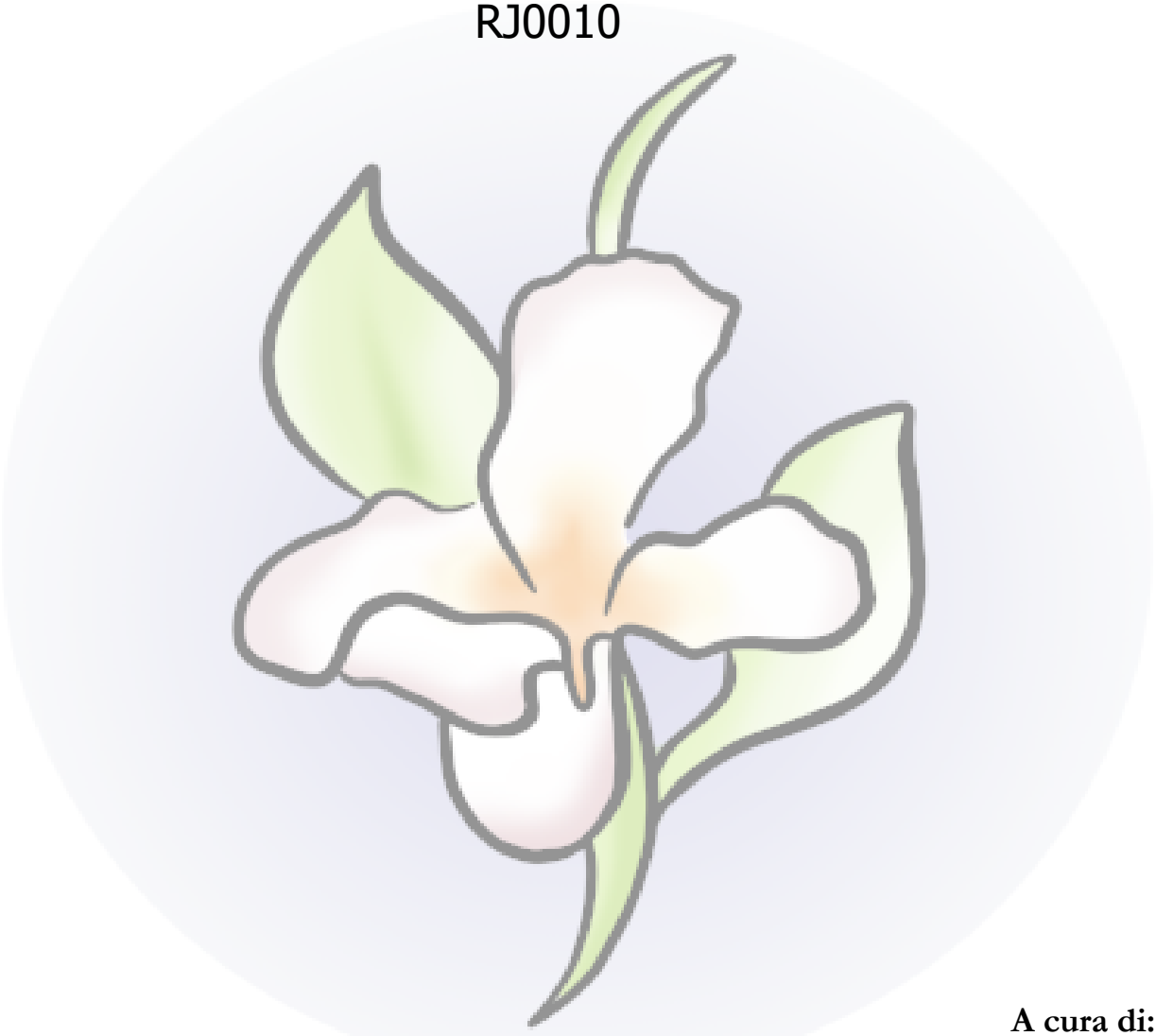
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

DIABETE INSIPIDO NEFROGENICO

RJ0010



A cura di:
UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto Universitaria
A.O.U. Policlinico di Bari
UO Nefrologia Pediatrica
A.O.U. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

REGIONE PUGLIA

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Il diabete insipido nefrogenico (DIN) è un raro disordine genetico, caratterizzato dalla incapacità del rene di concentrare le urine, a causa dell'insensibilità dei tubuli renali all'azione dell'ormone antidiuretico, ADH o vasopressina.
L'ADH è una sostanza prodotta dall'ipofisi che ha il compito di regolare l'equilibrio idrico dell'organismo.
Il diabete insipido nefrogenico si differenzia dal diabete insipido centrale, nel quale vi è un'alterata produzione ipofisaria dell'ormone.
La patologia può essere primitiva o idiopatica, determinata da alterazioni genetiche, oppure secondaria ad altre malattie o uso di farmaci; può anche manifestarsi in condizioni fisiologiche, come la gravidanza.
La malattia geneticamente determinata nel 90% dei casi è causata da mutazioni del gene che mappa sul cromosoma X, in posizione 28 (Xq28), e che codifica per il recettore 2 della vasopressina *(AVPR2),* sito a livello delle cellule principali del dotto collettore.
Nel 10% dei casi la malattia è causata da mutazioni del gene sito sul cromosoma 12 (12q13.12), che codifica per l'acquaporina 2*,* un canale dell'acqua sensibile alla vasopressina (trasmissione autosomica dominante o recessiva).
Le mutazioni inattivanti di AVPR2 determinano una alterazione del processo di segnalazione intracellulare (cAMP-dipendente), con conseguente insufficiente localizzazione dei canali AQP2 a livello della membrana apicale tubulare; le mutazioni del gene che codifica per i canali AQP2 determinano ugualmente una minore localizzazione dei canali AQP2 a livello della membrana tubulare, nonostante i normali processi di segnalazione intracellulare.
Le forme di diabete insipido secondarie sono indotte da farmaci (es. litio) o da alterazioni metaboliche (ipercalcemia, ipokaliemia) e sembrano produrre autofagia e disfunzione dei canali dell'acqua AQP2.
In tutti i casi è alterato il processo di riassorbimento di acqua a livello del dotto collettore con conseguente poliuria.

In età pediatrica, il DIN è prevalentemente di natura genetica. Nel 90% dei casi è a trasmissione X-linked recessiva e sono affetti prevalentemente i maschi, ma talvolta anche le femmine portatrici presentano gradi variabili di sintomatologia, per inattivazione sbilanciata del gene sano. Circa il 10% dei pazienti presenta una forma autosomica dominante recessiva, dovuta ad alterazioni patogenetiche dl gene AQP2. In rari casi mutazioni in eterozigosi del gene AQP2 hanno espressione clinica a trasmissione autosomica dominante.

I sintomi principali sono caratterizzati da poliuria e secondaria polidipsia. Generalmente la malattia esordisce nel primo anno di vita.

Nei bambini allattati al seno, i sintomi possono essere molto blandi, per il basso contenuto di sale e proteine del latte materno. La sintomatologia diventa marcata dopo l'introduzione di latte artificiale e svezzamento con poliuria, ritardo di crescita ponderale, vomito, stipsi, irrequietezza, febbre e nei casi più gravi severi squilibri elettrolitici, con ipernatriemia insufficienza renale, ipotensione, letargia ed alterazione dello stato di coscienza.
Nelle epoche successive la polidipsia consente di compensare le perdite urinarie e mantenere una adeguata idratazione. La poliuria può determinare megavescica ed idroureteronefrosi con disturbi minzionali. Sono stati descritti incremento di deficit di attenzione/iperattività (ADHD) nei pazienti con DIN, probabilmente determinato dal costante desiderio di acqua e dalla frequente necessità di urinare. La crescita staturale è generalmente buona.
L'iperosmolarità sierica può causare epilessia ed encefolopatia.
Gli esami bioumorali mostrano: iperosmolarità, con aumento della concentrazione sierica di sodio e cloro, aumento della glicemia e, talora, di urea e creatinina. L'esame delle urine evidenzia ipostenuria,ovvero diluizione eccessiva delle urine che non si modifica con il test dell'assetamento.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (età adulta)
Nefrologia Universitaria

U. O. Capofila (età evolutiva)
Nefrologia pediatrica

U.O. afferente

Pediatria Generale e
Specialistica "B. Trambusti"

DIAGNOSI

In età pediatrica è necessaria l'esecuzione di un bilancio idrico per documentare una diuresi elevata rispetto all'epoca di vita. Segno di sospetto può essere il riscontro di costante peso specifico urinario basso.
La diagnosi si basa sul riscontro di urine anormalmente diluite, in disidratazione iperatriemica, in presenza di un'osmolarità plasmatica elevata od ai limiti superiori. (Urine ipostenuriche con osmolarità < a 200 mOsm; Osmolarità sierica > di 300 mOsm e la natriemia > 143 mEq/L). Ipercloremia.
La diagnosi differenziale tra diabete insipido nefrogenico, diabete insipido centrale e polidipsia psicogena è eseguita con il test di assetamento ed il test al DDAVP
La diagnosi differenziale va fatta anche con altre forme di DIN associate ad alcune malattie ereditarie come la Sindrome di Bartter, l'acidosi tubulare distale, la cistinosi .
Nell'adulto i segni di sospetto sono: poliuria, nicturia, polidipsia

Indagini di 1° livello
Esami di laboratorio: emocromo, funzionalità renale, elettroliti, sierici, osmolarità sierica ed urinaria, esame urine, renina, aldosterone, elettroliti urinari, creatininuria, proteinuria, proteine urinarie tubulari, emogasanalisi, ecografia apparato urinario.

Indagini di 2° livello
Test di assetamento che mostra incapacità del rene di concentrare le urine in presenza di normali valori di ADH, dopo alcune ore di privazione di liquidi

Test con desmopressina (DDAVP)**:** un incremento non significato della osmolarità urinaria depone per diagnosi di diabete insipido nefrogenico
Dosaggio ADH
Dosaggio copeptina: se disponibile

Consulenza genetica e test molecolari

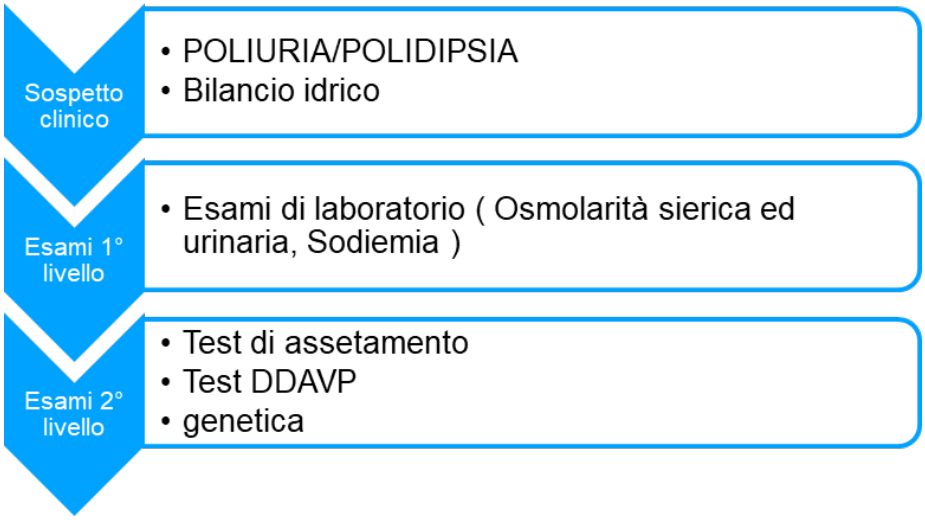
Trattandosi nella maggior parte dei casi di condizioni ereditarie, una volta posta la diagnosi, è indicato che i pazienti con diabete insipido nefrogenico eseguano una consulenza genetica nell'ambito della quale sarà valutata l'indicazione al test genetico (AVPR2 o AQP2) da eseguire previo consenso informato.

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione

Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi" sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.

Il paziente dovrà essere informato della esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

FLOW-CHART RIASSUNTIVA



TERAPIA

-Idratazione con acqua oligominerale. Nei bambini piccoli e nei lattanti può essere necessario ricorrere all'utilizzo di un sondino nasogastrico o un tubo gastrostomico per assicurare l'adeguato apporto idrico
-Dieta a basso contenuto di sale con apporto limitato di proteine (Il nutrizionista è una figura s cruciale per la gestione di una terapia dietetica adeguata)
-Diuretico tiazidico:Idroclortiazide (2-4 mg/Kg/die) in 2 somministrazioni, talvolta associata ad amiloride (0,3 mg/Kg/die), per prevenire l'ipokliemia da tiazidico per ridurre la diuresi
-Inibitori della sintesi delle prostaglandine: Indometacina (1-3 mg/Kg/die) o più raramente ibuprofene e celecoxib, per ridurre ulteriormente il volume urinario. Possibile tossicità renale nei soggetti sottoidratati

-Minzioni frequenti per evitare megavescica ed idronefrosi .Eventuale terapia per disturbi minzionali
-Idratazione parenterale in caso di disidratazione ipernatriemica, con soluzioni isotoniche in caso di shock ipovolemico, altrimenti soluzioni ipotoniche.

FOLLOW UP

Di seguito le indicazioni circa le valutazioni e gli esami specialistici necessari per il follow-up dei pazienti affetti da diabete insipido nefrogenico, con il rispettivo timing (tab. 1). Trattandosi di una malattia rara, tali indicazioni sono solo orientative, data la necessità di una personalizzazione del piano diagnostico, alla luce del quadro clinico del singolo paziente.

Valutazione	Indagini diagnostiche	Timing
Generale	• Valutazione stato generale, qualità della vita • Esame obiettivo • Emocromo, sodiemia, potassiemia, cloremia, calcemia, glicemia, albumina, proteine totali, osmolarità sierica e urinaria	• Prima visita e ad ogni visita
Funzionalità renale	Creatininemia, azotemia con elettroliti sierici e urinari, osmolarità sierica e urinaria	• Prima visita • Ogni 3 mesi (variabilità a seconda della gravità del quadro clinico)
	Ecografia renale	Prima visita e poi ogni 12 mesi

Tabella 1. Monitoraggio clinico e bioumorale

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

La DISIDRATAZIONE IPERNATRIEMICA necessita di ricovero perreidratazione endovenosa con soluzioni isosmolari in caso di shock ipovolemico, altrimenti iposomolari

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

FIBROSI RETROPERITONEALE

RJ0020



A cura di:
U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto
A.O.U.C. Policlinico di Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La fibrosi retroperitoneale (RPF) o malattia di Ormond (OMIM 228800) è una rara patologia caratterizzata dallo sviluppo di tessuto fibroso che avvolge le strutture retroperitoneali, quali l'aorta nella sua porzione sottorenale, le arterie iliache, la vena cava, gli ureteri e il muscolo psoas.
L'RPF può essere primaria (idiopatica) o secondaria.
L'RPF idiopatica è una malattia immuno-mediata che rappresenta oltre il 70% dei casi. È una malattia a patogenesi multifattoriale, in cui fattori ambientali e genetici contribuiscono alla suscettibilità alla malattia. Tra i fattori ambientali, il fumo e l'esposizione all'amianto sono i principali fattori di rischio per l'RPF idiopatico. Le principali associazioni genetiche sono con HLA-DRB1*03. Può presentarsi isolatamente o in associazione con altre malattie autoimmuni e/o disturbi infiammatori, come la malattia correlata alle immunoglobuline fibroinfiammatorie G4 (IgG4).
La fibrosi può coinvolgere altri distretti vascolari (principalmente l'aorta toracica e i vasi epiaortici).
L'RPF secondaria può essere provocata da:

- Farmaci – Alcaloidi della segale cornuta (p.es., metisergide, ergotamina) e agonisti della dopamina (p.es., pergolide, metildopa);
- Agenti biologici come etanercept, un recettore solubile che agisce come bloccante del fattore di necrosi tumorale (TNF)-alfa, e infliximab, un anticorpo monoclonale anti-TNF-alfa;
- Neoplasie maligne – Carcinoide, linfoma di Hodgkin e non-Hodgkin, sarcomi, carcinoma del colon-retto, della mammella, della prostata e della vescica;
- Infezioni – Ascesso spinale o paraspinale, tubercolosi, istoplasmosi e actinomicosi;
- Radioterapia per il semioma testicolare, il cancro del colon o del pancreas;
- Emorragia retroperitoneale;
- Chirurgia: linfoadenectomia, colectomia, aneurismectomia aortica.

La lombalgia e il dolore addominale sono i sintomi di presentazione più comuni tra i pazienti con RPF. Il dolore tende ad essere sordo e scarsamente localizzato, non è influenzato dall'attività o dalla postura e può essere caratterizzato da esacerbazione notturna. Altri sintomi comuni includono malessere, anoressia, febbre, nausea, vomito ed edema degli arti inferiori, insufficienza renale secondaria ad uropatia ostruttiva, idrocele e varicocele nei maschi affetti. Meno comunemente, i pazienti possono presentare claudicatio dovuto alla compromissione della circolazione arteriosa degli arti inferiori e superiori, tromboflebite o trombosi venosa profonda derivante dall'ostruzione della vena cava inferiore e/o delle vene iliache. La compressione dell'aorta toracica e/o delle arterie epiaortiche può portare a raucedine e tosse secca secondarie a paralisi ricorrente del nervo laringeo. I pazienti possono inoltre presentare ipertensione renovascolare di nuova insorgenza.

DIAGNOSI

Diagnostica strumentale e di laboratorio (tabella 1)

Esami di laboratorio	➢ Creatininemia, azotemia, GFR, albuminuria delle 24 ore, proteinuria 24 ore, uACR, uPCR, esame urine standard, calcemia, fosforemia, PTHi, Vit D ➢ Emocromo, VES, PCR, elettroforesi sierica, catene leggere sieriche, TSH, fT3, fT4 ➢ Immunoglobuline, IgG4, anticorpi antinucleo, microsoma antitiroideo, antitireoglobulina, anticorpi citoplasmatici antineutrofili o anticorpi antimuscolo liscio
Esami strumentali	➢ Ecografia renale ➢ Biopsia (se indicata) ➢ TC addome con mezzo di contrasto ➢ RMN con mezzo di contrasto ➢ PET-TC

Tabella 1. Diagnosi

CENTRI REGIONALI

Centro capofila (età evolutiva)
- UO Nefrologia Pediatrica A.O.U. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

Centro capofila (età adulta)
-UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto Universitaria A.O.U. Policlinico di Bari

Centri afferenti (età adulta) e unità operative <u>funzionalmente collegate</u>
-UOC Reumatologia universitaria A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
-UO Nefrologia Dialisi e trapianti AOU Ospedali Riuniti" di Foggia

Modalità di gestione multidisciplinare e relazioni capofila-nodi
All'interno dell'A.O.U.C. Policlinico di Bari il team è composto da: U.O.C. di Nefrologia (centro capofila) e U.O.C. di Reumatologia Universitaria. Urologia, Radiologia, Gastroenterologia.
Ulteriori specialisti che prendono parte alla gestione dei pazienti sono: urologo, chirurgo vascolare, anatomo-patologo, ematologo, gastroenterologo, medico nucleare.
I centri identificati come nodi hanno a loro volta specialisti di riferimento all'interno del proprio presidio ospedaliero per una gestione ottimale del paziente, oltre che per minimizzare gli spostamenti dello stesso tra i vari presidi di riferimento.

TERAPIA

Gli obiettivi della terapia sono il trattamento delle complicanze causate dalla fibrosi, l'arresto della progressione del processo fibrotico e la prevenzione delle recidive. La gestione complessiva è costituita dai seguenti aspetti:

- Decompressione delle vie urinarie in pazienti con ostruzione delle vie urinarie da moderata a grave
- Trattamento di altre complicanze vascolari come l'ostruzione venosa o arteriosa
- Terapia medica per pazienti con RPF idiopatica: Glucocorticoidi, Rituximab, Micofenolato mofetile
- Trattamento causa-specifico per i pazienti con RPF secondaria, quando possibile
- Terapia di supporto o sintomatica (tabella 2).

Coinvolgimento renale	➢ Inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone ➢ Vitamina D ➢ Gliflozine ➢ Dialisi e trapianto di rene ➢ Ureterolisi e/o stent ureterali ➢ Nefrostomia percutanea
Coinvolgimento cardiovascolare	➢ Farmaci antipertensivi ➢ Farmaci antiaggreganti e/o anticoagulanti ➢ Farmaci diuretici ➢ Farmaci ipolipemizzanti ➢ Angioplastica e/o stent

Tabella 2. Terapia

FOLLOW UP

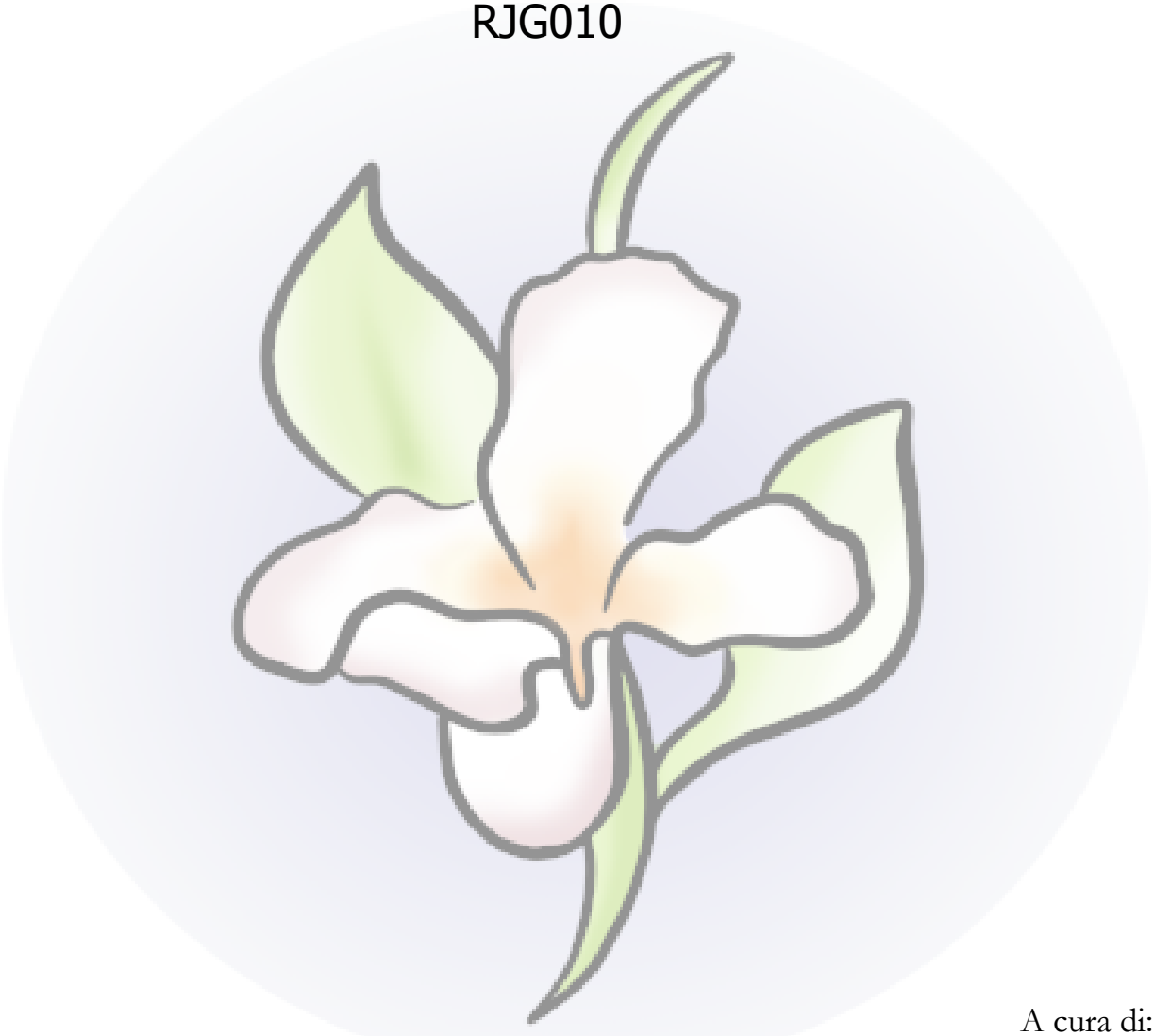
Generale	Anamnesi, esame obiettivo, valutazione del performance status e della qualità della vita	Prima visita e poi ogni 6-12 mesi
Funzionalità renale	Creatininemia, azotemia, sodio, potassio, calcio, fosforo, proteine totali, albumina, glicemia, uricemia, albuminuria 24h, proteinuria 24h, esame urine standard, PTHi, Vit D	• Prima visita • Tempo variabile a seconda del grado di insufficienza renale
	Ecografia renale	Prima visita e poi ogni 12 mesi
Coinvolgimento pancreatico (in caso di malattia correlata alle immunoglobuline IgG4)	-Lipasi, amilasi -Proteina C reattiva -Bilirubina tot e frazionata -AST, ALT, gammaGT, fosfatasi alcalina -ETG addome	• Prima visita • Tempo variabile a seconda del quadro clinico
Valutazione stato infiammatorio-risposta terapeutica	-TAC total body -PET-TC -Proteina C reattiva -IgG4 (in caso di malattia correlata alle immunoglobuline IgG4)	Prima visita e poi ogni 12 mesi

Tabella 3. Follow-up

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

TUBULOPATIE PRIMITIVE

RJG010



A cura di:
U.O.C Nefrologia, Dialisi e Trapianto Universitaria
A.O.U. Policlinico di Bari

U.O. Nefrologia Pediatrica
A.O.U.C. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Sono patologie renali caratterizzate dal coinvolgimento dei tubuli renali del nefrone, con quadri cinici diversi in base al malfunzionamento del tratto specifico interessato.
I tubuli renali sono responsabili dell'omeostasi dei liquidi, elettroliti ed equilibrio acido base attraverso meccanismi passivi ed attivi. Questi processi fisiologici possono essere interrotti per alterazioni congenite ereditarie.
Le tubulopatie primitive sono numerose, e hanno esordio precoce
La **sintomatologia clinica** è caratterizzata da poliuria, polidipsia, con disidratazione cronica, ritardo di crescita, irritabilità, disturbi elettrolitici e dell'equilibrio acido-base (acidosi metabolica o alcalosi metabolica), sintomi gastrointestinali (vomito, stipsi), astenia; alcune possono determinare nefrocalcinosi, calcolosi, osteopenia, rachitismo; altre causano ipoacusia neurosensoriale, altre ancora anomalie della pressione arteriosa.
La sintomatologia è quindi variabile in relazione alla patologia e l'evoluzione verso l'insufficienza renale non è frequente, ma si verifica maggiormente in alcune tubulopatie.

CENTRI REGIONALI

Centro capofila (età evolutiva)
- UO Nefrologia Pediatrica A.O.U. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

Centro capofila (età adulta)
-UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto Universitaria A.O.U. Policlinico di Bari

Centro afferente (età adulta) e unità operative funzionalmente collegate
Nefrologia e Dialisi Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase

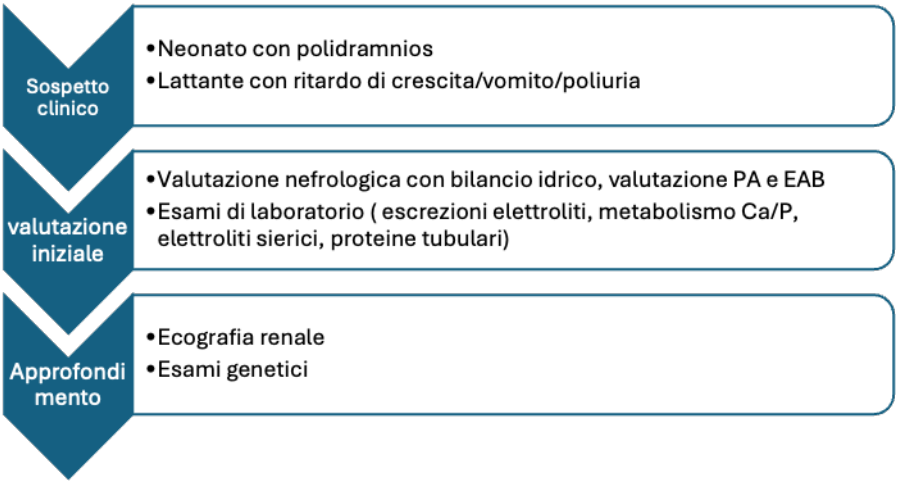
DIAGNOSI

Dopo il sospetto clinico, va eseguito il bilancio idrico, misurazione della pressione arteriosa ed esami laboratoristici e strumentali.

Gli esami laboratoristici di primo livello comprendono emogasanalisi capillare, funzionalità renale, elettroliti sierici ed urinari contestualmente con determinazione delle escrezioni degli elettroliti, aminoaciduria, proteinuria su campione e proteine tubulari, metabolismo Ca-P (fosfatasi alcalina, Ca, P, PTH, vit.D, 1,25OHvitD), renina, aldosterone, esame urine, citraturia, ossaluria.

Gli esami strumentali di primo livello comprendono ecografia renale, ECG (se presente diselettrolitemia), Monitoraggio della pressione arteriosa (ABPM o OBPM)
Altri esami strumentali, possono comprendere comprendono lo studio oftalmologico della camera anteriore, Audiometria, Rx carpi ed arti inferiori, Osteosonografia e/o Densitometria ossea, TAC reni
Esami 2° livello: Genetica che conferma il sospetto diagnostico
Consulenze specialistiche: Consulenza cardiologica, Consulenza audiologica/ORL, consulenza oculistica.
Eventuale consulenza urologica o chirurgica

FLOW-CHART DIAGNOSTICA



Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione

Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi" sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.
Il paziente dovrà essere informato della esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di

assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

TERAPIA

Va garantita idratazione orale adeguata nelle 24 ore.
La terapia è variabile in base alla tubulopatia e può comprendere potassio cloruro, sali di magnesio, citrato di potassio, bicarbonato di sodio, cloruro di sodio, spironolattone, indometacina/ibuprofene/colecoxib, amiloride, colecalciferolo, calcitriolo, cisteamina.
I sali di magnesio, bicarbonato di sodio, citrato di potassio, cloruro di sodio sono considerati integratori, pertanto devono essere sottoposti ad autorizzazione, ma sono indispensabili per numerose tubulopatie, parte essenziale della terapia medica, al fine di mantenere un compenso metabolico ed elettrolitico. *

Potrebbero essere necessari presidi quali sondino naso gastrico o sonda gastrostomica con pompa per alimentazione nei bambini piccoli che presentano disidratazione e ritardo di crescita, per garantire un'adeguata idratazione nelle 24 ore e terapia.

FOLLOW UP

Dipende dalle varie tubulopatie.

- Esami laboratoristici emogasanalisi, funzionalità renale, elettroliti e creatinina sierici ed urinari, esame urine, visita nefrologica ogni 3-6 mesi nei primi anni di vita, successivamente ogni sei mesi.
-Metabolismo Ca-P ogni 3 mesi (se presente rachitismo) o ogni 6-12 mesi.
-Renina ed aldosterone ogni 6-12 mesi. Aminoaciduria (cistinuria), citraturia (acidosi tubulare distale) ogni 6-12 mesi.
Esami strumentali: Eco reni ed ECG ogni 6-12 mesi, esame audiometrico ogni sei mesi nei primi anni di vita, successivamente ogni 12 mesi (Acidosi tubulare distale, Sindrome di Bartter tipo 4). Esame oftalmologico con lampada a fessura per Cistinosi ogni 6-12 mesi.
Secondo necessità Rx carpi e/o arti inferiori, camera anteriore occhio, OPT, Densitometria/Osteosonografia, TAC reni, Monitoraggio pressione arteriosa
Consulenze: cardiologica ogni 6-12 mesi, Cons ORL/audiologica ogni 6-12 mesi

TRANSIZIONE ETA' EVOLUTIVA ETA' ADULTA

Essendo questa patologia rara spesso diagnosticata nell'età infantile e i pazienti per anni in follow-up presso gli ospedali pediatrici, fondamentale è il momento della transizione pediatrico-adulto.
L'U.O.C. di Nefrologia dell'adulto del Policlinico e quella pediatrica dell'Ospedale Giovanni XXIII di Bari collaborano strettamente garantendo un'adeguata presa in cura dei pazienti al momento del passaggio all'età adulta.

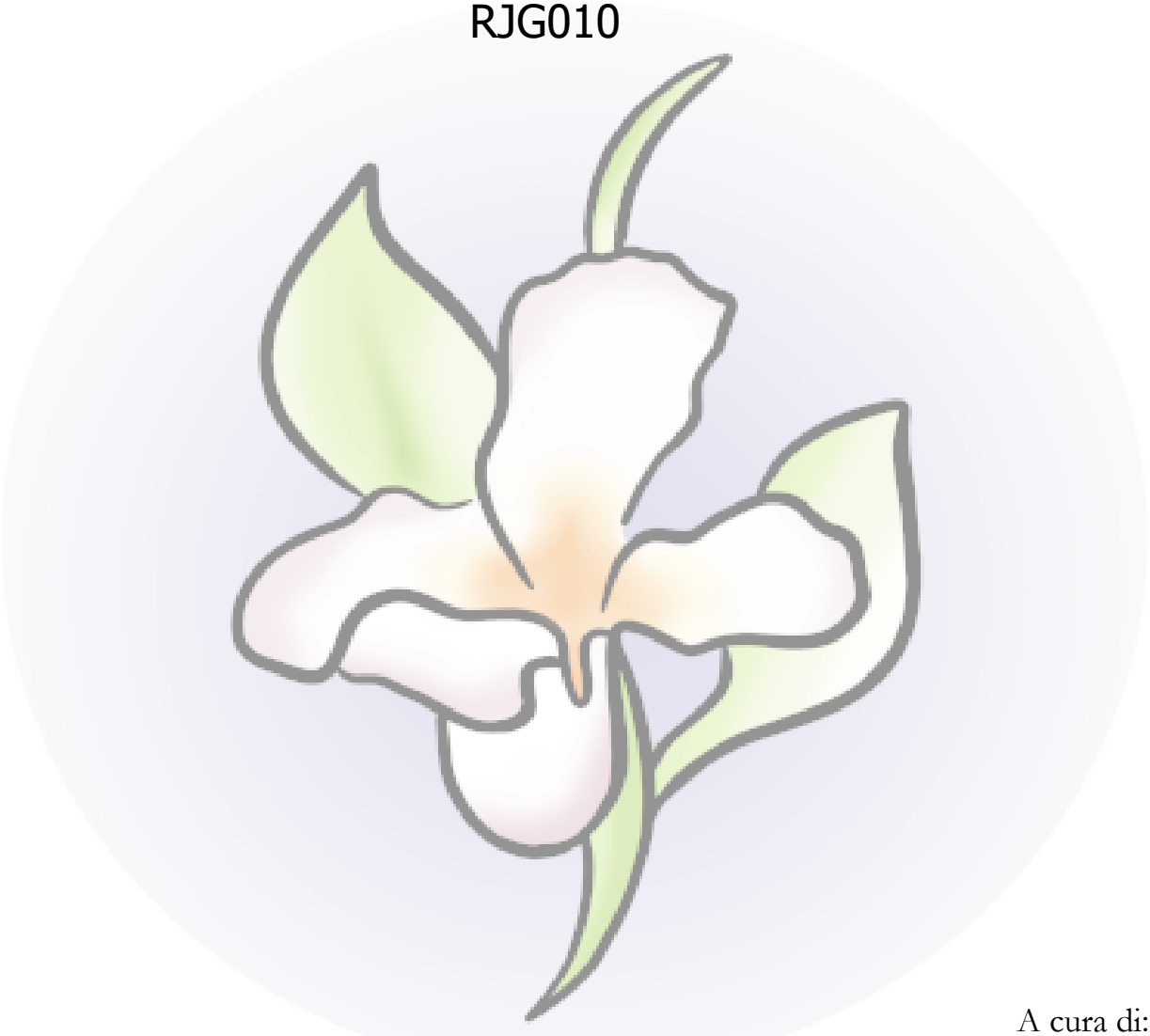
GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Disidratazione, scompenso metabolico, diselettrolitemia grave, tetania e convulsioni rappresentano urgenze/emergenze in età pediatrica.
È necessario il ricovero per idratazione endovenosa con soluzioni elettrolitiche per la correzione dello squilibrio elettrolitico e metabolico.
Per l'alcalosi metabolica ipokaliemica va instaurata terapia con soluzione fisiologica con potassio Cloruro (40- mEq/L)
Per l'ipomagnesemia grave con tetania/ convulsioni si consiglia Magnesio solfato (25-50 mg/Kg= 0,1-0,2 mmol/Kg in 20 minuti, ripetibile ogni 6-8 ore, seguita da infusione lenta 100 -200 mg/Kg/24h)
Per l'acidosi metabolica: soluzione glucosata con fiala polisalina e bicarbonato di sodio

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

TUBULOPATIE PRIMITIVE
SINDROME DI BARTTER

RJG010



A cura di:

U.O.C Nefrologia, Dialisi e Trapianto Universitaria
A.O.U. Policlinico di Bari

U.O. Nefrologia Pediatrica
A.O.U.C. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

È un raro gruppo di tubulopatie ereditarie con trasmissione autosomica recessiva, con prevalenza di 1:100000. La patologia è caratterizzata da **alcalosi metabolica ipokaliemica ipocloremica con ipercalciuria e normale magnesemia,** normale pressione arteriosa (nonostante iper-reninemia e iperaldosteronismo).
Esistono 5 tipi di sindrome di Bartter:

- Tipo I: esordio antenatale, secondario a mutazioni del gene **SLC12A1** che codifica per il cotrasportatore Na-K-2Cl (NKCC2) furosemide sensibile (OMIM#601678);
- Tipo II: esordio antenatale, secondario a mutazioni del gene **KCNJ1** che codifica per il canale apicale del potassio ROMK; questa forma si associa spesso ad iperpotassiemia e assenza di alcalosi nei primi mesi di vita (OMIM #241200);
- Tipo III: Bartter "cosiddetto classico", associato ad esordio più tardivo, secondario a mutazione del gene **CLCNKB**, che codifica per il canale del cloro ClC-Kb situato a livello basolaterale. Essendo il canale ClC-Kb espresso anche più distalmente questa forma corrisponde ad una doppia disfunzione del riassorbimento del sale, a livello sia dell'ansa di Henle che del tubulo convoluto distale (OMIM #607364). La minor severità del fenotipo è attribuibile, almeno in parte, alla possibilità di compenso del difetto di trasporto di cloro tramite il canale ClC-Ka. Può talvolta essere presente ipomagnesemia, rendendo difficile la diagnosi differenziale con la sindrome di Gitelman;
- Tipo IV: Bartter neonatale, fenotipicamente molto severa, con sordità neurosensoriale, secondaria a mutazioni del gene **BSND**, codificante per la proteina "Barttina", o a una delezione che coinvolge ambedue i geni **CLCNKA e CLCNKB** che codificano per i canali del cloro ClCKa, ClC-Kb. Essendo la Barttina espressa anche più distalmente, si ha alterazione del riassorbimento del sale a livello dell'ansa di Henle e del tubulo convoluto distale (OMIM #602522);
- Tipo V: Bartter transitorio neonatale, secondario a mutazioni del gene **MAGED2** localizzato sul cromosoma X. I pazienti affetti sono maschi nati da madri con gravidanza complicata da polidramnios. Il fenotipo regredisce durante i primi mesi di vita. La proteina MAGED2 è necessaria per l'espressione, in utero ed all'inizio della vita postnatale, di NKCC2 e ROMK (OMIM#300971).

Le caratteristiche cliniche includono poliuria, disidratazione, ritardo nella crescita e un'anamnesi di polidramnios con parto prematuro. Ipercalciuria e nefrocalcinosi sono tipiche di alcune forme di BS, così come la sordità neurosensoriale. La patologia è una

condizione potenzialmente pericolosa per la vita che richiede una diagnosi precoce e un rapido avvio alla terapia.

La diagnosi della sindrome di Bartter si basa sui sintomi clinici e sulle anomalie biochimiche (figure 1 e 2). Le anomalie biochimiche tipiche della BS sono alcalosi metabolica ipokaliemica ipocloremica con ipercalciuria e normale magnesemia. I pazienti presentano normale pressione arteriosa, nonostante iper-reninemia e iperaldosteronismo. Come detto le manifestazioni cliniche includono poliuria, disidratazione, ritardo di crescita, anamnesi di polidramnios e parto prematuro. I pazienti in tali casi possono presentare nefrocalcinosi e sordità neurosensoriale. L'analisi genetica è fondamentale, soprattutto nei pazienti con quadri clinici poco chiari o sfumati.

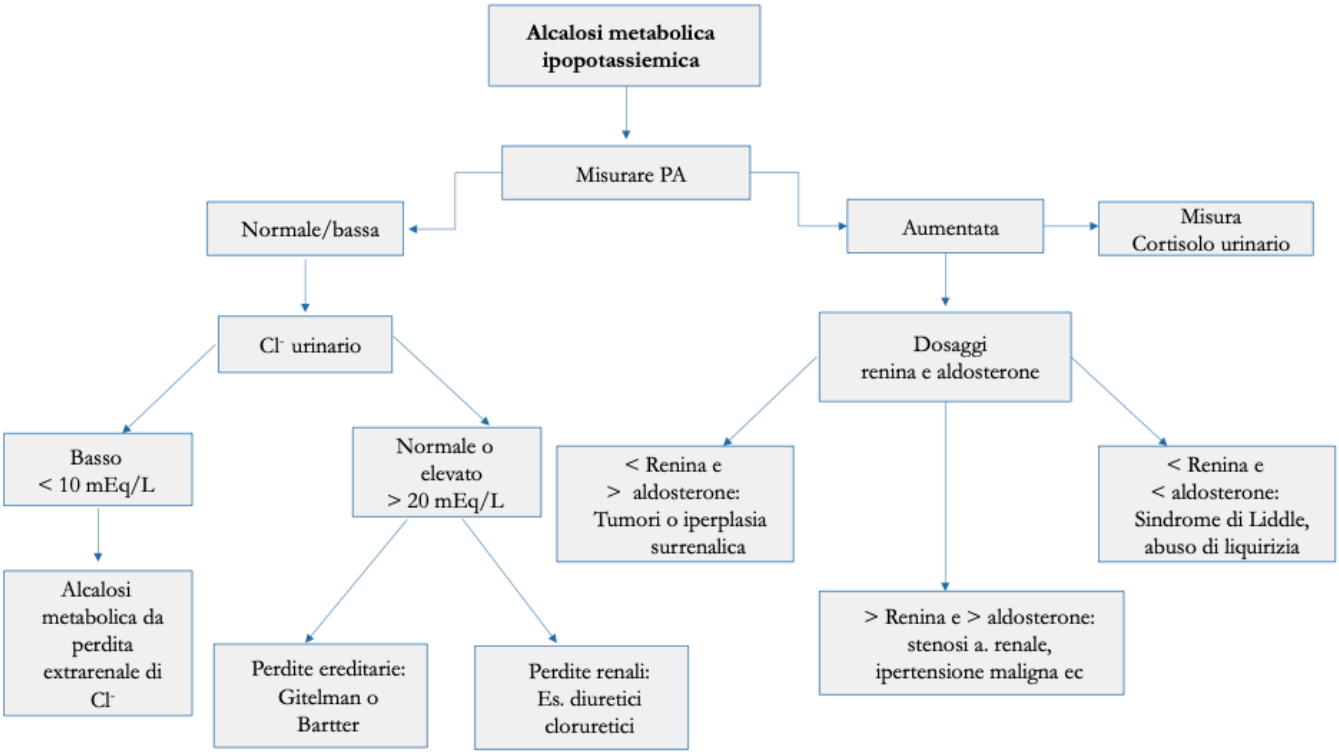


Figura 1. Flow-chart diagnostica dell'alcalosi metabolica ipokaliemica

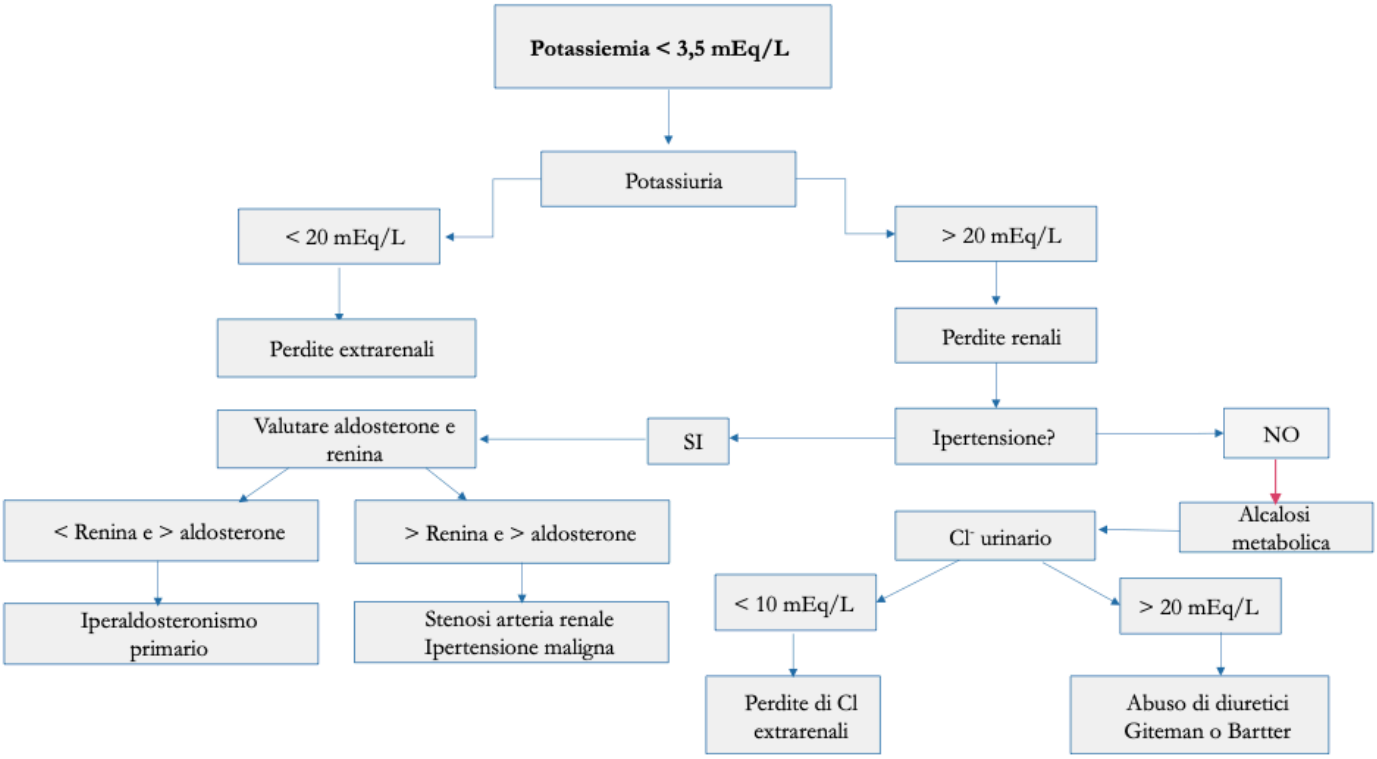


Figura 2. Flow-chart diagnostica dell'ipokaliemia

CENTRI REGIONALI

Centro capofila (età evolutiva)
- UO Nefrologia Pediatrica A.O.U. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

Centro capofila (età adulta)
-UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto Universitaria A.O.U. Policlinico di Bari

Centro afferente (età adulta) e unità operative <u>funzionalmente collegate</u>
Nefrologia e Dialisi Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase

TERAPIA

La **terapia** si basa su:

- Idratazione (nei neonati e nei lattanti richiede spesso il posizionamento di un sondino nasogastrico fino anche a 600-800 ml/kg/24h);
- inibitori della sintesi delle prostaglandine (FANS): indometacina (1-4 mg/kg/die) e nei casi meno gravi, ibuprofene o celecoxib (2-10 mg/kg/die);
- Supplementi orali di K^+ (potassio cloruro);
- Supplementazione di NaCl e talvolta di magnesio solfato in caso di ipomagnesemia importante

FOLLOW UP

Il **follow-up** dei pazienti affetti da sindrome di Bartter richiede, oltre alle visite specialistiche c/o i centri di riferimento per la patologia, la cui periodicità dipende dalla gravità e complessità del quadro clinico (da visite mensili a visite annuali), monitoraggio bioumorale e strumentale (tab 1).
Trattandosi di una malattia rara, tali indicazioni sono solo orientative, data la necessità di una personalizzazione del piano diagnostico, alla luce del quadro clinico del singolo paziente.

Gli esami ematochimici con valutazione degli elettroliti sierici ed urinari vengono effettuati almeno una volta ogni 3 mesi/6 mesi, salvo diverse indicazioni (stato di gravidanza, disidratazione etc) **Esami bioumorali**	Esami di funzionalità renale (creatinina, urea)	Ogni 3/6 mesi
	Elettroliti sierici (sodio, potassio, calcio, cloro, fosforo)	
	Bicarbonati venosi	
	Emogasanalisi arteriosa	
	Elettroliti urinari (sodio, potassio, calcio, cloro)	
	Aldosterone, renina	
	Emocromo	
Esami strumentali	Ecografia addome	Annuali

Tabella 1. Esami bioumorali e strumentali di follow-up

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME DI GITELMAN

TUBULOPATIE PRIMITIVE

RJG010



A cura di:

U.O.C Nefrologia, Dialisi e Trapianto Universitaria
A.O.U. Policlinico di Bari

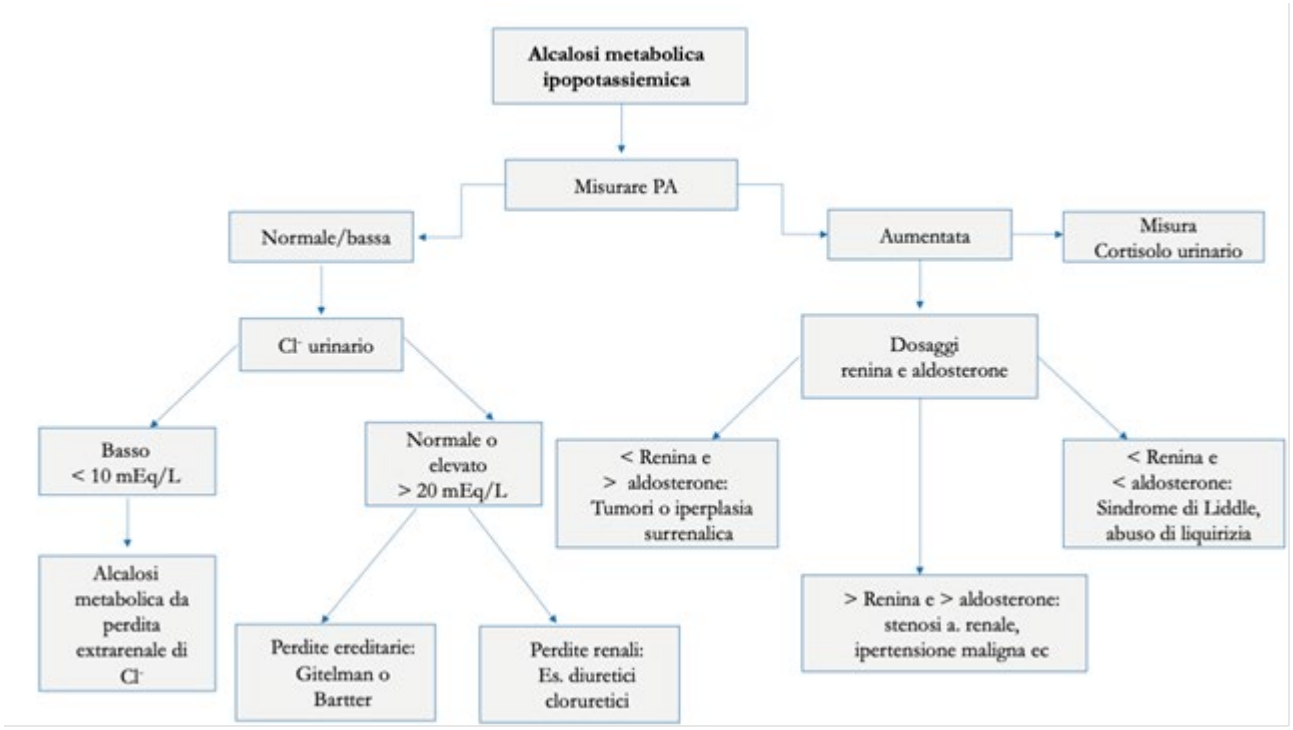
U.O. Nefrologia Pediatrica
A.O.U.C. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

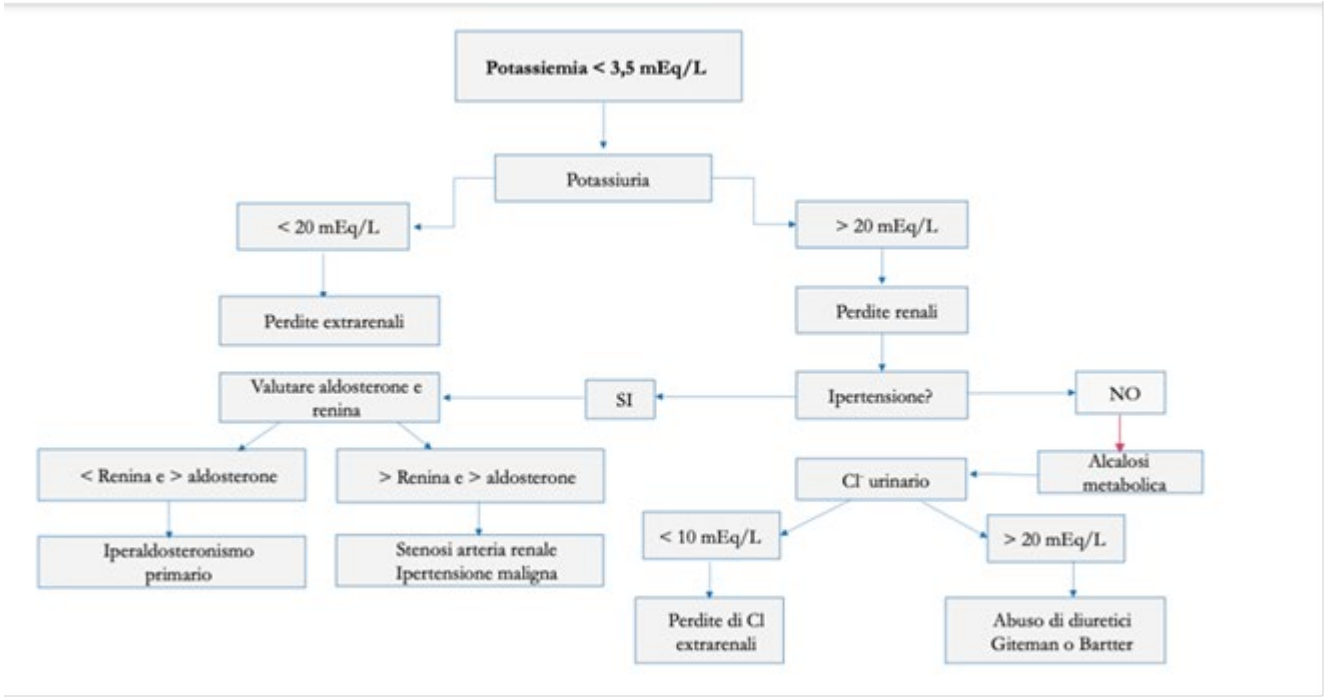
BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La sindrome di Gitelman (GS) è una malattia rara che rientra nelle tubulopatie primitive (RJG010), caratterizzata da aumentata perdita urinaria di NaCl, con conseguente attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e, quindi, di **alcalosi ipokaliemica**, inversione del riassorbimento di calcio e magnesio, con conseguente **ipomagnesemia ed ipocalciuria**.
Di solito la GS esordisce nell'adolescenza e nell'età adulta, ma può esordire anche nell'infanzia e perfino nel periodo neonatale.
La GS è una malattia autosomica recessiva monogenica, causata da mutazioni bialleliche inattivanti del gene SLC12A3. Questo gene codifica il co-trasportatore del sodio-cloruro sensibile ai diuretici tiazidici (NCC) ed espresso sulla versante apicale delle cellule del tubulo contorto distale. Sono state individuate oltre 350 mutazioni di NCC lungo tutta la proteina.
I segni e i sintomi di malattia sono: astenia, formicolii e parestesie delle estremità, debolezza muscolare, crisi tetaniche e spasmi delle estremità e del volto, dolori addominali, condrocalcinosi (principalmente nell'adulto). Alcuni pazienti sono asintomatici e la diagnosi segue il riscontro occasionale di ipopotassiemia, talvolta in età adulta. I valori di pressione arteriosa nei pazienti con GS sono tipicamente normali o bassi.
L'analisi genetica è importante, soprattutto nei pazienti con quadri clinici poco chiari o sfumati. Sebbene sia tecnicamente possibile, la diagnosi prenatale per la GS è sconsigliata e finora non è mai stata richiesta, data la buona prognosi della maggior parte dei pazienti.

La diagnosi della sindrome di Gitelman si basa sui sintomi clinici e sulle anomalie biochimiche (figure 1 e 2). Le anomalie biochimiche tipiche della GS sono l'ipokaliemia, l'alcalosi metabolica, l'ipomagnesemia e l'ipocalciuria.

FLOW CHART


Alcalosi metabolica ipopotassiemica
Misurare PA
Normale/bassa
Aumentata
Misura Cortisolo urinario
Cl⁻ urinario
Dosaggi renina e aldosterone
Basso < 10 mEq/L
Normale o elevato > 20 mEq/L
< Renina e > aldosterone: Tumori o iperplasia surrenalica
< Renina e < aldosterone: Sindrome di Liddle, abuso di liquirizia
Alcalosi metabolica da perdita extrarenale di Cl⁻
Perdite ereditarie: Gitelman o Bartter
Perdite renali: Es. diuretici cloruretici
> Renina e > aldosterone: stenosi a. renale, ipertensione maligna ec


Potassiemia < 3,5 mEq/L
Potassiuria
< 20 mEq/L
> 20 mEq/L
Perdite extrarenali
Perdite renali
Valutare aldosterone e renina
SI
Ipertensione?
NO
< Renina e > aldosterone
> Renina e > aldosterone
Cl⁻ urinario
Alcalosi metabolica
< 10 mEq/L
> 20 mEq/L
Iperaldosteronismo primario
Stenosi arteria renale Ipertensione maligna
Perdite di Cl extrarenali
Abuso di diuretici Giteman o Bartter

La **terapia** comprende:

- Supplementi orali di Potassio (mantenere la potassiemia intorno a 3 mEq/L);
- Supplementi orali di Magnesio;
- Diuretici risparmiatori di potassio, quali spironolattone (25-300 mg/die) e amiloride (5-30 mg/die).

In casi di gravi ipopotassiemia e ipomagnesemia è indicata la somministrazione endovenosa di potassio e magnesio.

Il **follow-up** dei pazienti affetti da sindrome di Gitelman richiede, oltre alle visite specialistiche c/o i centri di riferimento per la patologia, la cui periodicità dipende dalla gravità e complessità del quadro clinico (da visite mensili a visite annuali), monitoraggio bioumorale e strumentale (tab 1).
Trattandosi di una malattia rara, tali indicazioni sono solo orientative, data la necessità di una personalizzazione del piano diagnostico, alla luce del quadro clinico del singolo paziente.
Gli esami ematochimici con valutazione degli elettroliti sierici ed urinari vengono effettuati almeno una volta ogni 3 mesi/6 mesi, salvo diverse indicazioni (stato di gravidanza, disidratazione etc).

Esami bioumorali	Esami di funzionalità renale (creatinina, urea)	Ogni 3/6 mesi
	Elettroliti sierici (sodio, potassio, calcio, cloro, fosforo)	
	Bicarbonati venosi	
	Emogasanalisi arteriosa	
	Elettroliti urinari (sodio, potassio, calcio, cloro)	
	Aldosterone, renina	
	Emocromo	
Esami strumentali	Ecografia addome	Annuali
	RX torace	

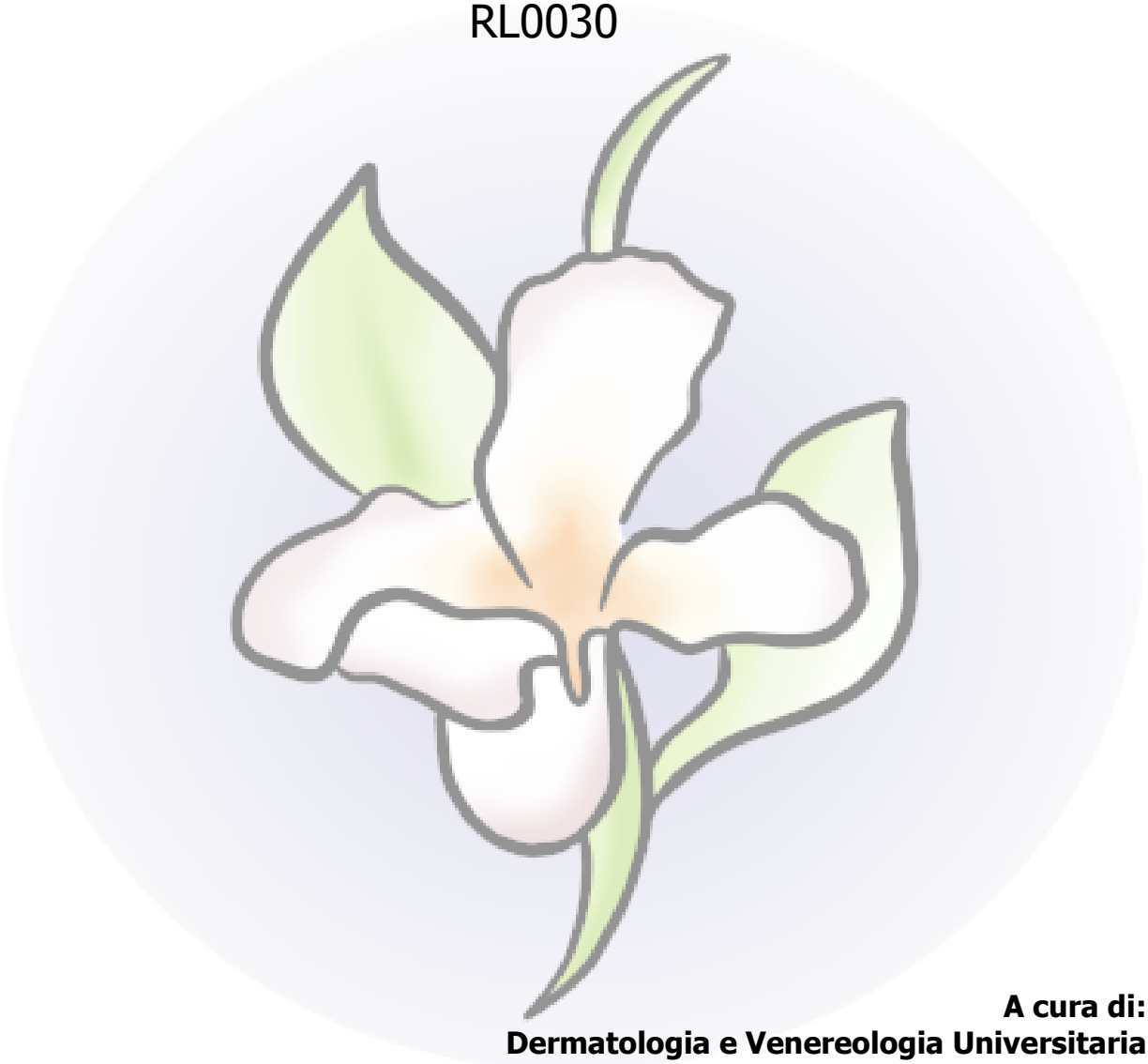
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

MALATTIA DI HAILEY HAILEY

RL0030



A cura di:
Dermatologia e Venereologia Universitaria
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

REGIONE PUGLIA

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La Malattia di Hailey-Hailey (o Pemfigo familiare benigno) è una rara genodermatosi a trasmissione autosomica dominante con penetranza completa ed espressione variabile dovuta a mutazioni del gene ATP2C1 che codifica per una pompa cationica SPCA1. Tale alterazione genera una perdita di funzione dell'adesione intercellulare portando ad acantolisi e discheratosi. Tale patologia presenta un'incidenza di circa 1/50,000 e insorge tra la terza e la quarta decade di vita. Le manifestazioni cliniche sono correlate ad alcuni fattori scatenanti quali traumi meccanici, sudorazione, fotoesposizione e infezioni.

Segni clinici e classificazione

La malattia di Hailey-Hailey si caratterizza per la presenza di vescico-bolle che possono insorgere su cute sana o eritematosa; la rottura di tali bolle esita in aree erosive, eritematose ed essudanti, associate talvolta a fissurazioni, che corrispondono alle lesioni maggiormente rappresentate. Tali manifestazioni insorgono a livello del collo, dell'area inguino-genitale, ascellare e sottomammaria.
A differenza della Malattia di Darier, le unghie e le mucose vengono risparmiate.
La Malattia di Hailey-Hailey presenta un decorso cronico-recidivante e le complicanze più frequenti sono le sovrainfezioni virali (HSV1 e 2).

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

U. O. Capofila
Dermatologia

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Dermatologia e Venereologia Universitaria

UU.OO. afferenti
Odontoiatria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli
- Acquaviva delle fonti - Bari
Dermatologia
Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
Medicina
Presidio Ospedaliero Centrale –
"SS. Annunziata - S.G. Moscati" – Taranto
Dermatologia

DIAGNOSI

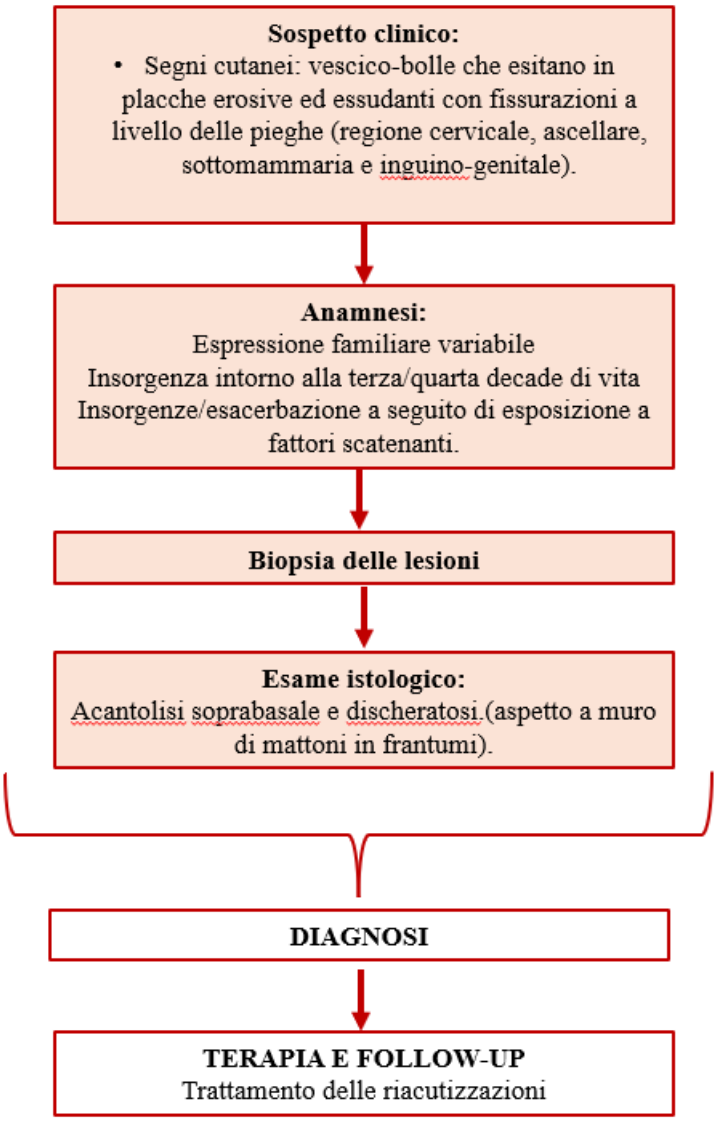
Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging):
Esame istopatologico: discheratosi acantolitica con clivaggio soprabasale con aspetto dell'epidermide a "muro di mattoni in frantumi". Immunofluorescenza diretta negativa.

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging):
Nessuno.

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari:
L'analisi genetica non è indicata poiché le manifestazioni cliniche e l'esame istopatologico sono sufficienti ai fini della diagnosi.

Consulenza specialistiche:
Consulenza dermatologica.

FLOW-CHART RIASSUNTIVA



TERAPIA

Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento, somministrazione, timing

- **Medicamenti topici:** farmaci antimicrobici topici (specialmente mupirocina) e raramente asportazione/ablazione delle aree affette, cortisonici.
- **Farmaci sistemici:**
- Doxiciclina 100 mg al giorno per 3 mesi, mantenimento a basso dosaggio se la risposta è incompleta
- Minociclina 100 mg due volte al giorno per 2 settimane, poi 100 mg una volta al giorno per 2 mesi. al giorno per 2 mesi
- Dapsone dose iniziale 100-200 mg al giorno, dose di mantenimento
- 50 mg al giorno
- Terbinafina 250 mg al giorno per 4 settimane
-

Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura)

Presidi necessari:
Nessuno.

FOLLOW-UP

Accertamenti (laboratorio e imaging): tipologia e cadenza
Nessuno.

Consulenze specialistiche: tipologia e scadenza
Nessuno.

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Nessuna

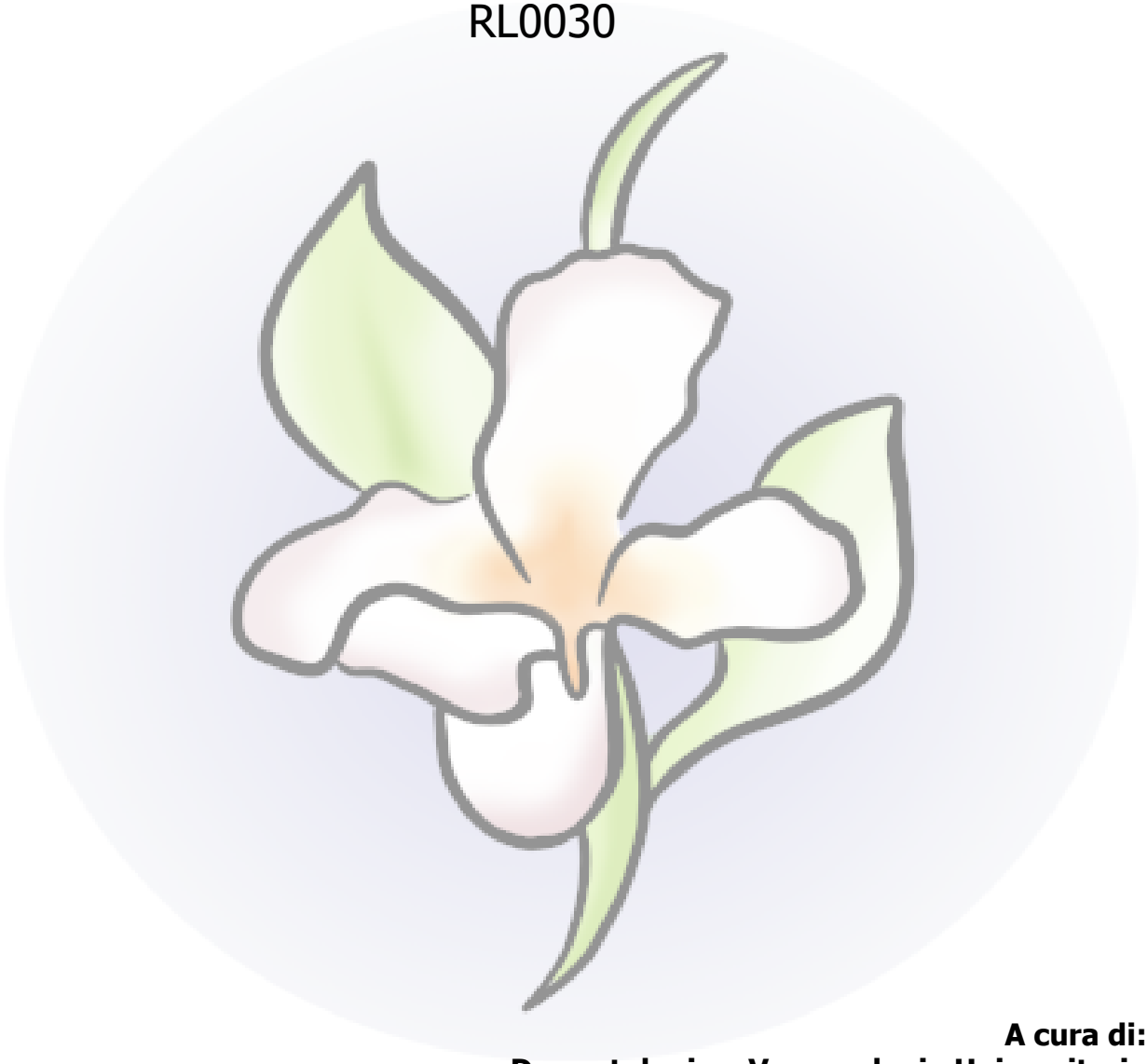
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale
Malattie Rare
Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

PEMFIGO (PEMFIGO VOLGARE)

RL0030



A cura di:
Dermatologia e Venereologia Universitaria
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Il pemfigo volgare è una malattia autoimmune rara caratterizzata dalla formazione di bolle e ulcerazioni dolorose sulla pelle e sulle mucose, come bocca, gola, naso, occhi e genitali. La patologia insorge solitamente in persone di mezza età e tende a essere cronica. La causa esatta è sconosciuta, ma si ritiene che fattori genetici ed ambientali contribuiscano al suo sviluppo.

I sintomi sono rappresentati da**:** bolle dolorose sulla pelle e ulcerazioni nelle mucose, spesso iniziano nella bocca. Le bolle si rompono facilmente, lasciando aree di pelle esposta e dolorosa che possono infettarsi.

Classificazione pemfigo:

- **Pemfigo volgare (PV):** Caratterizzato dalla presenza di anticorpi contro la desmogleina 3, che è predominante nelle mucose, e in alcuni casi contro la desmogleina 1 piu presente sulla cute. Questo sottotipo colpisce principalmente la mucosa orale e può estendersi alla pelle.
- **Pemfigo foliaceo (PF):** Coinvolge principalmente la pelle con anticorpi contro la desmogleina 1, causando lesioni cutanee senza coinvolgimento mucoso.
- **Pemfigo paraneoplastico (PNP):** Associato a neoplasie ematologiche, presenta anticorpi contro molteplici antigeni epidermici.
- **Pemfigo erpetiforme:** Clinicamente simile alla dermatite erpetiforme, ma con caratteristiche immunopatologiche del pemfigo.
- **Pemfigo IgA:** Due tipi istologici descritti: tipo neutrofilico intraepidermico e tipo di dermatosi pustolosa subcorneale, entrambi caratterizzati dalla deposizione di IgA nell'epidermide. Le lesioni, pruriginose, si presentano con vescicole o pustole su pelle rossa o normale, colpendo principalmente ascelle, inguine, tronco, viso, cuoio capelluto e arti prossimali

Team età pediatrica / team età adulta:

Il trattamento del pemfigo volgare richiede un approccio multidisciplinare:

- **Adulti:** dermatologi, otorinolaringoiatri e odontostomatologi.
- **Pediatrico:** raramente colpisce i bambini, ma in tali casi è necessaria la collaborazione di pediatr.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

U. O. Capofila
Dermatologia

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Dermatologia e Venereologia Universitaria

UU.OO. afferenti
Odontoiatria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli
- Acquaviva delle fonti - Bari
Dermatologia
Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
Medicina
Presidio Ospedaliero Centrale –
"SS. Annunziata - S.G. Moscati" – Taranto
Dermatologia

DIAGNOSI

- Esame clinico e anamnesi.
- Esami del sangue per la rilevazione di autoanticorpi anti-desmogleina 1 e 3.
- Biopsia cutanea per immunofluorescenza diretta e/o esame in formalina.
- **Indagini genetiche:** Potenzialmente utili per comprendere la predisposizione genetica, ma non comuni nella pratica clinica.
- **Consulenze specialistiche:** dermatologia, odontoiatria per la gestione delle ulcerazioni orali.
- **Altri test:** Possono essere richiesti anche autoanticorpi anti BP180 e BP230 per escludere altre malattie bollose autoimmuni come il pemfigoide bolloso.

TERAPIA

- **Terapia specifica:** corticosteroidi, immunosoppressori (come Azatioprina o Micofenolato mofetile), Rituximab, immunoglobuline per via endovenosa.
- **Altri farmaci:** antibiotici topici e sistemici nei casi di sovrainfezione.
- **Presidi necessari:** in fase acuta soprattutto a prima comparsa clinica, medicazioni protettive e cure di supporto simili a quelle per i pazienti con ustioni.

FOLLOW UP

- **Accertamenti:** Controlli regolari con esami del sangue e rivalutazione clinica per monitorare l'efficacia del trattamento e l'eventuale recidiva.
- **Consulenze specialistiche:** Visite dermatologiche periodiche. Controlli odontoiatrici per la gestione delle lesioni orali.

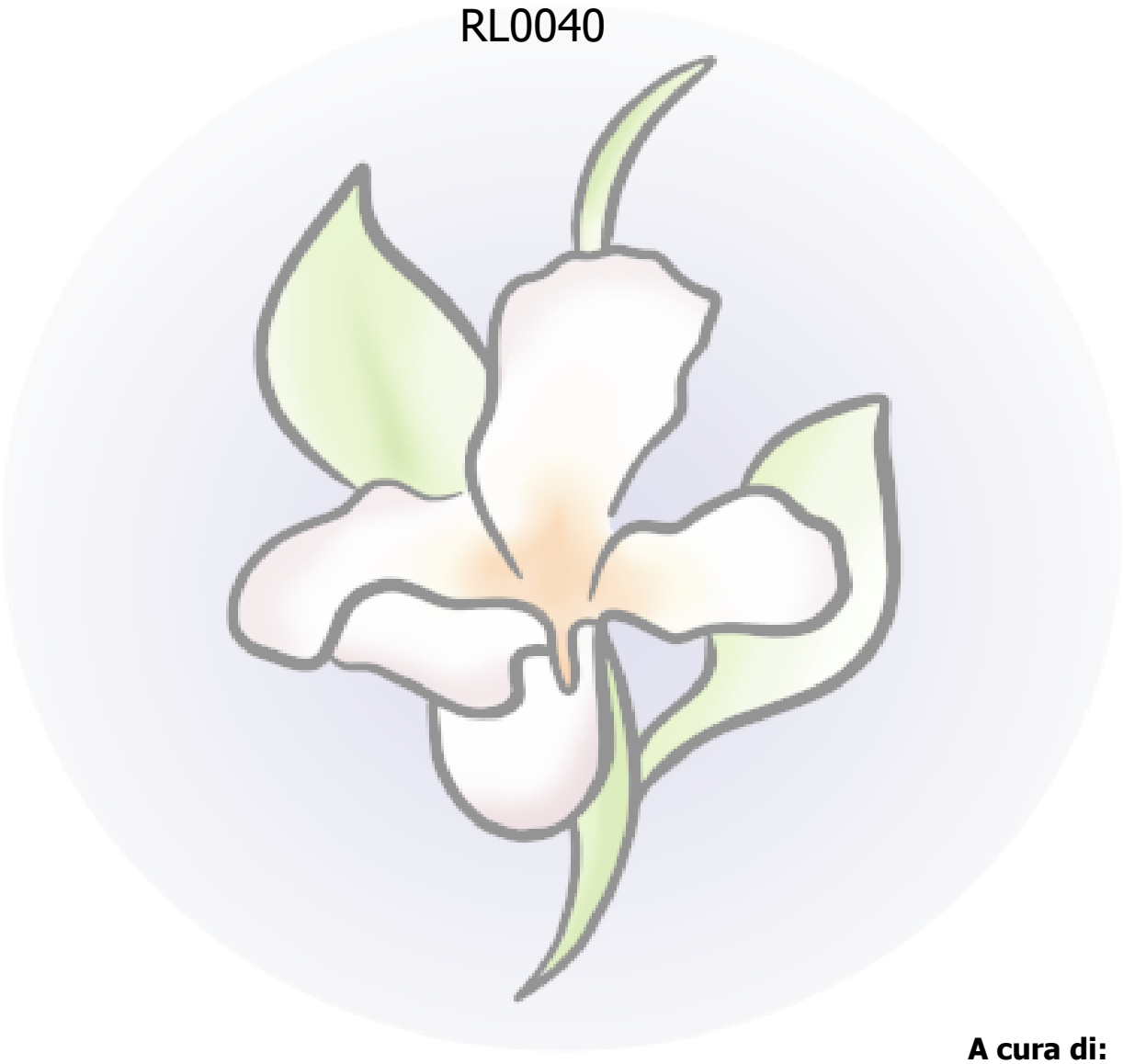
GESTIONE URGENZE EMERGENZE:

In caso di infezioni severe o complicanze gravi, è necessaria l'ospedalizzazione. La gestione delle emergenze può includere la somministrazione di antibiotici per via endovenosa, corticosteroidi ad alto dosaggio e, in casi estremi, plasmaferesi per rimuovere gli autoanticorpi dal sangue.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

PEMFIGOIDE BOLLOSO

RL0040



A cura di:
Dermatologia e Venereologia Universitaria
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Il pemfigoide bolloso è una malattia autoimmune subepidermica caratterizzata dalla presenza di bolle tese sulla pelle. È più comune negli anziani e può presentarsi con prurito intenso, lesioni eritematose e bolle, spesso in assenza di sintomi sistemici significativi.

Il pemfigoide bolloso si manifesta con prurito intenso, lesioni eritematose e bolle tese che possono persistere per diversi giorni. Le bolle sono generalmente simmetriche e si sviluppano su cute normale o eritematosa. Le lesioni possono essere pruriginose e le bolle contenere un essudato chiaro o emorragico.

Classificazione:

- **Pemfigoide bolloso:** forma classica caratterizzata da bolle tese e lesioni eritematose.
- **Pemfigoide delle mucose:** predominanza di lesioni sulle mucose come bocca, occhi, naso, e genitali.
- **Pemfigoide gestazionale:** forma rara che si manifesta durante la gravidanza con lesioni simili a quelle del pemfigoide bolloso.
- **Pemfigoide indotto da farmaci:** pemfigoide che si sviluppa come reazione avversa a determinati farmaci (frequente è l'associazione con le Gliptine).
- **Pemfigoide IgA lineare:** Malattia caratterizzata dalla deposizione lineare di IgA lungo la giunzione dermo-epidermica, con lesioni bollose e pruriginose.

Team età pediatrica / team età adulta:

- **Adulti:** dermatologi.
- **Pediatrico:** dermatologi, pediatri.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024
OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila
Dermatologia e Venereologia Universitaria

Presidio Ospedaliero Centrale –
"SS. Annunziata - S.G. Moscati" - Taranto
Dermatologia

DIAGNOSI

- Anamnesi e clinica.
- Ricerca di anticorpi anti-BP180 e anti-BP230 mediante ELISA
- Immunofluorescenza diretta su biopsia perilesionale: ricerca della deposizione lineare di IgG e/o C3 lungo la giunzione dermo-epidermica.
- Immunofluorescenza indiretta.

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari:

- Non di routine.

Consulenze specialistiche:

- Dermatologia, in casi pediatrici, pediatria. Importante valutare eventuali comorbidità come malattie neurologiche.

TERAPIA

- Corticosteroidi sistemici e topici.
- Immunosoppressori.
- Antibiotici sistemici in caso di sovrainfezione,
- Nei casi gravi immunoglobuline per via endovenosa.

FOLLOW UP

Accertamenti (laboratorio e imaging) tipologia e cadenza:

- Esami del sangue periodici per monitorare i livelli di anticorpi anti-BP180 e anti-BP230.
- Visite dermatologiche regolari.

Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza:

- Pianificate almeno ogni 3-6 mesi, o più frequentemente in caso di riacutizzazioni della malattia.

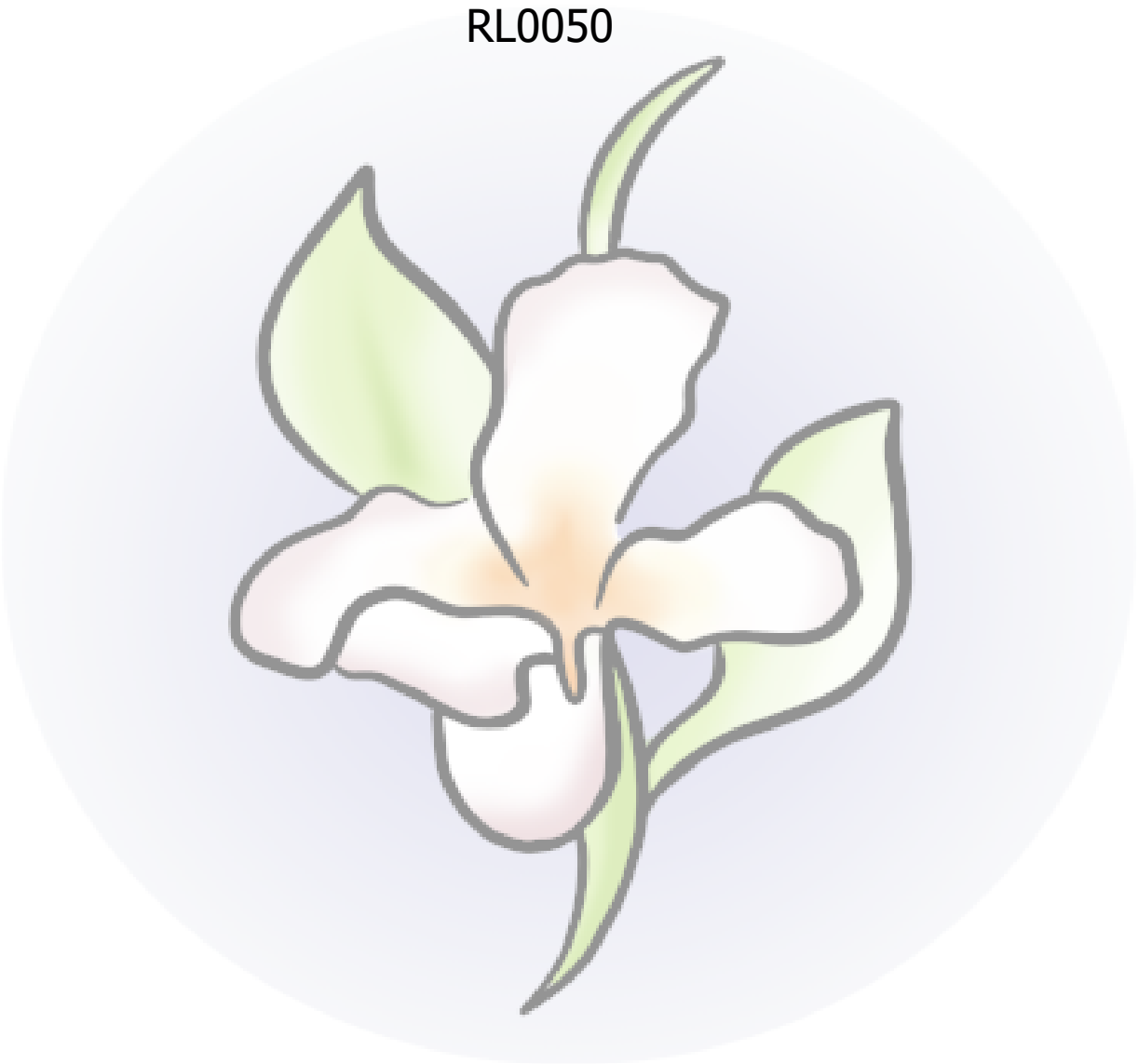
GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Le urgenze nel pemfigoide bolloso includono infezioni secondarie delle lesioni cutanee e reazioni avverse ai farmaci. È fondamentale un accesso rapido a consulenze dermatologiche e un piano di trattamento predefinito per le emergenze.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

PEMFIGOIDE DELLE MUCOSE

RL0050



A cura di:
Dermatologia e Venereologia Universitaria
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Il pemfigoide delle mucose è una malattia autoimmune cronica caratterizzata dalla formazione di bolle e lesioni cicatriziali sulle mucose del corpo. Colpisce principalmente gli adulti, in particolare quelli di età compresa tra i 60 e i 80 anni. Le aree comunemente coinvolte includono la mucosa orale, la congiuntiva, le narici, l'esofago, la laringe, i genitali e il retto.

Sintomi:
Lesioni bollose e cicatriziali che colpiscono principalmente le mucose. Le lesioni orali sono molto comuni e possono variare da erosioni lievi a ulcere estese e dolorose. Le lesioni oculari possono causare cicatrici e cecità. Altre lesioni possono includere epistassi, odinofagia, disfagia e lesioni genitali dolorose.

Classificazione:
- **Orale:** Coinvolgimento limitato alla mucosa orale.
- **Oculare:** Coinvolgimento limitato alla congiuntiva.
- **Ano-genitale:** Lesioni limitate alla vulva, tipicamente nelle giovani ragazze.
- **Generalizzato:** Coinvolgimento di più mucose e della pelle.

Team Adulti:
I pazienti adulti sono generalmente seguiti da un team multidisciplinare che include dermatologi, oftalmologi, otorinolaringoiatri e gastroenterologi.

Team Pediatrico:
I casi pediatrici richiedono un approccio multidisciplinare che coinvolga dermatologi pediatrici e specialisti in pediatria.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila
Odontoiatria

UU.OO. afferenti
Dermatologia e Venereologia Universitaria
Oftalmologia Universitaria

DIAGNOSI

- Anamnesi e clinica
- Ricerca di anticorpi anti-BP180 e anti-BP230 mediante ELISA.
- Immunofluorescenza diretta su biopsia perilesionale: ricerca della deposizione lineare di IgG e/o C3 lungo la giunzione dermo-epidermica.
- Biopsia per esame istologico in formalina
- Immunofluorescenza indiretta.

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari:

- Non di routine.

Consulenze specialistiche:

- Dermatologia
- Immunologia
- Oftalmologia
- Otorinolaringoiatria
- Gastroenterologia
- Pediatria (per i casi pediatrici)
- Altre specialità in base alle comorbidità presenti

TERAPIA

- Corticosteroidi sistemici e topici
- Immunosoppressori
- Antibiotici sistemici in caso di sovrainfezione

FOLLOW UP

Accertamenti (laboratorio e imaging) tipologia e cadenza:

- Esami del sangue periodici per monitorare i livelli di anticorpi e la risposta al trattamento.
- Visite dermatologiche e oftalmologiche regolari.

Consulenze specialistiche: tipologia e cadenza:

- Pianificate almeno ogni 3-6 mesi, o più frequentemente in caso di riacutizzazioni della malattia.
- Monitoraggio oculare regolare per valutare e gestire eventuali complicanze.

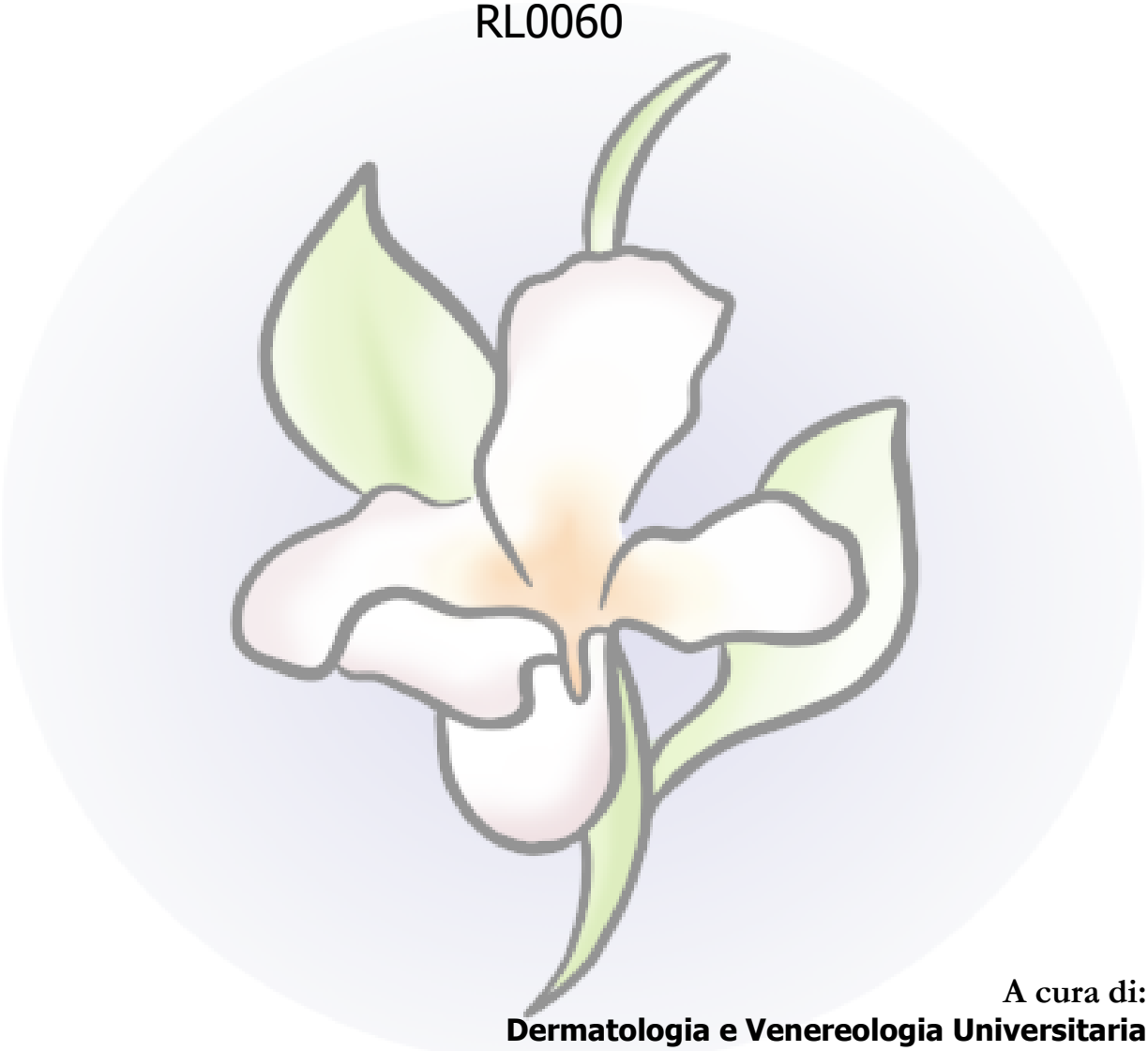
GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Le urgenze nel pemfigoide delle mucose includono infezioni secondarie delle lesioni cutanee e mucose, stenosi laringea o esofagea potenzialmente letali e progressione delle lesioni oculari che possono portare alla cecità. È fondamentale un accesso rapido a consulenze specialistiche e un piano di trattamento predefinito per le emergenze.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS

RL0060



A cura di:
Dermatologia e Venereologia Universitaria
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione: Il lichen sclero-atrofico (LSA) è una dermatite infiammatoria cronica ad andamento cronico-recidivante, eziologia sconosciuta e patogenesi immunomediata, spesso associata ad altre malattie autoimmuni; è caratterizzata da papule biancastre confluenti in placche ad evoluzione sclero-atrofica, con localizzazione a livello delle mucose anogenitali e meno frequentemente in corrispondenza della cute. Si associa sensazione di prurito e bruciore, disfunzione sessuale e urinaria, inoltre è possibile degenerazione maligna in carcinoma squamocellulare (CSC) in età adulta in sede genitale. Colpisce soprattutto il sesso femminile con una prevalenza di 0,1-0,7% nella femmina e 0,0014-0,07% nel maschio. Presenta due picchi di incidenza, prepuberale e perimenopausale nella donna, mentre nell'uomo la IV decade di vita risulta la più colpita.

LICHEN SCLERO-ATROFICO GENITALE

Sesso femminile in età adulta: clinicamente si apprezzano papule biancastre in regione ano-genitale con risparmio vaginale, confluenti in placche ad evoluzione atrofica e successiva obliterazione delle piccole labbra, formazione di un rivestimento fibrotico sul clitoride e di sinechie, fino alla scomparsa delle strutture vulvari esterne e all'obliterazione dell'orifizio vaginale.
Il sintomo principale è il prurito, ma sono possibili anche bruciore, dolore, disuria ed incontinenza, dispareunia, sanguinamento anale o vaginale.
Sesso femminile in età pediatrica: Le manifestazioni cliniche sono simili a quelle osservate nella donna adulta, con una localizzazione più frequentemente perianale.
I sintomi sono: leucorrea, disuria, sanguinamento locale, dolore alla defecazione, stipsi, sintomi intestinali, soffusioni emorragiche. Sebbene il LS possa migliorare alla pubertà, in alcuni casi può persistere fino all'età adulta.
Sesso maschile in età adulta: Clinicamente si apprezzano chiazze bianco porcellanacee al glande, in sede perimeatale più frequentemente, o a livello dell'anello prepuziale, con possibile evoluzione in stenosi del meato uretrale o fimosi serrata che impone la circoncisione. Il sintomo più frequente è la dispareunia. Il prurito non è sempre riferito, contrariamente al sesso femminile.
Sesso maschile in età pediatrica: La manifestazione più frequente è la fimosi; altre manifestazioni possono essere a carico del glande e del meato uretrale; il coinvolgimento perianale è estremamente raro.

LICHEN SCLERO-ATROFICO EXTRAGENITALE:

Può interessare l'età pediatrica e l'età adulta. Le regioni maggiormente colpite sono collo, dorso e radice degli arti, e in minor misura ascelle, scroto, dita, cicatrici o le sedi di colostomia. Si manifesta con papule bianco madreperlacee confluenti in placche. Tali lesioni entrano in diagnosi differenziale con la morfea.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila
Dermatologia e Venereologia Universitaria

UU.OO. afferenti
Odontoiatria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" - Taranto
Dermatologia

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello:

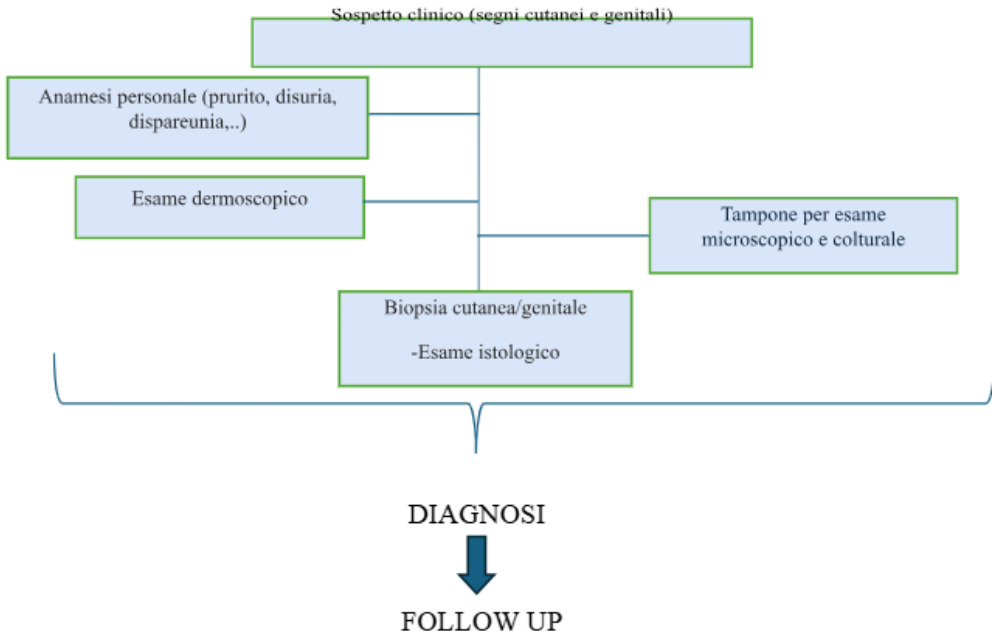
- Raccolta dati anamnestici, esame clinico e dermoscopico che permettono di individuare segni e sintomi specifici.

Test di screening di secondo livello:

- Prelievo di campione bioptico per esame istologico per conferma diagnostica e nel sospetto di evoluzione neoplastica. Nel sospetto di CSC, è fondamentale la correlazione clinico-istologica, con biopsie multiple in caso di estese aree atipiche.
- Talvolta è opportuna l'esecuzione di un tampone per esame microscopico e colturale per escludere sovrainfezioni batteriche e/o micotiche.

Consulenze specialistiche:
-chirurgia plastica
-oncologia dermatologica
-ginecologia
-urologia- andrologia
-oncologica- radioterapia
-psicologia

FLOW-CHART RIASSUNTIVA



TERAPIA

MEDICA- TOPICA I LINEA:

- Corticosteroidi topici potenti (clobetasolo proprionato allo 0,05%, betametasone dipropionato allo 0,05%, preferibilmente sotto forma di unguento) per 3 mesi ed a seguire terapia di mantenimento, che può essere prolungata e deve essere mantenuta fino a quando il LSA sembra attivo – Prima linea nell'adulto
- Inibitori topici della calcineurina – Pazienti pediatrici

MEDICA- SISTEMICA II LINEA:

- Ciclosporina
- Metotrexate
- Retinoidi sistemici
- UVA-1 per forme extragenitali

CHIRUGICA I LIVELLO

- Circoncisione (I linea paziente pediatrico/maschio)
- Chirurgia plastica
- Chirurgia urologica

CHIRURGICA II LIVELLO

- Urologia (meatotomia, meatoplastica, uretroplastica)

<u>Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali:</u>

- Emollienti
- Infiltrazioni genitali di plasma ricco di piastrine (PRP) autologo
- Antibiotici/antimicotici se sovrainfezioni
- Antistaminici per os

FOLLOW UP

- Visita dermatologica di controllo dopo 1-3 mesi dall'inizio della terapia, poi dopo 6 mesi, poi a cadenza annuale se remissione clinica
- Chirurgia plastica: Valutazione clinica, ricostruzione dopo procedure chirurgiche demolitive terapia rigenerativa
- Oncologia dermatologica: nel caso di degenerazione neoplastica
- Ginecologia: Valutazione clinica, severe alterazioni anatomiche e funzionali, trasformazione neoplastica
- Urologia- andrologia: Valutazione clinica, fimosi serrata, stenosi meatale, sintomatologia da ostruzione del flusso urinario, contrazione del frenulo, erezione dolorosa
- Oncologica- radioterapia: Valutazione e trattamento delle neoplasie localmente avanzate o metastatiche
- Psicologia: Difficoltà sessuali e distress psicologico

Gestione Urgenze Emergenze

- Chirurgia urologica in caso di stenosi serrate

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

PIODERMA GANGRENOSO

RL0090



A cura di:
Dermatologia e Venereologia Universitaria
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione:
Il pioderma gangrenoso è una dermatosi infiammatoria sterile, caratterizzata da ulcere cutanee ricorrenti, associate ad un essudato emorragico o muco-purulento. L'esatta prevalenza del PG non è nota. L'incidenza stimata varia tra 1 e 3,3 ogni 330.000 soggetti. L'incidenza maggiore si verifica tra i 20 e i 50 anni e le femmine sono colpite maggiormente rispetto ai maschi. Raro in età pediatrica.
Clinicamente si caratterizza dalla comparsa di pustole sterili che evolvono in ulcere molto dolorose, di profondità e grandezza variabili, dai bordi violacei (liliac ring) o bluastri, non definiti, ipertrofici e sottominati, circondate da eritema. È presente un essudato purulento. Sono maggiormente colpiti gli arti inferiori, in particolare la regione pretibiale, ma possono essere interessate anche altre parti del corpo e le mucose. Possono essere colpite le sedi di traumatismo (fenomeno della patergia). Il decorso clinico può essere benigno o maligno, cronico o ricorrente, con una significativa morbidità. In molti casi, il PG si associa a una malattia di base, molto spesso una malattia infiammatoria viscerale, una malattia ematologica o reumatica o un tumore maligno. L'eziologia non è stata ancora determinata con esattezza.

CLASSIFICAZIONE

- Forme idiopatiche
- Forme associate a malattie interne

-gastrointestinali/epatiche: RCU, malattia di crohn, epatite cronica, epatite C, poliposi intestinali, tumore carcinoide
-reumatiche: spondiloartrite sieronegativa e artrite reumatoide
-ematologiche: leucemie soprattutto mieloidi acute e croniche, sindromi mielodisplastiche e mieloproliferative, gammopatie monoclonali soprattutto IgA con o senza mieloma, linfomi
-endocrine: diabete di tipo 2, sindrome metabolica, distiroidismo
-varie: deficit immunitari, AIDS, tumori soliti, lupus eritematoso, malattia di Bechet, malattia di Takayasu

FORME CLINICHE

- Ulceroso
- Pustoloso
- Bolloso
- Vegetante

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila
Dermatologia e Venereologia Universitaria

DIAGNOSI

- Raccolta anamnestica (segni e sintomi della patologia e ricerca di eventuali altre patologie associate)
- Esame clinico
- Biopsia cutanea con esame istologico (non fondamentale)
- Altri esami:

-Esami ematochimici di routine, elettroforesi e immunoelettroforesi proteine sieriche, markers epatite, ANA, ANCA, FR, anticorpi-antifosfolipidi, screening LUE
-Esame colturale dell'ulcera (batterico, micotico, virale)
-Radiografia del torace o di altre sedi
-Endoscopia
-Aspirato osteomidollare
-Calprotectina fecale

I criteri diagnostici proposti attualmente non sono stati convalidati, ma permettono di escludere le numerose diagnosi differenziali:
Criteri maggiori

- Ulcerazione primitiva sterile con bordi sottominati tipici
- Esclusione di diagnosi differenziali (ulcerazioni vasculotrofiche, infettive, vasculitiche)

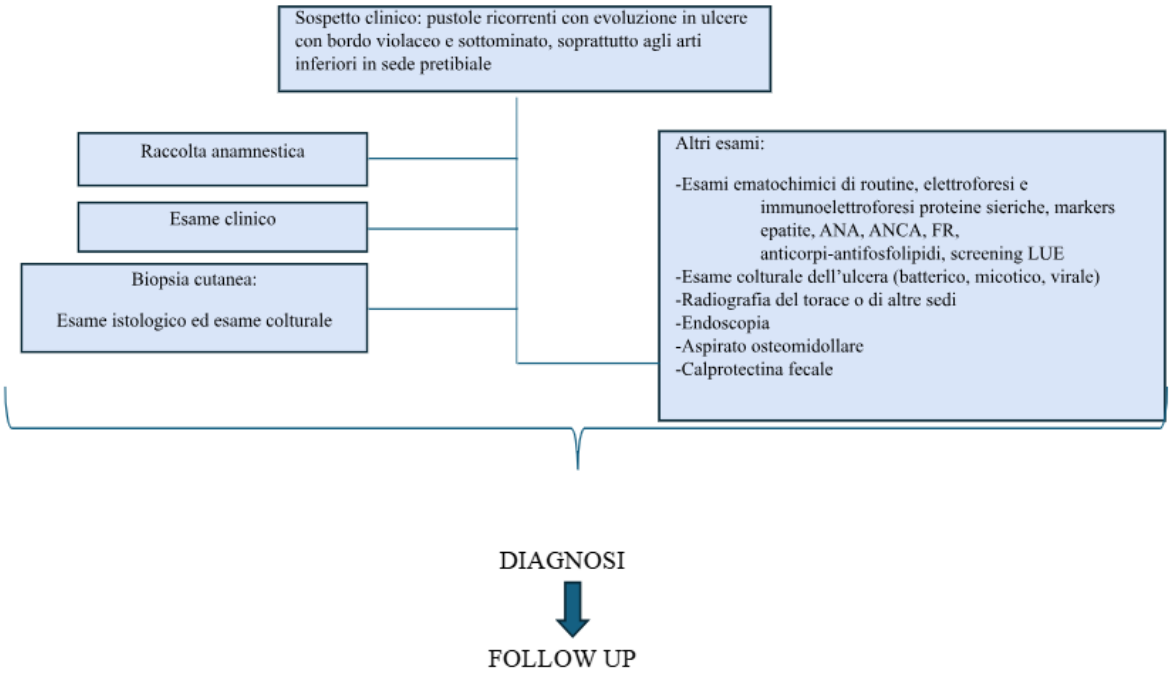
Criteri minori:

- Istologia del bordo che mostra un'infiltrazione dermica ricca di neutrofili, con segni di vasculite
- Malattia associata
- Risposta al trattamento sistemico immunosoppressore e assenza di risposta a un trattamento locale convenzionale dell'ulcera
- Fenomeno della patergia
- Dolore VAS superiore a 4

Tra le diagnosi differenziali vanno considerate:

infezioni, ulcerazioni atrofiche, ulcerazioni fittizie, bromodermi e gli iododermi bollosi, vasculiti necrotizzanti e granulomatose, necrosi cutanee della sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, punture e morsi velonosi, altre dermatosi neutrofili, casi di pioderma gangrenoso medicamentoso (da G-CSF, retinoidi, metotrexato, azatioprina)

FLOW-CHART RIASSUNTIVA



TERAPIA

Terapia topica: nelle fasi iniziali: impacchi di soluzione fisiologica e successivamente medicazioni avanzate non aderenti.
Debridment autolitico o enzimatico del letto della ferita e successivamente applicazione di medicazioni avanzate non aderenti.
Inibitori della calcineurina topici
Iniezione intralesionale di glucocorticoidi.
Terapia sistemica:

- Ciclosporina
- Corticosteroidi sistemici
- Altri immunosoppressori: Dapsone, Ciclofosfamide, Micofenolato
- Farmaci biologici: Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Ustekinumab

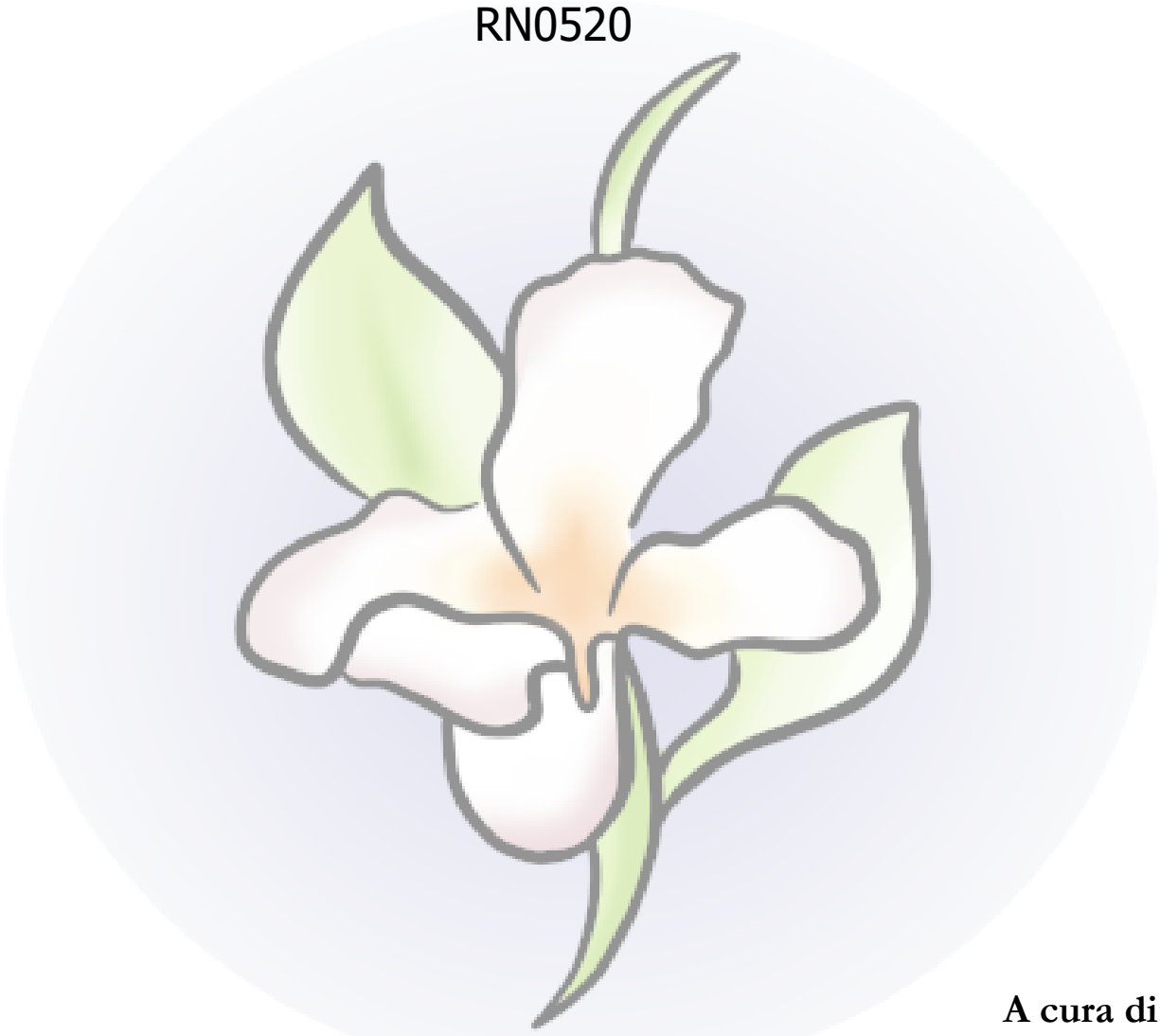
FOLLOW UP

- Visita dermatologica
- Altre consulenze specialistiche in base alla patologia associata

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

XERODERMA PIGMENTOSO

RN0520



A cura di:
Dermatologia e Venereologia Universitaria
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione: con il termine xeroderma pigmentoso (XP) si identifica un raro gruppo di genodermatosi a carattere autosomico recessivo caratterizzate da estrema sensibilità alle radiazioni ultraviolette (UV). La prevalenza si attesta intorno a 1/1.000.000 in Europa, con maggiore diffusione nelle comunità ad alto grado di consanguineità.
Sono conosciuti 8 gruppi di complementazione a seconda della mutazione genetica implicata nella comparsa della patologia (XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, XPV). Il gruppo di complementazione ed il grado di esposizione solare determinano la severità del quadro clinico. Sette dei geni potenzialmente coinvolti (da XPA a XPG) sono coinvolti nella riparazione per escissione dei nucleotidi (NER). Il gene XPV codifica invece per la DNA polimerasi eta, necessaria per replicare il DNA danneggiato dalle radiazioni ultraviolette.

Clinicamente si apprezzano:

- **Alterazioni cutanee**
  La metà dei pazienti presenta pazienti presenta una sensibilità acuta alla luce solare a partire dai primi mesi di vita, che si manifesta con gravi ustioni solari e/o eritemi persistenti, la cui remissione avviene dopo alcune settimane. La restante metà dei pazienti sviluppa gradualmente efelidi accentuate nei siti esposti alla luce solare in associazione a cute secca ed esiti post-infiammatori iperpigmentati oppure ipopigmentati.

  Alterazioni oculari
  Le anomalie oculari comprendono la cheratite cronica con conseguente vascolarizzazione ed opacizzazione corneale. È comune la fotofobia, il carcinoma oculare a cellule scquamose e il melanoma oculare.

  Predisposizione per melanoma e *non-melanoma skin cancers* (NMSC)
  Il rischio di sviluppare NMSC è 10.000 volte superiore a quello osservato nella popolazione generale e il rischio di melanoma, prima dei 20 anni, è 2.000 volte superiore. I pazienti con gruppo di complementazione da XPA a XPG sviluppano un carcinoma cutaneo in genere prima dei 20 anni, mentre i pazienti con XPV iniziano a sviluppare un carcinoma cutaneo dopo i 20-30 anni.

  Disturbi neurologici
  Nel 30% dei casi sono stati descritti disturbi neurologici di gravità variabile

(microcefalia acquisita, diminuzione o assenza dei riflessi tendinei profondi, sordità neurosensoriale progressiva, spasticità, atassia, epilessia e deficit cognitivo progressivo), in passato noti come sindrome di De Sanctis-Cacchione.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila
Dermatologia e Venereologia Universitaria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" -
San Giovanni Rotondo

Genetica Medica Pediatria

DIAGNOSI

- **Test di screening di primo livello**
  - Accurata anamnesi (*familiarità*).
  - Esame obiettivo (segni clinici di malattia)
  - Ipersensibilità nei confronti di radiazioni UV

- **Test di screening di secondo livello**
  - Analisi della mutazione *XPA e XPC*.
  - Biopsia cutanea e biologia molecolare

La tecnica di biologia molecolare maggiormente impiegata è rappresentata dal test di sintesi non programmata del DNA (coltura fibroblasti cutanei, UDS, OECD 482).

- **Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari**

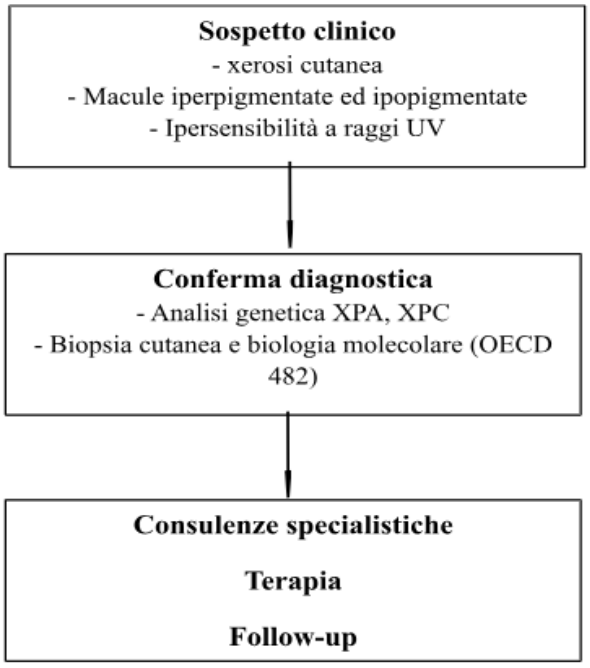
Nessuna. È stata effettuata la diagnosi prenatale mediante il dosaggio della UDS nei villi coriali o negli amniociti in coltura, tuttavia, considerata la rarità di questa patologia, tale indagine può essere razionalmente impiegata esclusivamente in caso di concepimento a partire da un soggetto affetto ed un partner potenzialmente eterozigote (familiarità positiva).

La diagnosi differenziale si pone con la tricotiodistrofia, la sindrome di Cockayne, cerebro-oculo-facio-scheletrica (COFS), da sensibilità agli UV e di Rothmund-Thomson, e la protoporfiria eritropoietica.

Consulenze specialistiche

- Oculistica
- Neurologia
- Genetica medica
- Oncologia dermatologica
- Chirurgia plastica
- Radiologia (*metastasi tumorali*)
- Oncologia
- Radioterapia
- Psicologia

FLOW-CHART RIASSUNTIVA



TERAPIA

Terapia Medica
Studi **Terapia**
Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento e somministrazione, timing: Non è disponibile una cura risolutiva per lo XP.
Non esiste una terapia delle manifestazioni neurologiche.

Terapia preventiva (**educazione del paziente**)
I pazienti devono evitare l'esposizione al sole; nei casi in cui questa non possa essere evitata è necessario l'impiego di filtri solari quali creme con SPF, indumenti con UPF, cappelli con UPF, occhiali da sole ampi, protezione degli ambienti interni con pellicole anti-UV.
In questi pazienti è fondamentale evitare sostanze chimiche mutagene come farmaci in genere facilmente sostituibili (nitrofurantoina, clorpromazina) e benzopirene derivato dalla combustione del tabacco.

- **Terapia delle lesioni cancerose cutanee/oculari**
  - Oncologia dermatologica (*tumori cutanei*)
  - Oculistica (*tumori oculari*)
  - Chirurgia plastica (*tumori, innesti, lembi*)
  - Oncologia e radioterapia (*terapia neoadiuvante, adiuvante*)
  - Psicologia

- **Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura):**
  - Integratori vitamina D (ipovitaminosi D)
  - Integratori di sostanze antiossidanti
  - Creme emollienti (xerodermia)
  - Colliri idranti e lacrime artificiali (xeroftalmia, cheratite cronica)
  - Isotretinoina e acitretina orale (prevenzione tumori cutanei) L'impiego di questa terapia viene limitato nel tempo a causa degli effetti collaterali connessi all'impiego di un retinoiode sistemico. In alcuni casi alla sospensione della terapia si è osservata una ripresa della carcinogenesi anche maggiore a quella antecedente all'inizio del trattamento.

L'aspettativa di vita aumenta nei pazienti che evitano scrupolosamente la luce solare e che si sottopongono a regolare follow-up per valutare e trattare i carcinomi cutanei, specie in assenza di disturbi neurologici, i quali hanno spesso carattere progressivo.

Follow-up

Consulenze specialistiche e cadenza:

- Dermatologia: ogni 6-12 mesi
- Oculistica: ogni 6-12 mesi (*variabile in presenza di cheratite cronica*)
- Neurologia: ogni 12 mesi
- Chirurgia plastica: secondo indicazione clinica
- Oncologia e radioterapia: secondo indicazione clinica
- Psicologia: secondo indicazione clinica

Urgenze-emergenza

Chirurgia per emergenze oncologiche (*compressione midollare, compressione strutture nobili*)

AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

CHERATOSI FOLLICOLARE ACCUMINATA

RN0530



A cura di:
Dermatologia e Venereologia Universitaria
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La cheratosi pilare atrofizzante è un gruppo di disturbi correlati caratterizzati da papule cheratosiche infiammatorie che possono provocare alopecia e cicatrici. Includono la cheratosi pilare atroficans faciei (chiamata anche ulerythema ophryogenes), l'atrophoderma vermiculatum e la cheratosi follicolare spinulosa decalvans.
La cheratosi pilare atrofizzante è causata da una cheratinizzazione anomala dell'infundibolo follicolare, con conseguente ostruzione del fusto del capello in crescita e infiammazione. L'infiammazione cronica porta a fibrosi, atrofia, restringimento del bulbo pilifero e alopecia. L'associazione con diverse sindromi congenite dovute a monosomia parziale o delezione nel braccio cromosomico 18p suggerisce che i geni che regolano la cheratinizzazione follicolare possano essere localizzati sul cromosoma 18p.
Le caratteristiche istopatologiche della cheratosi pilare atrofizzante sono aspecifiche. Nelle fasi iniziali, c'è un tappo di cheratina ortocheratosica che blocca e dilata l'orifizio e la porzione superiore dell'infundibolo follicolare. Un fusto del capello contorto può essere intrappolato all'interno di questo materiale cheratosico; nel derma adiacente è solitamente presente un lieve infiltrato perivascolare di cellule mononucleate. Nelle fasi successive, si possono osservare fibrosi cutanea e perdita dei follicoli piliferi.

VARIANTI CLINICHE

Esistono tre varianti cliniche della cheratosi pilare atrofizzante: uleritema ofriogene (chiamato anche cheratosi pilare atrofica faciei), atrofoderma vermiculatum e cheratosi follicolare spinulosa decalvans (KFSD). Le caratteristiche cliniche comuni a tutte le forme comprendono il coinvolgimento del volto, in particolare delle sopracciglia laterali e delle guance; eritema prominente; e progressione verso uno stadio atrofico con perdita di capelli nelle aree coinvolte
Uleritema ofriogene - Ulerythema ophryogenes (il prefisso "ophryo-" si riferisce al sopracciglio), chiamato anche "cheratosi pilare atroficans faciei", coinvolge principalmente le aree del sopracciglio, con conseguente atrofia e perdita permanente dei peli coinvolti. Di solito si presenta come una malattia sporadica, ma è stato riportato anche un modello di trasmissione autosomica dominante.
L'uleritema ofriotogeno esordisce tipicamente nei primi mesi di vita, con eritema e minuscole papule follicolari cheratosiche che coinvolgono il terzo laterale delle sopracciglia. Nel tempo, si verificano atrofia e perdita delle sopracciglia. Il disturbo può estendersi alle tempie, alle guance e alla fronte, provocando un eritema facciale persistente. Le aree interessate possono risultare ruvide alla palpazione superficiale.
La condizione in genere migliora dopo la pubertà, ma la perdita delle sopracciglia laterali e le cicatrici risultanti sono spesso permanenti. La cheratosi pilare semplice è spesso presente sugli aspetti estensori degli arti.
Sindromi associate - L'uleritema ofrioteo è considerato un marcatore di diverse sindromi congenite, come la sindrome di Noonan, la sindrome di Rubinstein-Taybi, la sindrome di

Cornelia de Lange, la sindrome cardiofaciocutanea e la delezione del cromosoma. È stata anche segnalata un'associazione con i capelli lanosi (MIM #194300), un gruppo di malattie autosomiche dominanti del fusto del capello caratterizzate da capelli fini e strettamente ricci.

Atrophoderma vermiculatum - L'Atrophoderma vermiculatum è una rara forma di cheratosi pilare atrofizzante, caratterizzata da papule follicolari ipercheratosiche con eritema circostante sulle guance, che si evolvono in depressioni follicolari coalescenti in un modello a nido d'ape o mangiato dai vermi. Di solito inizia durante l'infanzia e progredisce fino alla pubertà. Le guance e le regioni preauricolari sono prevalentemente coinvolte, con risparmio delle sopracciglia, delle ciglia e del cuoio capelluto.

L'Atrophoderma vermiculatum è una caratteristica della sindrome di Rombo, una sindrome genetica caratterizzata da atrofia follicolare facciale, milia multipla, ipotricosi, vasodilatazione periferica con cianosi, tricoepiteliomi e predisposizione a sviluppare carcinomi basocellulari. L'Atrophoderma vermiculatum è stato anche associato alla sindrome di Loeys-Dietz, una rara sindrome da aneurisma aortico autosomico con anomalie scheletriche multiple e dismorfismi facciali, causata da mutazioni nel gene del recettore beta del fattore di crescita trasformante (*TGFBR)*.

Cheratosi follicolare spinulosa decalvans di Siemens — Cheratosi follicolare spinulosica decalvante di Siemens (KFSD; MIM #308800) è una variante estremamente rara della cheratosi pilare atrofizzante caratterizzata da cheratosi follicolare e alopecia cicatriziale progressiva che coinvolge il cuoio capelluto, le sopracciglia e le ciglia. La KFSD colpisce prevalentemente i maschi, suggerendo una modalità di ereditarietà X-linked. Mutazioni nel gene del fattore di trascrizione legato alla membrana proteasi sito 2 (*MBTPS2*) su Xp22.12-p22.11 sono state trovate in pazienti di diverse famiglie con KFSD. Tuttavia, sono state segnalate anche forme in soggetti di sesso femminile che possono essere legate a una trasmissione autosomica dominante o a un fenomeno di lyonizzazione. La KFSD si presenta con eritema facciale e cheratosi pilare estesa del viso, del cuoio capelluto, delle estremità e del tronco durante la prima infanzia. L'alopecia cicatriziale del cuoio capelluto e delle sopracciglia inizia intorno alla pubertà e progredisce lentamente con infiammazione follicolare e fibrosi.

Le caratteristiche associate includono cheratoderma palmoplantare, fotofobia, blefarite e distrofia corneale. L'acne cheloidale nuchae e la follicolite pilifera a ciuffi sono state descritte in diversi pazienti con KFSD.

La KFSD condivide molte caratteristiche cliniche con l'ittiosi follicolare, l'atrichia congenita e la sindrome da fotofobia (IFAP) (MIM #308205), una condizione legata all'X causata da mutazioni nel gene *MBTPS2*, in cui i neonati affetti mostrano papule follicolari cheratosiche diffuse con una sensazione di carta vetrata sulla pelle, atrichia o ipotricosi grave e fotofobia.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Dermatologia e Venereologia Universitaria

DIAGNOSI

La diagnosi di cheratosi pilare atrofizzante è principalmente clinica:
Test di screening di primo livello**:**

- Raccolta dati anamnestici, esame clinico e dermoscopico che permettono di individuare segni e sintomi.
- esami di laboratorio per escludere patologie sistemiche

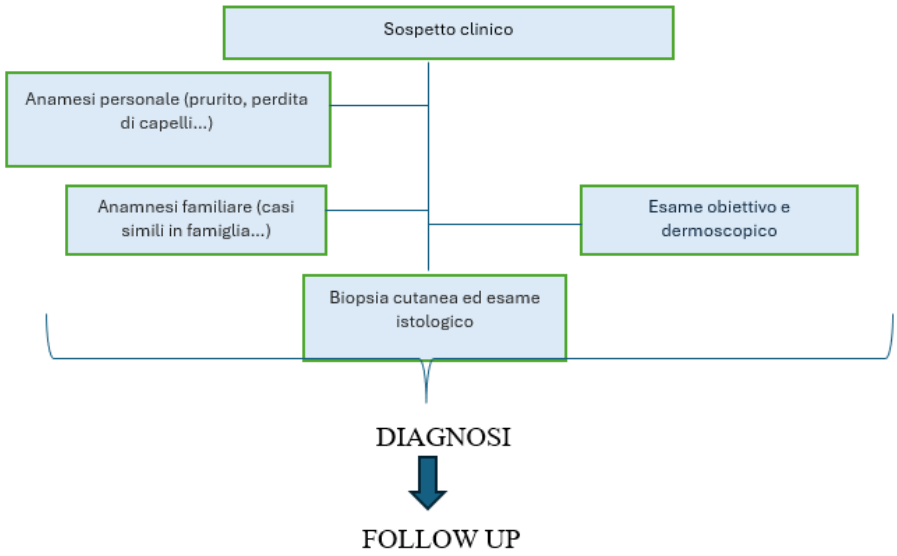
Test di screening di secondo livello**:**

- Prelievo di campione bioptico per esame istologico in caso di manifestazioni atipiche o di dubbio diagnostico

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale della cheratosi pilare atroficana si pone con i seguenti preposti:
- Cheratosi pilare rubra faciei, una variante clinica della comune cheratosi pilare caratterizzata da marcato eritema perifollicolare sulle guance, sulla fronte e sul collo.
- Eritromelanosi follicolare faciei et colli, un'altra variante della cheratosi pilare che si presenta con eritema, iperpigmentazione e papule follicolari che coinvolgono le guance, le aree preauricolari e i lati del collo
- Lupus Eritematoso Cutaneo: Presenza di altre caratteristiche cliniche e risultati positivi agli esami immunologici.
- Lichen Planopilaris: Infiammazione più prominente e perdita di capelli cicatriziale.

FLOW CHART RIASSUNTIVA



TERAPIA

Non esistono terapie efficaci per la cheratosi pilare atrofica. La condizione spesso migliora con l'età. La fotoprotezione è incoraggiata, poiché la condizione è spesso fotoesacerbata. I corticosteroidi topici, i cheratolitici e i retinoidi topici sono di beneficio limitato. Ci sono segnalazioni isolate di successo dell'uso di retinoidi sistemici per l'atrofoderma vermiculatum e la cheratosi follicolare spinulosa decalvans.
Il dye-laser e la luce pulsata ad alta intensità sono stati segnalati come efficaci nel ridurre l'eritema in piccole serie di pazienti.

FOLLOW-UP

Visite dermatologiche regolari per monitorare la progressione della malattia e la risposta ai trattamenti

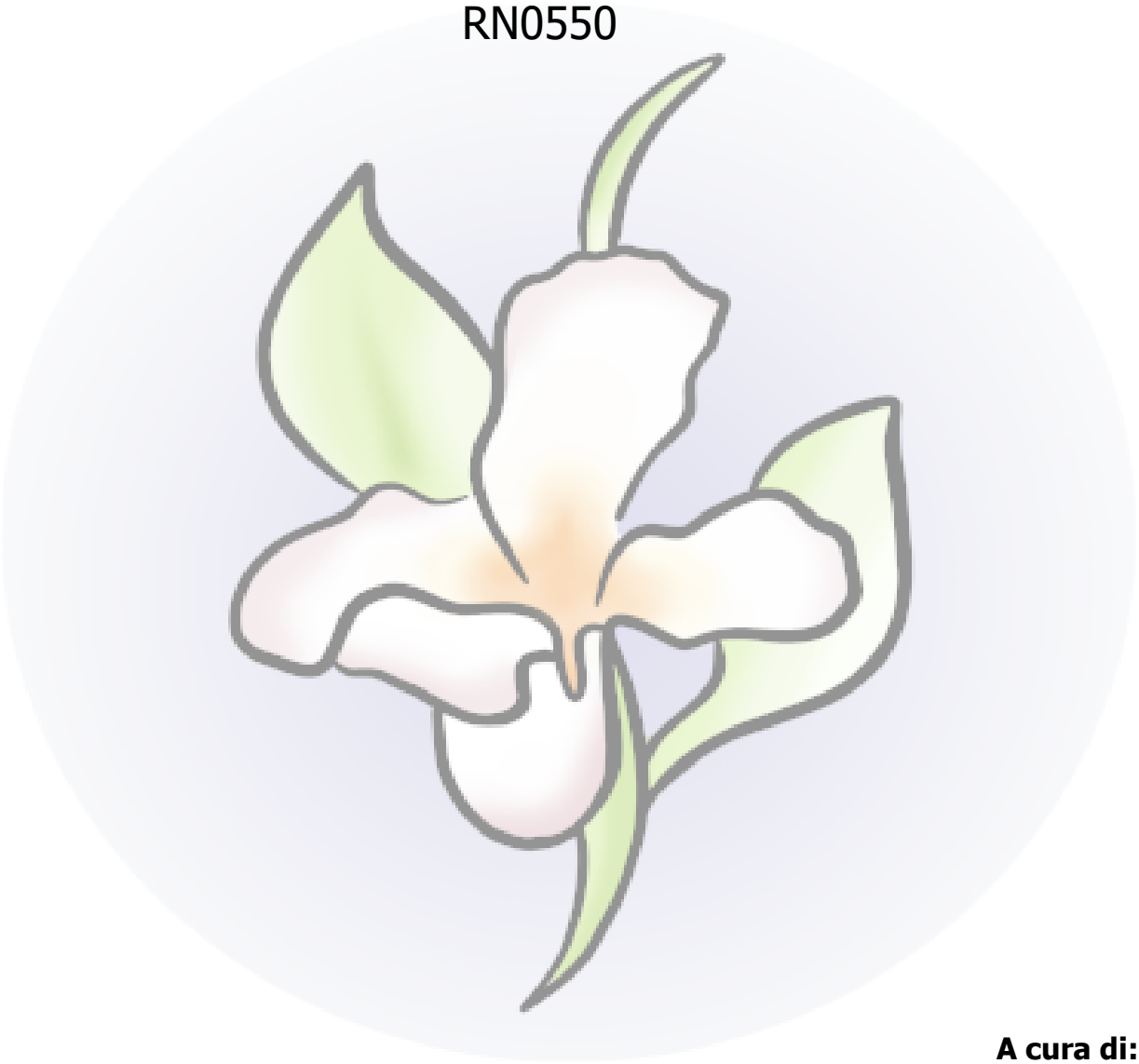
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

MALATTIA DI DARIER

RN0550



A cura di:
Dermatologia e Venereologia Universitaria
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

REGIONE PUGLIA

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La Malattia di Darier è una patologia rara a trasmissione autosomica dominante a espressività variabile dovuta alla mutazione del gene ATPA2 che codifica per la pompa SERCA2. Tale mutazione determina un'alterazione dei sistemi di adesione intercheratinocitaria, che causa un'acantolisi soprabasale con discheratosi.
La malattia di Darier presenta un esordio tardivo (tra la prima e la seconda decade di vita) e l'insorgenza non è correlata al sesso. L'espressione clinica può essere influenzata da fattori scatenanti quali la sudorazione, l'esposizione a raggi UVB, traumi meccanici e infezioni batteriche.

Segni clinici e classificazione

La malattia di Darier si caratterizza per la presenza di papule multiple desquamanti, crostose e pruriginose, localizzate prevalentemente a livello delle pieghe e delle aree seborroiche. Esse possono confluire in grandi placche verrucose ipertrofiche e maleodoranti. Oltre alle lesioni tipiche, è possibile riscontrare delle manifestazioni peculiari in determinate sedi:

- A livello palmo-plantare è possibile osservare delle aree ad aspetto acciottolato dovute alla presenza di minuscole depressioni (pits).
- Il coinvolgimento ungueale si caratterizza per unghie sottili che si spezzano distalmente mostrando un'incisione a "V".
- L'interessamento mucoso è presente nel 20% dei casi e si esprime con papule bianche ombelicate e confluenti tipicamente a livello del cavo orale.

Come detto in precedenza, la Malattia di Darier è caratterizzata da un'espressività variabile e, pertanto, può esprimersi con diverse forme cliniche:

- Il quadro clinico classico appena descritto consiste nella forma vegetante o bollosa, ed entra in diagnosi differenziale con la Malattia di Hailey Hailey e il pemfigo vegetante
- Forma larvale, simile a una cheratosi pilare.
- Forma esclusivamente acrale (molto rara). Essa può precedere l'insorgenza delle altre lesioni.
- Forma lineare o segmentale dovuta a mosaicismi.

La Malattia di Darier presenta un decorso cronico, può associarsi a disturbi della sfera affettiva e raramente a deficit intellettivo ma non si associa a neoplasie maligne.
Le complicanze più frequenti sono le sovrainfezioni virali (HSV1 e 2).

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

U. O. Capofila
Genetica Medica

U.O. afferente
Dermatologia

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Dermatologia e Venereologia Universitaria

UU.OO. afferenti
Odontoiatria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli
- Acquaviva delle fonti - Bari
Dermatologia

Presidio Ospedaliero Centrale –
"SS. Annunziata - S.G. Moscati" - Taranto
Dermatologia

DIAGNOSI

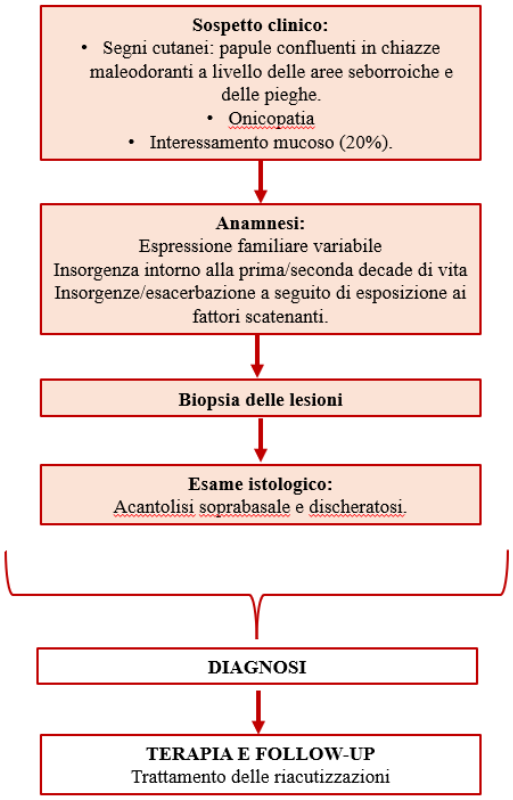
Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging):
Esame istopatologico: cellule discheratosiche dello strato spinoso (corpi rotondi) e nello strato corneo (grani), acantolisi e fessure soprabasali, papillomatosi e ipercheratosi.

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging):
Nessuno.

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari:
L'analisi genetica non è indicata poiché le manifestazioni cliniche e l'esame istopatologico sono sufficienti ai fini della diagnosi.

Consulenza specialistiche:
Consulenza dermatologica.

FLOW-CHART RIASSUNTIVA



TERAPIA

Medicamenti topici:
creme emollienti, antibiotiche e cortisoniche, fotoprotezione, cheratolicitici e retinoidi topici.

Farmaci sistemici:
Retinoidi (Acitretina 0,25 mg/kg/die), antibiotici sistemici per il cattivo odore ed eventuali sovrainfezioni.

FOLLOW-UP

Accertamenti (laboratorio e imaging): tipologia e cadenza
Nessuno.

Consulenze specialistiche: tipologia e scadenza
Nessuno.

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Nessuna.

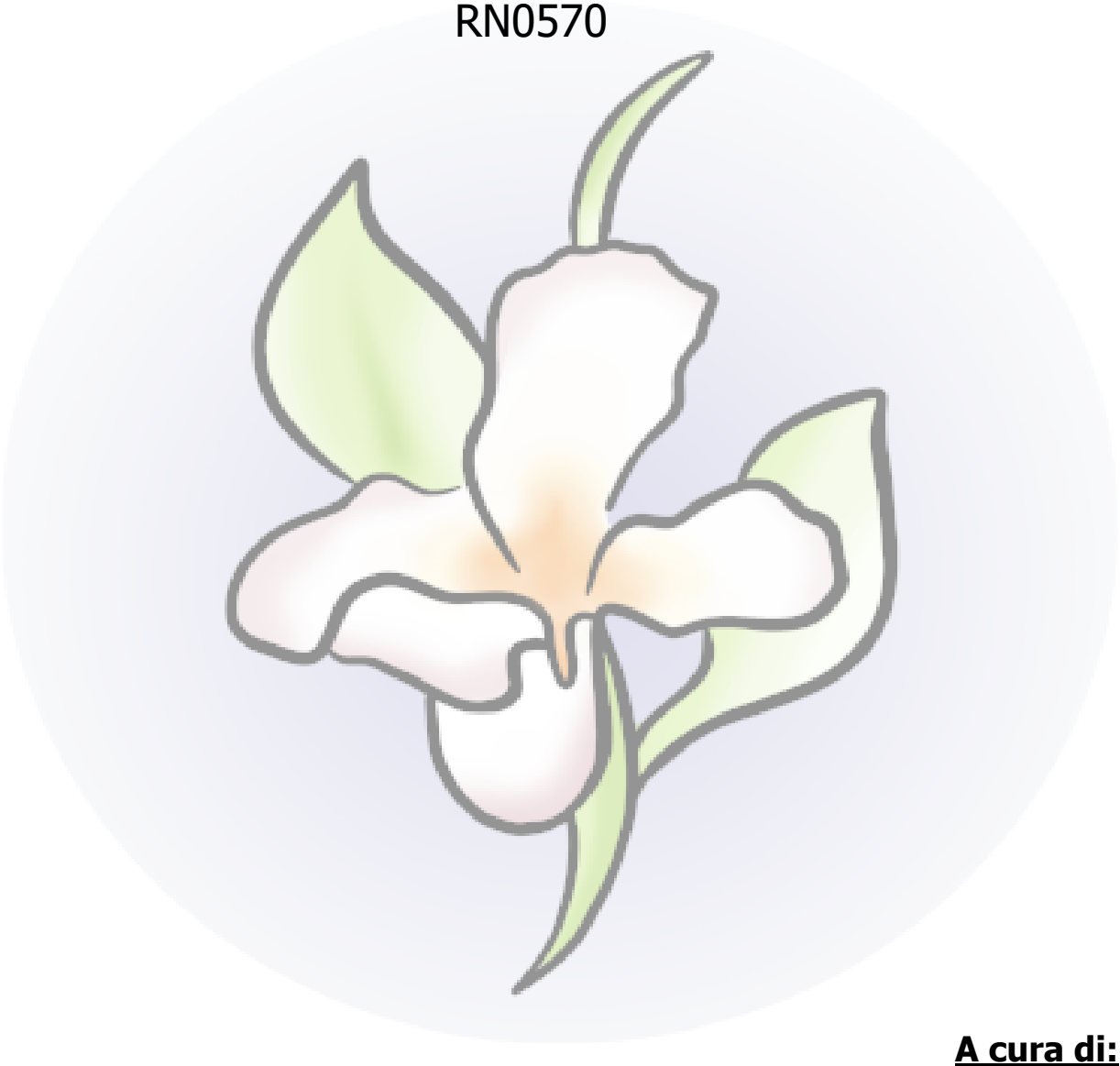
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Epidermolisi Bollose

RN0570



A cura di:
Dermatologia e Venereologia Universitaria
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

L'epidermolisi bollosa rappresenta un gruppo di malattie nella maggior parte dei casi determinate geneticamente e caratterizzate dalla formazione di bolle che possono variare sia nel quadro clinico che nella storia naturale spaziando da forme lievi localizzate a forme più gravi generalizzate.

Segni clinici e classificazione

A seconda delle forme, l'epidermolisi bollosa può trasmettersi con modalità autosomica dominante (un genitore malato ha il 50% di probabilità di trasmettere la patologia ai propri figli) o autosomica recessiva (in una coppia di genitori portatori sani di EB, un figlio ha una probabilità del 25% di nascere malato). A livello mondiale, l'epidermolisi bollosa colpisce 50 persone in un milione di nati. Attualmente in Italia colpisce un bambino su 82.000. L'attuale classificazione internazionale distingue le EB in 4 tipi maggiori, a seconda del livello del danno alla giunzione dermo-epidermica:

- EB semplice (EBS)
- EB giunzionale (EBJ)
- EB distrofica (EBD)
- EB di Kindler

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila
Dermatologia e Venereologia Universitaria

UU.OO. afferenti
Reumatologia Universitaria
Nefrologia Universitaria
Nefrologia pediatrica
Oftalmologia Universitaria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia
Chirurgia Plastica e Ricostruttiva
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Genetica Medica Pediatria

Team età pediatrica
Fondamentali sono i team multidisciplinari, con le diverse figure professionali che collaborano fra di loro:
Pediatra, Dermatologo, Genetista, Nefrologo, Ematologo, Oculista, Terapista del dolore, Chirurgo Plastico, Dentista, Gastroenterologo, Immunologo, Infettivologo

Team età adulta
Alle figure professionali già coinvolte per l'età pediatrica si aggiungono il reumatologo e l'ortopedico per la gestione dell'osteopenia, il ginecologo e l'urologo per i problemi dell'apparato genito urinario, e infine il chirurgo plastico e l'oncologo per la gestione dei tumori squamocellulari.

DIAGNOSI

- Esame clinico
- Consulenza genetica
- Biopsia cutanea con indagini istologiche ed immunoistochimiche
- Test genetico su sangue
-

Diagnosi differenziale con forme genetiche (eritroderma ittiosiforme bolloso congenito), infezioni (es. impetigine bollosa, infezioni erpetiche neonatali).
La diagnosi si basa sull'osservazione clinica cui segue l'analisi istologica, effettuata su biopsia cutanea, ed i test genetici di conferma. In coppie di genitori in cui sia stato identificato il difetto genetico alla base della malattia, è possibile la diagnosi prenatale in gravidanza.

Flow chart riassuntiva

1) Visita dermatologica con sospetto clinico do malattia
2) Biopsia per conferma diagnostica ed identificazione del sottotipo
3) Indagine genetica (del paziente e dei partenti di primo grado)
4) Trattamento e follow-up

TERAPIA

La prevenzione nonché la guarigione delle ferite rappresentano lo scopo principale del trattamento dell'epidermolisi bollosa ereditaria. Pertanto, risultano essenziali sia un'adeguata valutazione delle stesse (es. superficie corporea interessata, presenza/ assenza di erosioni, presenza/ assenza di essudato) sia la considerazione di altri fattori quali l'età del paziente e la forma di EB per poter permettere al clinico di scegliere il trattamento più adatto. E' indicato l'uso di disinfettanti cutanei per la pulizia delle ferite al fine di evitare lo sviluppo di sovrainfezioni, l'utilizzo di medicazioni avanzate siliconate con adesività compatibile con la fragilità cutanea della malattia, l'uso di emollienti. In caso di ferite con infiammazione persistente, aumento del prurito o evidenza di colonizzazione batterica può essere richiesto l'utilizzo di terapia antibiotica per via topica. Nel trattamento dell'EB è importante, inoltre, la valutazione e la gestione del dolore per cui vengono maggiormente raccomandati paracetamolo e tramadolo. Nel percorso del paziente verranno valutati periodicamente lo stato nutrizionale e altre possibili complicanze della patologia con gli specialisti dedicati (es. anemia, stipsi, stenosi esofagea, nefropatia da IgA, insufficienza venosa, tumori cutanei, cardiopatia etc) e le corrispettive terapie sintomatiche.
Attualmente è in commercio in Italia e nel resto dell'Europa il primo medicamento topico per i pazienti con epidermolisi bollosa distrofica recessiva a partire dai 6 mesi per accelerare la guarigione delle ferite.
In caso di lesioni che non guariscono entro 1 mese viene eseguita dermoscopia e biopsia incisionale della lesione sospetta. Se la biopsia è significativa per tumore cutaneo si procede con la rimozione cutanea in dermatologia o in chirurgia plastica.

FOLLOW UP

Il paziente pediatrico viene gestito in collaborazione con l'ambulatorio di Dermatologia Pediatrica e, a seconda dell'età, indirizzato in neonatologia o in pediatria. Sarà rivalutato in follow up dalla equipe multidisciplinare composta da Dermatologo e Pediatra e/o Neonatologo almeno una volta all'anno o in tempistiche più ravvicinate a seconda delle esigenze cliniche.
Il paziente adulto viene preso in carico nell'ambulatorio di Dermatologia dedicato all'EB in regime ambulatoriale o, se necessario, di day service. Verrà rivalutato in follow up dal Dermatologo almeno una volta all'anno, in media ogni 6 mesi o con tempistiche più ravvicinate a seconda delle esigenze cliniche.
Su specifica indicazione del medico del Centro di riferimento vengono eseguiti:

- Esami ematochimici di routine, Autoanticorpi anticute, Indici di flogosi, Routine nefrologica, Rourine ematologica, Metabolismo calcio-fosforo, Marcatori tumorali
- Densitometria ossea
- Ecografia addome (con particolare attenzione ai reni)

- Calprotectina fecale
- Dermoscopia ed eventuale biopsia cutanea per ricerca di tumori cutanei
- Consulenze specialistiche

Il dermatologo del Centro di Riferimento si avvale degli specialisti dello stesso Ospedale o di ospedali della Rete Malattie Rare (ReMaR) collegati funzionalmente per garantire cure interdisciplinari (chirurgia della mano etc) come da normativa regionale vigente e redigere almeno una volta l'anno il Piano Terapeutico Personalizzato (PTP). Il Centro di Riferimento può demandare alcune prestazioni a Ospedali/ servizi territoriali della ASL di residenza (infusione di ferro e di albumina, trasfusioni, riabilitazione etc…)

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

- Traumi con perdita di ampi lembi cutanei:
  può essere necessaria la medicazione in sedazione in sala operatoria;

- Infezioni cutanee estese fino a sepsi:
  Si eseguono tamponi cutanei multipli ed emocoltura con antibiogramma in caso di febbre superiore a 37,5. Ci si avvale di Consulenza infettivologica in genere in regime ambulatoriale o di Day Service in Malattie Infettive per effettuare terapia antibiotica combinata,.

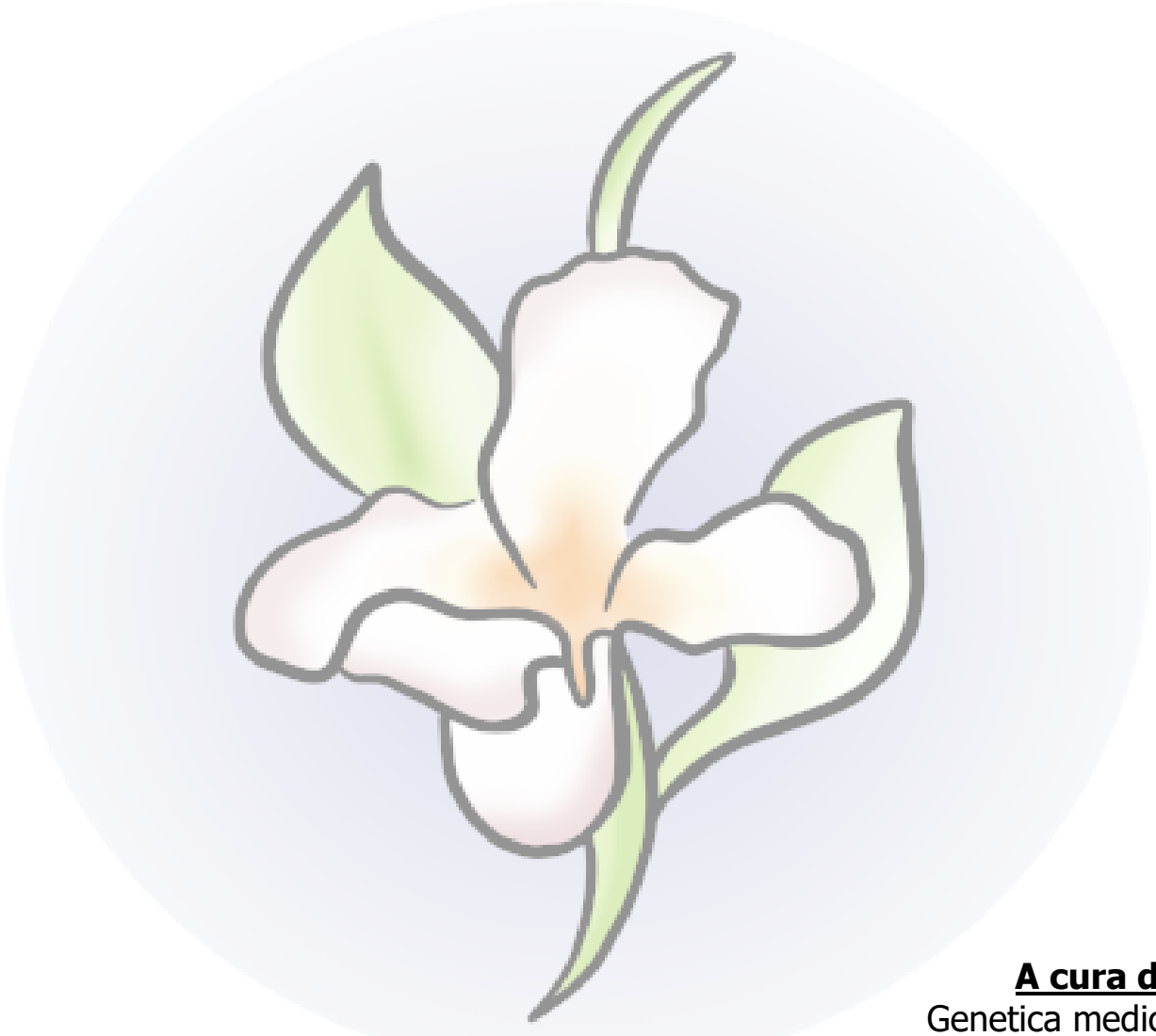
- Ingestione/inalazione di corpo estraneo con possibile polmonite ad ingestis:
  Può essere necessaria la disostruzione endoscopica in sala operatoria chirurgica

- Disturbi idroelettrolitici fino a shock ipovolemico:
  Infusione di liquidi con eventuale correzione elettrolitica

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

PSEUDOXANTOMA ELASTICO

RN0630



A cura di:
Genetica medica
"Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Lo pseudoxantoma elastico (PXE)è una patologia ereditaria del tessuto connettivo che provoca una progressiva calcificazione e degenerazione delle fibre elastiche nei tessuti ricchi di queste come cute, retina e vasi arteriosi, già dall'età giovane adulta. La diagnosi precoce con la successiva presa in carico clinica e gli interventi terapeutici tempestivi sono fondamentali per evitare le complicanze e la compromissione della qualità di vita degli affetti in particolare in rapporto alle lesioni retiniche e alla malattia cardiovascolare ischemica. I criteri diagnostici internazionali sono stati elaborati nel 2012 e aggiornati nel 2014. Nel 2015 sono stati stabiliti i criteri per la valutazione della gravità, classificando lo PXE come malattia intrattabile e definendone gli interventi clinico-strumentali standard.

- **Team età pediatrica:**
  pediatra, genetista, dermatologo, oculista, cardiologo.

- **Team età adulta:**
  genetista, dermatologo, oculista, cardiologo, neurologo, gastroenterologo.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

U. O. Capofila
Genetica Medica

UU.OO afferenti
Medicina Interna

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (pediatrica)
Malattie Metaboliche

DIAGNOSI

A. Elementi diagnostici

1. Presenza delle lesioni cutanee caratteristiche all'e.o. (papule e placche bianco-giallastre nel collo, nell'ascella, nella fossa cubitale, nella regione inguinale e attorno all'ombelico).
2. All'esame istologico su biopsia cutanea presenza di degenerazione accompagnata da calcificazione delle fibre elastiche.
3. Presenza di strie angioidi della retina.
4. Presenza di varianti bi-alleliche nel gene *ABCC6.*

B. Diagnosi (criteri 2017)

1. Definita: ([1] o [2]) e (3) +/- (4)
2. Possibile: ([1] o [2]) da solo o (3) da solo

In caso di possibile diagnosi è utile la conferma con il test genetico

- Test di primo livello (analisi NGS su pannello targhettato)
- Test di secondo livello (analisi array per ricerca di riarrangiamenti coinvolgenti *ABCC6*)
- Indagini genetiche di ricerca di variante nota eventualmente estese ai familiari
- Visite specialistiche di genetica medica, dermatologia, oftalmologia, cardiologia, neurologia, gastroenterologia, nefrologia, chirurgia plastica e vascolare.
- Test ergometrico, ecocardiogramma colorDoppler, TC coronarica, ecocolorDoppler dei tronchi sovraortici, angio-RM intracranico, esofagogastroduodenoscopia.

TERAPIA

Il trattamento è sintomatico e prevede:

- Per le lesioni cutanee che possono comportare problemi estetici o psicologici, trattamenti sintomatici dermatologici o di chirurgia plastica-ricostruttiva.
- Per le strie angioidi della retina devono essere considerate le opzioni terapeutiche in caso di emorragia sottoretinica e neovascolarizzazione coroideale, compresa l'iniezione intravitreale di farmaci antiangiogenici.
- In caso di arteriosclerosi multipla o diffusa, i trattamenti sintomatici, come la terapia farmacologica, l'impianto di stent e l'innesto vascolare, vengono eseguiti nelle stesse modalità dell'arteriosclerosi comune.
- Per il sanguinamento gastrointestinale il trattamento sintomatico con emostasi endoscopica.
- Trattamento in caso di ipertensione reno-vascolare.

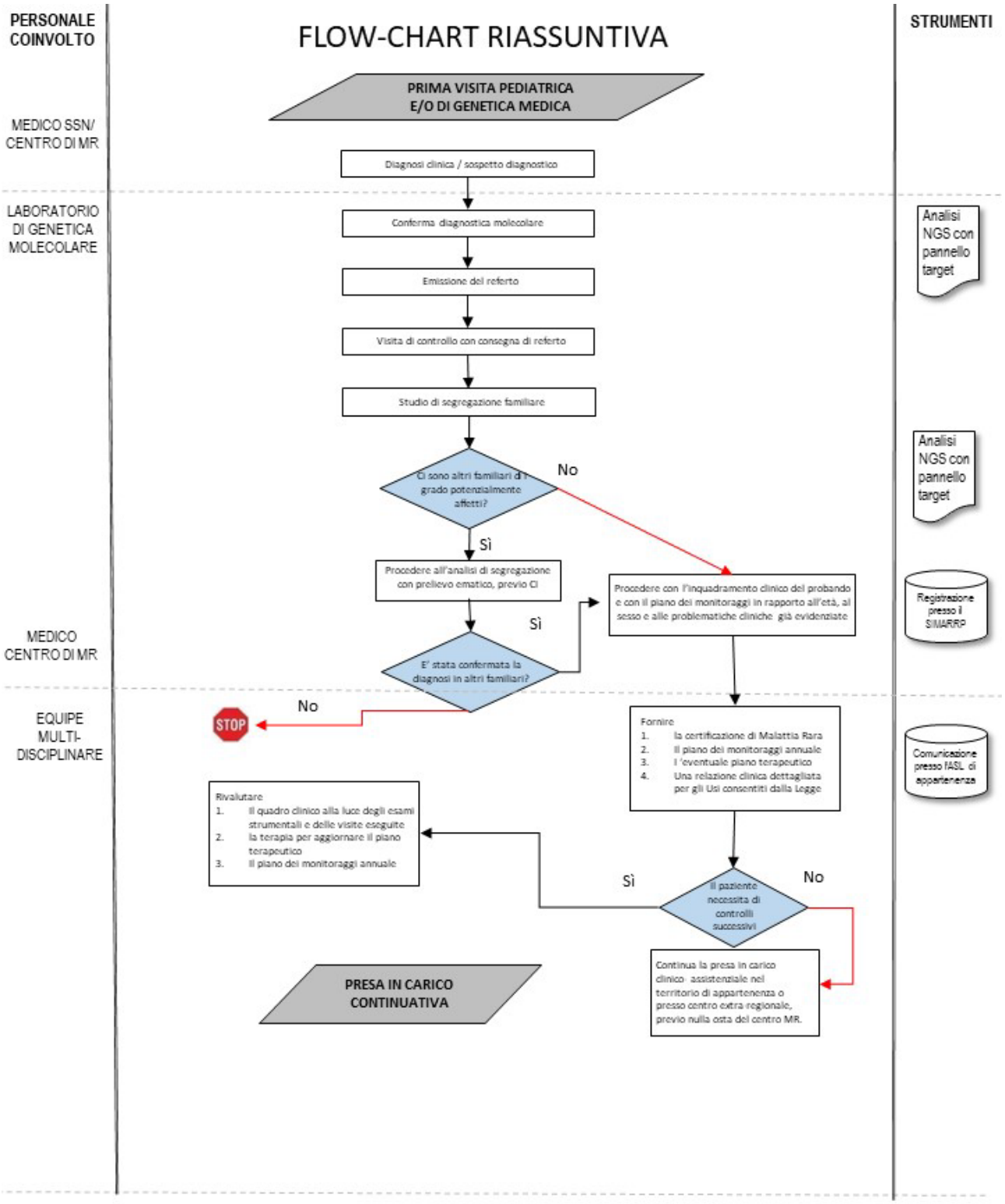
FOLLOW UP

Le visite specialistiche previste dopo l'inquadramento clinico successivo alla diagnosi sono:

- Visita Cardiologica + ECG → a cadenza di almeno 1/anno
- Visita Oculistica Completa → a cadenza di almeno 1/anno
- Visita Di Genetica Medica → a cadenza annuale
- Visita Dermatologica → al bisogno
- Visita Gastroenterologica → al bisogno

Gli esami strumentali previsti in follow-up sono:

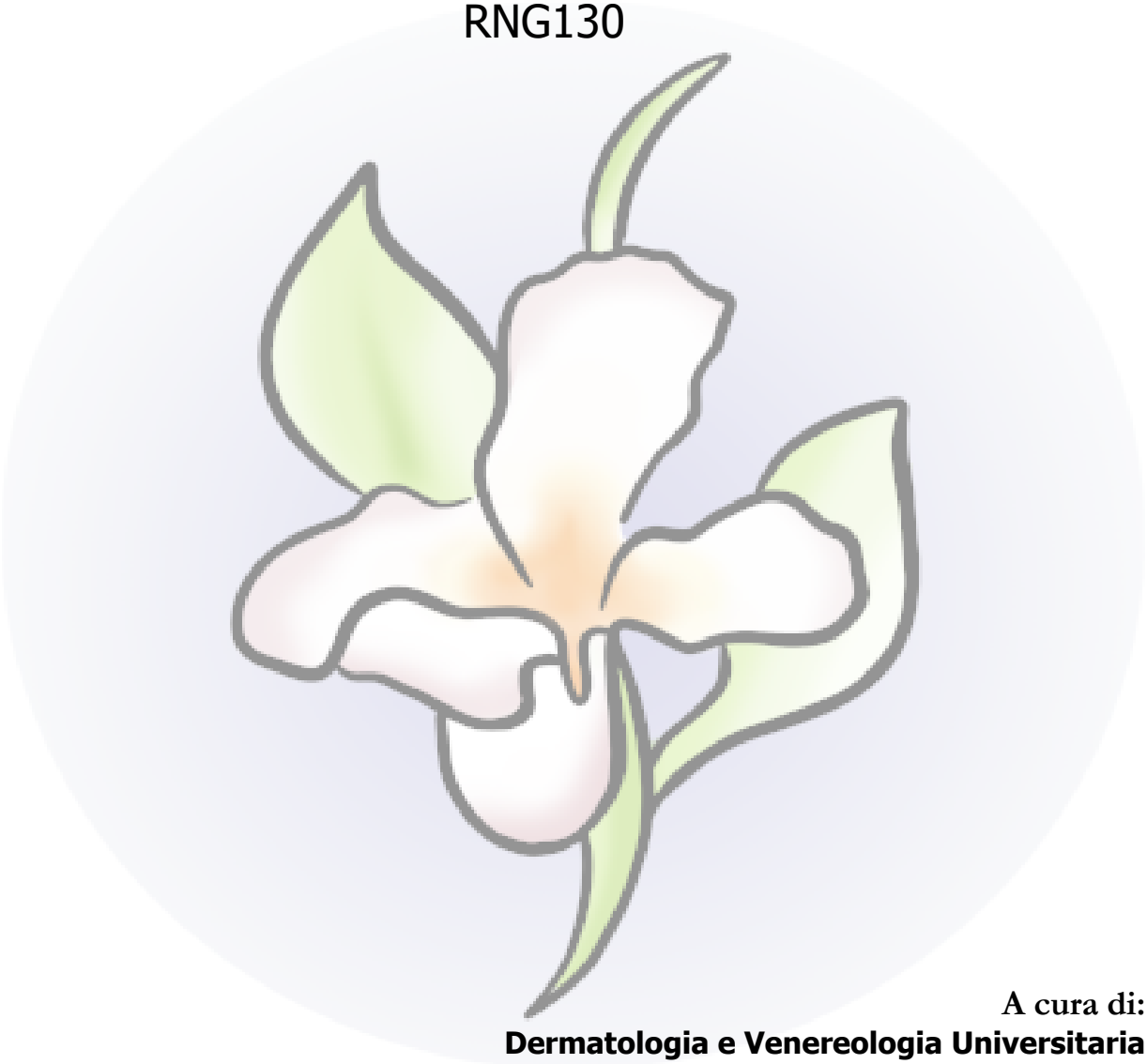
- EcocolorDoppler cardiaco a riposo → a cadenza di almeno 1/anno
- EcocolorDoppler dei vasi epiaortici → a cadenza di almeno 1/anno
- EcocolorDoppler delle arterie renali → a cadenza di almeno 1/anno
- EcocolorDoppler dell'aorta addominale → al bisogno
- RMN o Angio-TC torace-addome-pelvi → al bisogno
- Angio-RMN o Angio-TC dei vasi intracranici → al bisogno
- EcocolorDoppler arterioso dei quattro arti → al bisogno
- Angio-TC degli arti inferiori → al bisogno
- Fluorangiografia retinica → a cadenza di almeno 1/anno
- Esofagogastroduodenoscopia con eventuale biopsia → al bisogno
- Colonscopia con eventuale biopsia → al bisognosi


PERSONALE COINVOLTO
FLOW-CHART RIASSUNTIVA
STRUMENTI
PRIMA VISITA PEDIATRICA E/O DI GENETICA MEDICA
MEDICO SSN/ CENTRO DI MR
Diagnosi clinica / sospetto diagnostico
LABORATORIO DI GENETICA MOLECOLARE
Conferma diagnostica molecolare
Analisi NGS con pannello target
Emissione del referto
Visita di controllo con consegna di referto
Studio di segregazione familiare
Ci sono altri familiari di 1° grado potenzialmente affetti?
No
Sì
Analisi NGS con pannello target
Procedere all'analisi di segregazione con prelievo ematico, previo CI
Procedere con l'inquadramento clinico del probando e con il piano dei monitoraggi in rapporto all'età, al sesso e alle problematiche cliniche già evidenziate
Registrazione presso il SIMARP
MEDICO CENTRO DI MR
Sì
E' stata confermata la diagnosi in altri familiari?
EQUIPE MULTI-DISCIPLINARE
No
STOP
Fornire
1. la certificazione di Malattia Rara
2. il piano dei monitoraggi annuale
3. l 'eventuale piano terapeutico
4. Una relazione clinica dettagliata per gli Usi consentiti dalla Legge
Comunicazione presso l'ASL di appartenenza
Rivalutare
1. Il quadro clinico alla luce degli esami strumentali e delle visite eseguite
2. la terapia per aggiornare il piano terapeutico
3. Il piano dei monitoraggi annuale
Sì
Il paziente necessita di controlli successivi
No
Continua la presa in carico clinico assistenziale nel territorio di appartenenza o presso centro extra regionale, previo nulla osta del centro MR.
PRESA IN CARICO CONTINUATIVA

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

CHERATODERMIE PALMO-PLANTARI EREDITARIE

RNG130



A cura di:
Dermatologia e Venereologia Universitaria
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Brevi cenni sulla patologia

Segni clinici e classificazione: le cheratodermie palmo-plantari ereditarie sono un gruppo di genodermatosi rare caratterizzate da anomalie del processo di cheratinizzazione con conseguente ipercheratosi palmare e plantare.
Queste si possono classificare in:

- Forme cutanee senza coinvolgimento annessiale
- Forme cutanee con coinvolgimento annessiale
- Forme non sindromiche
- Forme sindromiche
- Forme diffuse
- Forme focali
- Forme puntate o papulari

Tabella 1: forme non sindromiche di cheratodermia palmo-plantare (PPK)

TIPO	GENE	EREDITARIETÀ	OMIM
FORME DIFFUSE			
PPK epidermolitica di Vörner	KRT9, KRT1	AD	144200
PPK non epidermolitica di Bothnia	AQP5	AD	600231
PPK non epidermolitica di Nagashima	SERPINB7	AR	615598
Mal di Melenda	SLURP1	AR	284300
PPK di Gamborg-Nielsen	SERPINA12	AR	244850
FORME FOCALI			
PPK striate 1	DSG1	AD	148700
PPK striate 2	DSP1	AD	612908
PPK striate 3	KRT1	-	607654
FORME PUNTATE			
PPK puntata di Buschke-Fischer-Brauer	AAGAB	AD	148600
PPK puntata di Buschke-Fischer-Brauer	COL14A1	AD	614936
Cheratoderma papulare marginale	-	AD	-
Cheratoderma acquagenico transitorio	-	-	-

Tabella 2. Forme sindromiche di cheratodermia palmo-plantare

TIPO	GENE	EREDITARIETÀ	OMIM
FORME DIFFUSE			
Cheratoderma da loricrina	LOR	AD	604117
cheratosi lineare, ittiosi congenita, cheratoderma sclerosante	POMP	AR	601952
PPK con scleroatrofia di Huriez	SMARCAD1	AR	181600
PPK con carcinoma squamoso e sex reverse	RSPO1	AR	610644
Spettro odonto-oculo-dermale	WNT10A	AR	257980
Sindrome di Olmsted	MTBSP2	XLR	300918
Sindrome di Papillon-Lefèvre	CTSC	AR	245000
Sindrome di Haim-Munk	CTSC	AR	245010
Disgenesia cerebrale, neuropatia, ittiosi e PPK	SNAP29	AR	609528
cheratoderma, ittiosi e sordità	VPS33B	AR	-
PPK, leuconichia e capelli esuberanti	FAM83G	AR	-
Sindrome di Shaheen	COG6	AD	615328
PPK e alopecia	GJA1	AR	104100
Cancro-Alopecia-Discromia pigmento-Onicodistrofia-PPK	SASH1	AR	618373
Sindrome di Naegeli-Franceschetti-Jadassohn	KRT14	AD	161000
PPK e neuropatia sensomotoria	MPZ	AD	148360
FORME FOCALI			
Tilosi e cancro dell'esofago	RHBDF2	AD	148500
Tirosinemia 2	TAT	AR	276600
Pachionichia congenita	KRT6A/B/C, 16, 17	AD	-
Ipotricosi-osteolisi-periodontite-cheratoderma	-	-	607658
Sindrome PPK e sordità	GJB2, GJB6	AD	-
PPK e displasia ectodermica	GRHL2	AR	616029
PPK e cardiomiopatia di Naxos	JUP	AR	601214
Sindrome di Carvajal	DSP1	AD/AR	605676
PPK e Wolly Hair	KANK2	AR	619099
Sindrome di Olmsted	TRPV3	AR	614594
Eritrocheratoderma variabilis 4	KDSR	AR	617526
Eritrocheratoderma variabilis 5	KRT83	AR	617756
Eritrocheratoderma variabilis 6	TRPM4	AD	618531
Eritrocheratoderma variabilis 7	PERP	AR	619209

FORME PUNTATE			
Malattia di Cole	ENPP1	AD	615522
Sindrome PLACK	CAST	AR	616295

Il sospetto di cheratoderma palmo-plantare ereditario (HPPK) deve essere posto in presenza di anamnesi familiare positiva.
Il **cheratoderma palmo-plantare epidermolitica di Vörner** rappresenta la forma più comune di cheratodermia palmo-plantare. Deriva dalla trasmissione autosomica dominante di un allele mutato del gene per la cheratina KRT9 (*17q21*) oppure del gene KRT1 (*12q13.13*) con conseguente tendenza all'aggregazione dei tonofilamenti di cheratina, specie in regione palmo-plantare dove la cheratina 9 risulta particolarmente espressa. Questo provoca ipercheratosi ed acantolisi con comparsa di lesioni bollose.
Insorge tipicamente nell'infanzia e si presenta con ipercheratosi palmo-plantare che si interrompe bruscamente con bordo eritematoso, senza coinvolgere il dorso di mani e piedi. Possono essere presenti lesioni ragadiformi e bolle.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila
Dermatologia e Venereologia Universitaria

DIAGNOSI

- **Test di screening di primo livello**
  - Accurata anamnesi (*familiarità*)
  - Esame obiettivo (*segni clinici di malattia, segni di malattia sindromica*)
  - Ipersensibilità nei confronti di radiazioni UV

- **Test di screening di secondo livello**
  - Test genetici (*permette una diagnosi specifica di cheratodermia, non sempre possibile*)
  - Biopsia cutanea (*necessaria in casi complessi, anche per alcune diagnosi differenziali*)
  - Esami di laboratorio (*emocromo, glicemia, HbA1c, assetto lipidico, funzionalità epatica, funzionalità renale, elettroforesi sieroproteine, elettroliti, esame chimico-fisico delle urine, VES, PCR, ANA, HBV, HCV, HIV, β-HCG nelle donne in età fertile – necessario per alcune diagnosi differenziali*)

- **Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari**

Eventuale counseling genetico per familiari di primo grado, a seconda della diagnosi genetica e delle modalità di ereditarietà.

Nella diagnosi differenziale è importante considerare le forme acquisite che si manifestano in età più avanzata (da farmaci, malnutrizione, patologie sistemiche), psoriasi palmo-plantare, ed infine
forme idiopatiche.

Consulenze specialistiche
Molto variabili a seconda del quadro clinico, soprattutto in forme sindromiche.

- Dermatologia
- Pediatria
- Genetica medica
- Chirurgia plastica
- Oculistica
- Otorinolaringoiatria
- Odontoiatria
- Neurologia
- Oncologia
- Gastroenterologia
- Ortopedia

- Fisiatria
- Radiologia
- Cardiologia
- Pneumologia
- Endocrinologia
- Scienze della nutrizione
- Psicologia

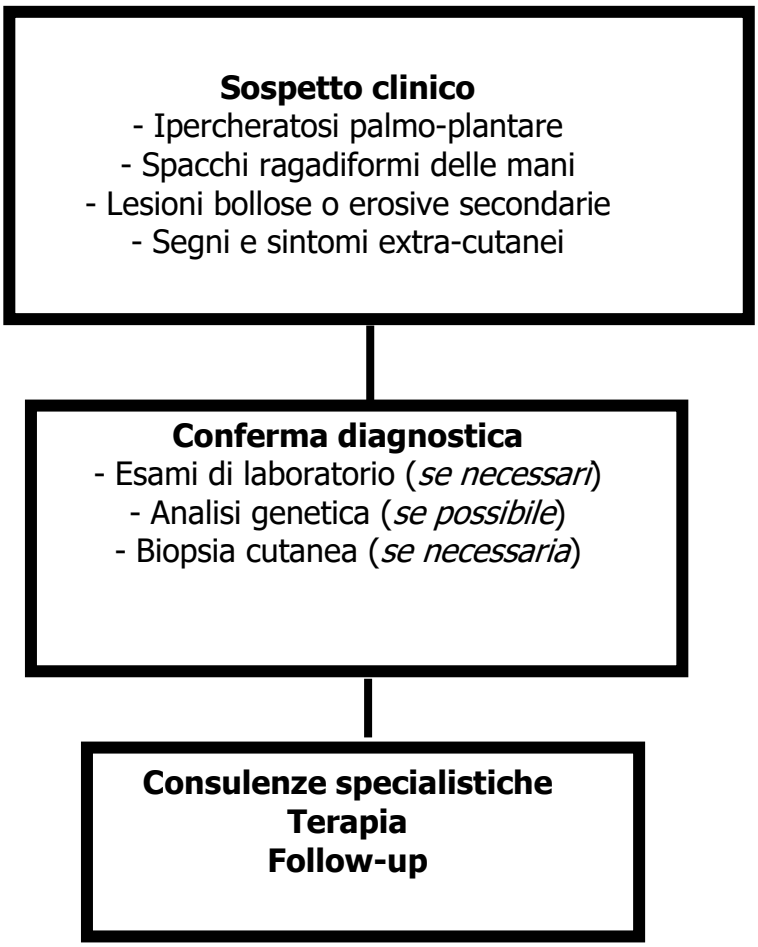
TERAPIA

Non esiste terapia risolutiva per la patologia.
Attualmente le cure sono mirate a migliorare la sintomatologia.

- Idratazione cutanea (*topici emollienti, urea 10-20%*)
- Esfoliazione controllata (*topici con urea 20-50%, acido salicilico 2-5%*)
- Corticosteroidi topici (*in caso di infiammazione*)
- Acitretina (*ad eccezione delle forme epidermolitiche*)
- Chirurgia (*considerare esclusivamente in forme con impedimento funzionale*)
- Supporto psicologico

Coinvolgimento in studi clinici

FLOW CHART RIASSUNTIVA



FOLLOW-UP

Consulenze specialistiche e cadenza:

- Dermatologia: ogni 4-12 mesi
- Pediatria: ogni 6-12 mesi durante l'età pediatrica
- Genetica medica: *al bisogno*
- Chirurgia plastica: *al bisogno*
- Oculistica: *variabile a seconda del quadro clinico*
- Otorinolaringoiatria: *variabile a seconda del quadro clinico*
- Odontoiatria: *variabile a seconda del quadro clinico*
- Neurologia: *variabile a seconda del quadro clinico*
- Oncologia: *variabile a seconda del quadro clinico*
- Gastroenterologia: *variabile a seconda del quadro clinico*
- Ortopedia: *variabile a seconda del quadro clinico*
- Fisiatria: *variabile a seconda del quadro clinico*
- Radiologia: al bisogno
- Cardiologia: *variabile a seconda del quadro clinico*
- Pneumologia: *variabile a seconda del quadro clinico*
- Endocrinologia: *variabile a seconda del quadro clinico*
- Psicologia: *variabile a seconda dell'impatto psicologico*

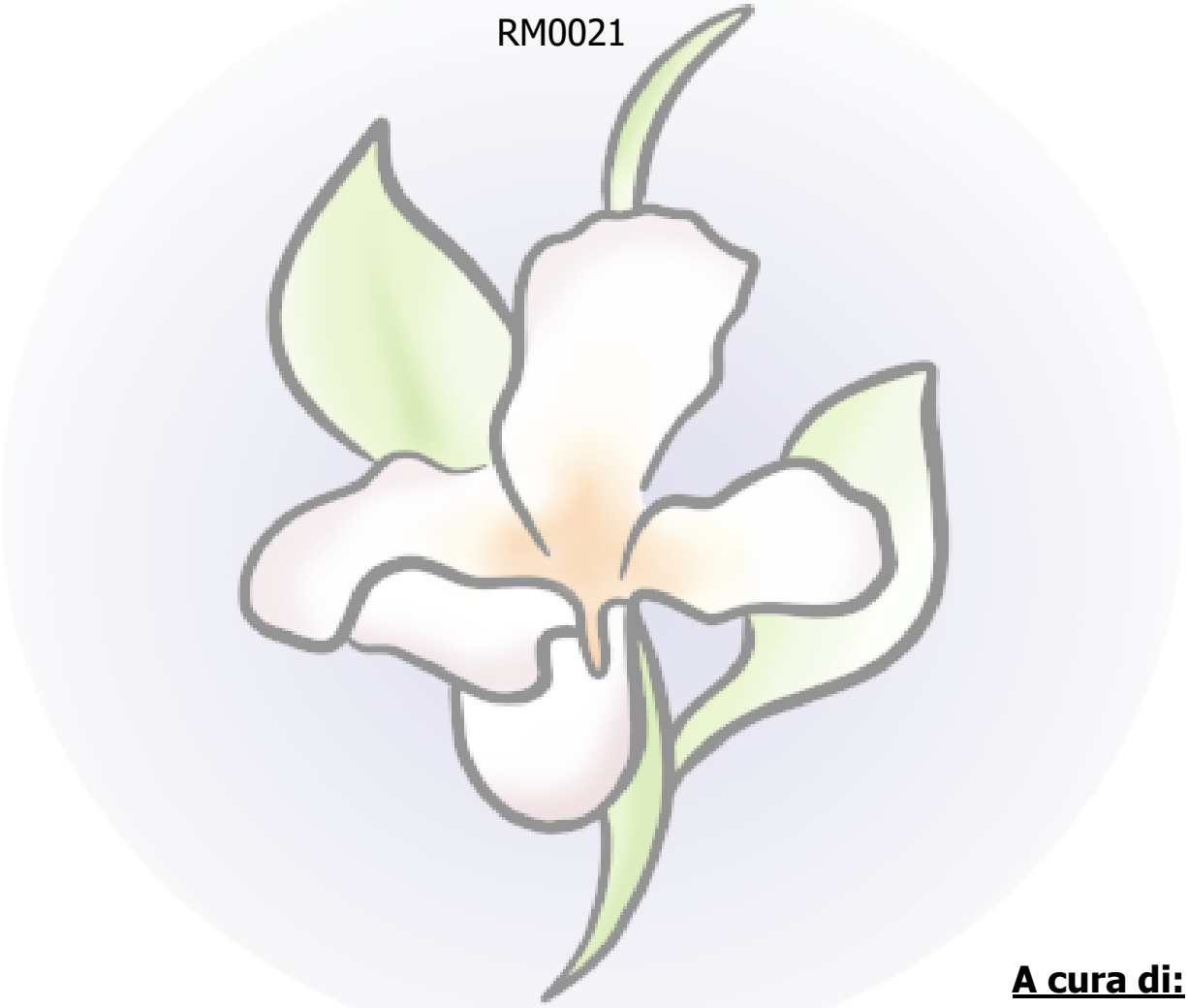
Urgenze-emergenza

In caso di forme sindromiche, considerare i rischi specifici per ogni paziente.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME DA ANTICORPI ANTISINTETASI/POLIMIOSITE/ DERMATOMIOSITE

RM0021



A cura di:
Reumatologia Universitaria - Pediatria Universitaria
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione

La dermatomiosite (DM), la polimiosite (PM) e la sindrome da anticorpi anti sintetasi (ASS) fanno parte delle miopatie infiammatorie idiopatiche (Idiopathic Inlfammatory Myopathies – IIM)). Sono patologie sistemiche autoimmuni caratterizzate da infiltrato infiammatorio muscolare e possibile coinvolgimento di cute ed organi interni

I diversi tipi di IIM hanno caratteristiche comuni; si distinguono in base al tipo di autoanticorpi ed alla presenza, in alcuni casi, di manifestazioni peculiari per ognuna. esiste una forma di DM, detta amiopatica, in cui manca l'interessamento muscolare

Manifestazioni cliniche/laboratoristiche

Miosite

- Deficit motorio bilaterale, simmetrico, prossimale
- Mialgie
- Alterazioni della deglutizione in caso di interessamento della muscolatura striata del faringe e del 1/3 superiore dell'esofago (disfonia, disfagia, possibile polmonite ab ingestis)
- Interessamento diaframma: dispnea, ortopnea,

Interessamento cutaneo

- Fissurazioni con ipercheratosi, mechanic's hands (sindrome da anticorpi anti-sintetasi)
- Rash eliotropo (dermatomiosite)
- Papule di Gottron (dermatomiosite)
- Segno di Holster (dermatomiosite)
- Eritema a "V", interessante volto e decolleté (dermatomiosite)
- Teleangectasie periungueali (DM)
- Calcinosi cutanea
- Fenomeno di Raynaud
- Vasculite cutanea

Interstiziopatia polmonare

Può essere presente senza interessamento muscolare (forme amiopatiche)
Evoluzione indipendente dall'interessamento muscolare

Interessamento cardiaco

Miocardite (anche subclinica)
Cardiomiopatia dilatativa

Aritmie

Artrite
Poliarticolarte
Interessamento prevalente articolazioni distali
Raramente erosiva

Interessamento intestinale (eccezionale nell'adulto, possibile nel bambino)
Addominalgia, pseudo-occlusione intestinale, emorragie digestive

Alterazioni di laboratorio
Aumento CPK, LDH, mioglobina, aldolasi, troponina
Presenza (incostante) di autoanticorpi
Anticorpi anti-sintetasi (Jo-1, Zo, OJ, PL12, PL7) presenti nel 9-25% di DM, nel 75% della sindrome da anticorpi anti-sintetasi
Anticorpi anti Mi2, anti SAE, anti MDA5, anti NXP2 presenti questi esclusivamente in PM/DM
Anticorpi presenti anche in altre connettiviti: anti-U1RNP, anti-RO52, anti-RO60, anti-SSB, anti-Ku, anti-PM/Scl.

Presa in carico Adulto
Presso la Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Foggia è attivo un ambulatorio dedicato alla diagnosi e al trattamento delle da Malattie Rare, supportato da team multispecialistico a supporto della presa in carico globale dei pazienti

Presa in carico Pediatrica
Presso la Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Foggia è attivo un ambulatorio di Reumatologia Pediatrica Ubicato presso la SC di Reumatologia, in collaborazione con la SC di Pediatria, che dispone di una attività ambulatoriale multispecialistica a supporto della presa in carico globale dei piccoli pazienti

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

U. O. Capofila (adulto)	U. O. Capofila (pediatrico)
Reumatologia Universitaria	Pediatria Universitaria

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)	U. O. Capofila (pediatrico)
Reumatologia Universitaria	Pediatria Ospedaliera

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce

Reumatologia	U.O.S.D. reumatologia e immunologia pediatrica

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)

- CPK, LDH, mioglobina, aldolasi, troponina
- Anticorpi anti-miosite
- ANA, VES, PCR, emocromo, creatinina, elettroforesi

Test di screening di secondo livello livello (laboratorio e imaging)

- Elettromiografia
- RM muscolare
- Biopsia muscolare
- TC torace HR (nel bambino l'esame di screening per interstiziopatia è la Rx polmonare; la HRTC è daeffettuare esame in maniera sistematica solo se disponibile tecnica a bassa dose radiazione; da effettuare comunque in caso si sintomi clinici respiratori, alterazioni radiologice o spirometriche)
- Prove di funzionalità respiratoria con valutazione della DLCO
- Ecocardiogramma
- Pro-BNP
- Eventuale RM cardiaco
- Capillaroscopia
- Interessamento digestivo (nel bambino): esami strumentali da valutare in funzione della sintomatologia clinica (esami endoscopici, ecografia, TC/RM addominali)

Consulenze specialistiche

In base alla tipologia di interessamento viscerale:

- Pneumologo
- Cardiologo
- Gastroenterologo (pediatria)
- Fisiatra/Fisioterapista
  Rianimatore in caso di interessamento diaframmatico

FLOW-CHART riassuntiva

Pazienti con mialgie/deficit muscolari e interessamento cutaneo
Dosaggio enzimi muscolari, autoanticorpi miosite specifici, autoanticorpi comuni ad altre connettiviti
Valutazione di interessamento viscerale (cadiaco, polmonare)
EMG, Biopsia muscolare (conferma diagnostica)
Valutazione specialistica/strumentale in casi di interessamento cardiopolmonare

TERAPIA

- Corticoterapia. Assunzione per via ev, da somministrare in ambiente ospedaliero. Assunzione per os, Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

Terapia immunosoppressiva

- MMF (indicazione : interstiziopatia polmonare) Assunzione per os, Prescrizione da parte di centri autorizzati, approvvigionamento presso farmacia territoriale ASL. In assenza di interstiziopatia polmonare. **Prescrizione possibile mediante procedura di richiesta per farmaci off/label**

- Rituximab Assunzione per via ev, da somministrare in ambiente ospedaliero. **Prescrizione possibile mediante procedura di richiesta per farmaci off/label**

- Immunoglobuline ev (disturbi della deglutizione. Assunzione per via ev, da somministrare in ambiente ospedaliero. **Prescrizione possibile mediante procedura di richiesta per farmaci off/label**

- Methotrexate (interessamento cutaneo, articolare) Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana. Assunzione orale/im/sc

- Azatioprina. Assunzione per os, prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

- Ciclopsporina. Assunzione per os, prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

- Ciclofosfamide. Assunzione per via ev, da somministrare in ambiente ospedaliero. Assunzione per os, prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

-

FOLLOW UP

La frequenza delle valutazioni cliniche e bioumorali varia in funzione della severità iniziale del coinvolgimento muscolare e dal tipo e gravità dell'interessamento viscerale e/o dalla comparsa durante il follow-up di eventi clinici significativi

- Valutazione bioumorale (CPK, LDH, VES, PCR, emocromo, transaminasi, creatinina) in base a evoluzione della malattia e alla tipologia di trattamento immunosoppressore utilizzato
- Valutazione clinica ogni mese per i primi 3 mesi, successivamente in base a evoluzione clinica Nella popolazione pediatrica porre particolare attenziona a crescita staturale ed evoluzione puberale
- Prove di funzionalità respiratoria: 1 volta/anno, o in maniera più ravvicinata in caso di presenza interstiziopatia polmonare; nei pazienti con peggioramento sintomi e/o forma rapidame interstiziopatie rapidamente evolutiva (presenza di anticorpi anti MDA5) anche ogni 3-6 mesi
- HRTC al basale e 1 volta/anno, in caso di presenza interstiziopatia polmonare; nei pazienti con peggioramento sintomi e/o presenza di anticorpi anti MDA5 anche ogni 3-6 mesi
- RMN muscolare non sistematica nel follow up; da effettuare come ausilio diagnostico per valutare effetti modifiche terapeutiche o in caso di peggioramento dei sintomi
- Elettromiografia in base a evoluzione deficit muscolare
- Ecocardiogramma: 1 volta/anno o in maniera più ravvicinata in caso di aggravamento sintomi respiratori e/o attribuibili a scompenso cardiaco
- ECG: 1 volta/anno in maniera più ravvicinata in caso di comparsa/aggravamento sintomi respiratori/ cardiologici

La frequenza degli esami strumentali può essere ridotta o dilazionata in base alla evoluzione clinica e/o necessità di modifiche terapeutiche

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Possibili problematiche in urgenza:

1) Dispnea
2) Scompenso cardiaco, aritmie
3) Urgenze gastroenterologiche (bambino)
4) Complicanze infettive
5) Microangiopatia trombotica

Nella gestione diagnostica delle suddette complicanze, non ci sono specificità legate alla malattia.

In caso in cui la sintomatologia è attribuibile a riacutizzazione della malattia, in particolare a livello polmonare e cardiologico e gastroenterologico (vasculite intestinale), il trattamento prevede corticoterapia ad alto dosaggio
In caso di insufficienza respiratoria da interessamento diaframmatico o quadro da Multi Organ Failure associata a microangiopatia trombotica valutazione rianimatoria

Team Multidisclipinare malattie rare Foggia

Reumatologo
UOC Reumatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia

- Prof. Francesco Paolo Cantatore
- Prof.ssa Ada Corrado
- Prof.ssa Cinzia Rotondo

Pediatra
UOC Pediatria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Angelo Campanozzi

Cardiologo
UOC Cardiologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Natale Daniele Brunetti
- Dott. Michele Correale

Pneumologo
UOC Malattie Apparato Respiratorio - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Donato Lacedonia
- Prof.ssa Giulia Scioscia

Nefrologo
UOC Nefrologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Giovanni Stallone

Gastroenterologo
UOC Gastroenterologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Rodolfo Sacco

Endocrinologo
UOC Malattie Endocrine - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Olga Lamacchia

Ortopedico
UOC Ortopedia Traumatologia Universitaria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Giuseppe Maccagnano

Fisiatra
UOC Medicina Fisica e Riabilitativa - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Andrea Santamato

Chirurgo plastico
UOC Chirurgia Plastica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Aurelio Portincasa
- Prod. Domenico Parisi

Specialista emostasi trombosi
Unità di Emostasi e Trombosi dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza,
Referente
- Prof. Elvira Grandone

Genetista
UOC di Genetica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referente
- Prof. Maurizio Margaglione

Ematologo
UOC di Ematologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Dottoressa Lorella Melillo
- Dott.ssa Graziana Franzese

Oculista
UOC di Oculistica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof.ssa Cristiana Iaculli

- Dott.. Andrea Stella

Dermatologo
SSVD Dermatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Dott. Gaetano Panniello
- Dott. Andrea Altobella

Neurologo
UOC di Neurologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Carlo Avolio
- Prof. Emanuele D'Amico
- Prof.ssa Aurora Zanghi'

Ginecologo
UOC di Ginecologia e ostetricia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Luigi Nappi

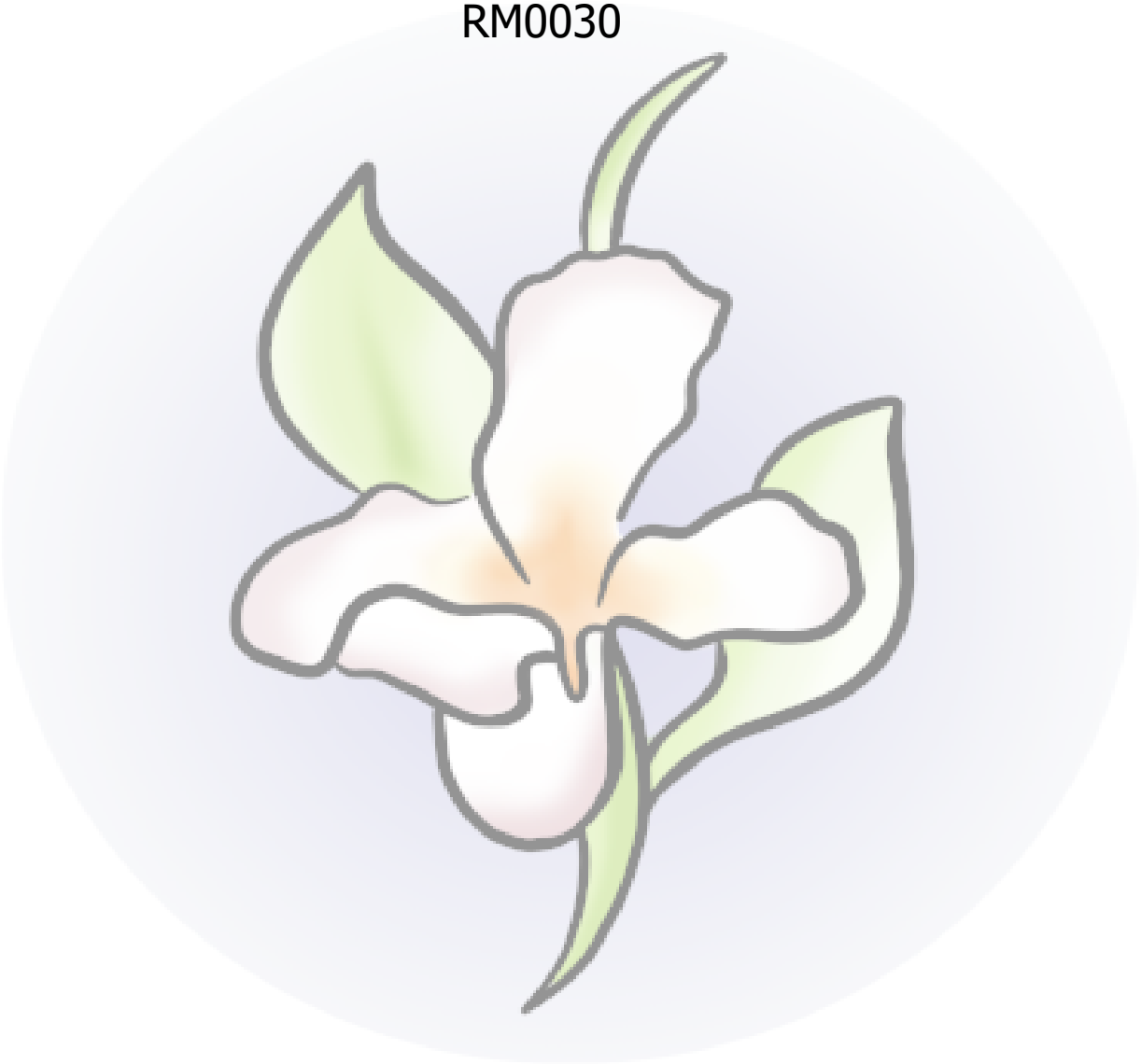
Chirurgo generale
UOC Chirurgia Generale Universitaria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Nicola Tartaglia

Chirurgo vascolare
UOC Chirurgia Vascolare- Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Dott. Maurizio Ruggeri

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

CONNETTIVITE MISTA

RM0030



A cura di:
Reumatologia Universitaria - Pediatria Universitaria
Ospedali Riuniti di Foggia

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione

La connettivite mista (Sindrome di Sharp) e una malattia autoimmune sistemica caratterizzata dalla presenza combinata di elementi clinici tipici di altre malattie autoimmuni sistemiche definite, ed in particolare lupus eritematoso sistemico (LES), artrite reumatoide (AR), polimiosite/dermatomiosite (PM/DM) e dalla presenza di autoanticorpi specifici (anti RNP).

Manifestazioni cliniche

Manifestazioni cliniche/laboratoristiche

1) Manifestazioni vascolari
   - Fenomeno di Raynaud, ulcere digitali, teleangectasie, vasculite cutanea, fenomeni trombo-embolici (sindrome da anticorpi anti fosfolipidi secondaria)

2) Manifestazioni cutanee
   - Sclerosi cutanea, sclerodattilia, calcinosi sottocutanea, alterazioni pigmentarie, afte orali/genitali, alopecia, rash malare7eliotropo papule di gottron, ulcere cutanee vasculitiche, eritema nodoso

3) Manifestazioni muscoloscheletriche
   - Artrite erosiva con presenza anticorpi anti CCP, miosite, riassorbimento falangi distali (acroosteolisi)

4) Interessamento polmonare
   - Fibrosi polmonare

5) Manifestazioni cardiologiche
   - Ipertensione polmonare (pre e post capillarepossibili eziologie multiple), insufficienza ventricolare (destra/sinistra), miocardite, aritmie, versamento pericardico

6) Manifestazioni renali
   - Crisi renale sclerodermica, glomerulonefrite (sindrome nefritica/sindrome nefrosica)

7) Manifestazioni gastrointestinali
   - Dismotilità esofagea, incontinenza sfintere esofageo inferiore, esofagite, esofago di Barrett, gastroparesi, sindrome dispeptica, gastrite antrale teleangectasica

(aumentato rischio di emorragia castrica), sindrome da malassorbimento, pseudo occlusione intestinale, disfunzione ano-rettale, stipsi, diarrea, pancreatite cronica, epatite autoimmune

8) Alterazioni laboratoristiche
   - Presenza ANA (specificità anti RNP)

Presso la Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Foggia è attivo un ambulatorio dedicato alla diagnosi e al trattamento delle da Malattie Rare, supportato da team multispecialistico a supporto della presa in carico globale dei pazienti

Presso la Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Foggia è attivo un ambulatorio di Reumatologia Pediatrica Ubicato presso la SC di Reumatologia, in collaborazione con la SC di Pediatria, che dispone di una attività ambulatoriale multispecialistica a supporto della presa in carico globale dei piccoli pazienti.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

U. O. Capofila (adulto)
Reumatologia Universitaria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Medicina Interna - U.O.S. Reumatologia

Presidio Ospedaliero "L. Bonomo" - Andria
Medicina Interna

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Reumatologia Universitaria

U. O. Capofila (pediatrica)
Pediatria Ospedaliera

UU.OO. afferenti
Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"
Neurofisiopatologia
Nefrologia Universitaria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Reumatologia

Pediatria

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce

U.O.S.D. reumatologia e immunologia pediatrica

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)

- ANA, anti ENA, anti CCP, CPK, LDH, emocromo, elettroforesi, creatinina, VES, PVR
- Videocapillaroscopia periungueale

Test di screening di secondo livello livello (laboratorio e imaging)

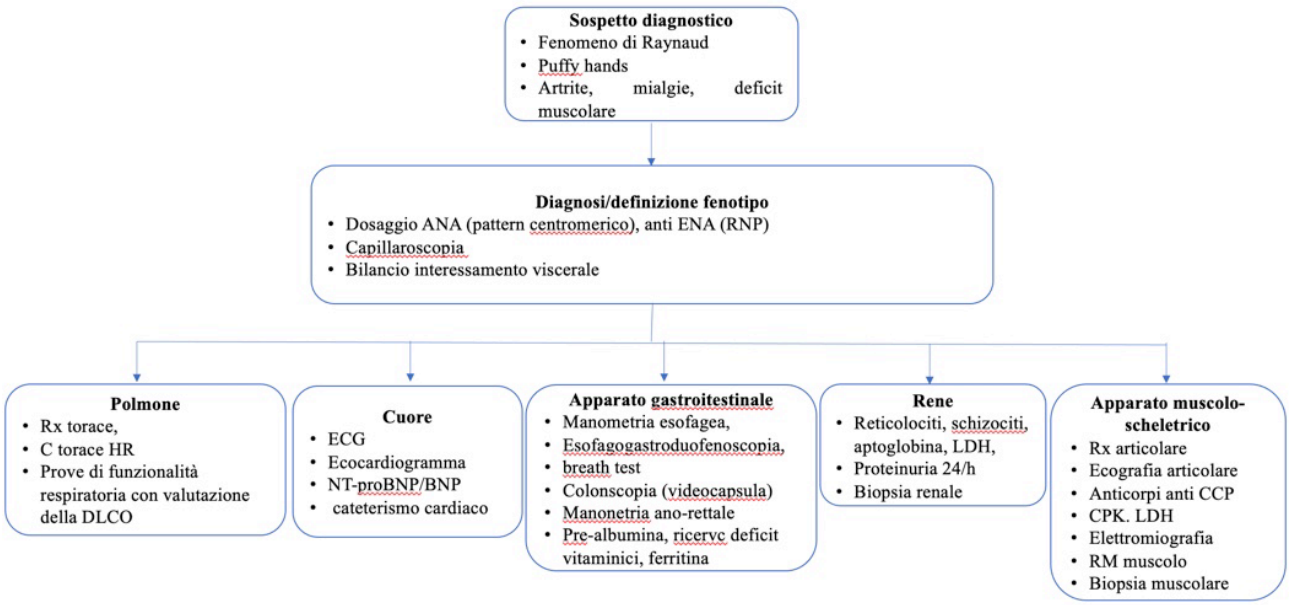
- Rx torace, TC torace HR, Prove di funzionalità respiratoria con valutazione della DLCO
- ECG, Ecocardiogramma, NT-proBNP/BNP, cateterismo cardiaco
- Manometria esofagea, Esofagogastroduofenoscopia, breath test, colonscopia (videocapsula), manometria ano-rettale
- Dosaggio pre-albumina, ferritinemia, Vitamina D, Vitamiìna b12, folati (sospetto malassorbimanto)
- Reticolociti, schizociti, aptoglobina, LDH, proteinuria 24/h (sospetto di crisi renale/glomerulonefrite)
- Biopsia renale (sospetto di glomerulonefrite)
- Rx articolare, ecografia articolare
- Elettromiografia
- RM muscolare
- Biopsia muscolare
- Studio LAC, anticorpi anti cardiolipina

Consulenze specialistiche

In base alla tipologia di interessamento viscerale:

- Gastroenterologo
- Nefrologo
- Cardiologo
- Endocrinologo (ritardo di crescita dovuto a infiammazione cronica)
- Ortopedico (osteonecrosi asettica)
- Fisiatra
- Chirurgo plastico (lipofilling, trattamento ulcere complicate)

FLOW-CHART riassuntiva



TERAPIA

La tipologia di trattamenti e la posologia trattamenti variano in funzione delle manifestazioni cliniche e del tipo di interessamento viscerale

- *Terapia immunosoppressiva*:
  - Methotrexate (interessamento cutaneo, articolare) Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana. Assunzione orale/im/sc
  - Micofenolato Mofetile (interessamento cutaneo, polmonare, muscolare) prescrizione limitata a centri autorizzati, ritiro c/o farmacia territoriale)
  - Ciclofosfamide (interessamento cutaneo, polmonare). Prescrizione da parte di centro specializzato, ritiro presso farmacia urbana (somministrazione per os)/ somministrazione in ambiente ospedaliero (somministrazione ev)
  - Rituximab (interessamento polmonare/cutaneo/articolare/muscolare). Prescrizione da parte di centro specializzato, somministrazione ev in ambiente ospedaliero.

Prescrizione possibile mediante procedura di richiesta per farmaci off/label

- Tocilizumab (polmonare/cutaneo/articolare) Prescrizione da parte di centro specializzato, somministrazione ev in ambiente ospedaliero/somministrazione sc

con ritiro c/o farmacia territoriale ASL . **Prescrizione possibile mediante procedura di richiesta per farmaci off/label**

- **Vasodilatatori**
  - calcio antagonisti, antiaggreganti piastrinici (fenomeno di Raynaud, ulcere acrali; ritiro c/o farmacia urbana
  - prostanoidi ev. (somministrazione in ambiente ospedaliero)
  - Inibitori recettore endotelina. Bosentan (ulcere digitali assunzione per os, prescrizione limitata a centri autorizzati, ritiro c/o farmacia territoriale), Macitentan, Ambrisentan (PAH) assunzione per os, prescrizione limitata a centri autorizzati, ritiro c/o farmacia territoriale
  - Inibitori delle fosfodiesterasi. Sildenafil, Tadalafil (PAH) assunzione per os, prescrizione limitata a centri autorizzati, ritiro c/o farmacia territoriale
  - Attivatori guanilato ciclasi. Riociguat (PAH) assunzione per os, prescrizione limitata a centri autorizzati, ritiro c/o farmacia territoriale
  - Agonisti recettori della prostaciclina. Selexipag (PAH) assunzione per os, prescrizione limitata a centri autorizzati, ritiro c/o farmacia territoriale
  - Analoghi prostaciclina. Epoprostenolo/Treprostinil assunzione per via sc/ev, prescrizione limitata a centri autorizzati, ritiro c/o farmacia territoriale

- **Terapia antifibrotica**
  - Nintedanib (interstiziopatia polmonare). assunzione per os, prescrizione limitata a centri autorizzati, ritiro c/o farmacia territoriale

- **Procitenici, antiacidi**
  - Inibitori pompa protonica, levosulpiride, dompedidone assunzione per os, Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

- **Trattamento locale ulcere sclerodermica da parte di personale specializzato**

Popolazione pediatrica: per pazienti di eta < 18 anni, la maggior parte dei farmaci vasodilatori, in particolare quelli utilizzati nel trattamento della PAH non ha indicazione formale, non sono stati oggetto di RCT decicati, per cui in tale popolazione il loro utilizzo e possibile con modalità di richiesta per farmaci **off-label**

FOLLOW UP

La frequenza della valutazione clinica può variare varia in funzione della severità iniziale della malattia, dell'interessamento viscerale e della comparsa di nuovi eventi clinicamente rilevanti

- Valutazione clinica/laboratoristi ogni 3-4 mesi per i primi 2 anni, in seguito, in base a evoluzione clinica e al tipo di interessamento viscerale anche una volta ogni 6-8 mesi
- Nella popolazione pediatrica porre particolare attenziona a crescita staturale ed evoluzione puberale
- Prove di funzionalità respiratoria: 1 volta/anno, o in maniera più ravvicinata in caso di presenza interstiziopatia polmonare
- HRTC 1 volta/anno, o in maniera più ravvicinata in caso di presenza interstiziopatia polmonare; nei pazienti senza interstiziopatia polmonare e con quadro funzionale polmonare stabile, la frequenza dell'esame può essere dilazionata
- Ecocardiogramma: 1 volta/anno o in maniera più ravvicinata in caso di aggravamento sintomi respiratori e/o sospetto di PAH
- ECG: 1 volta/anno in maniera più ravvicinata in caso di comparsa/aggravamento sintomi respiratori/ cardiologici
- Cateterismo cardiaco (in pazienti con diagnosi di PAH): 1volta/anno o in maniera più ravvicinata in caso di peggioramento sintomi respiratori/cardiologici o in caso di modifiche terapeutiche
- Endoscopie digestive in base a manifestazioni cliniche (aggravamento sintomi reflusso gastroesofageo, emorragia digestiva). EGDS 1 volta ano in caso di esofago di Barrett
- RMN muscolare non sistematica nel follow up; da effettuare come ausilio diagnostico per valutare effetti modifiche terapeutiche o in caso di peggioramento dei sintomi
- Elettromiografia in base a evoluzione deficit muscolare e/o comparsa di neuropatia periferica

La frequenza degli esami strumentali può essere ridotta o dilazionata in base alla evoluzione clinica e/o necessità di modifiche terapeutiche

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Possibili situazioni di urgenza/emergenza nella SSc

Insufficienza respiratoria dovuta alle seguenti cause:

- fibrosi polmonare
- interessamento miositico del diaframma
- polmonite ab ingestis (interessamento miositico muscoli deglutitori)

Scompenso cardiaco destro in PAH
Subocclusione intestinale (dismotilità intestinale)
Non ci sono condotte assistenziali specifiche per il trattamento delle suddette emergenze nei pazienti affetti da connettivite mista rispetto alla popolazione generale

Crisi renale ipertensiva

La crisi renale sclerodermica è una condizione di emergenza specifica per il paziente con connettivite mista. La terapia è basata sull'utilizzo di ACE inibitori ad alto dosaggio e sul trattamento delle complicanze

- Convulsioni (antiepilettici; consulenza neurologica)
- Edema polmonare
- Tachiaritmie
- Insufficienza renale severa (consulenza nefrologica, eventuale dialisi)
- Microangiopatia trombotica

In caso di insufficienza respiratoria da interessamento diaframmatico o quadro da Multi Organ Failure associata a microangiopatia trombotica valutazione rianimatoria.

Team Multidisclipinare malattie rare Foggia

Reumatologo
UOC Reumatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia

- Prof. Francesco Paolo Cantatore
- Prof.ssa Ada Corrado
- Prof.ssa Cinzia Rotondo

Pediatra
UOC Pediatria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Angelo Campanozzi

Cardiologo
UOC Cardiologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Natale Daniele Brunetti
- Dott. Michele Correale

Pneumologo
UOC Malattie Apparato Respiratorio - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Donato Lacedonia
- Prof.ssa Giulia Scioscia

Nefrologo
UOC Nefrologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Giovanni Stallone

Gastroenterologo
UOC Gastroenterologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Rodolfo Sacco

Endocrinologo
UOC Malattie Endocrine - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Olga Lamacchia

Ortopedico
UOC Ortopedia Traumatologia Universitaria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Giuseppe Maccagnano

Fisiatra
UOC Medicina Fisica e Riabilitativa - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Andrea Santamato

Chirurgo plastico
UOC Chirurgia Plastica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Aurelio Portincasa
- Prod. Domenico Parisi

Specialista emostasi trombosi
Unità di Emostasi e Trombosi dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza,
Referente
- Prof. Elvira Grandone

Genetista
UOC di Genetica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referente
- Prof. Maurizio Margaglione

Ematologo
UOC di Ematologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Dottoressa Lorella Melillo
- Dott.ssa Graziana Franzese

Oculista
UOC di Oculistica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof.ssa Cristiana Iaculli

- Dott.. Andrea Stella

Dermatologo
SSVD Dermatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Dott. Gaetano Panniello
- Dott. Andrea Altobella

Neurologo
UOC di Neurologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Carlo Avolio
- Prof. Emanuele D'Amico
- Prof.ssa Aurora Zanghi'

Ginecologo
UOC di Ginecologia e ostetricia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Luigi Nappi

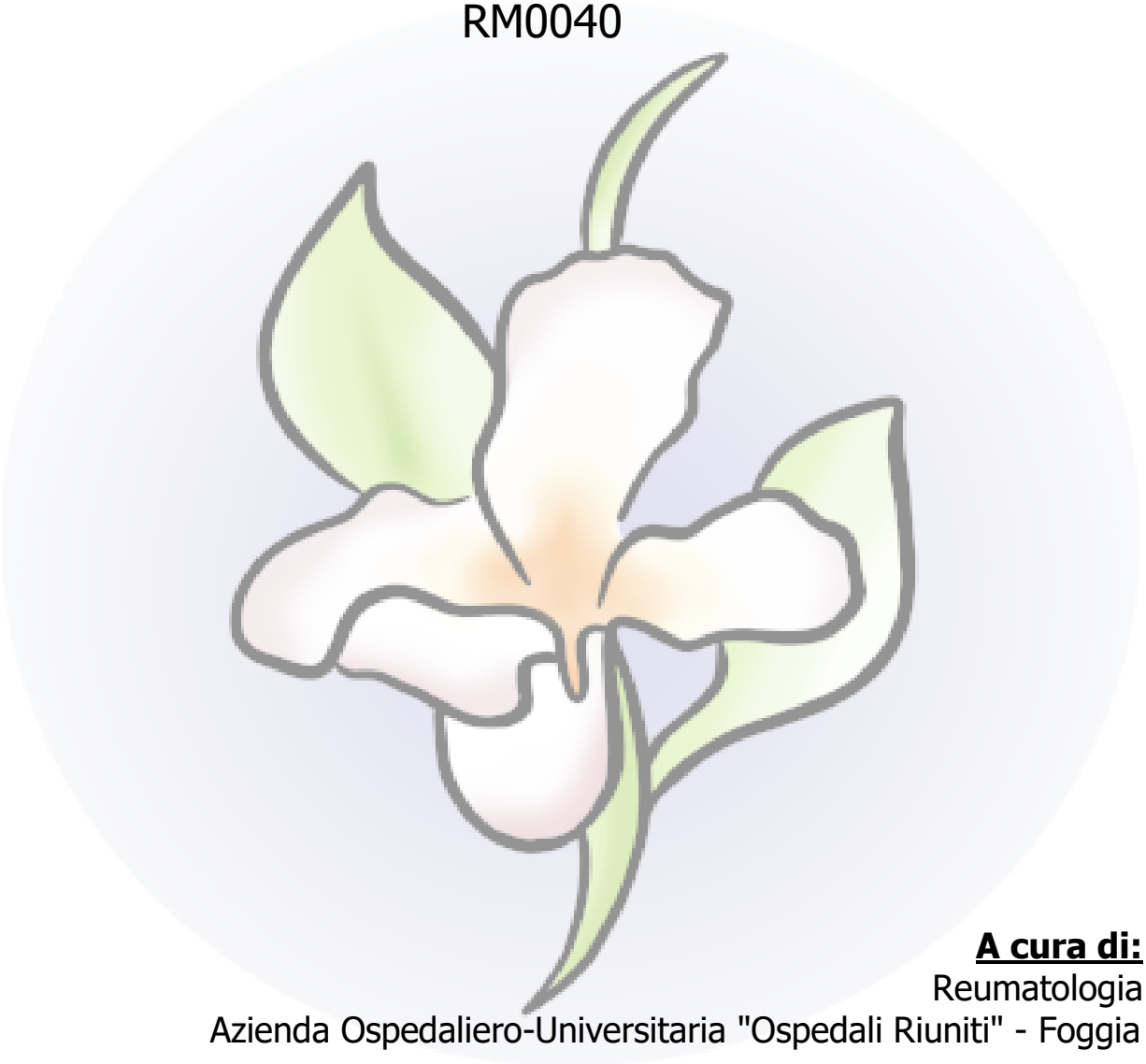
Chirurgo generale
UOC Chirurgia Generale Universitaria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Nicola Tartaglia

Chirurgo vascolare
UOC Chirurgia Vascolare- Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Dott. Maurizio Ruggeri

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

FASCITE EOSINOFILA (Malattia di Shulman)

RM0040



A cura di:
Reumatologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione

La fascite eosinofila è una malattia del tessuto connettivo caratterizzata dalla infiammazione e dall'ispessimento delle fasce muscolari, associati generalmente a una ipereosinofilia periferica. Si manifesta con edema simmetrico e doloroso localizzato prevalentemente alle estremità, che progressivamente si indurisce. Possono essere presenti fibrosi cutanea invalidante, miosite e artrite

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

U. O. Capofila (adulto)
Reumatologia Universitaria

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Reumatologia Universitaria

U. O. Capofila (pediatrica)
Pediatria Ospedaliera

DIAGNOSI

La diagnosi di fascite eosinofila si basa sulla associazione di anomalie cutanee caratteristiche e lesioni istologiche tipiche (ispessimento e infiltrato infimmatorio prefalentemente linfocitico e eosinofilo) . La ipereosinofilia è presente nel 60-90% dei casi ma non è indispensabile per la diagnosi. Nella fase acuta la diagnosi può essere supportata può da esame RM degli arti interessati

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)
Non esistono indagini di laboratorio di primo livello per lo screening della patologia.

Il bilancio iniziale deve prevedere:

- VES,
- PCR.
- emocromo,
- funzionalità epatica e renale e un bilancio immunologico: ANA, anti ENA, CPK e LDH

Test di screening di secondo livello

- RM arti interessati
- Biopsia delle zone interessate
- Consulenze specialistiche

La patologia non determina in genere interessamento viscerale

TERAPIA

- Corticoterapia
  Assunzione per via ev, da somministrare in ambiente ospedaliero. Assunzione per os, Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana
- Methotrexate
  Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana. Assunzione orale/im/sc
- Kinesiterapia con mobilizzazione degli arti interessati (limitazione della rigidità articolare e ammorbidimento cutaneo)

FOLLOW UP

Frequenza della valutazione clinica in funzione della evoluzione della malattia e della risposta al trattamento

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Non ci sono condotte assistenziali specifiche per il trattamento delle emergenze nei pazienti affetti da fascite eosinofila ricorrente rispetto alla popolazione generale

Team Multidisclipinare malattie rare Foggia

Reumatologo
UOC Reumatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia

- Prof. Francesco Paolo Cantatore
- Prof.ssa Ada Corrado
- Prof.ssa Cinzia Rotondo

Pediatra
UOC Pediatria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Angelo Campanozzi

Cardiologo
UOC Cardiologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Natale Daniele Brunetti
- Dott. Michele Correale

Pneumologo
UOC Malattie Apparato Respiratorio - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Donato Lacedonia
- Prof.ssa Giulia Scioscia

Nefrologo
UOC Nefrologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Giovanni Stallone

Gastroenterologo
UOC Gastroenterologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Rodolfo Sacco

Endocrinologo
UOC Malattie Endocrine - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Olga Lamacchia

Ortopedico
UOC Ortopedia Traumatologia Universitaria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Giuseppe Maccagnano

Fisiatra
UOC Medicina Fisica e Riabilitativa - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Andrea Santamato

Chirurgo plastico
UOC Chirurgia Plastica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Aurelio Portincasa
- Prod. Domenico Parisi

Specialista emostasi trombosi
Unità di Emostasi e Trombosi dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza,
Referente
- Prof. Elvira Grandone

Genetista
UOC di Genetica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referente
- Prof. Maurizio Margaglione

Ematologo
UOC di Ematologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Dottoressa Lorella Melillo
- Dott.ssa Graziana Franzese

Oculista
UOC di Oculistica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof.ssa Cristiana Iaculli

- Dott.. Andrea Stella

Dermatologo
SSVD Dermatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Dott. Gaetano Panniello
- Dott. Andrea Altobella

Neurologo
UOC di Neurologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Carlo Avolio
- Prof. Emanuele D'Amico
- Prof.ssa Aurora Zanghi'

Ginecologo
UOC di Ginecologia e ostetricia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Luigi Nappi

Chirurgo generale
UOC Chirurgia Generale Universitaria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Nicola Tartaglia

Chirurgo vascolare
UOC Chirurgia Vascolare- Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Dott. Maurizio Ruggeri

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

POLICONDRITE

RM0060



A cura di:
Reumatologia Universitaria
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione

La policondrite (policondrite ricorrente) è una malattia infiammatoria multisistemica caratterizzata da episodi infiammatori recidivanti della cartilagine e delle strutture anatomiche ricche in proteoglicani in diverse sedi (padiglione auricolare, cartilagine delle strutture vestibolari, trachea, bronchi, articolazioni, valvole cardiache, occhio). Può portare a complicanze viscerali, principalmente respiratorie e cardiache

Manifestazioni cliniche

Perdita uditiva conduttiva o neurosensoriale, acufeni, vertigini, atassia, condrite nasale con perforazione e deformità nasali (deformità "in sella"), interessamento laringotracheale con riduzione tono della voce, afonia, dispnea, collasso delle vie aeree, artralgie, vasculite dei vasi di grosso calibro, aneurismi, valvulopatie cardiache, proptosi, congiuntivite, cheratite ulcerativa, episclerite/sclerite, uveite, edema periorbitario, aftosi, noduli cutanei, porpora, vasculite del sistemca nervoso periferico e centrale. In un sottogruppo di pazienti la malattia si può presentare come sindrome MAGIC, che include manifestazioni comuni alla policondrite e alla sindrome di Behçet

Presso la Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Foggia è attivo un ambulatorio dedicato alla diagnosi e al trattamento delle da Malattie Rare, supportato da team multispecialistico a supporto della presa in carico globale dei pazienti

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia	U. O. Capofila (adulto) Reumatologia Universitaria
OSPEDALE CAPOFILA A.O.U. Policlinico di Bari – Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"	U. O. Capofila (adulto) Reumatologia Universitaria

DIAGNOSI

La diagnosi di policondrite ricorrente è essenzialmente clinica e deve essere evocata in presenza di un episodio di condrite,in qualsiasi sede

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)
Non esistono indagini di laboratorio di primo livello per lo screening della patologia.
Il bilancio iniziale deve prevedere: VES, PCR. emocromo, funzionalità epatica e renale e un bilancio immunologico: ANA, anti ENA, pANCA, cANCA(escludere diagnosi differenziali)

Test di screening di secondo livello

- *Da effettuare in maniera sistematica*
  ECG
  Ecocardiogramma
  TC cervico-toracica
  Prove di funzionalità respiratoria
- *Da effettuare in base alla tipologia di manifestazioni cliniche*
  RM encefalo (studio nervo auditivo e orecchio interno), TC massiccio facciale, RX ed ecografia osteoarticolare, biopsia mucosa ORL

Consulenze specialistiche

- Otorinolaringoiatra
- Pneumologo
- Dermatologo
- Oculista
- Gastroenterologo

TERAPIA

- Corticoterapia. Assunzione per via ev, da somministrare in ambiente ospedaliero. Assunzione per os, Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana
- FANS. Assunzione per os, Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia comunale

Terapia immunomodulante

- Methotrexate (interessamento articolare periferico) Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana. Assunzione orale/im/sc

- Micofenolato Mofetile (interessamento cutaneo, polmonare, muscolare) prescrizione limitata a centri autorizzati, ritiro c/o farmacia territoriale) **Prescrizione possibile mediante procedura di richiesta per farmaci off/label**

- Ciclopsporina (interessamento cutaneo) Assunzione per os, prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

- Azatioprina. Assunzione per os, prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

- Farmaci anti TNF□ Assunzione per via ev (somministrazione in ambiente ospedaliero) somministrzione sc Prescrizione da parte di centri autorizzati, approvvigionamento presso farmacia territoriale ASL. In assenza di interstiziopatia polmonare. **Prescrizione possibile mediante procedura di richiesta per farmaci off/label**

- Anti IL1 (anakinra) somministrzione sc Prescrizione da parte di centri autorizzati, approvvigionamento presso farmacia territoriale ASL. In assenza di interstiziopatia polmonare. **Prescrizione possibile mediante procedura di richiesta per farmaci off/label**

FOLLOW UP

La frequenza della valutazione clinica e la tipologia di esami strumentali da effettuate varia in funzione della severità iniziale della malattia, al profilo evolutivo e al tipo di interessamento viscerale e alla tipologia di trattamento

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Non ci sono condotte assistenziali specifiche per il trattamento delle emergenze nei pazienti affetti da policondrite ricorrente rispetto alla popolazione generale

Team Multidisclipinare malattie rare Foggia

Reumatologo
UOC Reumatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia

- Prof. Francesco Paolo Cantatore
- Prof.ssa Ada Corrado
- Prof.ssa Cinzia Rotondo

Pediatra
UOC Pediatria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Angelo Campanozzi

Cardiologo
UOC Cardiologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Natale Daniele Brunetti
- Dott. Michele Correale

Pneumologo
UOC Malattie Apparato Respiratorio - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Donato Lacedonia
- Prof.ssa Giulia Scioscia

Nefrologo
UOC Nefrologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Giovanni Stallone

Gastroenterologo
UOC Gastroenterologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Rodolfo Sacco

Endocrinologo
UOC Malattie Endocrine - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Olga Lamacchia

Ortopedico
UOC Ortopedia Traumatologia Universitaria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Giuseppe Maccagnano

Fisiatra
UOC Medicina Fisica e Riabilitativa - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Andrea Santamato

Chirurgo plastico
UOC Chirurgia Plastica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Aurelio Portincasa
- Prod. Domenico Parisi

Specialista emostasi trombosi
Unità di Emostasi e Trombosi dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza,
Referente
- Prof. Elvira Grandone

Genetista
UOC di Genetica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referente
- Prof. Maurizio Margaglione

Ematologo
UOC di Ematologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Dottoressa Lorella Melillo
- Dott.ssa Graziana Franzese

Oculista
UOC di Oculistica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof.ssa Cristiana Iaculli

- Dott.. Andrea Stella

Dermatologo
SSVD Dermatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Dott. Gaetano Panniello
- Dott. Andrea Altobella

Neurologo
UOC di Neurologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Carlo Avolio
- Prof. Emanuele D'Amico
- Prof.ssa Aurora Zanghi'

Ginecologo
UOC di Ginecologia e ostetricia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Luigi Nappi

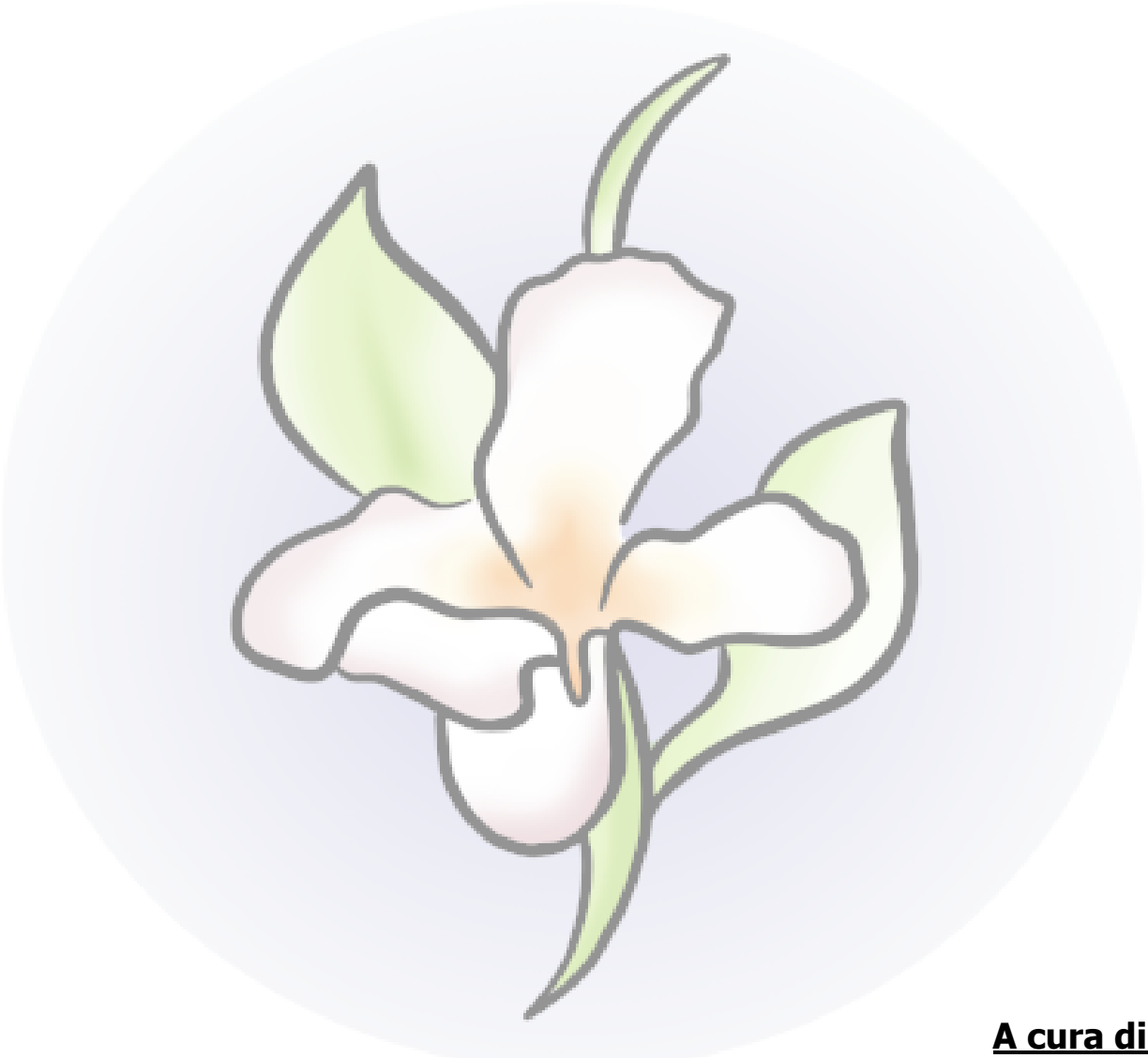
Chirurgo generale
UOC Chirurgia Generale Universitaria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Nicola Tartaglia

Chirurgo vascolare
UOC Chirurgia Vascolare- Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Dott. Maurizio Ruggeri

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SCLEROSI SISTEMICA

RM0120



A cura di:

Reumatologia Universitaria - Pediatria Universitaria
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia del tessuto connettivo caratterizzata da anomalie micro- e macrovascolari, alterazioni infiammatorie e autoimmunitarie e da fenomeni di rimodellamento connettivale che portano ad una sintesi eccessiva e aberrante di proteine della matrice extracellulare con conseguente fibrosi cutanea e viscerale, ispessimento della parete vascolare, responsabili delle manifestazioni cliniche vascolari periferiche, gastroenterologiche, cardiache e polmonari. In base all'estensione dell'interessamento cutaneo, si distinguono diverse forme fenotipiche di SSc:

1. forma cutanea diffusa, nella quale la fibrosi cutanea si estende dalle estremità verso la regione prossimale degli arti e al tronco
2. forma cutanea limitata nella quale la fibrosi cutanea interessa esclusivamente il volto e le estremità degli arti superiori e inferiori, distalmente al gomito e al ginocchio rispettivamente
3. forma senza interessamento cutaneo, osservata in<10% dei casi (SSc sine scleroderma)

Manifestazioni cliniche/laboratoristiche

1) Manifestazioni vascolari
   - Fenomeno di Raynaud, ulcere digitali, eleangectasie

2) Manifestazioni cutanee
   - Sclerosi cutanea, calcinosi sottocutanea, Alterazioni pigmentarie

3) Manifestazioni muscoloscheletriche
   - Artralgie, artrite, interessamento tenosinovitico, mialgie, miosite, riassorbimento falangi distali (acroosteolisi)

4) Interessamento polmonare
   - Fibrosi polmonare

5) Manifestazioni cardiologiche
   - Ipertensione polmonare (pre e post capillare - possibili eziologie multiple), insufficienza ventricolare (destra/sinistra), aritmie

6) Manifestazioni renali
   - Crisi renale sclerodermica

7) Manifestazioni oro-buccali
   - Fibrosi mucosa gengivale, parodontite, carie dentali

8) Interessamento gastrointestinale
   - Dismotilità esofagea, incontinenza sfintere esofageo inferiore, esofagite, esofago di Barrett, gastroparesi, sindrome dispeptica, gastrite antrale teleangectasica (aumentato rischio di emorragia castrica), dindrome da malassorbimento, pseudo occlusione intestinale, disfunzione ano-rettale, stipsi, diarrea

9) Alterazioni laboratoristiche
   - Presenza ANA (pattern anticentromero, anti SCL70, Anti RNA polimerasi III)

Presso la Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Foggia è attivo un ambulatorio dedicato alla diagnosi e al trattamento delle da Malattie Rare, supportato da team multispecialistico a supporto della presa in carico globale dei pazienti

Presso la Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Foggia è attivo un ambulatorio di Reumatologia Pediatrica Ubicato presso la SC di Reumatologia, in collaborazione con la SC di Pediatria, che dispone di una attività ambulatoriale multispecialistica a supporto della presa in carico globale dei piccoli pazienti

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

U. O. Capofila (adulto)
Reumatologia Universitaria

U. O. Capofila (pediatrico)
Pediatria Universitaria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
Medicina Interna - U.O.S. Reumatologia
Pediatria

Ospedale "Mons. Dimiccoli" – Barletta
Reumatologia

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
U. O. Capofila (adulto)
Reumatologia Universitaria

U. O. Capofila (pediatrico)
Pediatria Ospedaliera

UU.OO. afferenti
Medicina Interna Universitaria "G. Baccelli"

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
Presidio Ospedaliero "San Paolo" Bari
Servizio ambulatoriale reumatologia

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" – Taranto
Medicina Generale

Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" – Tricase
Medicina
Nefrologia e Dialisi

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Medicina interna - Reumatologia

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce
Reumatologia

U.O.S.D. reumatologia
e immunologia pediatrica

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)

- Valutazione clinica (Rodnan score cutaneo)
- ANA, anti ENA
- Emocromo, transaminasi, gamma GT, creatinina, VES, PCR, elettroforesi, CPK
- Videocapillaroscopia periungueale

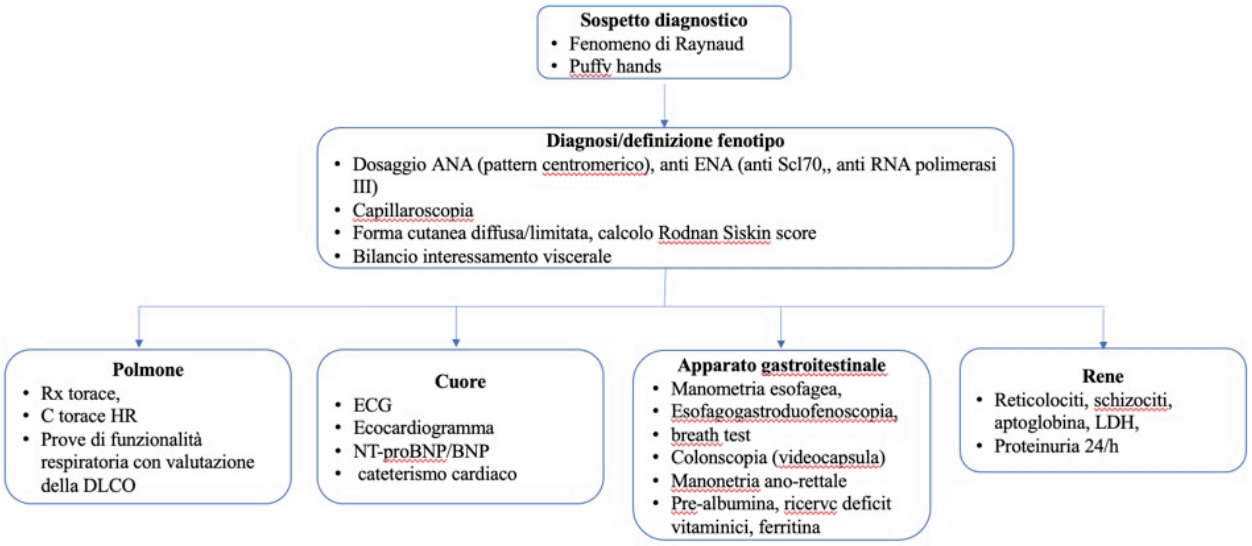
Test di screening di secondo livello livello (laboratorio e imaging)

- Rx torace, TC torace HR, Prove di funzionalità respiratoria con valutazione della DLCO
- ECG, Ecocardiogramma, NT-proBNP/BNP, cateterismo cardiaco
- Manometria esofagea, Esofagogastroduofenoscopia, breath test, colonscopia (videocapsula), manometria ano-rettale
- Dosaggio pre-albumina, ferritinemia, Vitamina D, Vitamiìna b12, folati (sospetto malassorbimanto)
- Reticolociti, schizociti, aptoglobina, LDH, proteinuria 24/h (sospetto di crisi renale)
- Rx articolare, ecografia articolare
- Consulenze specialistiche

In base a tipologia di interessamento viscerale:

- Pneumlogo
- Cardiologo
- Gastroenterologo
- Nefrologo
- Fisiatra
- Chirurgo plastico (lipofilling, trattamento ulcere complicate)

FLOW-CHART riassuntiva



TERAPIA

La tipologia di trattamenti e la posologia trattamenti variano in funzione delle manifestazioni cliniche e del tipo di interessamento viscerale

Terapia immunosoppressiva:

- Methotrexate (interessamento cutaneo, articolare) Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana. Assunzione orale/im/sc
- Micofenolato Mofetile (interessamento cutaneo, polmonare, muscolare) prescrizione limitata a centri autorizzati, ritiro c/o farmacia territoriale)
- Ciclofosfamide (interessamento cutaneo, polmonare). Prescrizione da parte di centro specializzato, ritiro presso farmacia urbana (somministrazione per os)/ somministrazione in ambiente ospedaliero (somministrazione ev)
- Rituximab (interessamento polmonare/cutaneo/articolare/muscolare). Prescrizione da parte di centro specializzato, somministrazione ev in ambiente ospedaliero. Prescrizione possibile mediante procedura di richiesta per farmaci off/label
- Tocilizumab (polmonare/cutaneo/articolare) Prescrizione da parte di centro specializzato, somministrazione ev in ambiente ospedaliero/somministrazione sc con ritiro c/o farmacia gterritoriale ASL. Prescrizione possibile mediante procedura di richiesta per farmaci off/label
- Immunoglobuline ev (disturbi della deglutizione. MMF. Assunzione per via ev, da somministrare in ambiente ospedaliero. Prescrizione possibile mediante procedura **di richiesta per farmaci off/label**
-

Vasodilatatori

- calcio antagonisti, antiaggreganti piastrinici (fenomeno di Raynaud, ulcere acrali; ritiro c/o farmacia urbana
- prostanoidi ev. (somministrazione in ambiente ospedaliero)
- Inibitori recettore endotelina. Bosentan (ulcere digitali assunzione per os, prescrizione limitata a centri autorizzati, ritiro c/o farmacia territoriale), Macitentan, Ambrisentan (PAH) assunzione per os, prescrizione limitata a centri autorizzati, ritiro c/o farmacia territoriale
- Inibitori delle fosfodiesterasi. Sildenafil, Tadalafil (PAH) assunzione per os, prescrizione limitata a centri autorizzati, ritiro c/o farmacia territoriale
- Attivatori guanilato ciclasi. Riociguat (PAH) assunzione per os, prescrizione limitata a centri autorizzati, ritiro c/o farmacia territoriale
- Agonisti recettori della prostaciclina. Selexipag (PAH) assunzione per os, prescrizione limitata a centri autorizzati, ritiro c/o farmacia territoriale
- Analoghi prostaciclina. Epoprostenolo/Treprostinil assunzione per via sc/ev, prescrizione limitata a centri autorizzati, ritiro c/o farmacia territoriale

Popolazione pediatrica: per pazienti di eta < 18 anni, la maggior parte dei farmaci vasodilatori, in particolare quelli utilizzati nel trattamento della PAH non ha indicazione formale, non sono stati oggetto di RCT decicati, per cui in tale popolazione il loro utilizzo e possibile con modalità **off-label**

Terapia antifibrotica

- Nintedanib (interstiziopatia polmonare). assunzione per os, prescrizione limitata a centri autorizzati, ritiro c/o farmacia territoriale

Procitenici, antiacidi

- Inibitrori pompa protonica, levosulpiride, dompedidone assunzione per os, Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

Trattamento *locale ulcere sclerodermica da parte di personale specializzato*

FOLLOW UP

La frequenza della valutazione clinica può variare in funzione della severità iniziale della malattia, dell'interessamento viscerale e della comparsa di nuovi eventi clinicamente rilevanti

- Valutazione clinica/laboratoristi ogni 3-4 mesi per i primi 3 anni della forma con interessamento cutaneo diffuso iniziale e con interessamento viscerale all'esordio e con fattori di rischio per sviluppo di crisi renale
- Valutazione clinica/laboratoristica ogni 6 mesi della forma senza interessamento viscerale
- Nella popolazione pediatrica porre particolare attenziona a crescita staturale ed evoluzione puberale
- Prove di funzionalità respiratoria: 1 volta/anno, o in maniera più ravvicinata in caso di presenza interstiziopatia polmonare
- HRTC 1 volta/anno, o in maniera più ravvicinata in caso di presenza interstiziopatia polmonare; nei pazienti senza interstiziopatia polmonare e con quadro funzionale polmonare stabile, la frequenza dell'esame può essere dilazionata
- Ecocardiogramma: 1 volta/anno o in maniera più ravvicinata in caso di aggravamento sintomi respiratori e/o sospetto di PAH
- ECG: 1 volta/anno in maniera più ravvicinata in caso di comparsa/aggravamento sintomi respiratori/ cardiologici
- Cateterismo cardiaco (in pazienti con diagnosi di PAH): 1volta/anno o in maniera più ravvicinata in caso di peggioramento sintomi respiratori/cardiologici o in caso di modifiche terapeutiche
- Endoscopie digestive in base a manifestazioni cliniche (aggravamento sintomi reflusso gastroesofageo, emorragia digestiva). EGDS 1 volta ano in caso di esofago di Barrett

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Possibili situazioni di urgenza/emergenza nella SSc

- Insufficienza respiratoria in fibrosi polmonare
- Emorragia digestiva
- Scompenso cardiaco destro in PAH
- Subocclusione intestinale (dismotilità intestinale)

Non ci sono condotte assistenziali specifiche per il trattamento delle suddette emergenze nei pazienti affetti da SSC rispetto alla popolazione generale

Crisi renale sclerodermica

La crisi renale sclerodermica è una condizione di emergenza specifica per il paziente con SSc. La terapia è basata sull'utilizzo di ACE inibitori ad alto dosaggio e sul trattamento delle complicanze

- Convulsioni (antiepilettici; consulenza neurologica)
- Edema polmonare
- Tachiaritmie
- Insufficienza renale severa (consulenza nefrologica, eventuale dialisi)
- Microangiopatia trombotica

Team Multidisclipinare malattie rare Foggia

Reumatologo
UOC Reumatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia

- Prof. Francesco Paolo Cantatore
- Prof.ssa Ada Corrado
- Prof.ssa Cinzia Rotondo

Pediatra
UOC Pediatria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Angelo Campanozzi

Cardiologo
UOC Cardiologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Natale Daniele Brunetti
- Dott. Michele Correale

Pneumologo
UOC Malattie Apparato Respiratorio - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Donato Lacedonia
- Prof.ssa Giulia Scioscia

Nefrologo
UOC Nefrologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Giovanni Stallone

Gastroenterologo
UOC Gastroenterologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Rodolfo Sacco

Endocrinologo
UOC Malattie Endocrine - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Olga Lamacchia

Ortopedico
UOC Ortopedia Traumatologia Universitaria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Giuseppe Maccagnano

Fisiatra
UOC Medicina Fisica e Riabilitativa - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Andrea Santamato

Chirurgo plastico
UOC Chirurgia Plastica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Aurelio Portincasa
- Prod. Domenico Parisi

Specialista emostasi trombosi
Unità di Emostasi e Trombosi dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza,
Referente
- Prof. Elvira Grandone

Genetista
UOC di Genetica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referente
- Prof. Maurizio Margaglione

Ematologo
UOC di Ematologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Dottoressa Lorella Melillo
- Dott.ssa Graziana Franzese

Oculista
UOC di Oculistica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof.ssa Cristiana Iaculli
- Dott.. Andrea Stella

Dermatologo
SSVD Dermatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Dott. Gaetano Panniello
- Dott. Andrea Altobella

Neurologo
UOC di Neurologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Carlo Avolio
- Prof. Emanuele D'Amico
- Prof.ssa Aurora Zanghi'

Ginecologo
UOC di Ginecologia e ostetricia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Luigi Nappi

Chirurgo generale
UOC Chirurgia Generale Universitaria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Nicola Tartaglia

Chirurgo vascolare
UOC Chirurgia Vascolare- Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Dott. Maurizio Ruggeri

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SAPHO

RM0121



A cura di:

Reumatologia Universitaria - Pediatria Universitaria
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Segni clinici e classificazione

La sindrome SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis) è una malattia autoinfiammatoria che coinvolge le articolazioni, le ossa e la pelle ed è caratterizzata dalla associazione di infiltrati cutanei neutrofili e osteomielite cronica non batterica. Le manifestazioni della malattia non necessariamente devono essere tutte presenti contemporaneamente, ma si possono associare in varia maniera, dando luogo a diverse varianti: la spondiloartrite iperostotica pustolopsoriatica, o PPHS; l'osteomielite multifocale ricorrente cronica, o CRMO, tipica dei bambini; la sindrome da infiammazione della parete toracica; l'iperostosi isolata sternoclavicolare; l'acne associata a spondiloartrite ed osteomielite ricorrente cronica.

1. Lesioni articolari
    - Spondilite,
    - sacroileite,
    - artrite articolazioni condrosternali,
    - sterno-clavicolari,
    - sinovite periferica

2. Lesioni ossee
    - Osteite, iperostosi

3. Lesioni cutanee
    - Acne,
    - idrosoadenite suppurativa,
    - dermatosi neutrofilica,
    - pustolosi palmo-plantare,
    - sindrome Sneddon-Wilkinson (dermatosi pustolosa subcorneale),
    - pyoderma gangrenosum,
    - Sindrome di Sweet,
    - psoriasi

4. Altre manifestazioni
    - Malattie infiammatorie croniche intestinali,
    - trombosi venose,
    - uveite,
    - episclerite

Presa In Carico Adulto
Presso la Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Foggia è attivo un ambulatorio dedicato alla diagnosi e al trattamento delle da Malattie Rare, supportato da team multispecialistico a supporto della presa in carico globale dei pazienti

Presa In Carico Pediatrica
Presso la Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Foggia è attivo un ambulatorio di Reumatologia Pediatrica Ubicato presso la SC di Reumatologia, in collaborazione con la SC di Pediatria, che dispone di una attività ambulatoriale multispecialistica a supporto della presa in carico globale dei piccoli pazienti.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

U. O. Capofila (adulto)	U. O. Capofila (pediatrico)
Reumatologia Universitaria	Pediatria Universitaria

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)	U. O. Capofila (pediatrico)
Reumatologia Universitaria	Pediatria Ospedaliera

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Medicina interna

Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" - Lecce
U.O.S.D. reumatologia
e immunologia pediatrica

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)

Non esistono indagini di laboratorio di primo livello per lo screening della patologia
Rx osteoarticolare, Ecografia osteoarticolare

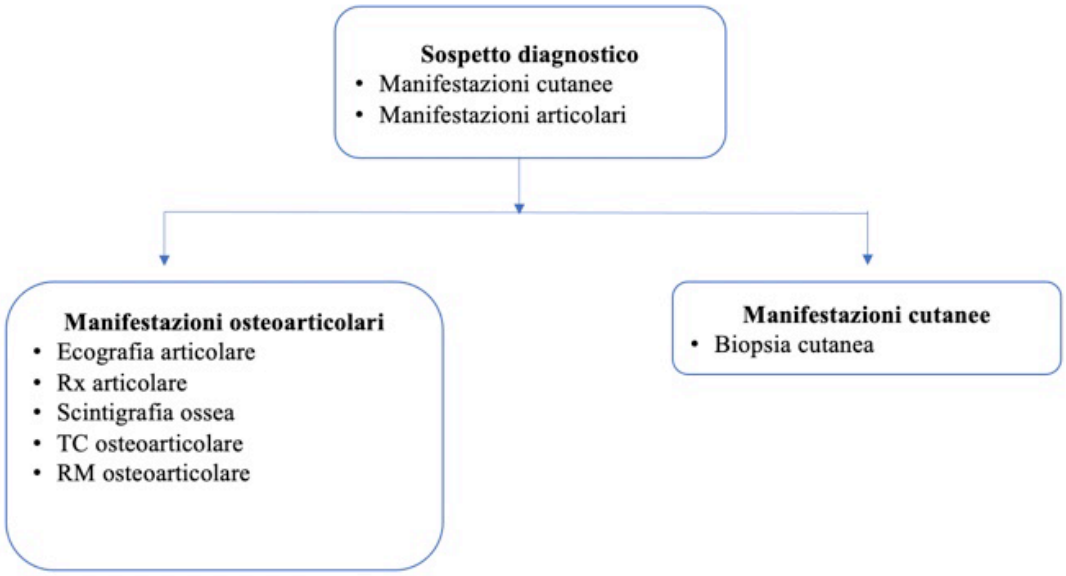
Test di screening di secondo livello

- VES, PCR, emocromo, transaminasi, gammaGT, creatinina
- Scintigrafia ossea
- TC osteoarticolare
- RM osteoarticolare
- Biopsia cutanea

Consulenze specialistiche

- Radiologo
- Dermatologo
- Oculista
- Gastroenterologo

FLOW-CHART riassuntiva



TERAPIA

- Corticoterapia. Assunzione per via ev, da somministrare in ambiente ospedaliero. Assunzione per os, Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

- FANS. Assunzione per os, Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

Terapia immunomodulante

- Methotrexate (interessamento articolare periferico) Prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana. Assunzione orale/im/sc

- Sulfasalazina (interessamento cutaneo, articolare. Assunzione per os, prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

- Ciclopsporina (interessamento cutaneo) Assunzione per os, prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

- Azatioprina. Assunzione per os, prescrizione da parte di specialista/medico curante, approvvigionamento presso farmacia urbana

- Farmaci anti TNFa Assunzione per via ev (somministrazione in ambiente ospedaliero) somministrzione sc Prescrizione da parte di centri autorizzati, approvvigionamento presso farmacia territoriale ASL. In assenza di interstiziopatia polmonare. **Prescrizione possibile mediante procedura di richiesta per farmaci off/label**

- Farmaci anti IL1 - A Assunzione per via ev (somministrazione in ambiente ospedaliero) somministrzione sc **Prescrizione possibile mediante procedura di richiesta per farmaci off/label**

FOLLOW UP

La frequenza della valutazione clinica può varia in funzione della severità iniziale della malattia; per il primo anno è opportuna una valutazione ogni 3 mesi 8valutazione della risposta terapeutica); se la risposta è favorevole la frequenza delle valutazioni può essere ridotta (1 valutazione ogni 6 mesi)

Valutazione strumentale (scintigrafia ossea, Rx, ecografia, RM, TC oteoarticolare) 1 volta anno (la frequenza può aumentare in caso di rivalutazione interessamento articolare periferico/sospetto di nuove localizzazioni osteomielitiche o può essere ridotta in caso di remissione/stabilità clinica)

GESTIONE URGENZE EMERGENZE

Non ci sono emergenze specifiche legate alla patologia

Non ci sono condotte assistenziali specifiche per il trattamento delle emergenze nei pazienti affetti da SAPHO rispetto alla popolazione generale

Team Multidisclipinare malattie rare Foggia

Reumatologo
UOC Reumatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia

- Prof. Francesco Paolo Cantatore
- Prof.ssa Ada Corrado
- Prof.ssa Cinzia Rotondo

Pediatra
UOC Pediatria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Angelo Campanozzi

Cardiologo
UOC Cardiologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Natale Daniele Brunetti
- Dott. Michele Correale

Pneumologo
UOC Malattie Apparato Respiratorio - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Donato Lacedonia
- Prof.ssa Giulia Scioscia

Nefrologo
UOC Nefrologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Giovanni Stallone

Gastroenterologo
UOC Gastroenterologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Rodolfo Sacco

Endocrinologo
UOC Malattie Endocrine - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Olga Lamacchia

Ortopedico
UOC Ortopedia Traumatologia Universitaria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Giuseppe Maccagnano

Fisiatra
UOC Medicina Fisica e Riabilitativa - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Andrea Santamato

Chirurgo plastico
UOC Chirurgia Plastica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Aurelio Portincasa
- Prod. Domenico Parisi

Specialista emostasi trombosi
Unità di Emostasi e Trombosi dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza,
Referente
- Prof. Elvira Grandone

Genetista
UOC di Genetica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referente
- Prof. Maurizio Margaglione

Ematologo
UOC di Ematologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Dottoressa Lorella Melillo
- Dott.ssa Graziana Franzese

Oculista
UOC di Oculistica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof.ssa Cristiana Iaculli

- Dott.. Andrea Stella

Dermatologo
SSVD Dermatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Dott. Gaetano Panniello
- Dott. Andrea Altobella

Neurologo
UOC di Neurologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Carlo Avolio
- Prof. Emanuele D'Amico
- Prof.ssa Aurora Zanghi'

Ginecologo
UOC di Ginecologia e ostetricia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
- Prof. Luigi Nappi

Chirurgo generale
UOC Chirurgia Generale Universitaria - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Prof. Nicola Tartaglia

Chirurgo vascolare
UOC Chirurgia Vascolare- Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico OORR Foggia
Referenti
- Dott. Maurizio Ruggeri

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME DI LOWE

RC0270



A cura di:
UO Nefrologia Pediatrica
A.O.U. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La Sindrome di Lowe, anche definita Sindrome oculo-cerebro-renale è una malattia multisistemica rara, che coinvolge principalmente gli occhi, il sistema nervoso ed i reni. E' una patologia genetica X-linked con mutazioni a carico del gene OCRL, che codifica per OCRL-1 (inositolo polifosfato 5 fosfatasi), enzima coinvolto in molteplici processi intracellulari che riguardano il traffico endocitico e la dinamica dello scheletro di actina. La patologia colpisce quasi esclusivamente soggetti maschi ad esordio precoce con i primi sintomi presenti già in epoca neonatale con cataratta congenita, ipotonia muscolare e proteinuria a basso peso molecolare.

La sintomatologia clinica comprende interessamento principale dei seguenti organi ed apparati:

- OCCHIO: cataratta congenita bilaterale, glaucoma, strabismo, cheloidi della cornea e della congiuntiva, alterazioni retiniche, nistagmo.
- SISTEMA NERVOSO: ipotonia congenita, che determina spesso difficoltà di alimentazione (difficoltà di suzione, deglutizione, scarso controllo del capo) e ritardo dell'acquisizione delle tappe motorie, epilessia, disabilità intellettiva, disturbi comportamentali (comportamenti stereotipati con scatti d'ira, aggressività e comportamenti ossessivo- compulsivi)
- RENE: tubulopatia prossimale tipo Fanconi con acidosi metabolica, proteinuria a basso peso molecolare, aminoaciduria generalizzata, ipercalciuria con nefrocalcinosi e calcolosi renale, iperfosfaturia con conseguente ipofosfatemia e rachitismo ipofosfatemico, poliuria con perdite di elettroliti e conseguente ipokaliemia ed iponatriemia. Nei pazienti si verifica una insufficienza renale progressiva con stadio finale in età adulta.
- FUNZIONE ENDOCRINA: bassa statura per bassa velocità di crescita, pubertà ritardata, frequente criptorchidismo.
- DENTI: ipoplasia dello smalto, formazione di dentina displasica, eruzione ritardata dei denti
- ANOMALIE MUSCOLOSCHELETRICHE: ipermobilità articolare, causata da ipotonia, contratture muscolari, osteopenia, osteoporosi, scoliosi, tenosinovite, artrite e artropatia debilitante, incremento enzimi muscolari (CK, AST ed LDH) e rachitismo correlato alla tubulopatia, fratture patologiche.
- CUTE: lesioni cistiche benigne della pelle, cisti epidermiche, fibromi benigni sottocutanei
- COAGULAZIONE: aumentato sanguinamento in corso di interventi chirurgici per disfunzione piastrinica e lieve trombocitopenia in 20% dei pazienti
- ALIMENTAZIONE e PROBLEMI GASTROINTESTINALI: lento accrescimento per inadeguato apporto calorico, reflusso gastroesofageo, stipsi cronica (per ridotto tono muscolare e disidratazione cronica per poliuria), ernie, aspirazione di cibo per

incoordinazione della deglutizione con inadeguato riflesso della tosse può condurre ad atelettasie, polmoniti e malattia polmonare cronica.
- ASPETTATIVA DI VITA: Circa 30-40. Il decesso avviene per cause varie (Insufficienza renale terminale, disidratazione, polmoniti , infezioni, insufficienza respiratoria)

Le femmine portatrici sono asintomatiche, ma possono mostrare un fenotipo lieve con espressività variabile, ma in epoca post-puberale possono presentare opacità corneale puntiformi alla lampada a fessura.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (età adulta)
Nefrologia Universitaria

U. O. Capofila (età evolutiva)
Nefrologia pediatrica

U.O. afferente

UO Malattie Metaboliche

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
Presidio Ospedaliero "V. Fazzi" – Lecce
UO Oculistica

DIAGNOSI

-Esami laboratoristici per evidenziare le anomalie biochimiche della tubulopatia prossimale (creatinina, glicemia, calcemia, fosforemia, uricemia, elettroliti sierici, contestuali analisi urinari con esame urine, creatininuria, calciuria, fosfaturia, uricuria, elettroliti urinari , aminoaciduria e proteinuria basso peso molecolare, glicosuria, metabolismo Ca-P con PTH, ViD, 1,25OH vitD, Emogasanalisi)

-Esami strumentali: Ecografia renale, Esame oftalmologico con lampada a fessura, eventuale EEG, RMN encefalo, Rx carpi (età ossea), Rx ginocchia (per eventuale valutazione rachitismo), OPT.

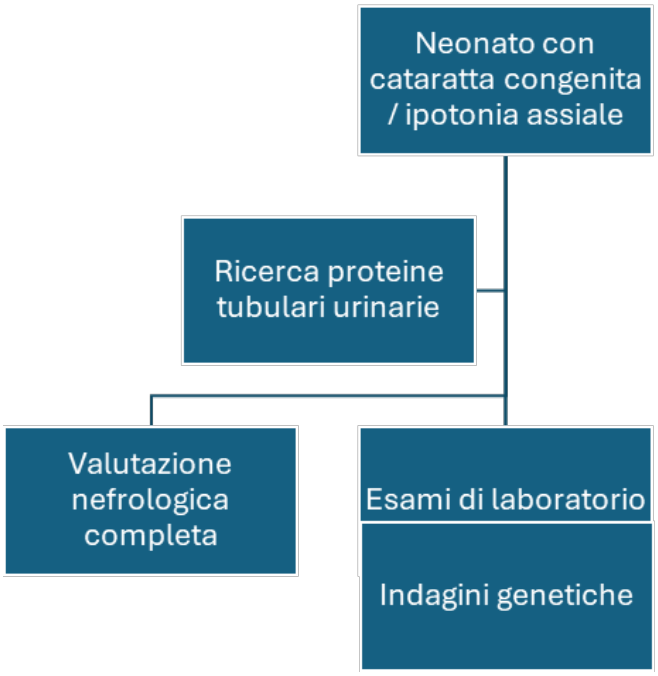
-Genetica per ricerca mutazioni gene OCRL

-Consulenze specialistiche:

- .Oculistica con esame complessivo dell'occhio e valutazione tono oculare
- Neurologica con eventuale EEG e RMN
- Ortopedica e fisiatrica con prescrizione di eventuali tutori e prescrizione fisioterapica
- Odontoiatrica per cure dentali
- Endocrinologica per valutazione auxologica ed eventuale test al GH e prescrizione di GH
- Dietologica: valutazione apporti nutrizionali e prescrizione di dieta
- Gastroenterologica: per eventuali problematiche gastrointestinali
- Chirurgica: per eventuale posizionamento tubo gastrostomica e problemi chirurgici
- Logopedica: per eventuale valutazione deglutizione

Diagnosi differenziale:
Malattia di Dent tipo 2 (quadro nefrologico sovrapponibile, con un fenotipo più lieve, in assenza di sintomi extrarenali)
Altre patologie genetiche (Sindrome di Smoth-Leli-Opitz, Cistinosi, Distrofia congenita miotonica tipo 1, Disordini di fosforilazione ossidativa mitocondriale, Sindrome di Donnai-Barrow).

FLOW CHART RIASSUNTIVA



TERAPIA

Intervento per cataratta e prescrizione di lenti correttive
Terapia per tubulopatia renale *
Terapia idropinica, con eventuale ausilio di sondino naso gastrico o sonda gastrostomica (per idratazione adeguata e nutrizione)
Terapia alcalinizzante a base di bicarbonato di sodio e citrato di potassio (come alcalinizzante e per prevenire la nefrocalcinosi)
Supplementazione di fosfato (per correggere l'ipofosforemia e ridurre il rischio di rachitismo
Supplementazione eventuale di potassio (Cloruro di potassio o aspartato di potassio o sali di potassio) per correggere l'ipokaliemia eventuale colecalciferolo e calcitriolo (rachitismo)
Eventuale ACE inibitore (ipertensione) ed eventuale uso di rammollitori fecali (tipo macrogol per la stipsi,)
Eventuale prescrizione di acqua gel in caso di inadeguato apporto idrico e difficoltà di deglutizione, eventuale terapia per reflusso gastroesofageo con inibitori di pompa
Terapia neurologica (eventualmente antiepilettiici, antipsicotici)
Fisioterapia, logopedia
Cure dentali

FOLLOW-UP

-*Nefrologico*: valutazione funzionalità renale e funzionalità tubulare con metabolismo osseo completo ed emogasanalisi ogni sei mesi (esami ematici ed urinari contestuali); in caso di variazioni terapeutiche rivalutazione dopo tre mesi. Ecografia reni e ve urinarie annualmente
-Valutazione auxologica ogni tre mesi nel lattante ed ogni sei mesi successivamente
-*Oculistico*: valutazione lampada a fessura e pressione intraoculare ogni 6-12 mesi
-*Neurologico*: valutazione ogni sei mesi nei primi tre anni di vita per valutare sviluppo neurologico, successivamente annualmente, oppure in base a problematiche cliniche (crisi epilettiche o altri disturbi) ,
-*Ortopedico*: annuale per monitoraggio scoliosi ed ipermobilità articolare
-*Odontoiatrico*: ogni 6-12 mesi

GESTIONE URGENZE- EMERGENZE

-Disidratazione, scompenso metabolico e diselettrolitemie: idratazione parenterale e correzione degli squilibri elettrolitici e metabolici
- Stato di male epilettico: terapia antiepilettica ev

BIBLIOGRAFIA:

- The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update.

Bökenkamp A, Ludwig M.Pediatr Nephrol. 2016 Dec;31(12):2201-2212. doi: 10.1007/s00467-016-3343-3. Epub 2016 Mar 24.PMID: 27011217 Free PMC article. Review.

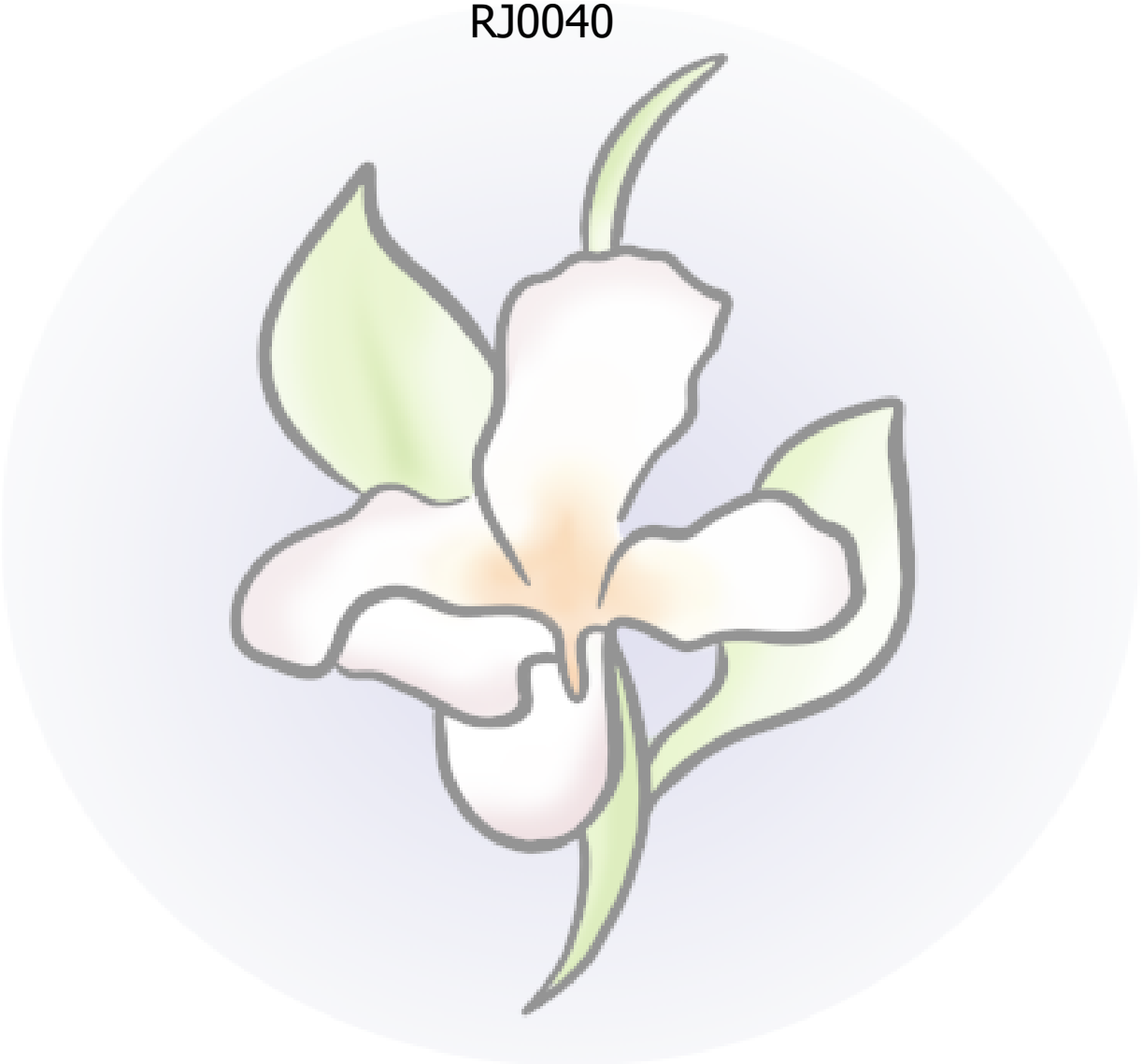
- Lowe Syndrome.

Lewis RA, Nussbaum RL, Brewer ED.2001 Jul 24 [updated 2019 Apr 18]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.PMID: 20301653 Free Books & Documents. Review

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

RENE POLICISTICO AUTOSOMICO RECESSIVO

RJ0040



A cura di:
UO Nefrologia Pediatrica
A.O.U. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

L'ARPKD è una malattia con incidenza 1:20.000 nati vivi, monogenica, dovuta, nella stragrande maggioranza dei casi, a varianti patogenetiche a carico del gene PKHD1, trasmesso come carattere autosomico recessivo.
Si tratta di una malattia ad alta complessità clinica, in particolare nei pazienti ad esordio neonatale, in cui gli organi primitivamente coinvolti sono il rene e il fegato. Il gene coinvolto nella sua patogenesi è il PKHD1, che si situa sul cromosoma 6 (6p12.2-3) e codifica per una proteina chiamata fibrocistina. Le varianti possono essere in omozigosi o in eterozigosi composta.
L'effetto che le alterazioni di questa proteina producono a livello renale è una dilatazione cistica dei dotti collettori, con fibrosi interstiziale, mentre nel fegato si osserva una alterazione della lamina duttale, con evoluzione verso la fibrosi epatica ed alterazioni tipiche dell'albero biliare.
I pazienti con coinvolgimento renale presentano segni di malattia più precocemente rispetto a quelli che hanno un coinvolgimento prevalentemente epatico (manifestazioni più tardive)

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (età adulta)
Nefrologia Universitaria

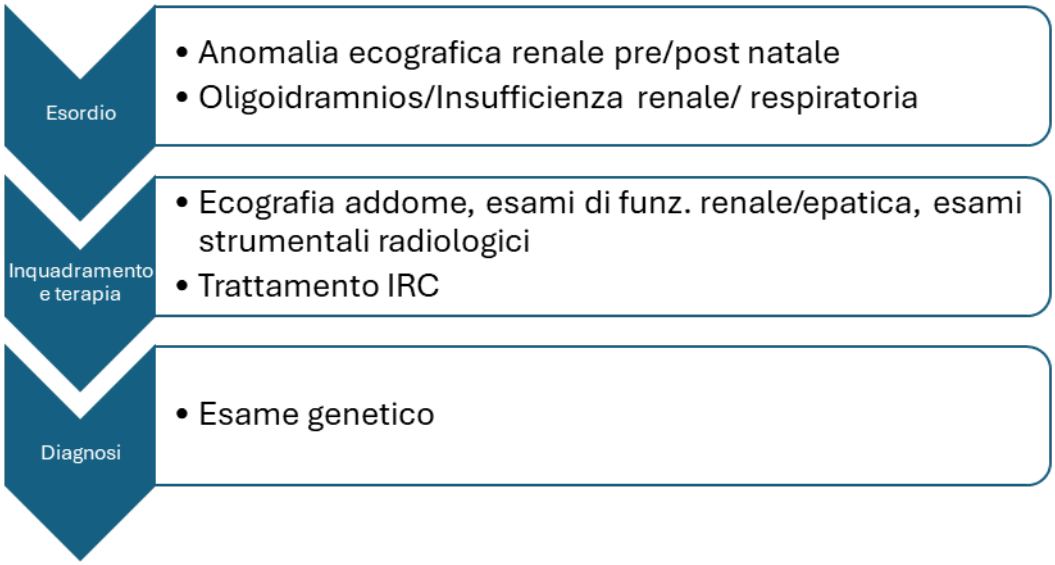
U. O. Capofila (età evolutiva)
Nefrologia pediatrica

Team età pediatrica
Oltre ai nefrologi pediatrici sono fondamentali le figure di altri professionisti esperti afferenti alle UU.OO: Terapia intensiva Neonatale, Gastroenterologia Pediatrica, Radiologia Pediatrica, Urologia, Chirurgia, UO malattie metaboliche e genetiche (Servizio di Dietologia ed endocrinologia), UOSD di Psicologia Pediatrica, UOSD Patologia Clinica, Terapia Intensiva Pediatrica

DIAGNOSI

Primo sospetto di malattia: epoca prenatale in ecografia con riscontro di reni di grandi dimensioni, ed aspetto a "sale e pepe". Possibile anche iperecogenicità intensa a partenza midollare. Altri criteri di sospetto: oligoidramnios, normalità dell'ecografia renale in entrambi i genitori, possibile presenza di fratelli affetti.
Possibile ipoplasia polmonare, con tutte le gravi conseguenze in epoca perinatale, in termini di funzionalità renale e difficoltà respiratoria. Quasi tutti questi bambini sono ipertesi, con necessità di terapia farmacologica precoce, possibile già dal primo anno di vita.
Nel 30% dei bambini, l'insufficienza renale terminale (ESKD) si sviluppa entro i 10 anni e in circa il 50% entro i 20. L'interessamento epatico è solitamente più tardivo nelle forme ad esordio precoce.
Nelle forme ad esordio tardivo, spesso il segno più evidente è la malattia epatica, che si manifesta come fibrosi epatica o dilatazione dell'albero biliare, conosciuta anche come malattia di Caroli ben dimostrabile con esame ecografico e con elastosonogramma (Fibroscan).
La fibrosi porta ad uno stato di ipertensione portale, con ipersplenismo, complicato con piastrinopenia e varici esofagee con necessità di sorveglianza con esofagogastroduodenoscopia. La funzione epatica è solitamente preservata, con incremento delle γ-glutamil tra-sferasi (γ-GT).

FLOW-CHART



TERAPIA

Periodo perinatale: assistenza neonatologica di terzo livello (assistenza respiratoria, nefro-dialitica)
Periodo successivo: terapia conservativa (dieta ipoproteica, farmaci antipertensivi ACE-i e gli ARBs, calcio-antagonisti e i beta o alfa/beta bloccanti, diuretici, eritropoietina, bicarbonato, chelanti del fosforo, vitamina D, ferro, resine a scambio ionico chelante del K) o sostitutiva (emodialisi-dialisi peritoneale- trapianto) della IRC.
Nefrectomia mono o bilaterale.

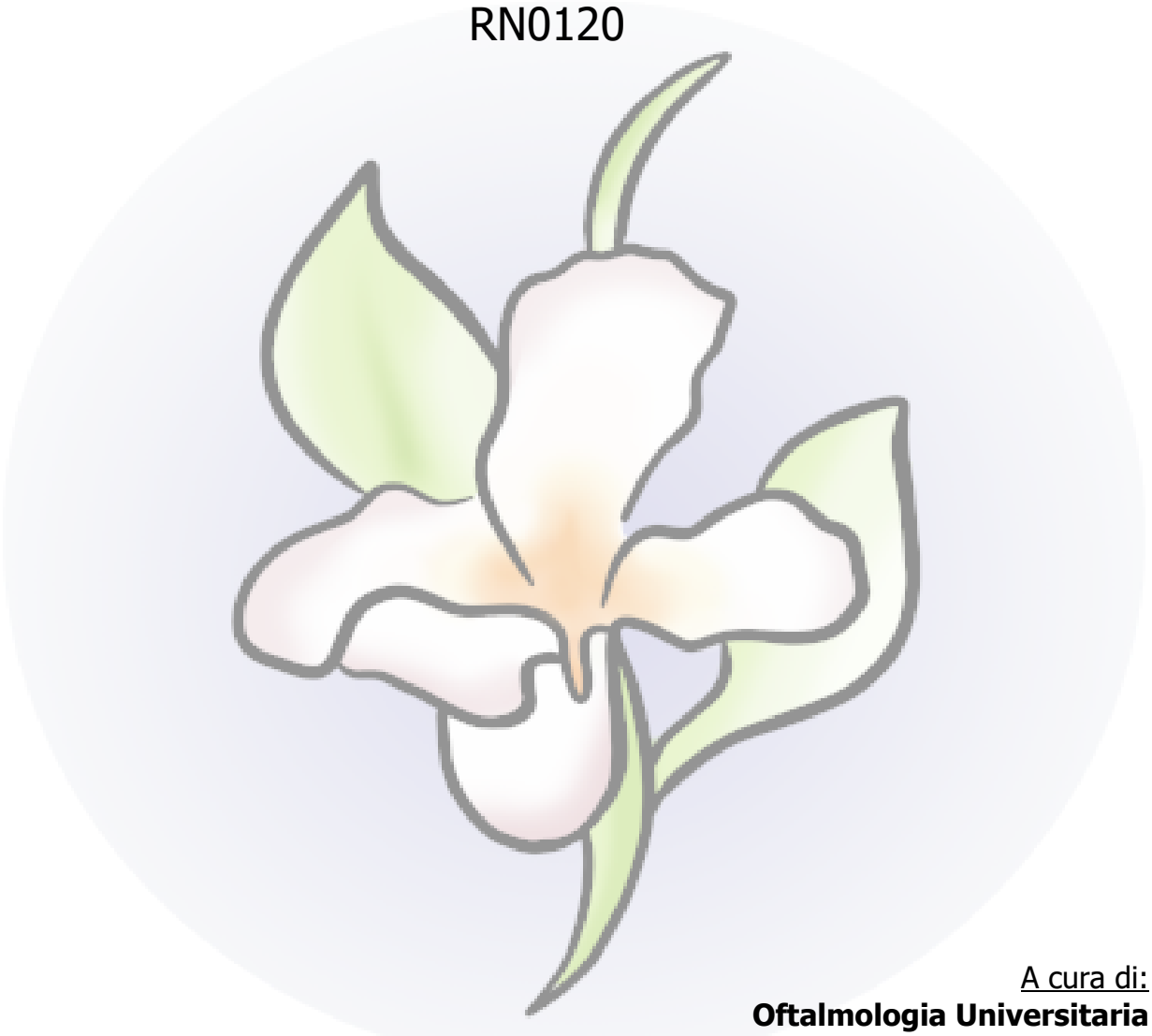
FOLLOW UP

Il timing del follow up dipenderà dal grado di insufficienza renale e dal coinvolgimento di altri organi.
In caso di malattia renale cronica nei bambini con meno di 1 anno il follow up è molto ravvicinato (ogni 1-2 mesi) per valutare l'accrescimento ed il buon controllo metabolico oltre che idro-elettrolitico.
Per i pazienti in dialisi: in peritoneo-dialisi valutazioni a cadenza mensile, in emodialisi valutazione tri o quadrisettimanale.
Per i pazienti più grandi follow up ambulatoriale trimestrale.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

COLOBOMA CONGENITO DEL DISCO OTTICO

RN0120



A cura di:
Oftalmologia Universitaria
AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

DEFINIZIONE, SEGNI CLINICI E CLASSIFICAZIONE

Trattasi di un'anomalia congenita oculare determinata da una difettosa chiusura della fessura embrionale del calice ottico. Può essere mono o bilaterale e interessare la coroide, il corpo ciliare, le palpebre, l'iride, il cristallino, il nervo ottico o la retina. I pazienti presentano una riduzione dell'acuità visiva di entità variabile. Questa anomalia può essere riscontrata all'interno di un quadro sindromico definito sindrome CHARGE. Ne sono descritte sia forme sporadiche che ereditarie. Nelle forme sporadiche (nelle quali non c'è una familiarità per la malattia) il rischio di ricorrenza della patologia in altri figli è uguale a quello della popolazione generale, cioè circa dell'1%. Per quanto riguarda le forme ereditarie di coloboma la modalità di trasmissione della malattia può essere autosomica dominante o autosomica recessiva. Attualmente comunque non è ancora noto il gene responsabile del coloboma.

Team età adulta

- Dott.ssa Rosanna Dammacco
- Dott.ssa Valeria Albano

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
U. O. Capofila (adulto)
Oculistica

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" U. O. Capofila (adulto)
Oftalmologia Universitaria

U. O. Capofila(pediatrico)
Malattie Metaboliche

DIAGNOSI

Test di screening di primo e di secondo livello:

- Esame complessivo dell'occhio, valutazione dell'acuità visiva, tonometria, gonioscopia.
- Imaging oculare: Retinografia, Autofluorescenza, Fluorangiografia, Campo Visivo Computerizzato, OCT macula e delle fibre del nervo ottico, OCT delle cellule ganglionari, Ecografia bulbare.
- Test genetici.

Segni clinici

Presenza di una cavità bianca localizzata sul disco ottico mono o bilaterale, nettamente delineata, di solito situata verso la porzione inferiore.
Può essere accompagnato da altre alterazioni a carico dell'occhio come macroftalmia, cataratta, nistagmo, glaucoma.

TERAPIA

- Terapia specifica autorizzata: non esistono rimedi farmacologici risolutivi; in alcuni casi si può ricorrere alla chirurgia.
- Presidi: lenti a contatto colorate per ridurre la fotofobia.

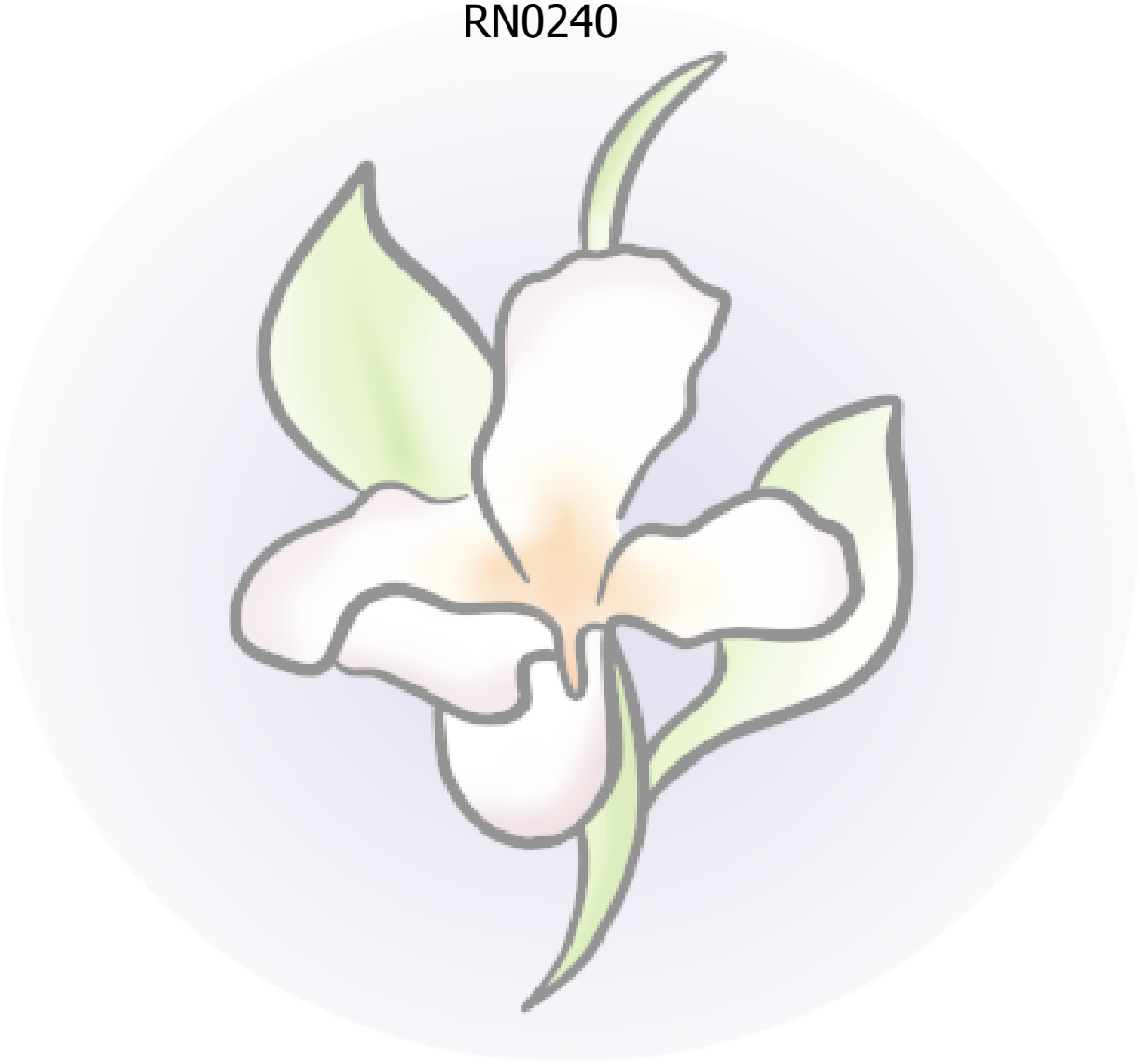
FOLLOW-UP

Accertamenti Laboratorio/Imaging: Esame complessivo dell'occhio, valutazione dell'acuità visiva, tonometria.
Imaging oculare: Retinografia, Autofluorescenza, Fluorangiografia, Campo Visivo Computerizzato, OCT macula e delle fibre del nervo ottico, OCT delle cellule ganglionari, Ecografia bulbare.
Tipologia e cadenza: annuale.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

ERMAFRODITISMO VERO

RN0240



A cura di:
U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti"
Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

L'ermafroditismo vero è un disordine della differenziazione sessuale caratterizzato dalla presenza in uno stesso individuo di gonadi con tessuto ovarico e tessuto testicolare (ovotestis); l'incidenza stimata è di 1/20000.
Questo sviluppo atipico delle gonadi è presente di solito in individui con cariotipo 46,XX, raramente in individui con chimerismo (cioè la presenza di cromosomi sessuali in parte maschili e in parte femminili nelle diverse cellule del corpo) 46,XX/46,XY o 46,XX/47,XXY.
Nel 20% circa dei pazienti, la diagnosi viene posta in epoca neonatale per il riscontro di anomalie dei genitali. Altri pazienti presentano successivamente uno sviluppo puberale anomalo.

- Team età pediatrica: pediatra endocrinologo, radiologo, urologo, psicologo, genetista
- Team età adulta: endocrinologo, ginecologo, urologo

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" U. O. Capofila (adulto)

U. O. Capofila(pediatrico)
UOC Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"

U.O. afferente
Malattie metaboliche

DIAGNOSI

- Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging): dosaggio gonadotropine e steroidi sessuali, AMH, inibina B, ecografia addome e pelvi, cariotipo

- Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging): RMN addome

- Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari: NGS per geni associati a DSD

TERAPIA

• Assegnazione del sesso
• La gonadectomia va considerata per l'elevato rischio di trasformazione neoplastica
• Terapia ormonale sostitutiva con formulazioni a base di testosterone nei maschi e di estradiolo nelle femmine.

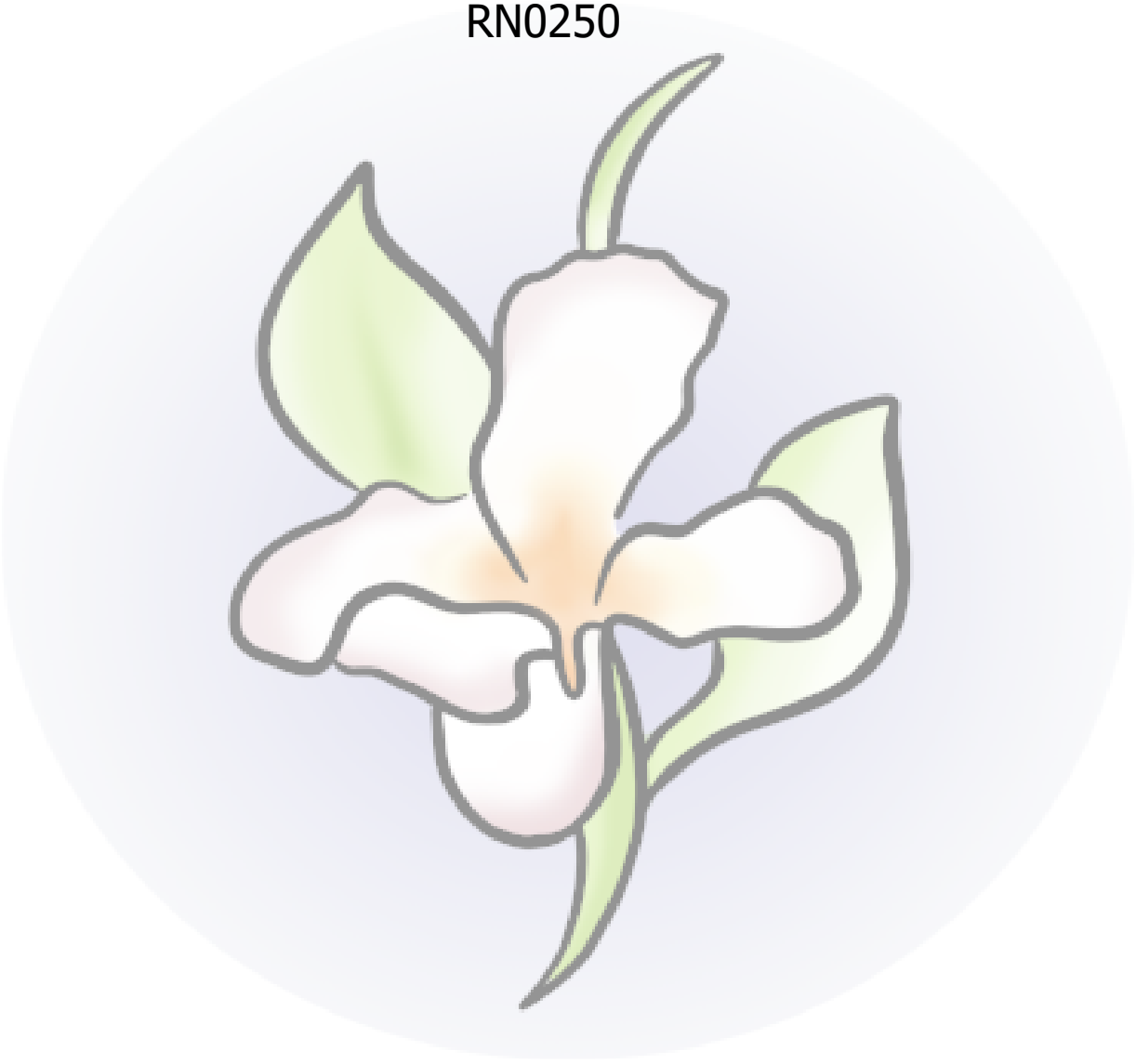
FOLLOW UP

- Visita endocrinologica: ogni sei mesi dall'inizio dell'induzione della pubertà fino al suo completamento, poi annuale.
- Dosaggio del testosterone sierico: controlli ravvicinati (bi o trimestrali) all'inizio dell'induzione puberale, semestrali o annuali in età adulta.
- Screening trombofilico: prima dell'inizio della terapia estrogenica
- Monitoraggio ematocrito: semestrale nel primo anno di terapia con testosterone, successivamente annuale o da cadenzare sulle necessità del paziente;
- Mineralometria ossea computerizzata: da eseguirsi uno-due anni dopo l'induzione della pubertà e con timing di ripetizione da stabilirsi sulle necessità del singolo paziente.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

RENE CON MIDOLLARE A SPUGNA

RN0250



A cura di:
UO Nefrologia Pediatrica
A.O.U. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Il rene a spugna midollare o più precisamente malattia di Cacchi Ricci è una malattia cistica della midollare renale a patogenesi sconosciuta caratterizzata dalla presenza di dilatazioni multiple dei dotti collettori.
Esordio clinico: spesso asintomatico o a riscontro casuale. In alcuni casi possibili segni di IVU, coliche renali secondari a microlitiai nell'ambito delle cisti. Ematuria.
I sintomi si accentuano nella adolescenza e nel giovane adulto, talvolta associata a Iperparatiroidismo secondario o Acidosi Tubulare distale
Possibile, ma rara, evoluzione tardiva verso IRC.
Si ipotizza una genesi genetica e che uno dei geni coinvolti possa essere il gene GDNF

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (età adulta)
Nefrologia Universitaria

U. O. Capofila (età evolutiva)
Nefrologia pediatrica

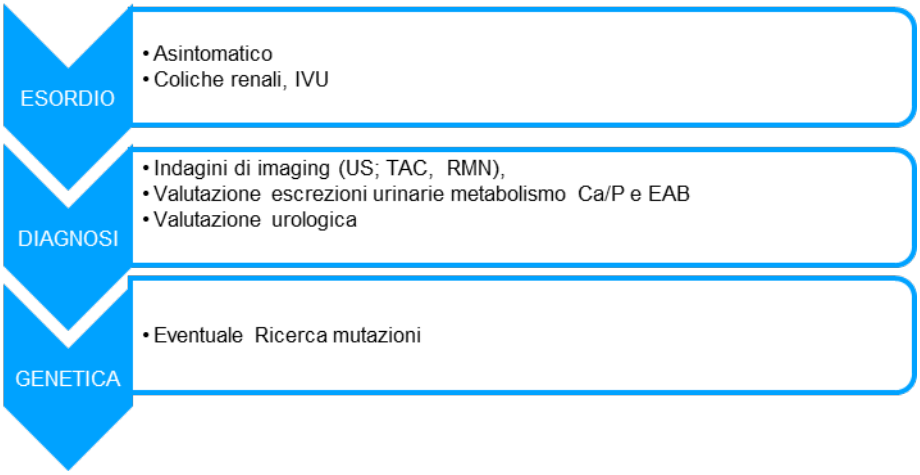
U.O. afferente

Pediatria Generale e
Specialistica "B. Trambusti"

Team età pediatrica

Oltre ai nefrologi pediatrici sono fondamentali le figure di altri professionisti esperti afferenti alle ORL, Urologia, radiologia, Malattie genetiche e metaboliche (Valutazione endocrinologica/dietologica), Patologia Clinica, Farmacia, UOSD Psicologia

FLOW CHART RIASSUNTIVA



TERAPIA

Terapia idropinica e dieta iposodica.
Diuretico tiazidico (x ipercalciuria), Citrato di K, Bicarbonato di Na (se acidosi)

FOLLOW UP

Nella fase iniziale, presa in carico multidisciplinare da parte del team Nefrologia-Urologia
Successivamente il follow-up sarà individualizzato in base agli aspetti clinici della patologia.
E prevede una valutazione con indagini di imaging a cadenza annuale.

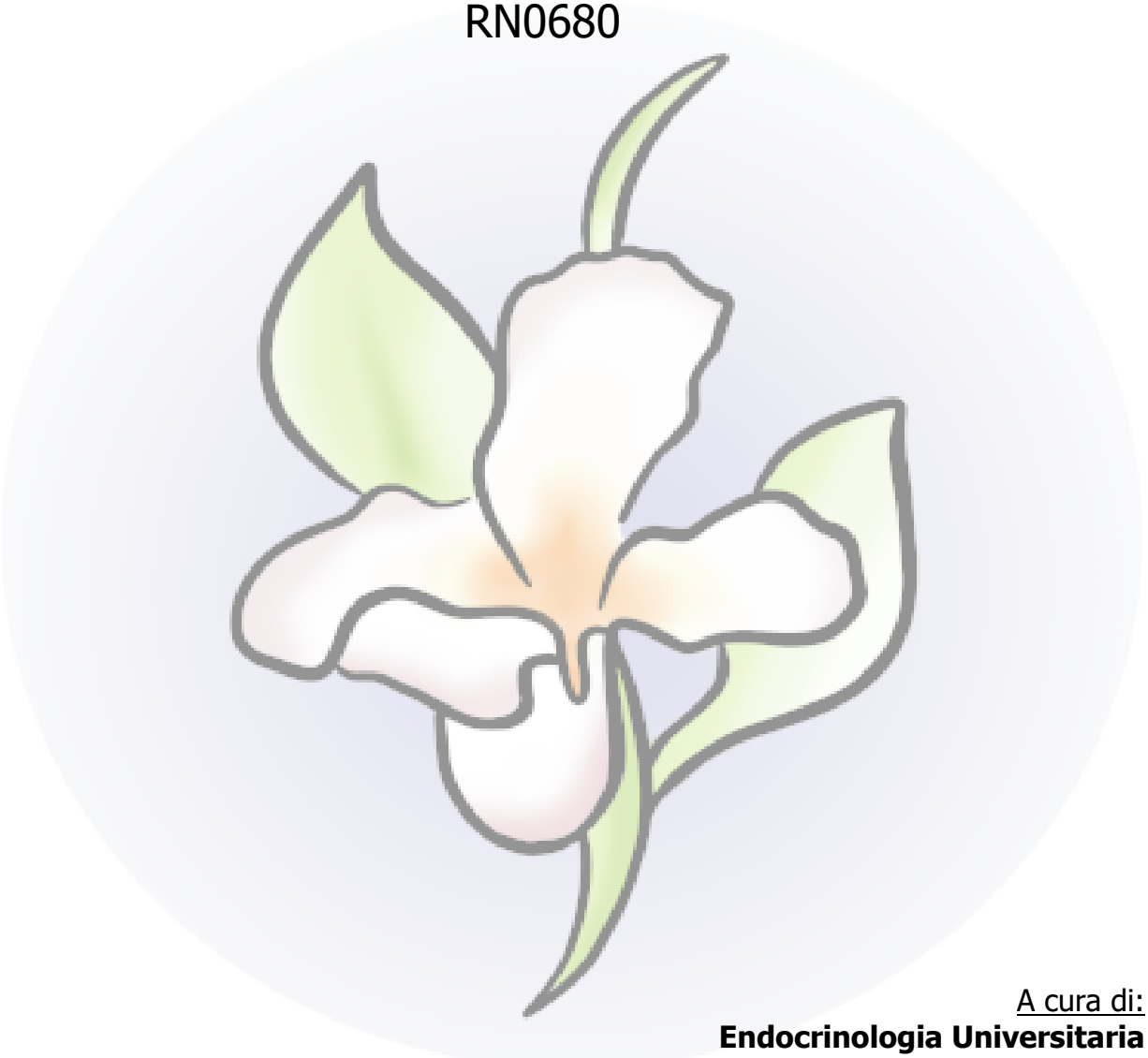
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME DI TURNER

RN0680



A cura di:
Endocrinologia Universitaria
AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

- La sindrome di Turner è una malattia cromosomica associata alla delezione parziale o alla monosomia del cromosoma X. La prevalenza è stimata in 1 ogni 5000 nati vivi (1 ogni 2.500 neonate). I segni clinici sono eterogenei e le anomalie fisiche tipiche sono spesso sfumate o assenti. In tutti i casi è presente bassa statura. È frequente insufficienza ovarica a esordio variabile, correlata all'anomalia cromosomica. Sono meno comuni gli altri segni clinici a carico di visceri diversi (anomalie scheletriche, linfedema, sordità, coinvolgimento cardiovascolare, tiroideo e gastrointestinale), la cui presenza deve essere verificata durante l'adolescenza e nell'età adulta. La monosomia del cromosoma X è responsabile di meno della metà dei casi di sindrome di Turner e molti di essi sono dovuti alla presenza di un mosaicismo (con una linea 45,X), oppure di un cromosoma X o Y anomalo (delezione, isocromosoma X, cromosoma dicentrico). Nel corso della gravidanza, le forme tipiche associate a difetti possono essere diagnosticate con l'ecografia, mentre le forme meno gravi vengono identificate casualmente con l'amniocentesi eseguita per altre indicazioni (ad esempio, età materna avanzata). La consulenza prenatale, successiva alla diagnosi delle forme meno gravi, è particolarmente problematica. Il trattamento si basa sulla terapia con l'ormone della crescita, che consente di aumentare significativamente l'altezza finale. La qualità della vita e l'integrazione sociale sono migliori quando la pubertà non è stata indotta troppo tardivamente e in assenza di cardiopatie e sordità. La sordità può provocare difficoltà di apprendimento e, durante l'età adulta, la sterilità può avere un effetto negativo sulla qualità della vita. La prognosi dipende dalla presenza di cardiopatie, obesità, ipertensione arteriosa e osteoporosi. Quindi è necessario un follow-up a lungo termine.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

U. O. Capofila (adulto)	U. O. Capofila (pediatrico)
Genetica Medica	Pediatria

UU.OO afferenti
Endocrinologia

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico “Giovanni XXIII”

U. O. Capofila (adulto)	U. O. Capofila (pediatrico)
Endocrinologia Universitaria	Malattie Metaboliche
UU.OO afferenti	UU.OO afferenti
Odontoiatria	Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" – Brindisi	
U.O.S.D. endocrinologia, malattie metaboliche, dietetica e nutrizione clinica	Pediatria
Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase	
Ostetricia e Ginecologia	Genetica medica
Presidio Ospedaliero "Sacro Cuore Di Gesù'" - Gallipoli (Le)	Pediatria

DIAGNOSI

La sindrome di Turner viene occasionalmente diagnosticata durante i test prenatali (amniocentesi, villocentesi, DNA fetale). Più comunemente, si sospetta dopo la nascita sulla base dei segni clinici caratteristici (linfedema durante l'infanzia, bassa statura durante l'infanzia e l'adolescenza, mancato o incompleto sviluppo del seno), in caso di ritardo di crescita inspiegato, ritardo puberale, amenorrea primaria o secondaria. La diagnosi è confermata dall'analisi del cariotipo (test in grado di valutare il numero e la struttura dei cromosomi di una persona). Una diagnosi tempestiva è importante per consentire la gestione delle comorbidità, compreso un eventuale trattamento efficace della bassa statura.

TERAPIA

Non esiste un trattamento specifico per la condizione genetica di base e il trattamento è basato sulle caratteristiche di ogni paziente. È fondamentale la gestione delle condizioni di comorbilità, l'eventuale intervento chirurgico in caso di anomalie cardiache laddove indicato e talvolta la somministrazione di ormone della crescita ed estrogeni. In particolare, la terapia sostitutiva con estrogeni è in genere necessaria per avviare la pubertà ed è solitamente somministrata all'età di 12-13 anni. In seguito, vengono somministrati contraccettivi estroprogestinici per mantenere caratteri sessuali secondari. L'ormone della crescita può essere somministrato con la terapia estrogenica sostitutiva fino a che le epifisi non sono fuse, momento in cui si sospende l'ormone della crescita. La continuazione della terapia con estrogeni aiuta a stabilire un'ottimale densità ossea e lo sviluppo scheletrico.

FOLLOW UP

2 volte l'anno:

- Routine ematochimica (emocromo, urea, creatinina, elettroliti, albumina, proteine totali, bilirubina, GOT, GPT, gamma GT, fosfatasi alcalina, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridemia, HbA1c) Ab antitransglutaminasi IgA, esame urine.
- Esami ormonali: GH, IGF2, LH, FSH, 17 BETAestradiolo, progesterone,ACTH, cortisolemia, insulinemia, FT3, FT4, TSH, Ab anti Tg, Ab anti TPO, GHRH test+arginina, OGTT per glicemia ed insulinemia, clamp euglicemico iperinsulinemico.
- Esami strumentali: ecografia pelvica e renale, ecocolordoppler delle arterie renali, densitometria ossea ecocolordoppler tiroide, ecocolordoppler TSA, ecocardiogramma/RMN cardiaca, audiogramma.

1 volta l'anno:

- Day Hospital o Day Service.

GESTIONE URGENZE E EMERGENZE

Gestione Urgenze Emergenze: n/a.

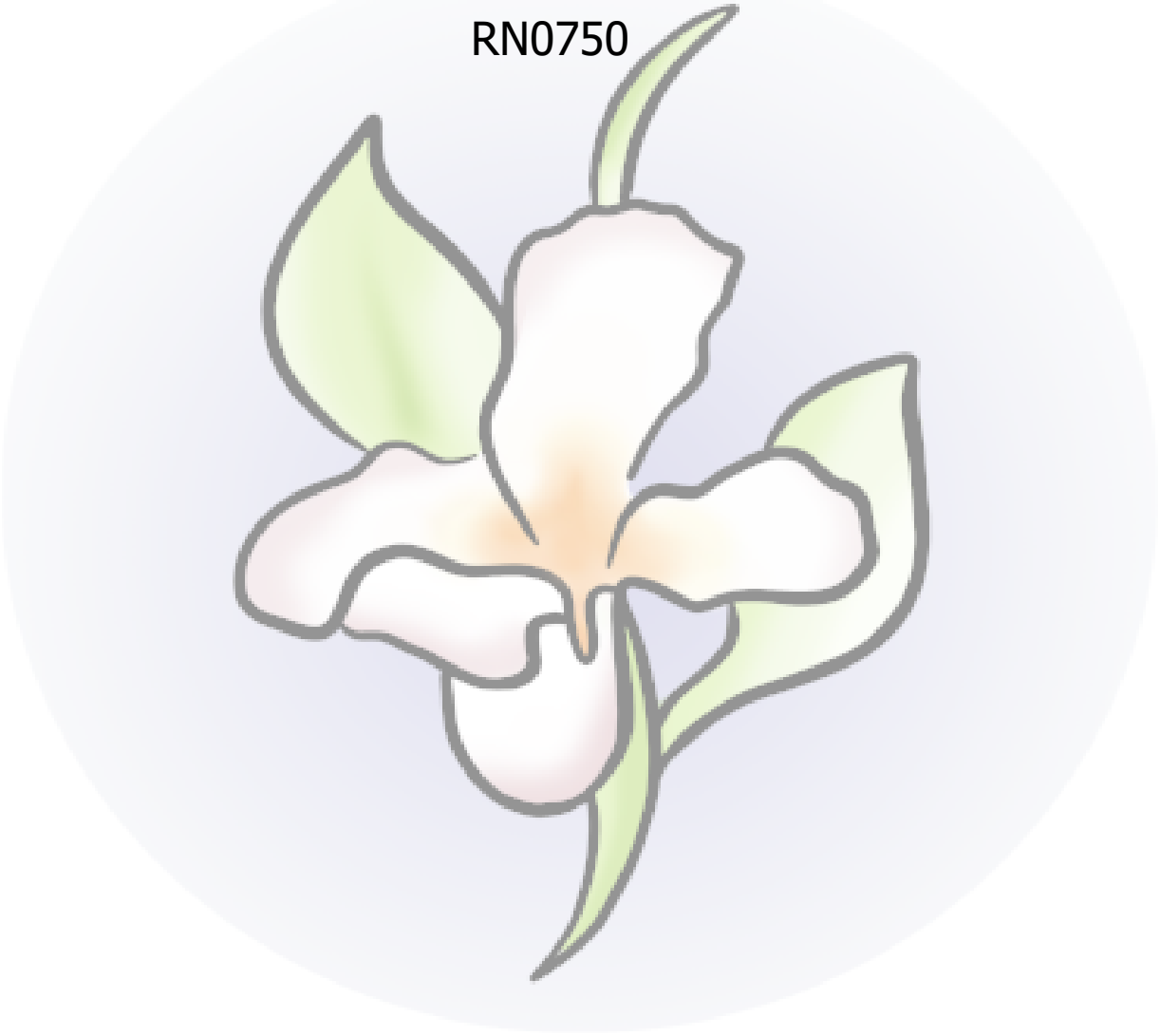
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SCLEROSI TUBEROSA

RN0750



A cura di:
UO Nefrologia Pediatrica
A.O.U. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

REGIONE PUGLIA

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La sclerosi tuberosa (ST) o complesso della sclerosi tuberosa (TSC) è una malattia genetica rara, multisistemica, causata principalmente da mutazioni inattivanti in uno dei due geni oncosoppressori TSC1 (9q34.13) o TSC2 (16p13.3). Tali geni codificano rispettivamente per l'amartina e la tuberina, proteine ubiquitarie, che hanno attività bloccante nei confronti della via mTOR e dunque sulla replicazione cellulare. La trasmissione avviene per via autosomica dominante ma due pazienti su tre possiedono mutazioni de novo. L'incidenza è all'incirca 1:5800 nati vivi e la prevalenza 1.5-2 milioni nel mondo, senza distinzioni di sesso o razza. La clinica è caratterizzata da un'ampia variabilità fenotipica, con costellazioni di sintomi che possono differire negli organi colpiti, nell'età di presentazione e nella gravità, ma di solito con grande impatto negli aspetti biopsicosociali, della salute e nella qualità della vita quali convulsioni, ritardo mentale.

TEAM età Pediatrica

Oltre ai nefrologi pediatrici sono fondamentali le figure di altri professionisti esperti afferenti alle UU.OO Neurologia, Ortopedia, Metabolismo-Genetica, Dermatologia, Radiologia, Patologia clinica, Urologia, Terapia intensive, Neuropsichiatria infantile, Farmacia Ospedale Giovanni XXIII AOU Policlinico di Bari

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

U. O. Capofila (età adulta)
Genetica Medica

U. O. Capofila (età evolutiva)
Pediatria

UU.OO. afferenti
Neurologia

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia
Neurologia Universitaria
S.C. di Neuropsichiatria Infantile

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Centro Sovraziendale Malattie rare - Medicina interna e Geriatria Universitaria "C. Frugoni"

U. O. Capofila (pediatrico)
Nefrologia pediatrica

UU.OO. afferenti
Nefrologia Universitaria
Neurologia "Amaducci"
Dermatologia e Venereologia Universitaria
Neuropsichiatria Infantile
Malattie Metaboliche
Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "San Paolo" Bari	Centro Epilessia ed EEG età evolutiva
IRCCS "E. Medea" – Brindisi	Unità per le disabilità gravi
Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" – Tricase	Genetica medica

DIAGNOSI

La diagnosi di sospetto si basa sulla diagnosi prenatale, alla nascita o durante i primi mesi di vita di reni ingrossati, con cisti corticali multiple di dimensioni variabili, associati a sintomi o segni indicativi di TSC, di solito neurologici. Il fenotipo renale è più grave del solito nei pazienti con TSC, con presenza di cisti multiple all'ecografia, nefromegalia e progressione verso la malattia renale cronica avanzata (CKD) nei giovani adulti.

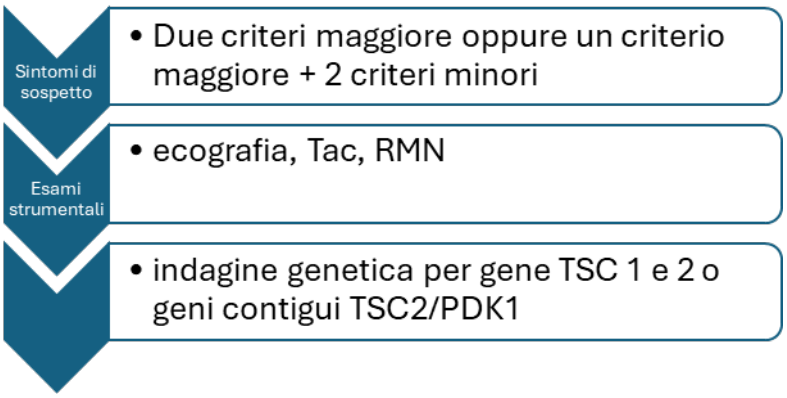
Necessari 2 criteri maggiori oppure 1 maggiore e 2 o più criteri minori.
Criteri maggiori:
Macule ipopigmentate (in numero superiore o uauale a 3 con diametro di almeno 5mm);
Angiofibromi in numero superiore o uguale a 3 o placca cutanea cefalica fibrosa;
Fibromi ungueali -Placca cutanea ruvida –
Amartomi multipli retinici-Displasia corticale-Noduli subependimali-Astrocitomi subependimali a cellule giganti-Rabdomiomi cardiaci-
Linfangiomiomatosi LAM -Angiomiolipomi in numero superiore o uguale a 2

Criteri minori
-Lesioni cutanee a "confetti" - Lesioni dello smalto dentale in numero superiore a 3
-Fibromi orali in numero superiore o uguale a 2-Macchia acromica retinica
-Multiple cisti renali-Amartomi non renali-Polipi rettali amartomatosi
-Cisti ossee

Test di diagnostica strumentale (imaging)
ECOGRAFIA renale:riscontro di sospetto AML in soggetti con diagnosi di ST, deve essere confermata con TC o RM14

- TC
- TC o RM con ricostruzione vascolare (mappatura vascolare della lesione in AML >3cm o dopo sanguinamento attivo per individuare il punto di sanguinamento.
- RM tecnica di scelta per la diagnosi iniziale e il follow-up.

FLOW-CHART RIASSUNTIVA



TERAPIA

- Farmaci di interesse neurologico e nefrologico
- Everolimus
- Eventuale trattamento chirurgico delle complicanze (es. emorragia angiomiolipomi)

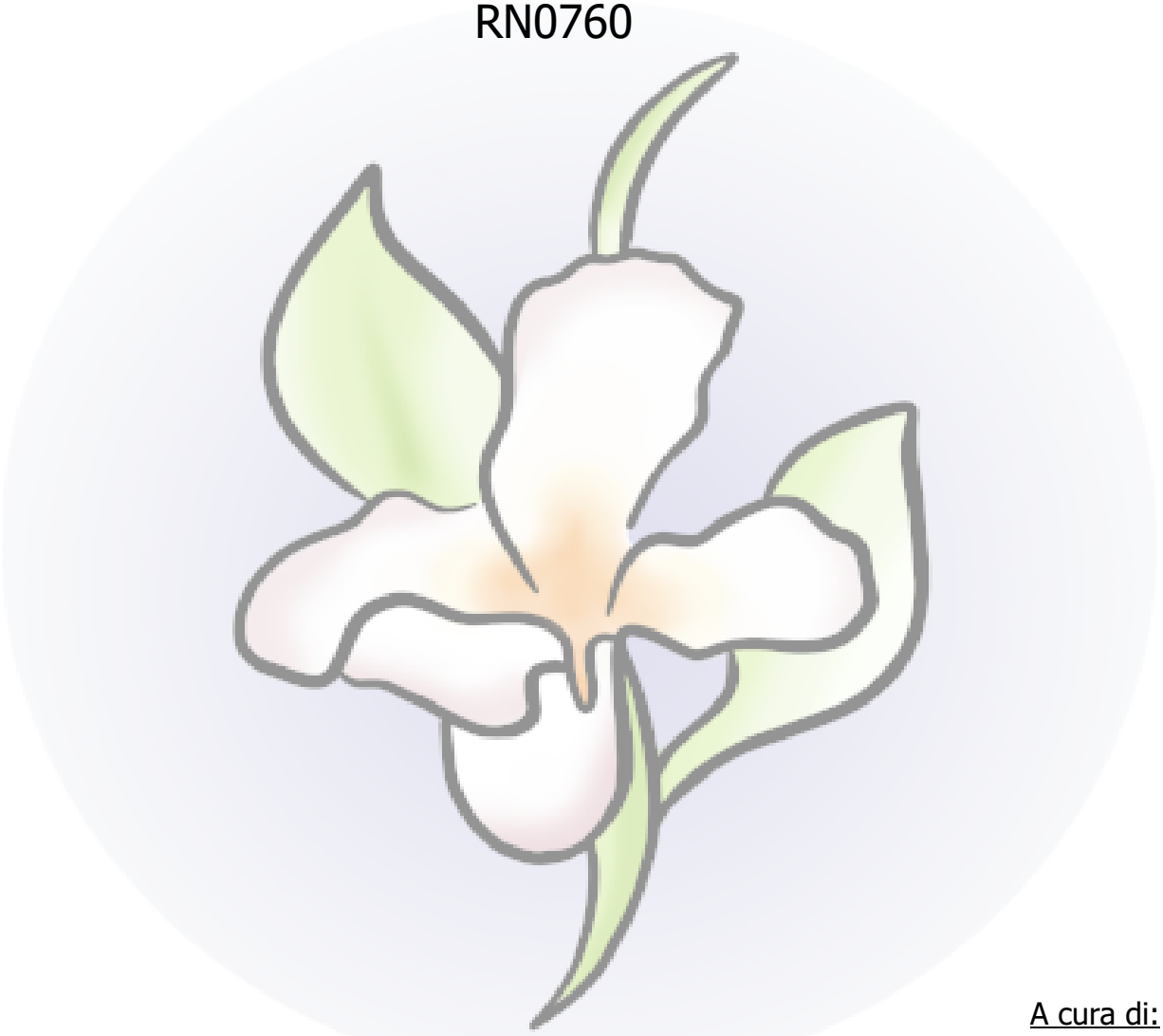
FOLLOW UP

- Periodiche rivalutazioni strumentali (Ecografia addome annuale, RMN addome encefalo ogni due anni
- Consulenze specialistiche: neurologica in base alla clinica Controllo annuale della pressione arteriosa (BP), analisi completa con funzionalità renale e proteinuria/microalbuminuria.
- Revisione neurologica: esecuzione della risonanza magnetica cerebrale al basale. I pazienti sotto i 25 anni di età, coloro che presentano sintomi (epilessia, ritardo mentale o disturbi psichiatrici) o complicanze della risonanza magnetica (idrocefalo) devono essere indirizzati alla neurologia
- Esame polmonare: TC toracica ad alta risoluzione a tutti i pazienti con sintomi respiratori e alle donne di età superiore ai 18 anni nonostante siano asintomatiche. Nei pazienti chepresentano lesioni o sintomi, fare riferimento alla pneumologia
- Check-up dermatologico e dentistico annuale. Azione precoce sulle lesioni sintomatiche
- Cuore: elettrocardiogramma annuale ed ecocardiogramma basale. In caso di sintomi o alterazioni nei test complementari, fare riferimento a cardiologia
- Esame oftalmologico basale; in caso di lesioni oggettivanti, si raccomanda un follow-upannuale
- Genetica: consulenza familiare in tutti i casi; in individui in età riproduttiva e se ci sono dubbi diagnostici, eseguire uno studio genetico

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME DI PEUTZ-JEGHERS

RN0760



A cura di:

Centro Sovraziendale Malattie rare

Medicina interna e Geriatria Universitaria "C. Frugoni"

Gastroenterologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

Malattia ereditaria, autosomica dominante, caratterizzata dalla presenza di polipi benigni amartomatosi del gastroenterico associata ad una caratteristica pigmentazione muco-cutanea presente dall'infanzia (>95%). L'incidenza è stimata tra 1:50.000 - 1:200.000. La PJS è associata a varianti patogenetiche del gene STK11/LKB1i. I polipi amartomatosi sono presenti in tutto il tratto gastrointestinale con prevalenza nel piccolo intestino, hanno un basso rischio di cancerizzazione ma possono andare incontro a notevole crescita e causare complicanze cliniche. Gli individui affetti inoltre hanno un maggior rischio neoplastico generale e sono predisposti all'insorgenza del tumore dell'ovaio, del testicolo, del collo dell'utero e del pancreas, e meno frequentemente della mammella e della tiroide. Il sospetto diagnostico viene formulato sulla presenza di almeno due dei criteri sotto indicati:

- Due o più polipi amartomatosi del GI;
- Iperpigmentazione delle labbra, naso, dita, mucosa gengivale/genitale
- Storia familiare PJS

Team età pediatrica:

- Dott.ssa Pastore Maria Rosa – Pediatria IRCCS Casa Sollievo della Sofferezna S.G. Rotondo

Team età adulta :

- Dott.ssa Nicoletta Resta – UOC Laboratorio di Genetica Medica AOU Policlinico di Bari
- Dott. Gennaro Cormio – Dott.ssa Vera Loizzi – Ambulatorio TAEG IRCCS Is. Tumori Giovanni Paolo II Bari
- Dott. Marco Moschetta – U.O.S.D. Radiodiagnostica Senologica - AOU Policlinico di Bari
- Dott. Raffaele De Luca - Ambulatorio TAEG IRCCS Is. Tumori Giovanni Paolo II Bari
- Dott. Leonardo Vincenti – U.O.C. Chirurgia Generale I – IRCCS "S. De Bellis" Castellana Grotte

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico “Giovanni XXIII”

U. O. Capofila (adulto)
Centro Sovraziendale Malattie rare
Medicina interna e Geriatria Universitaria "C. Frugoni"

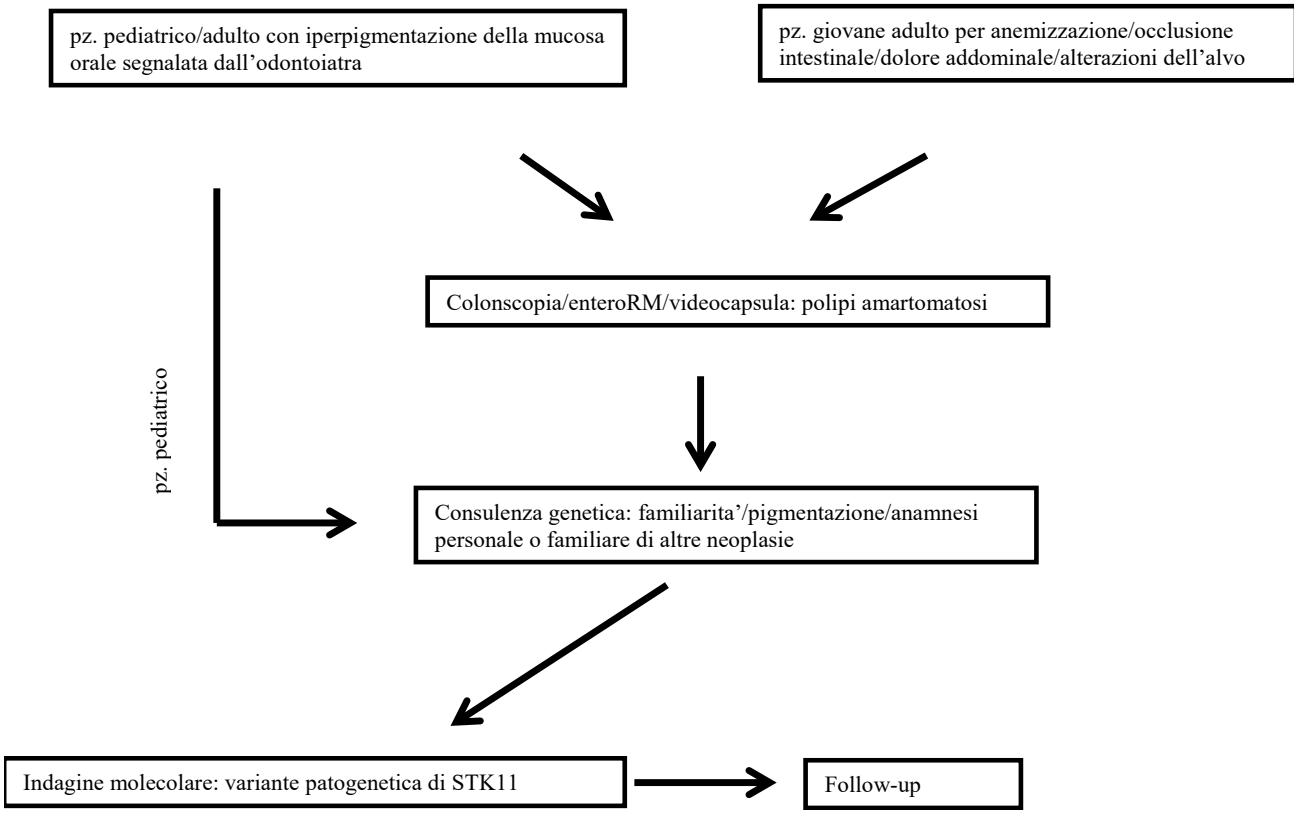
UU.OO afferenti
Gastroenterologia
Odontoiatria
Endocrinologia

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" – Tricase
Medicina

DIAGNOSI

- Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging): consulenza genetica, esami endoscopici, sequenziamento NGS/MLPA
- Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging):
- Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari: sequenziamento Sanger
- Consulenze specialistiche: preconcezionale e prenatale

FLOW-CHART riassuntiva:



TERAPIA

- Terapia specifica autorizzata, e modalità di approvvigionamento e somministrazione, timing
- Altri farmaci o parafarmaci ritenuti essenziali (dati di letteratura)
- Presidi necessari

FOLLOW UP

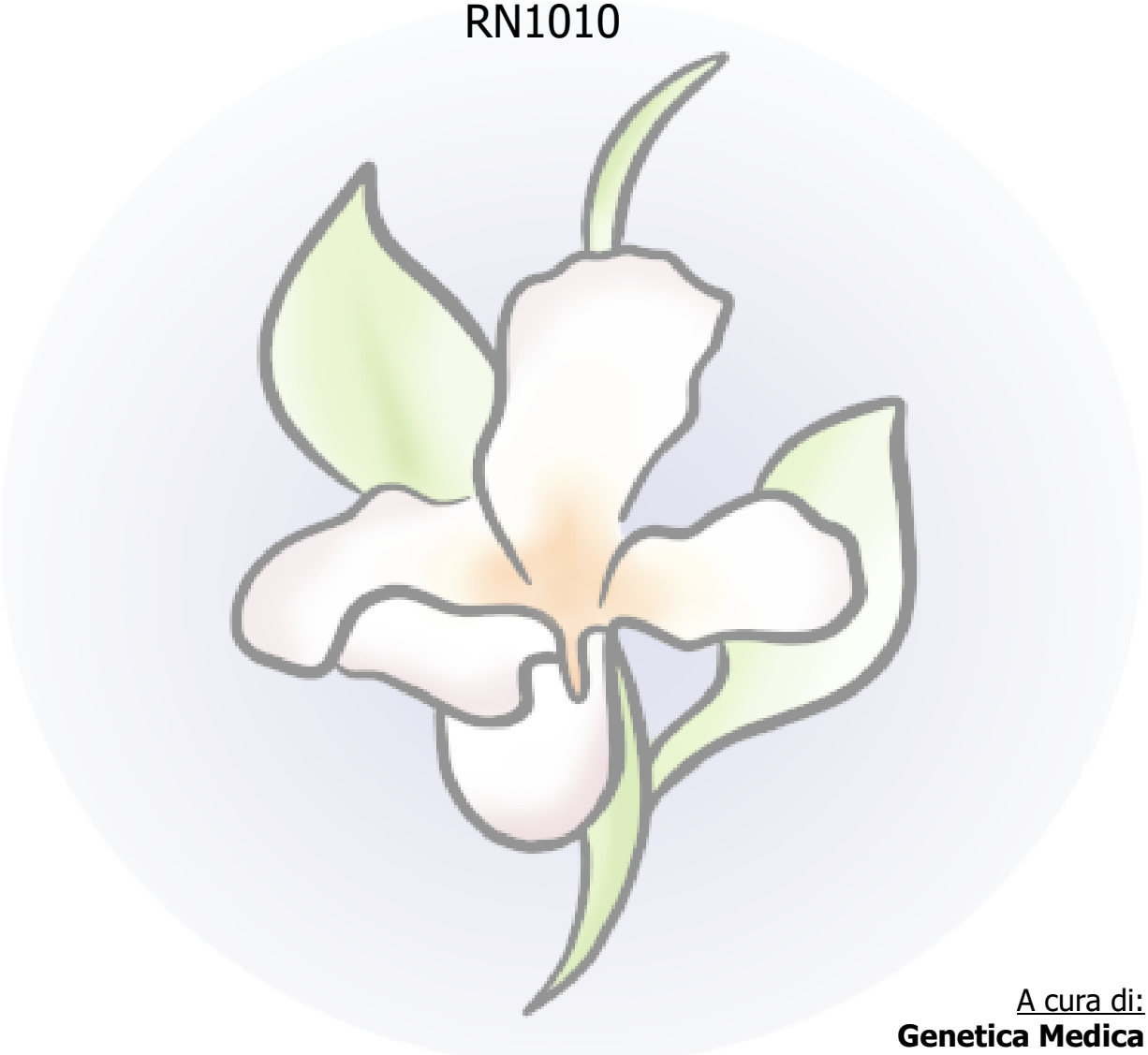
- Accertamenti (laboratorio e imaging): colonscopia, EGDS, ecografia TV e visita ginecologica, mammografia/ecografia/visita senologica, ecografia/RM addome (secondo necessità), ecografia toroide, videocapsula/enteroscopia (secondo necessità), RICOVERO IN AMBIENTE GASSTROENTEROLOGICO PER PROCEDURE INVASIVE
- Consulenze specialistiche: visita gastroenterologica annuale

Gestione Emergenze/Urgenze:
RICOVERO IN AMBIENTE GASTROENTEROLOGICO/INTERNISTICO

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Sindrome di Noonan

RN1010



A cura di:
Genetica Medica
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza - San Giovanni Rotondo Foggia

Cenni sulla patologia e classificazione

La sindrome di Noonan (NS) è una malattia rara multisitemica caratterizzata da facies riconoscibile, bassa statura, difetti cardiaci congeniti, disturbi del neurosviluppo di grado variabile ed ipermobilità articolare. Altri segni clinici possono includere collo corto con pterigio, displasie linfatiche, anomalie oculari, anomalie del petto, criptorchidismo, variabili difetti della coagulazione. Alla nascita i parametri biometrici sono solitamente nella norma, mentre successivamente può evidenziarsi un ritardo di crescita che non preclude il raggiungimento di una altezza finale in età adulta tendenzialmente nei limiti (inferiori) della norma. Nel 50%-80% degli individui possono mostrarsi difetti cardiaci congeniti, tra cui la stenosi della valvola polmonare è il più comune riscontrandosi nel 20%-50% dei casi. La cardiomiopatia ipertrofica occorre nel 20%-30% dei soggetti e può essere presente dalla nascita o svilupparsi successivamente. Trai difetti cardiaci strutturali possono occorrere anche i difetti settali atriali e ventricolari, le stenosi dei rami dell'arteria polmonare e la tetralogia di Fallot. I disturbi del linguaggio in generale sono più comuni nella NS rispetto alla popolazione generale, con compromissione intellettiva lieve in circa un quarto degli affetti.

Team età pediatrica:

- pediatra,
- genetista,
- cardiologo,
- endocrinologo,
- neuropsichiatra infantile,
- oculista,
- ortopedico,
- fisiatra,
- ematologo.

Team età adulta:

- genetista,
- cardiologo,
- endocrinologo,
- psichiatra,
- oculista,
- ortopedico,
- fisiatra,
- ematologo.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

U. O. Capofila	U.O. capofila (pediatrica)
Genetica Medica	Pediatria
UU.OO. afferenti	
Neurologia	

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

	U. O. Capofila (pediatrica)
	Malattie Metaboliche
UU.OO. afferenti	
Odontoiatria	Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase	Genetica Medica

DIAGNOSI

La diagnosi di Noonan viene stabilita in un paziente con segni clinici suggestivi e la conferma molecolare di una variante causativa eterozigote nei geni BRAF, CBL, KRAS, MAPK1, MRAS, NF1, NRAS, PTPN11, PPP1CB, RAF1, RIT1, RRAS2, SHOC2, SOS1 o SOS2 oppure di varianti causative bialleliche nel gene LZTR1 o SPRED2. Sono stati identificati diversi geni aggiuntivi associati a un fenotipo simile alla sindrome di Noonan in meno di dieci individui.
Per l'analisi genetica di conferma sono disponibili indagini molecolari NGS con pannelli targhettati. Una volta individuata la/e variante/i causativa/e è possibile estendere l'analisi molecolare ai genitori e/o ad altri familiari per valutare la ricorrenza familiare.
In caso di conferma diagnostica con analisi NGS sono indicati i seguenti accertamenti clinico-strumentali:

- Visite specialistiche di pediatria, genetica medica, neuropsichiatria infantile, ematologia, endocrinologia, cardiologia, ortopedia, chirurgia pediatrica, neurologia, ORL, oftalmologia, nefrologia.
- Esami strumentali tra cui p.e. analisi ematochimiche, test ergometrico, ecocardiogramma colorDoppler, valutazione ortottica, esame audiometrico, valutazione neuropsicologica, RM encefalo e della colonna.

TERAPIA

Il trattamento è sintomatico e prevede per:

- Le anomalie cardiovascolari ➔ il trattamento standard come nella popolazione generale.
- Le disabilità del neurosviluppo, compresa ADHD, problemi comportamentali ➔ le terapie (ri)abilitative precoci secondo programma NPI e le strategie educative individualizzate.
- Le emorragie gravi in base alla conoscenza del deficit del fattore specifico o dell'anomalia dell'aggregazione piastrinica.
- La ridotta crescita staturale ➔ il trattamento con l'ormone della crescita (GH) in epoca pre-puberale.
- La leucemia mielomonocitica giovanile (JMML) e altre neoplasie ➔ Trattamento standard
- La difficoltà di alimentazione, criptorchidismo nei maschi, anomalie renali/idronefrosi, in epoca post-natale ➔ trattamento standard
- Le anomalie degli organi di senso, tra cui p.e. strabismo, perdita dell'udito ➔ Trattamento standard.

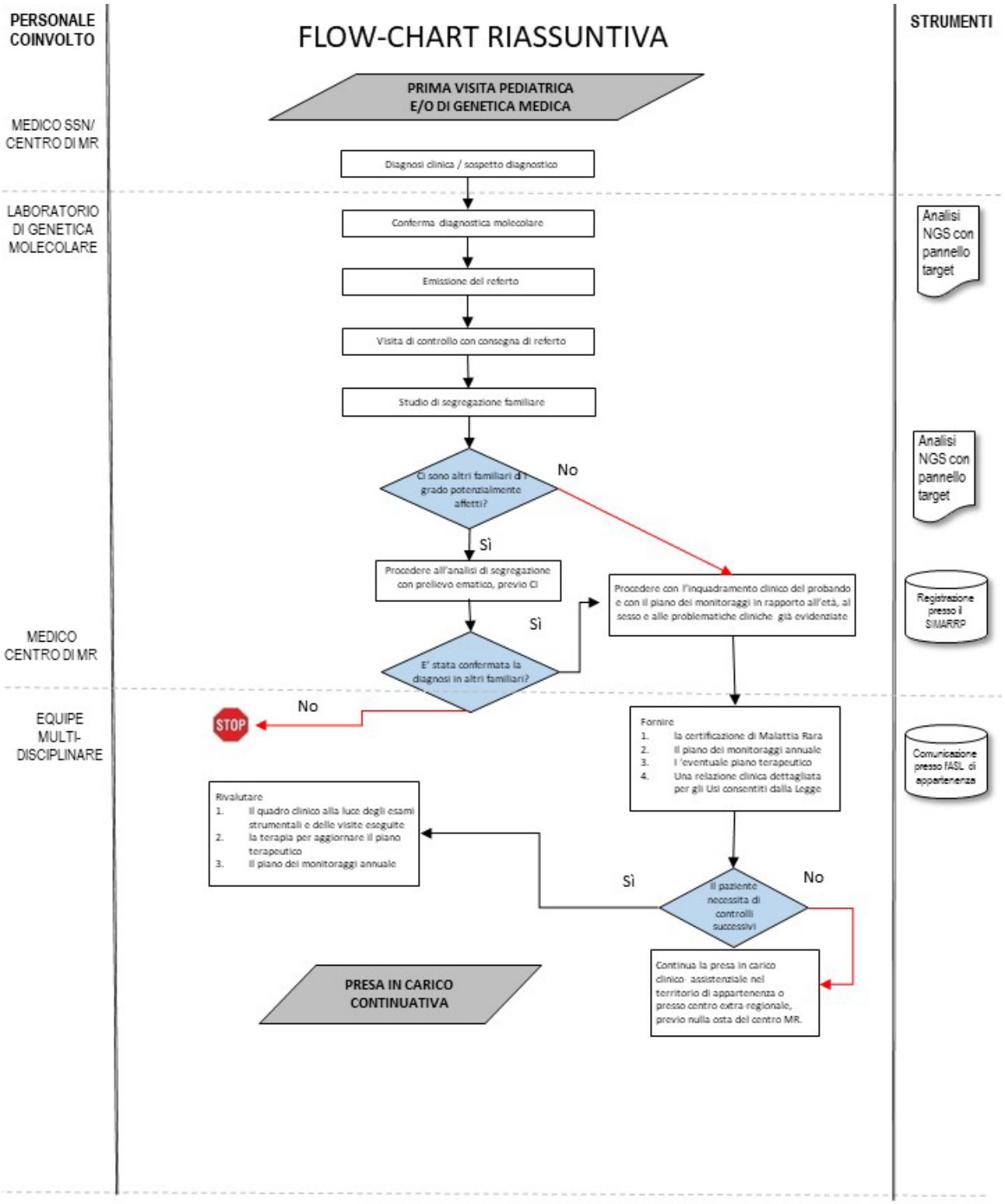
FOLLOW UP

Le visite specialistiche previste dopo l'inquadramento clinico successivo alla diagnosi sono valutate caso per caso.
Ad ogni visita si raccomanda:

- misurazione dei parametri di crescita (età pediatrica);
- valutazione dello stato nutrizionale nei neonati e nei bambini piccoli;
- monitorare l'evidenza di nuove manifestazioni neurologiche (cefalea cronica, dolore al collo, alterazioni del tono, vertigini o apnea ostruttiva del sonno);
- monitorare i progressi dello sviluppo psicomotorio;
- valutazione dei problemi comportamentali, a seconda dell'età;
- esame della pelle.
-

Annualmente nell'infanzia o secondo indicazione clinica:
valutazioni oftalmologiche e audiologiche.
Problematiche cardiache:
Nei bambini di età <5 anni, se la valutazione cardiaca iniziale è normale, almeno valutazioni cardiache annuali fino all'età di 5 anni.
Nei bambini di età > 5 anni fino all'età adulta, valutazione cardiaca almeno ogni 5 anni o come clinicamente indicato.
Prima di qualsiasi intervento chirurgico o in caso di sanguinamento clinico: valutazione dell'anamnesi emorragica, emocromo differenziale e considerazione della misurazione dei fattori della coagulazione.
Per i soggetti con varianti patogene PTPN11 o KRAS: considerare l'esame obiettivo con valutazione delle dimensioni della milza e dell'emocromo ogni 3-6 mesi fino all'età di 5 anni per valutare eventuali dubbi su JMML/malignità.
Per gli aspetti riproduttivi ed in caso di gravidanza, si raccomanda di riferirsi ad un centro di Genetica Medica che si occupi anche di Diagnosi Prenatale.
Gestione della gravidanza: considerare la presa in carico per cardiopatie congenite dell'adulto (GUCH) per la valutazione e la gestione del peripartum; considerare una valutazione ematologica se la donna incinta ha una storia di anomalie emorragiche e/o non è stata mai sottoposta a screening precedentemente per sospetta coagulopatia.
Agenti/circostanze da evitare: la terapia con aspirina deve essere evitata per il rischio di diatesi emorragica.

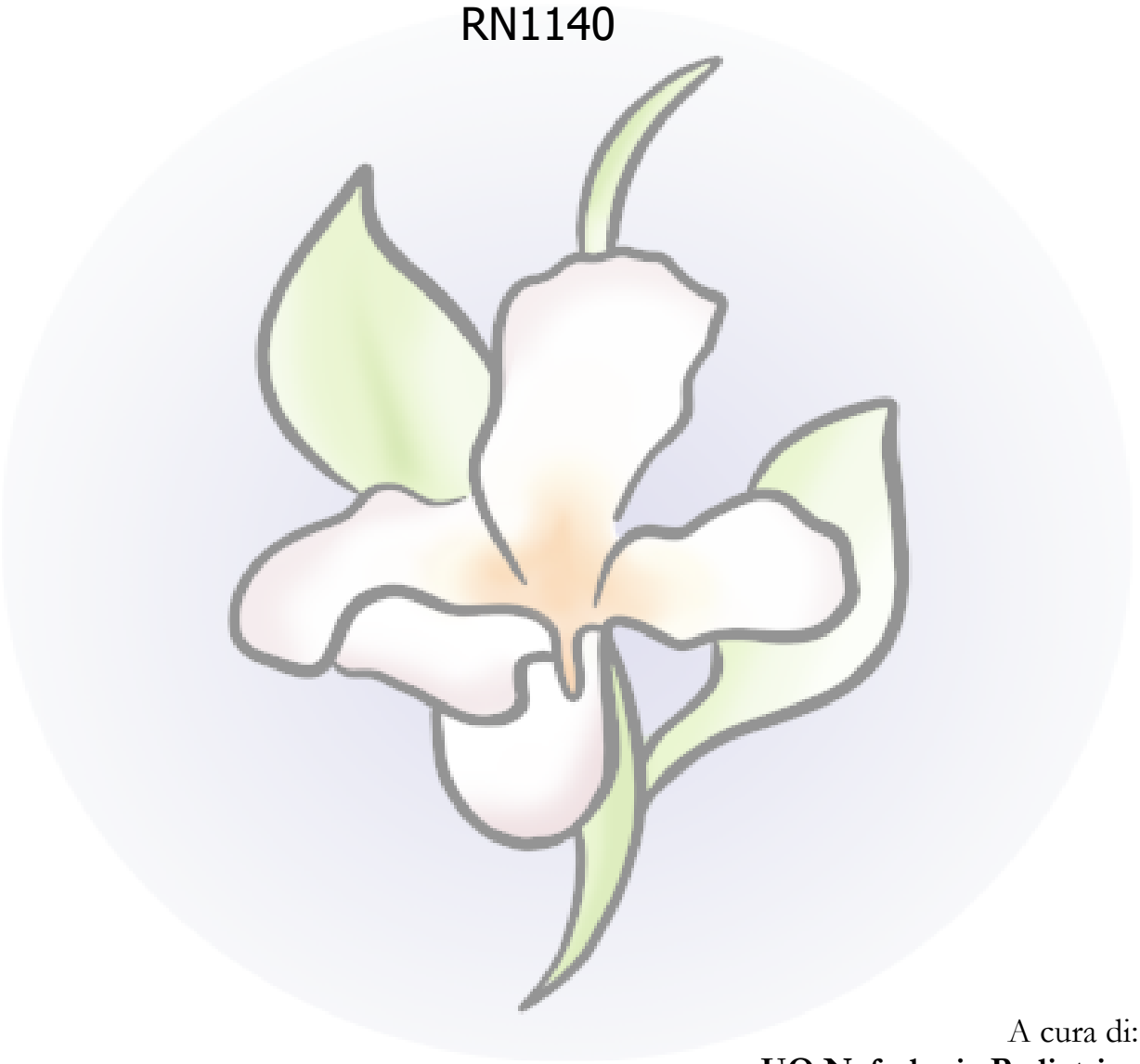
NE10X
https://www.subito.it/arredamento-casalinghi/libreria-bamboo-roma-559453971.htm


PERSONALE COINVOLTO
FLOW-CHART RIASSUNTIVA
STRUMENTI
PRIMA VISITA PEDIATRICA E/O DI GENETICA MEDICA
MEDICO SSN/ CENTRO DI MR
Diagnosi clinica / sospetto diagnostico
LABORATORIO DI GENETICA MOLECOLARE
Conferma diagnostica molecolare
Analisi NGS con pannello target
Emissione del referto
Visita di controllo con consegna di referto
Studio di segregazione familiare
Ci sono altri familiari di 1° grado potenzialmente affetti?
No
Sì
Analisi NGS con pannello target
Procedere all'analisi di segregazione con prelievo ematico, previo CI
Procedere con l'inquadramento clinico del probando e con il piano dei monitoraggi in rapporto all'età, al sesso e alle problematiche cliniche già evidenziate
Registrazione presso il SIMARRP
MEDICO CENTRO DI MR
Sì
E' stata confermata la diagnosi in altri familiari?
EQUIPE MULTI-DISCIPLINARE
No
STOP
Fornire
1. la certificazione di Malattia Rara
2. il piano dei monitoraggi annuale
3. l 'eventuale piano terapeutico
4. Una relazione clinica dettagliata per gli Usi consentiti dalla Legge
Comunicazione presso l'ASL di appartenenza
Rivalutare
1. Il quadro clinico alla luce degli esami strumentali e delle visite eseguite
2. la terapia per aggiornare il piano terapeutico
3. Il piano dei monitoraggi annuale
Sì
Il paziente necessita di controlli successivi
No
Continua la presa in carico clinico assistenziale nel territorio di appartenenza o presso centro extra regionale, previo nulla osta del centro MR.
PRESA IN CARICO CONTINUATIVA

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME BRANCHIO- OTO-RENALE

RN1140



A cura di:
UO Nefrologia Pediatrica
A.O.U. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

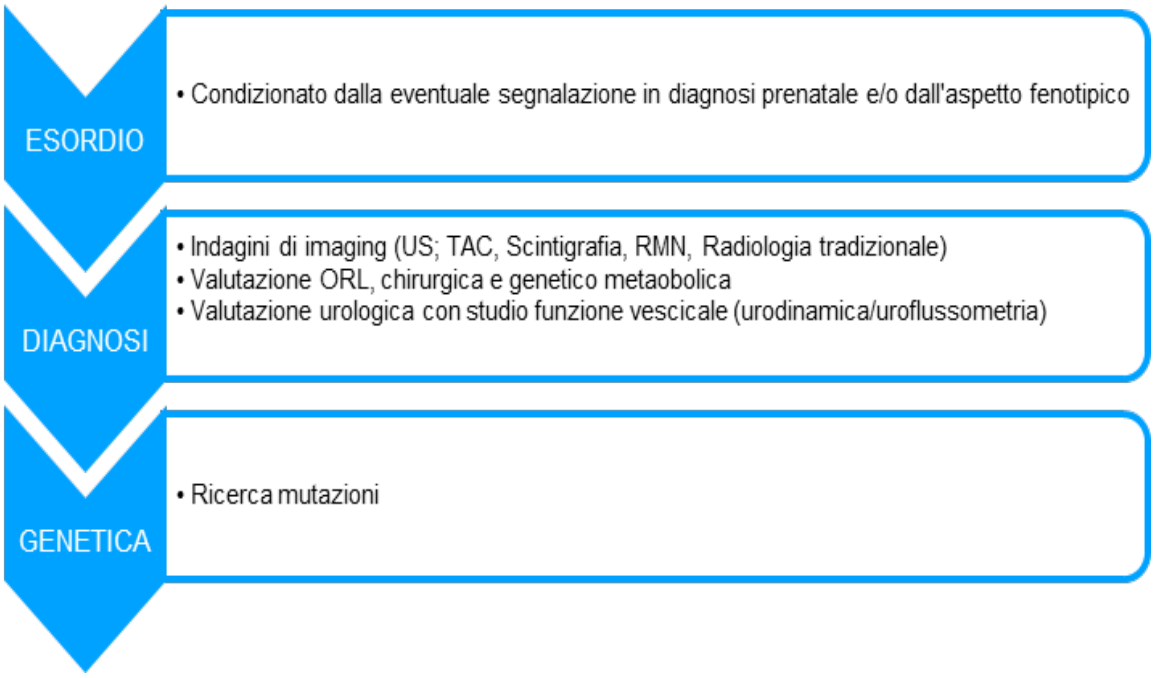
Fa parte del gruppo CAKUT (vedi scheda) caratterizzata da anomalie degli archi branchiali (schisi, fistole, cisti), difetti dell'udito (malformazioni padiglioni, con fistole e sordità) Mutazioni responsabile dei geni EYA1, SIX1 e SIX5, trasmesse con carattere autosomico dominante.

Esordio clinico: sospetto clinico in ecografia ostetrica in presenza di anomalie morfologiche apparato urinario.

Alla nascita, riscontro di alterazioni fenotipiche: malformazioni padiglione auricolare, fossette preauricolari, deformità auricolari e stenosi canale auricolare (presenti nel 90%) Riscontro di altre anomalie: palatoschisi, anomalie osso temporale, stenosi dotto lacrimale. Cisti branchiali multiple.

Più tardivamente rilievo di sordità neurosensoriale e/o trasmissiva.

Le anomalie renali incidono con IVU sino a danno renale cronico e sviluppo di IRC di grado variabile.



CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

U. O. Capofila (età adulta)
Genetica Medica

U. O. Capofila (età evolutiva)
Pediatria

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia
Nefrologia, Dialisi e Trapianti

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (età adulta)
Nefrologia Universitaria

U. O. Capofila (età evolutiva)
Nefrologia pediatrica

TEAM età Pediatrica :
Oltre ai nefrologi pediatrici sono fondamentali le figure di altri professionisti esperti afferenti ai reparti di urologia, radiologia, medicina Nucleare, Malattie genetiche e metaboliche (Valutazione endocrinologica/dietologica), Patologia Clinica, Farmacia, UOSD Psicologia.

TERAPIA

In base al coinvolgimento dei vari organi.
Eventuale terapia conservativa se IRC
Protesi auricolari, impianti cocleari.

FOLLOW UP

Nella fase iniziale, presa in carico multidisciplinare da parte del team Nefrologia-Urologia-ORL
Successivamente il follow-up sarà individualizzato in base agli aspetti clinici della patologia.
In presenza di IRC, il follow-up sarà condizionato dall'età del bambino e dal grado di evolutività del danno renale cronico.
Nelle forme sindromiche, presa in carico multidisciplinare condizionata dagli aspetti clinici.

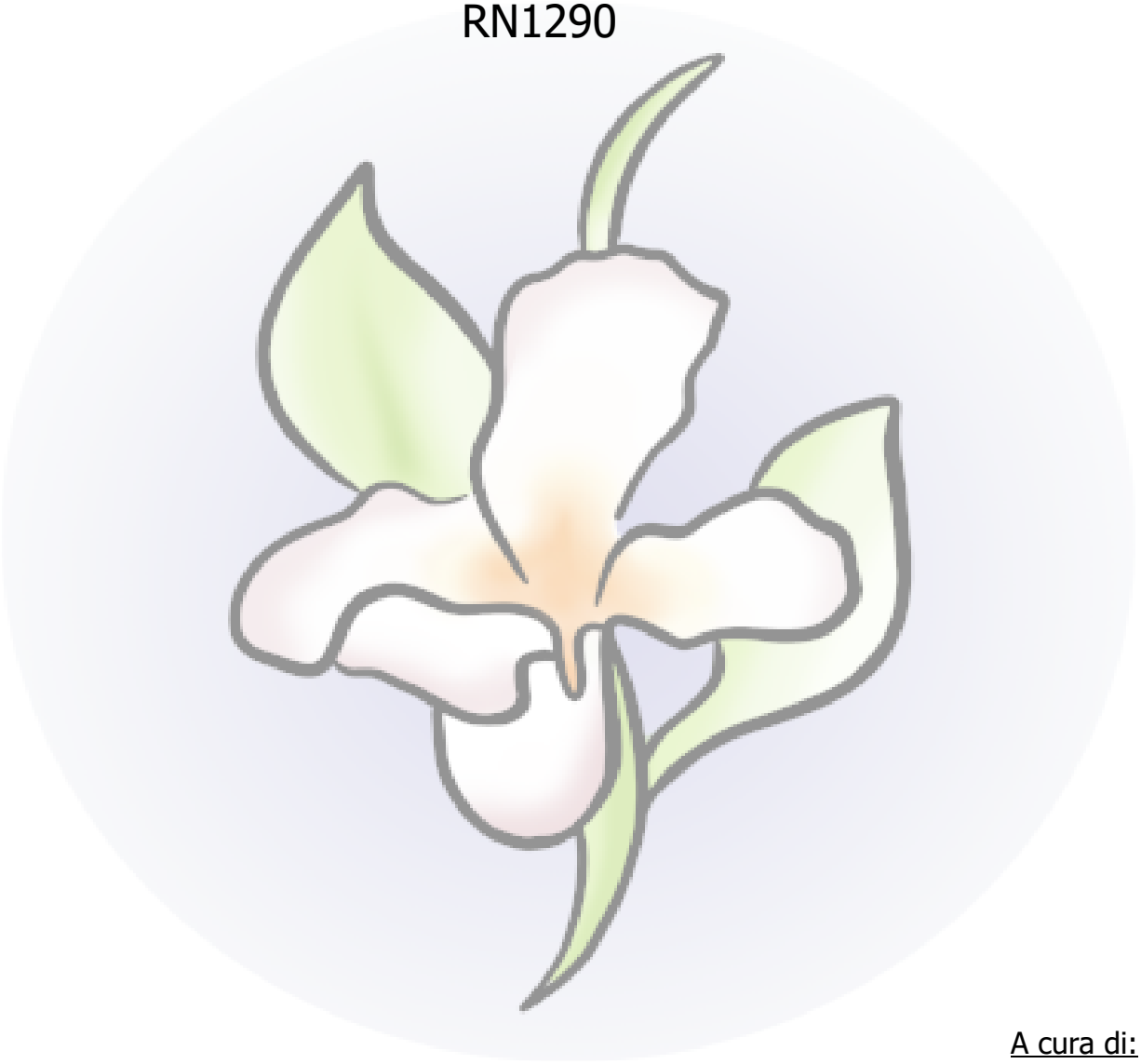
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Sindrome di Wolfram

RN1290



A cura di:

Endocrinologia Universitaria

AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

La sindrome di Wolfram (WS) è un'endocrinopatia genetica rara la cui prevalenza è stimata in 1/770.000. E' caratterizzata da diabete mellito tipo I, diabete insipido, sordità neurosensoriale, atrofia ottica bilaterale e sintomi neurologici.
Si conoscono due forme della malattia.
WS tipo 1 (WS1): esordisce nella prima decade di vita con diabete mellito (91% dei pazienti) e atrofia ottica (87%). I pazienti presentano una progressiva riduzione dell'acuità visiva e la perdita della visione cromatica. Altre anomalie oculari meno frequenti sono le anomalie dei riflessi pupillari alla luce, il nistagmo, la cataratta, la maculopatia pigmentata, la retinopatia (pigmentata o diabetica) e il glaucoma. Il 50% dei pazienti sviluppa anche il diabete insipido e sordità di grado variabile (alle alte frequenze e a progressione lenta). Solo il 65% dei pazienti presenta il quadro clinico completo. Altri segni clinici comprendono le anomalie delle vie urinarie (idrouretere, incontinenza urinaria, infezioni ricorrenti), l'interessamento neurologico (atassia, mioclonia, epilessia, iposmia, disabilità cognitiva) e i sintomi psichiatrici (depressione). Sono frequenti le complicanze potenzialmente letali, tra le quali l'apnea centrale (secondaria alla disfunzione bulbare), che possono causare polmoniti ricorrenti da aspirazione. I pazienti possono presentare disturbi gastrointestinali (alterazioni della motilità intestinale, gastroparesi e incontinenza intestinale), ipogonadismo e ritardo/compromissione dello sviluppo sessuale.
WS tipo 2 (WS2): esordio con atrofia ottica precoce, diabete mellito, sordità neurosensoriale in assenza di diabete insipido. L'aspettativa di vita permane ridotta.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico “Giovanni XXIII”

U. O. Capofila (adulto) Endocrinologia Universitaria	U. O. Capofila (pediatrico) Malattie Metaboliche
UU.OO afferenti Oftalmologia Universitaria	UU.OO afferenti Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" – Brindisi	Pediatria

DIAGNOSI

Criteri clinici: diabete mellito e atrofia ottica ad esordio precoce in aggiunta ad anamnesi familiare positiva per la Sindrome di Wolfram, per il diabete mellito o per la sordità neurosensoriale.
Esami strumentali: la RMN evidenzia atrofia cerebrale generalizzata (in particolare a livello del cervelletto, del midollo e del ponte), assenza di segnale dall'ipofisi posteriore e riduzione del segnale dal nervo ottico.
Test genetici di conferma basati sui due geni più frequentemente implicati nella sindrome *WFS1* (4p16.1) e *CISD2* (4q24).

Diagnosi prenatale: individuazione dei portatori con le analisi molecolari e la diagnosi preimpianto oppure prenatale sono possibili nelle famiglie con una mutazione patogenetica nota.

Counseling genetico: la trasmissione è autosomica recessiva. È possibile la consulenza genetica alle coppie a rischio portatrici di una mutazione nei geni *WFS1* o *CISD2*. Il test del portatore è possibile quando la variante associata a *WFS1* espone i soggetti eterozigoti al rischio di sviluppare la sordità alle basse frequenze e il DM.

TERAPIA

Il trattamento è sintomatico e comprende lo screening annuale per il diabete mellito, la vista e l'udito, i test urodinamici, il monitoraggio della nefropatia, le terapia insulinica sostitutiva e la dieta per controllare il diabete mellito. È necessario trattare il diabete insipido, le apnee e i disturbi urinari (ad es. con una profilassi antibiotica per le infezioni urinarie).

FOLLOW UP

Si raccomanda lo screening periodico per la depressione e gli altri sintomi psichiatrici, per fornire ai pazienti un supporto medico, emotivo e psicologico specifico.

GESTIONE URGENZE E EMERGENZE

Gestione Urgenze Emergenze: n/a.

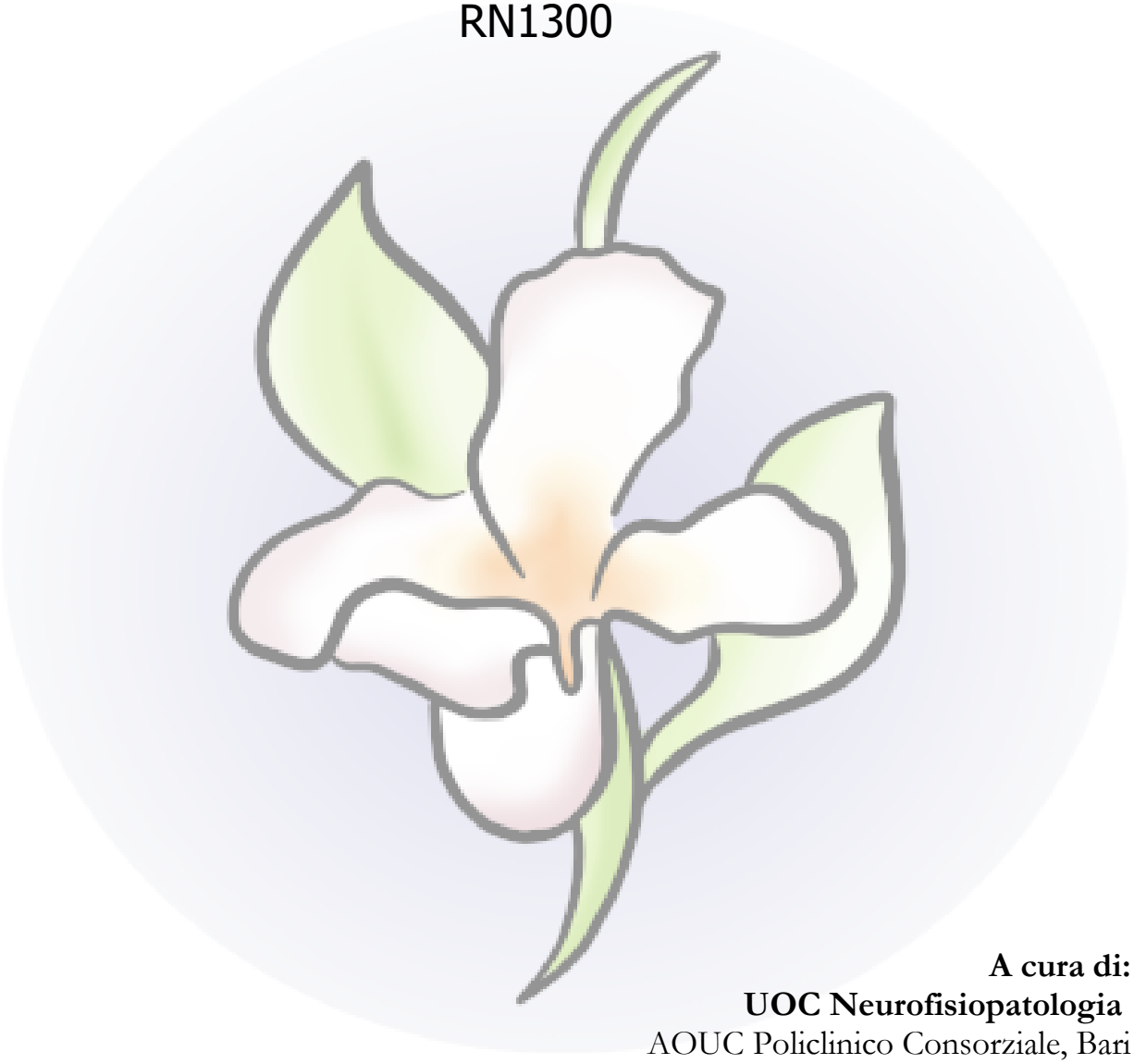
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME DI ANGELMAN

RN1300



A cura di:
UOC Neurofisiopatologia
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

UOSVD Centro Epilessia ed EEG età evolutiva
P.O. San Paolo Bari ASL BA

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

La Sindrome di Angelman è una sindrome genetica, descritta la prima volta nel 1965 dal pediatra inglese Harry Angelman, causata dall'assenza/anomalia del gene della proteina ubiquitina E3A ligasi (UBE3A) localizzato sul cromosoma 15q11.2q13. Sono state descritte 4 principali tipi di anomalie caratterizzate cda un correlato fenotipo-genotipo. [2]
La malattia si osserva solo nelle persone in cui l'anomalia riguarda il cromosoma 15 di origine materna. A causa di un complesso meccanismo biologico chiamato imprinting, infatti, i geni contenuti in questa porzione del cromosoma 15 sono funzionanti solo nel cromosoma materno, e sono "spenti "in quello paterno.
La prevalenza stimata per la malattia. è 1:62.000 secondo alcuni autori (Inghilterra) e 1:12.000 secondo altri (Svezia).[1]
La diagnosi di AS classica viene spesso tra 1 e 2 anni di età, spesso più tardi con una presentazione non classica (Gentile et al., 2010). Le caratteristiche includono: ritardo nello sviluppo, soprattutto nel linguaggio espressivo; un caratteristico atteggiamento felice; crisi epilettiche; deficit della motricità grossolana e fine; tremori; disturbi del sonno; problemi gastrointestinali; comportamento stereotipato, ansia e ipercinesia.

I bambini alla nascita possono presentare con frequenza problemi di alimentazione con difficoltà di suzione o rigurgito, alcuni di essi soffrono di infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie. È evidente anche ipotonia generalizzata con pianto anomalo od ipovalido. Il sorriso è presente, come di norma, verso le 4-6 settimane di vita, ed è frequente anche in assenza di stimoli sociali; intorno alle 10 settimane molti bambini hanno eccessi di riso parossistico facilmente provocabili.
Il ritardo dello sviluppo psicomotorio è già evidente intorno ai 6 mesi di vita, ma le caratteristiche peculiari della Sindrome di Angelman non si manifestano prima del primo anno di vita e possono trascorrere parecchi anni prima che una corretta diagnosi clinica possa essere definita. La Sindrome di Angelman è caratterizzata da ritardo grave dello sviluppo psicomotorio, linguaggio gravemente compromesso o assente, deficit dell'equilibrio dinamico atassia con tremori agli arti, comportamento tipico caratterizzato da contegno generalmente felice e facilità nella relazione, iperattività motoria, ipereccitabilità con ridotto span attentivo, rari accessi di riso immotivato. Frequenti sono i disturbi visivi: strabismo e vizi di rifrazione in particolare. Il disturbo del sonno è un'altra condizione frequente in tutte le età in persone affette da sindrome di Angelman e richiedono spesso trattamento farmacologico. Queste caratteristiche sono comuni a tutte le persone affette. Altri tratti frequenti, presenti nell'80% dei casi, sono la microcefalia, che si rende evidente dopo i 2 anni di vita e le crisi epilettiche che insorgono generalmente entro i 3 anni di vita, ed hanno un peculiare quadro elettroencefalografico. L'epilessia può persistere nell'età adulta. La scoliosi e l'obesità possono rappresentare un problema nell'età adulta.

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello
Valutazione metabolica, EEG e imaging

Test di screening di secondo livello
Ulteriore approfondimento imaging se precedente fatta prima dei due aa
Consulenza genetica

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione
Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi" sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.
Il paziente dovrà essere informato della esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

Consulenza genetica e test molecolari

I pazienti con Sindrome di Angelman possono essere suddivisi in 5 specifiche classi eziologiche a cui corrispondono meccanismi biologici e rischi di ricorrenza differenti:

1) delezione della regione SA/SPW sulla copia del cromosoma 15 (regione 15q11-q13) ereditato dalla madre;
2) disomia uniparentale paterna;
3) difetto del centro dell'imprinting (IC);
4) mutazione del gene UBE3A;
5) meccanismi genetici non ancora identificati.

Gli individui con delezioni del cromosoma 15q11-q13 hanno un quadro clinico più severo e sono più inclini a sviluppare una grave epilessia.

Altre consulenze specialistiche

I soggetti con sindrome di Angelman dovrebbero essere sottoposti a regolari controlli di screening che comprendono:

- Valutazione neurologica epilettologica
- Valutazione odontoiatrica
- Valutazione gastroenterologica e nutrizionale(ove richiesto)
- Valutazione ortopedica/ fisiatrica (ove richiesto)

CENTRI REGIONALI

Centri capofila (età adulta)

- UOC Neurofisiopatologia A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
- UOC Genetica Medica -IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)

Centri afferenti (età adulta) e unità operative funzionalmente collegate
UOC Neurofisiopatologia A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
UOSVD Epilessia ed EEG età evolutiva Presidio Ospedaliero "San Paolo" Bari **(età pediatrica)**
Centri afferenti (età adulta) e unità operative funzionalmente collegate
UOC Genetica Medica IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo
UO Pediatria IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo
(età pediatrica)
UO Neurologia IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo**(età adulta)**

TERAPIA

Farmaci anticrisi in caso di presenza di crisi epilettiche; i farmaci anticrisi prevedono una somministrazione quotidiana. Non esiste un farmaco anticrisi con indicazione specifica per la sindrome di Angelman; tuttavia, le linee guida raccomandano farmaci anticrisi ad ampio spettro di efficacia comprese benzodiazepine come clobazam e clonazepam, dieta chetogena o a basso indice glicemico e, in caso di inefficacia, cannabidiolo. [2]
Possono essere necessari:

- farmaci antiemetici (per trattare i periodi di vomito ciclico)
- farmaci mirati alle difficoltà del sonno quali: melatonina a basso dosaggio , alfa agonisti (clonidina), benzodiazepine (clonazepam), gabapentin o pregabalin, antistaminici (prometazina o difenidramina), antidepressivi (mirtazapina)) o trazodone e, nei casi refrattari, antipsicotici (ad esempio quetiapina [2]
- In caso di grave iperattività, aggressività e comportamenti stereotipati può essere necessario l'uso di antipsicotici atipici [2]

FOLLOW UP

A cadenza semestrale

- Valutazione neurologica ed Epilettologica con esecuzione di Video EEG poligrafia in veglia e sonno con eventuale impostazione/variazione di terapia antiepilettica; monitoraggio dell'insorgenza di disturbi del movimento (stereotipie, distonie) ed il loro impatto sulle attività quotidiane delle pazienti.
- Valutazioni ematiche di routine e metaboliche (ad es. esame emocromocitometrico, indici di flogosi, funzionalità epatica e renale, elettroliti plasmatici, calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, coagulazione, indici nutrizionali (dosaggio vitamina D e paratormone, acido folico, vitamina B12, proteine totali ed elettroforesi, colesterolo e trigliceridi), funzionalità tiroidea e/o esami endocrinologici di altro tipo (FSH, LH, progesterone, estradiolo, IGF1 etc), dosaggio dei farmaci anticrisi.
- Valutazione logopedica: valutazione dei disturbi dell'alimentazione e della deglutizione, analisi delle competenze comunicative e linguistiche
- Valutazione gastroenterologica: le problematiche gastro-intestinali possono avere un impatto sullo scarso accrescimento ponderale delle pazienti in età pediatrica o sulle difficoltà nutrizionali delle pazienti adulte, per cui è necessario valutare l'appetito, le capacità di masticazione, la lunghezza del tempo impiegato per il pasto.
- Valutazione nutrizionale: finalizzata alla valutazione del tipo di nutrizione delle pazienti , dell'appetito e del corretto apporto di macro e micronutrienti.

A cadenza annuale

- Valutazione otorinolaringoiatrica: è volta ad identificare le pazienti che necessitano di uno studio videofluoroscopico della deglutizione al fine di valutare la motilità della lingua e i tempi della deglutizione faringea.
- Valutazione cardiologica: elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni, (se presente un allungamento dell'intervallo QT (QT c >450 msec) eventuale ecocardiogramma
- Valutazione ginecologica: per valutare lo stadio di sviluppo puberale e per il follow up ginecologico a seguito dello stesso.
- Altre valutazioni strumentali e specialistiche specifiche per il caso in studio (ecografia addome completo e pelvi previa consulenza gastroenterologica e/o ginecologica)
- Valutazione ortopedica: monitoraggio del ritardo di crescita con deterioramento fisico (anche come possibili comorbidità in caso di difficoltà ad alimentarsi), con conseguente scoliosi, osteopenia e aumentato rischio di fratture
- Valutazione fisiatrica: le pazienti vanno incontro a riduzione della motilità spontanea, perdita della capacità di reggere il tronco con limitate possibilità di movimento e conseguenti contratture articolari e spasticità muscolare. Il piano riabilitativo deve essere quindi definito e monitorato periodicamente (1 o 2 volte all'anno) dall'équipe di presa in carico, con revisione e ridefinizione degli obiettivi.

Deve essere condiviso con la famiglia e l'ambito educativo e svolto in integrazione con i servizi territoriali.

- Cure Odontoiatriche

PIANO RIABILITATIVO

La Sindrome di Angelman è complessa e non dispone attualmente di una cura.
La riabilitazione è quindi lo strumento principale a disposizione dei pazienti e delle loro famiglie per supportare e migliorare la loro qualità di vita. Al fine di attuare un buon programma riabilitativo è quello di ottenere il controllo delle comorbidità presenti nella sindrome: l'epilessia, i disturbi oculari (di rifrazione e/o lo strabismo), le deformità (come scoliosi e piedi piatti), i disturbi gastrointestinali (soprattutto frequenti in età precoce). Il piano riabilitativo deve cominciare il più precocemente possibile, motivo per cui si evince l'importanza di una diagnosi precoce, e deve in coinvolgere in modo armonico tutti gli aspetti della vita di relazione: lo sviluppo motorio, cognitivo, comunicativo, relazionale.
Lo scopo del trattamento riabilitativo è

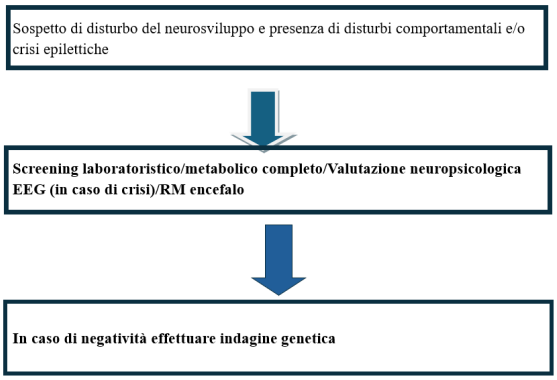
- il raggiungimento e il mantenimento dei principali passaggi posturali e della deambulazione autonoma (fisioterapia e controlli fisiatrici periodici anche in età adulta);
- il raggiungimento di capacità comunicative alternative tramite la comunicazione alternativa e aumentativa (CAA);
- il miglioramento di alcune funzioni cognitive (ad esempio l'attenzione);
- il raggiungimento di autonomie personali tramite la terapia occupazionale;
- il controllo e miglioramento degli aspetti comportamentali, soprattutto dei cosiddetti "comportamenti problema" tramite la collaborazione tra psicologo/psicoterapeuta e famiglia.

È importante sottolineare la necessità che le proposte operative siano adattate ad ogni singolo individuo con Sindrome di Angelman **in base alle caratteristiche dello sviluppo motorio e cognitivo.** Quando queste strategie di trattamento vengono applicate con costanza, le persone con Sindrome di Angelman possono raggiungere un livello apprezzabile di integrazione, cura personale e durata normale della vita.

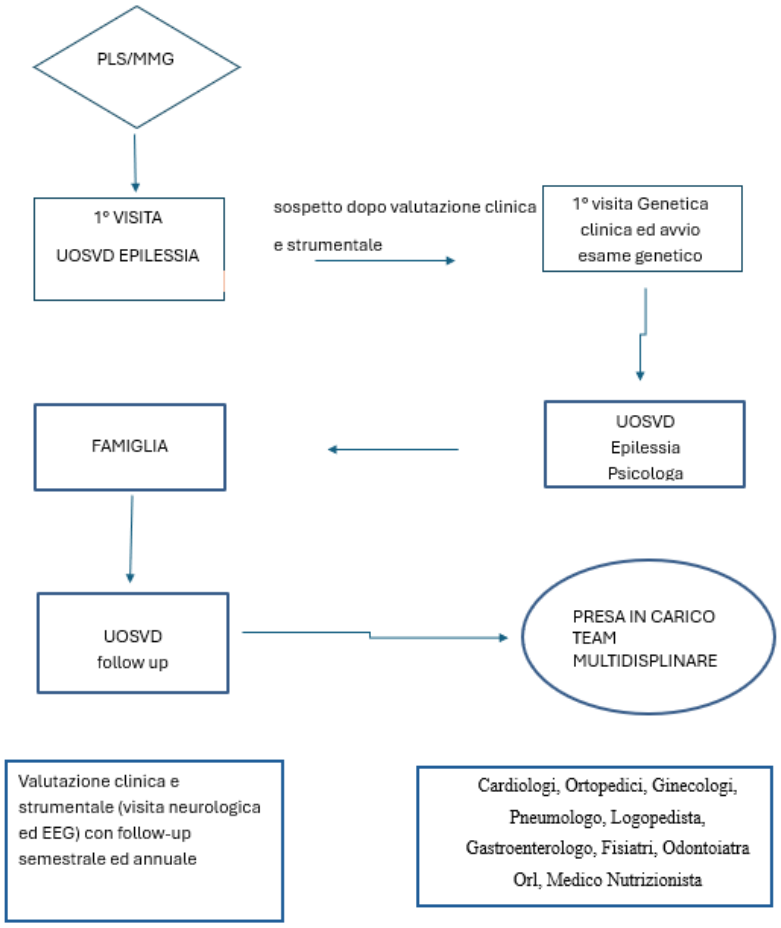
GESTIONE EMERGENZE

Nel complesso, i soggetti con Angelman tendono a stabilizzarsi dal punto di vista clinico nella giovane età adulta.

FLOW CHART DIAGNOSTICA



FLOW-CHART OPERATIVA PER ETA' PEDIATRICA (UOSVD Centro Epilessia San Paolo)



BIBLIOGRAFIA

1. Steffenburg, S., Gillberg, C. L., Steffenburg, U., & Kyllerman,M. Autism in Angelman syndrome: A populationbased study. Pediatric Neurology, 1996; 14(2), 131–136.

2. Duis J, Nespeca M, Summers J, Bird L, Bindels-de Heus K C G K, , Valstar J, de Wit M-C Y, Navis C, ten Hooven-Radstaake M, van Iperen-Kolk BM, Ernst S, Dendrinos M, Katz T, Diaz-Medina1 G, Katyayan A, Nangia S, Thibert R, Glaze D, Keary C, Pelc K, Simon N, Sadhwani A, Heussler H, Wheeler A, Woeber C, DeRamus M, Thomas A, Kertcher E, DeValk L, Kalemeris K, Arps K, Baym C, Harris N, Gorham JP, Bohnsack BL, Chambers RC, Harris S, Chambers HG, Okoniewski K, Jalazo ER,, Berent A, Bacino CA, Williams C, Anderson A. A multidisciplinary approach and consensus statement toestablish standards of care for Angelman syndrome. Mol Genet Genomic Med. 2022;10:e1843

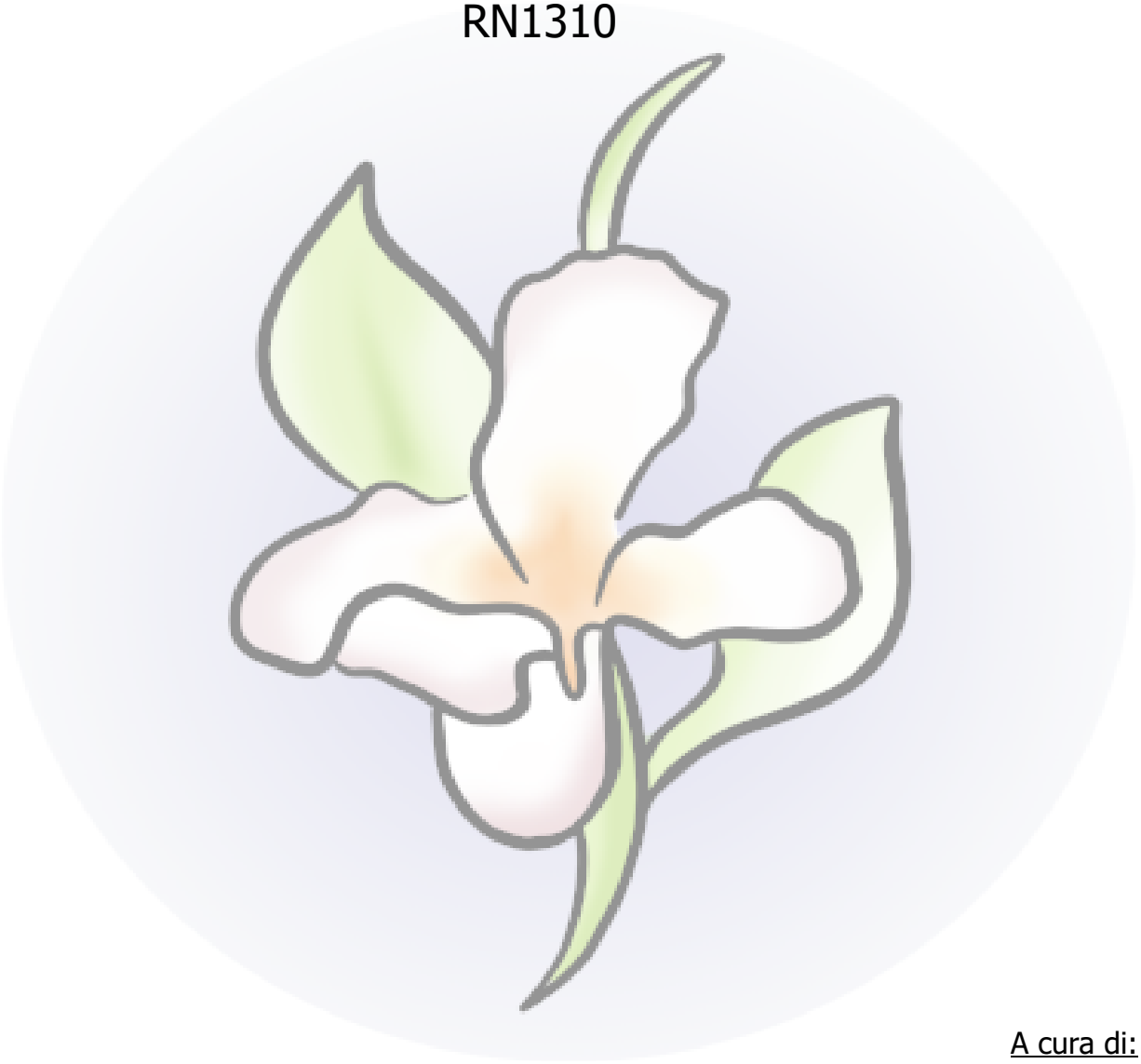
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Sindrome di Prader Willi

RN1310



A cura di:
Endocrinologia Universitaria
AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

La sindrome di Prader-Willi (PWS) è una malattia genetica rara, caratterizzata da disfunzione dell'ipotalamo e dell'ipofisi, associata a ipotonia grave e problemi di alimentazione nel periodo neonatale, seguiti da un periodo caratterizzato da un eccessivo aumento di peso e iperfagia. I pazienti presentano un rischio di obesità grave durante l'infanzia e l'età adulta, difficoltà di apprendimento, scarse competenze sociali e problemi comportamentali o disturbi psichiatrici gravi.
Le anomalie endocrine associate sono la bassa statura secondaria al deficit dell'ormone della crescita (GH), lo sviluppo puberale incompleto causato dall'ipogonadismo di origine mista (centrale e periferico), l'ipotiroidismo, il pubarca precoce e, raramente, il deficit di corticotropina. Le comorbilità comprendono il diabete, le disfunzioni respiratorie durante il sonno, i problemi gastrointestinali e le infezioni.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

U. O. Capofila (adulto)
Genetica Medica

UU.OO afferenti
Endocrinologia
Neurologia
Medicina Interna

U. O. Capofila (pediatrico)
Pediatria

UU.OO afferenti

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Endocrinologia Universitaria

UU.OO afferenti

U. O. Capofila (pediatrico)
Neonatologia e
Terapia Intensiva Neonatale
UU.OO afferenti
Pediatria Generale e
Specialistica "B. Trambusti"
Malattie Metaboliche

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" – Brindisi
U.O.S.D. endocrinologia, malattie metaboliche, dietetica e nutrizione clinica

Pediatria

IRCCS "E. Medea" - Brindisi

Unità per le disabilità gravi

DIAGNOSI

La sindrome è spesso è causata da una delezione 15q11-q13 trasmessa dal padre, oppure da una disomia materna o, molto raramente, da difetti dell'imprinting nella stessa regione. La PWS viene sospettata in presenza di una grave ipotonia neonatale, ed è confermata dai test genetici, che devono comprendere l'analisi della metilazione, l'ibridazione fluorescente in situ e il test per la disomia uniparentale.
I test genetici alla nascita sono utili per escludere le altre cause di ipotonia. Se il fenotipo neonatale è suggestivo della PWS e i risultati dei test genetici sono negativi, si raccomanda di esaminare i geni coinvolti nella sindrome di Prader-Willi-simile (PWS-simile).
La diagnosi viene ipotizzata nell'ultimo trimestre di gravidanza, quando si evidenziano il polidramnios, la riduzione dei movimenti fetali e le posizioni anomale delle mani e dei piedi, con o senza ritardo della crescita del feto. I test genetici possono confermare la diagnosi, ma l'ibridazione genomica comparativa non è sufficiente per escludere la PWS.

TERAPIA

È necessario un inquadramento multidisciplinare, in considerazione delle comorbilità e delle disfunzioni neurocognitive di grado variabile. Il trattamento si basa innanzitutto su un attento controllo dell'accesso al cibo e sull'esercizio fisico, associati a una terapia con l'ormone della crescita (GH). Le comorbilità richiedono uno screening e valutazioni sistematiche. Attualmente non esistono farmaci autorizzati mirati al miglioramento dei problemi comportamentali e dell'iperfagia.

FOLLOW UP

Nei primi 3 anni di vita, da ripetere ogni 6 mesi:

- Valutazione auxologica e della funzionalità ipofisaria (in particolare della secrezione di GH e IGF1)
- Avvio di percorso nutrizionale, ortopedico, ORL, ortottista
- Valutazione fisiatrico-neuroriabilitativa

Per il follow up endocrinologico dell'ipogonadismo ipogonadotropo è utile:
2 volte l'anno:

- Visita ambulatoriale
- Esame urine standard, routine ematochimica (emocromo, creatinina, azotemia, sodio, cloro, potassio, calico, uricemia, fosforemia, albumina, protein totali, glicemia, sideremia, ferritina, transferrina, bilirubina, GOT, GPT, gamma GT, fosfatasi alcalina, PCR, colesterolo, trigliceridi, elettroforesi proteica, PSA)
- Esame urine delle 24 ore (proteinuria, creatininuria, clearance della creatinina, uricuria, calciuria, sodiuria, potassiuria
- Esami ormonali: FSH, LH, testosterone totale e libero, SHBG, TSH, FT3, FT4, Ab Tg, AbTPO.
- Esame del liquido seminale.

Una volta l'anno:

- Esami strumentali: ecografia renale, ecocolodoppler arterie renali, ecografia tiroide, ecografia testicolare, TAC addome, densitometria ossea.

GESTIONE URGENZE E EMERGENZE

Gestione Urgenze Emergenze: n/a.

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROME DI DENYS -DRASH

RN1430



A cura di:
UO Nefrologia Pediatrica
A.O.U. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Rara sindrome caratterizzata dall'associazione di anomalie della funzione renale, pseudoermafroditismo maschile e tumore del rene nei bambini (tumore di Wilms). Essa viene classificata in forma completa o incompleta in base al numero di anomalie presenti.

Esordio clinico

La malattia può manifestarsi già alla nascita con proteinuria severa (sindrome nefrosica) ed ematuria. In seguito, compaiono ipertensione arteriosa e progressivo deterioramento della funzione renale verso i 3 anni.

Talvolta la prima manifestazione della malattia è rappresentata da tumore di Wilms o nefroblastoma.

Anche evidenza di pseudoermafroditismo maschile (disturbo dello sviluppo dei genitali esterni non congruo con il sesso cromosomico XY) o segni di Reflusso vescico-ureterale, idronefrosi, tumori dei testicoli o delle ovaie possono essere segni di malattia.

È solitamente sporadica, ma raramente sono stati descritti casi familiari.

DIAGNOSI

La concomitanza dei segni descritti impone esecuzione di indagini suggerite dal fenotipo clinico.

Se proteinuria, biopsia renale

Se sospetto tumore renale, esami di imaging

Se anomalie dei genitali, valutazione endocrinologica e cariotipo.

TERAPIA

Trattamento della sindrome nefrosica con somministrazione albumina/diuretici previo inserimento di accesso vascolare.

Farmaci Ace inibitori.

Eventuale trattamento chirurgico

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA

A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

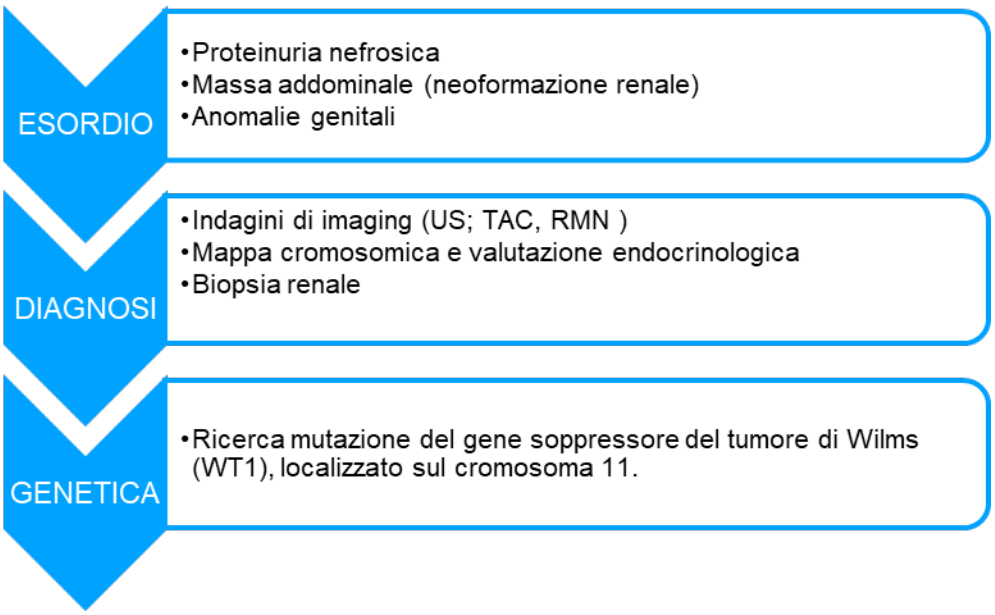
U. O. Capofila (età adulta)
Nefrologia Universitaria

U. O. Capofila (età evolutiva)
Nefrologia pediatrica

TEAM età Pediatrica

Oltre ai nefrologi pediatrici sono fondamentali le figure di altri professionisti esperti afferenti alle UU.OO. Oncoematologia pediatrica, Chirurgia, Urologia, Radiologia, Malattie genetiche e metaboliche (Valutazione endocrinologica/dietologica), Patologia Clinica, Farmacia, UOSD Psicologia

FLOW CHART RIASSUNTIVA



FOLLOW UP

Nella fase iniziale, presa in carico multidisciplinare da parte del team Nefrologia-Urologia/Chirurgia-Oncoematologia pediatrica
Successivamente il follow-up sarà individualizzato in base agli aspetti clinici della patologia. In presenza di IRC, il follow-up sarà condizionato dall'età del bambino e dal grado di evolutività del danno renale cronico, sino a inserimento in lista dialisi – trapianto.

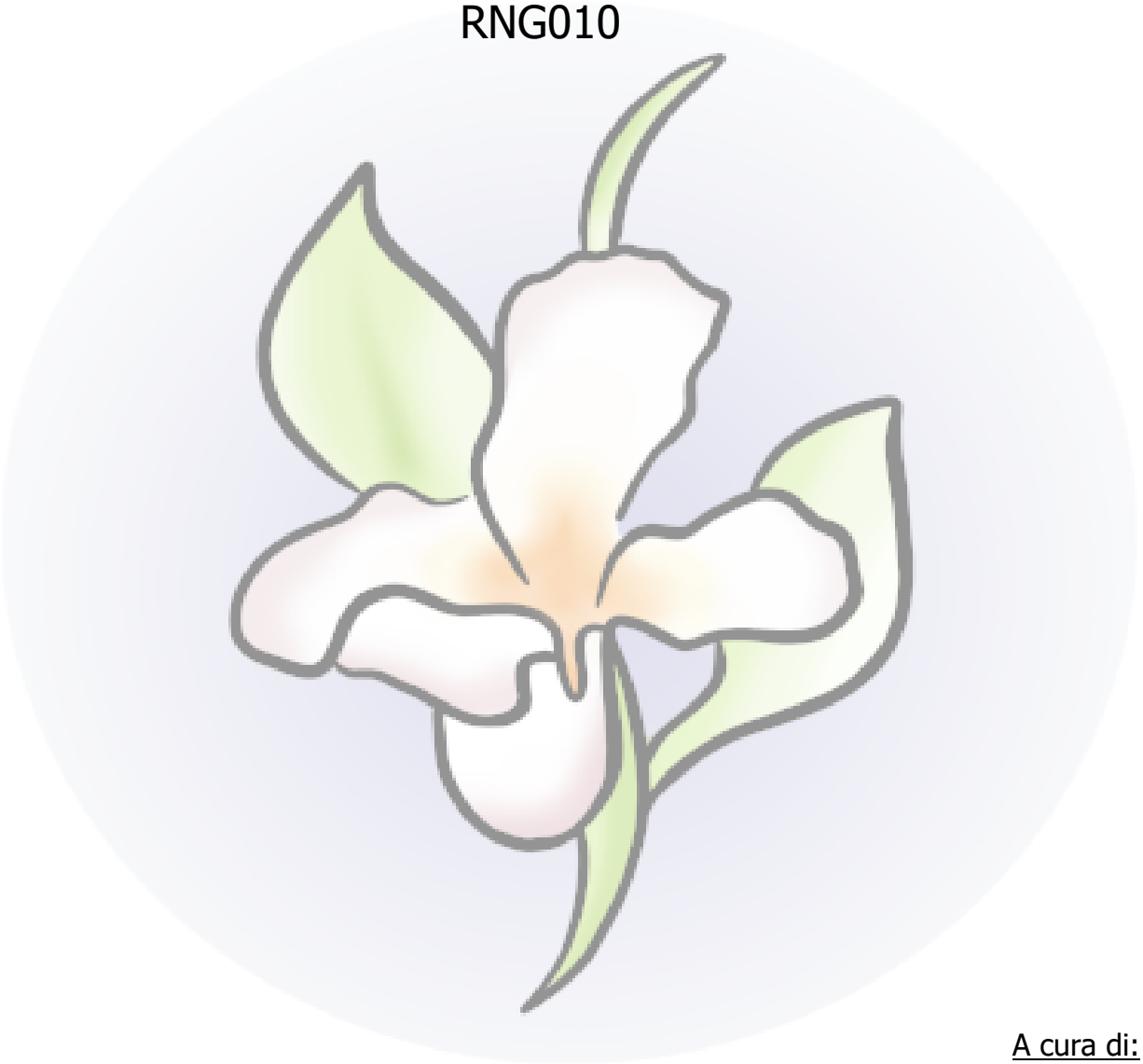
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

Pseudoermafroditismi

RNG010



A cura di:
Endocrinologia Universitaria
AOU "Policlinico-Giovanni XXIII" – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari

Cenni sulla patologia e classificazione

Si tratta di un gruppo di patologie caratterizzate da un errore nella differrenziazione dei genitali esterni. Nello pseudoermafroditismo femminile i soggetti affetti presentano corredo genetico di tipo femminile (46XX) e gonadi femminili (ovaie) ma la differenziazione dei genitali non è quella attesa, potendo presentare gradi diversi di virilizzazione a causa di un eccesso di produzione androgenica. Nello pseudoermafroditismo maschile gli individui affetti presentano costantemente un corredo genetico di tipo maschile (46XY) e testicoli, ma i genitali di questi soggetti possono essere mascolinizzati in modo incompleto.

Si distingue,pertanto, uno pseudoermafroditismo maschile (cariotipo 46,XY) ed uno pseudoermafroditismo femminile (cariotipo 46,XX).

Pseudoermafroditismo maschile: i genitali sono mascolinizzati in modo incompleto, pur in presenza di cariotipo 46,XY e di testicoli.

Lo spettro clinico varia da genitali esterni completamente femminili a forme di incompleta virilizzazione (criptorchidismo, ipospadia, ambiguità genitali). Fra le cause più frequenti: agenesia delle cellule di Leydig, difetti della sintesi androgenica (varianti dell'iperplasia surrenalica congenita), resistenza completa (Sindrome di Morris o femminilizzazione testicolare) o parziale (Sindrome di Reifestein) agli androgeni, deficit di 5-alfa-reduttasi. Cause più rare sono la Sindrome di Denys-Drash, da mutazione di WT1 (degenerazione renale, ipertensione, tumore Wilms), la Sindrome WAGR, da delezione di WT1 (anidridi, ritardo mentale, tumore di Wilms, genitali esterni ambigui, ipoplasici scroto bifido, criptorchidismo, ipospadia) e la Displasia Campomelica (mutazione SOX9).

Pseudoermafroditismo femminile i genitali esterni presentano gradi variabili di virilizzazione pur in presenza di cariotipo 46,XX e di ovaia.

La causa più frequente è la sindrome adrenogenitale da deficit di 21 idrossilasi (iperplasia surrenalica congenita).

Altre possibili cause possono essere il deficit dell'aromatasi (CYP19) e l'assunzione di androgeni da parte della madre durante la gravidanza con passaggio placentare al feto e sua conseguente virilizzazione.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

U.O. Capofila (adulto)
Genetica Medica

U. O. Capofila (pediatrico)
Pediatria

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Endocrinologia Universitaria

U. O. Capofila (pediatrico)
Malattie Metaboliche

UU.OO afferenti

UU.OO afferenti
Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"

DIAGNOSI

Nelle femmine si possono avere genitali ambigui già alla nascita, ma la malattia può rendersi manifesta anche anni dopo, con ipertrofia clitoridea, fusione labioscrotale e irsutismo.

Nel maschio lo spettro clinico è assai variabile e varia da genitali esterni completamente femminili a forme lievi con ridotta mascolinizzazione ed ipospadia, criptorchidismo e minime ambiguità dei genitali esterni. L'iperplasia surrenalica congenita è la causa più frequente della variante femminile e si caratterizza per la presenza di deficit enzimatici di vario tipo che determinano un eccesso di secrezione androgenica associata o meno a squilibri idroelettrolitici potenzialmente fatali (pseudoermafroditismo con perdita di sali) per cui è di fondamentale importanza effettuarne una diagnosi precoce. Le principali cause di pseudoermafroditismo nel maschio sono il deficit secretorio del testicolo fetale, una incapacità dei tessuti bersaglio di rispondere agli stimoli androgenici (androgeno-resistenza) e la mancata conversione del testosterone nella sua forma attiva. La terapia di questo gruppo di alterazioni si basa sulla correzione, laddove possibile, dello squilibrio ormonale e sulla ricostruzione chirurgica dei genitali esterni.

TERAPIA

La terapia di questo gruppo di alterazioni si basa sulla correzione, laddove possibile, dello squilibrio ormonale e sulla ricostruzione chirurgica dei genitali esterni.

FOLLOW UP

Pseudoermafroditismo maschile

2 volte l'anno:

- Visita ambulatoriale
- Esame urine standard
- Routine ematochimica (emocromo, creatinina, azotemia, sodio, potassio, cloro, calcio, uricemia, fosforemia, albumina, proteine totali, glicemia, sideremia, ferritina, transferrina, bilirubina, GOT, GPT, gamma GT, fosfatasi alcalina, PCR, colesterolo, trigliceridi, elettroforesi proteica, PSA).
- Esame urine delle 24 ore (proteinuria, creatininuria, clearance della creatinina, uricuria, calciuria, dosiuria, potassiuria)

- Esami ormonali: FSH, LH, testosterone totale e libero, SHBG, TSH, FT3, FT4, AB Tg, AbTPO
- Esame del liquido seminale

1 volta l'anno:

- Ecografia renale, ecodoppler arterie renali, ecografia della tiroide, ecografia testicolare, TAC addome
- Day Hospital

Pseudoermafroditismo femminile

2 volte l'anno:

- Visita ambulatoriale
- Esame urine standard
- Routine ematochimica (emocromo, profilo lipidico, transaminasi, elettroliti, creatinina, azotemia, albuminemia, elettroforesi proteica)
- Esami ormonali: FSH, LH, DHEA, DHEAS, 17beta estradiolo, progesterone, testosterone totale e libero, delta-4-androstenedione, DHT, cortisolo, 17 OH progesterone, 17 OH pregnenolone
- Ecografia addominale, DEXA, ecografia mammaria, visita senologica

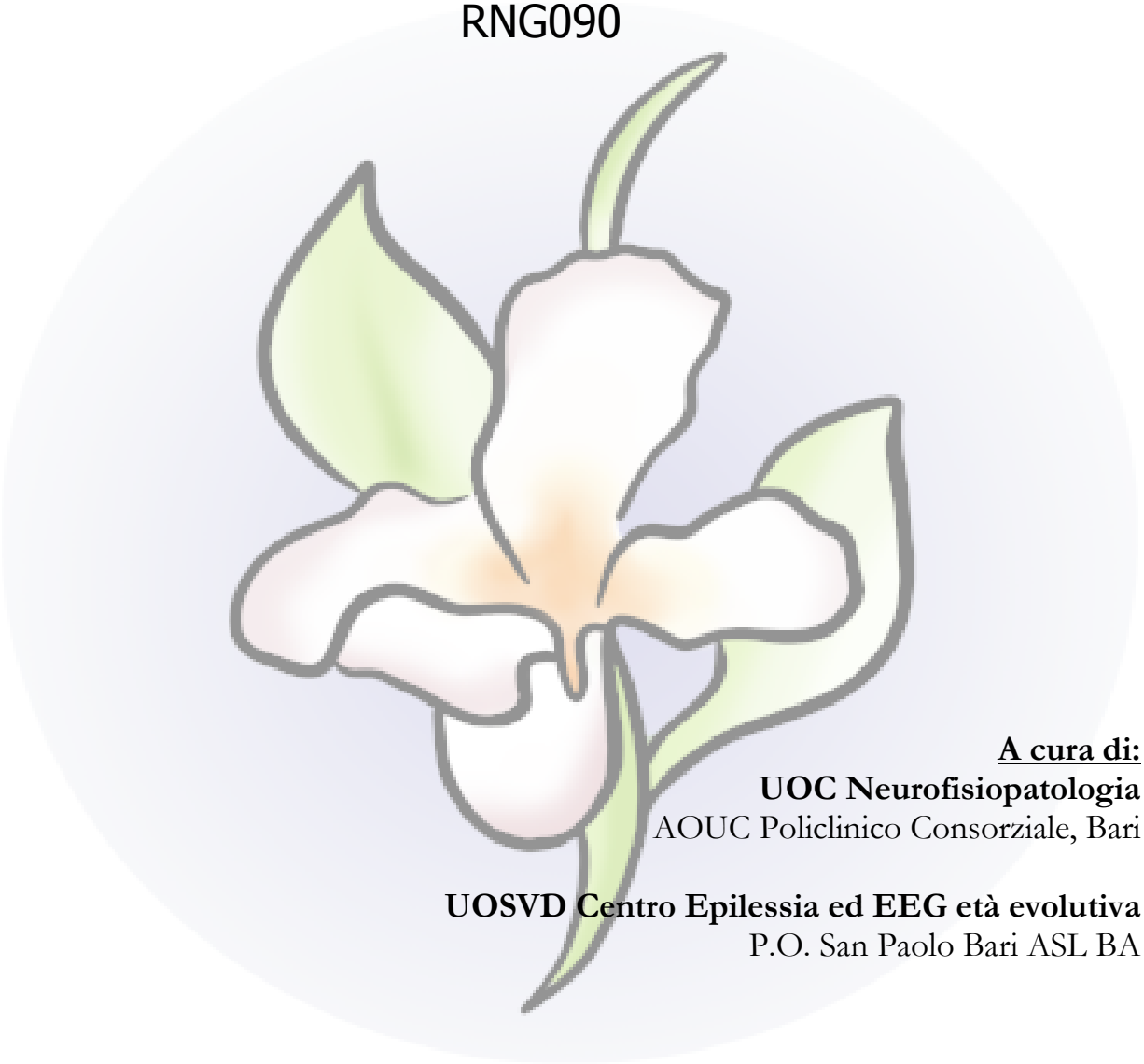
1 volta l'anno:

- Day Hospital

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI (SINDROMI DA DUPLICAZIONE/ DEFICIENZA CROMOSOMICA)

RNG090



A cura di:

UOC Neurofisiopatologia
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

UOSVD Centro Epilessia ed EEG età evolutiva
P.O. San Paolo Bari ASL BA

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

I quadri clinici compresi nel gruppo delle Sindromi da riarrangiamenti strutturali sbilanciati cromosomici e genomici rientrano nell'ambito delle encefalopatie epilettiche e dello sviluppo definite dalla *International League against Epilespy* come quadri clinici caratterizzati da un progressivo deterioramento neurologico che può essere aggravato da florida attività critica di tipo epilettico. [1]
Sono caratterizzati da una eziologia genetica e da un punto di vista clinico generalmente da:

- Crisi epilettiche spesso polimorfe
- Ritardo cognitivo
- Sintomi psichiatrici di diverso tipo
- Talora segni neurologici
- Possibile compromissione di altri organi e apparati

CENTRI REGIONALI

Centri capofila età pediatrica

- Genetica Medica IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

- UO Malattie Metaboliche e Genetiche- A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Centri capofila età adulta

- UOC Neurofisiopatologia A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Centri afferenti (età pediatrica) e unità operative funzionalmente collegate all'UO Genetica Medica IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

- S.C. Neuropsichiatria Infantile A.O.U Ospedali Riuniti Foggia
- Pediatria IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
- Neurologia Universitaria A.O.U Ospedali Riuniti Foggia
- Neurologia IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo
- Servizio di supporto Fibrosi Cistica Presidio Ospedaliero "G. Tatarella" - Cerignola (FG)

Centri afferenti (età adulta) e unità operative funzionalmente collegate all'U.O. Malattie Metaboliche e Genetiche- A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

- Centro Epilessia ed EEG età evolutiva P.O. "S. Paolo" di Bari (Encefalopatie Epilettiche ad esordio precoce)
- Unità per le disabilità gravi IRCCS "E. Medea" di Brindisi
- Pediatria UTIN Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" – Tricase

DIAGNOSI

Test di screening di primo livello: valutazione metabolica e imaging
Test di screening di secondo livello: esame genetico e imaging se precedente fatta prima dei due aa
Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari in rapporto al tipo di anomalia genetica emersa
Consulenze specialistiche: psichiatrica
Se positività genetica per Sindrome da riarrangiamenti strutturali sbilanciati cromosomici e genomici programmare regolari controlli neurologici/epilettologici
Specifiche consulenze possono rendersi necessarie nei singoli casi

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione

Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi" sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso.
Il paziente dovrà essere informato della esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MALATTIE RARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.
Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

FLOW- CHART DIAGNOSTICA RIASSUNTIVA

Sospetto di disturbo del neurosviluppo e presenza di disturbi comportamentali e/o crisi epilettiche

Screening laboratoristico/metabolico completo
Valutazione neuropsicologica
EEG (in caso di crisi)
RM encefalo

In caso di negatività effettuare indagine genetica

TERAPIA

Farmaci anticrisi in caso di presenza di crisi epilettiche; i farmaci anticrisi prevedono una somministrazione quotidiana. Non esiste un farmaco anticrisi con indicazione specifica per tali sindromi. Tuttavia, la somministrazione di cannabidiolo potrebbe risultare efficace nel controllo delle crisi e dei disturbi del comportamento. [2]

I disturbi del comportamento con aggressività o disturbi dell'umore fanno parte del quadro clinico per cui è frequente la necessità di somministrazione di farmaci antidepressivi o neurolettici come in altre DEE [3]

FOLLOW UP

- Valutazione EEGrafica con timing dettato dalla gravità della frequenza delle crisi epilettiche
- dosaggio dei livelli plasmatici dei farmaci anticrisi con cadenza variabile in rapporto alla frequenza delle crisi
- Consulenze specialistiche ove necessario: Fisiatrica/Ortopedica, Gastroenterologica, Odontoiatrica

GESTIONE EMERGENZE

Nel complesso, i soggetti con Sindromi da riarrangiamenti strutturali sbilanciati cromosomici e genomici possono presentare un fenotipo diverso sia dal punto di vista di organi e apparati coinvolti, sia da un punto di vista della diversa gravità dei disturbi psichiatrici/comportamentali, sia da un punto di vista della diversa gravità del quadro clinico epilettologico.

Le cause più frequenti di ospedalizzazione possono includere:
- stato epilettico: per l'urgenza che tale quadro clinico rappresenta è indicato accesso al più vicino PS
- rifiuto/incapacità di mangiare e bere: tale condizione, con uno screening costante della paziente, può essere gestito in un setting non di urgenza con i gastroenterologi che collaborano con il centro che ha in carico la persona
- necessità di interventi odontoiatrici che per la specificità del paziente richiedono trattamento anestesiologico

BIBLIOGRAFIA

1. *N Specchio, E. C. Wirrell, I E. Scheffer, R Nabbout, K Riney, P. Samia, M Guerreiro, S Gwer, S. M. Zuber, J.M. Wilmshurst, E Yozawitz, R Pressler, E Hirsch, S. Wiebe, H. J. Cross, E Perucca, S. L. Moshé, P. Tinuper, S. Auvin*

1. *W. Vicino, L. Muccioli, F. Pondrelli, L. Licchetta, C. Stipa, B. Mostacci, L. Di Vito. L. Ferri, C. Cancellerini, M Sold, P Tinuper, F. Bisulli. Real-world experience with cannabidiol as add-on treatment in drug-resistant epilepsy. Seizure . 2023 Oct:111:39-41. doi: 10.1016/j.seizure.2023.07.009. Epub 2023 Jul 17.*
2. *Buchanan CB, Stallworth JL, Scott AE, et al. Behavioral profiles in Rett syndrome: data from the natural history study. Brain Dev 2019;41:123–34.*

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

ALTRE ANOMALIE CONGENITE MULTIPLE GRAVI ED INVALIDANTI CON RITARDO MENTALE (LIMITATAMENTE A SINDROMI NOTE)

RNG100



A cura di:
UOC Neurofisiopatologia
AOUC Policlinico Consorziale, Bari

UOSVD Centro Epilessia ed EEG età evolutiva
P.O. San Paolo Bari ASL BA

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

I quadri clinici compresi nel gruppo delle "Altre anomalie congenite multiple gravi ed invalidanti con ritardo mentale (limitatamente a sindromi note)" rientrano nell'ambito delle encefalopatie epilettiche e dello sviluppo definite dalla *International League against Epilepsy* come quadri clinici caratterizzati da un progressivo deterioramento neurologico che può essere aggravato da florida attività critica di tipo epilettico. [1]
In questo gruppo di patologie che presentano una eziologia genetica le manifestazioni cliniche sono eterogenee e possono comprendere:

- Crisi epilettiche spesso polimorfe
- Ritardo cognitivo
- Sintomi psichiatrici di diverso tipo
- Talora segni neurologici.

<u>Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione</u>

Il codice di esenzione RNG100 si riferisce, come indicato, solo "a sindromi note".
Pertanto, non tutte le DEE (Encefalopatie epilettiche e del neurosviluppo) riferibili a mutazione di un gene rientrano in questo gruppo di esenzione.
Bisogna pertanto attualmente attenersi ad un elenco di encefalopatie che, seppur aggiornato costantemente, non prevede al momento la possibilità di riconoscere tutte le forme di encefalopatia di origine genetica escludendo la possibilità di esenzione per alcuni pazienti.

CENTRI REGIONALI

Centro capofila età pediatrica
UO Malattie Metaboliche e Genetiche- A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
Centro capofila età adulta (Encefalopatie Epilettiche ad esordio precoce)
UOC Neurofisiopatologia A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Centri afferenti (età pediatrica) e unità operative funzionalmente collegate
Malattie Metaboliche e Genetiche- A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"
Centro Epilessia ed EEG età evolutiva P.O. "S. Paolo" di Bari (Encefalopatie Epilettiche ad esordio precoce)
Unità per le disabilità gravi IRCCS "E. Medea" di Brindisi
Pediatria UTIN Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" – Tricase
Centri afferenti (età adulta) e unità operative funzionalmente collegate
U.O Neurofisipatologia A.O.U. Policlinico di Bari:
U.O. Odontoiatria Universitaria A.O.U. Policlinico di Bari
Genetica medica Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" Tricase

DIAGNOSI

Per le motivazioni sopra esposte la diagnosi di queste forme cliniche viene effettuata solo dopo attenta esclusione di altri contesti clinici o genetici (sindrome di West, S. di Lennox-Gastaut, ecc)
Test di screening di primo livello: valutazione metabolica esami strumentali (imaging, EEG), esami genetici
Test di screening di secondo livello: Ripetizione di esame genetico e imaging se precedente fatta, prima dei due anni.
Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari in rapporto al tipo di anomalia riscontrata.
Consulenza specialistica neuropsichiatrica infantile/psichiatrica. Specifiche consulenze possono rendersi necessarie in fase diagnostica nei singoli casi

FLOW- CHART DIAGNOSTICA RIASSUNTIVA

Sospetto di disturbo del neurosviluppo e presenza di disturbi comportamentali e/o crisi epilettiche

↓

Screening laboratoristico/metabolico completo
Valutazione neuropsicologica
EEG
RM encefalo
Esame genetico

↓

In caso di valutazione di soggetto in età adulta, riconsiderare la ripetizione di valutazione genetica, e ripetizione del neuroimaging

TERAPIA

Farmaci anticrisi in caso di presenza di crisi epilettiche; i farmaci anticrisi prevedono una somministrazione quotidiana. Non esiste un farmaco anticrisi con indicazione specifica per tali sindromi. Tuttavia, la somministrazione di cannabidiolo potrebbe risultare efficace nel controllo delle crisi e dei disturbi del comportamento. [2]

I disturbi del comportamento con aggressività o disturbi dell'umore fanno parte del quadro clinico per cui è frequente la necessità di somministrazione di farmaci antidepressivi o neurolettici come in altre DEE.[3]

FOLLOW UP

- Valutazione EEGrafica con timing dettato dalla gravità della frequenza delle crisi epilettiche
- Dosaggio dei livelli plasmatici dei farmaci anticrisi con cadenza variabile in rapporto alla frequenza delle crisi
- Consulenze specialistiche: Fisiatrica/Ortopedica, Gastroenterologica, Odontoiatrica ove necessario

GESTIONE EMERGENZE

Nel complesso, i soggetti con altre anomalie congenite multiple gravi ed invalidanti con ritardo mentale (limitatamente a sindromi note)possono presentare un fenotipo diverso sia dal punto di vista di organi e apparati coinvolti, sia da un punto di vista della diversa gravità dei disturbi psichiatrici/comportamentali, sia da un punto di vista della diversa gravità del quadro clinico epilettologico.

Le cause più frequenti di ospedalizzazione possono includere:

- stato epilettico: per l'urgenza che tale quadro clinico rappresenta è indicato accesso al più vicino PS

- rifiuto/incapacità di mangiare e bere: tale condizione, con uno screening costante della paziente, può essere gestito in un setting non di urgenza con i gastroenterologi che collaborano con il centro che ha in carico la persona

- necessità di interventi odontoiatrici che per la specificità del paziente richiedono trattamento anestesiologico

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. N Specchio, E. C. Wirrell, I E. Scheffer, R Nabbout, K Riney, P. Samia, M Guerreiro, S Gwer, S. M. Zuber, J.M. Wilmshurst, E Yozawitz, R Pressler, E Hirsch, S. Wiebe, H. J. Cross, E Perucca, S. L. Moshé, P. Tinuper, S. Auvin

2. W. Vicino, L. Muccioli, F. Pondrelli, L. Licchetta, C. Stipa, B. Mostacci, L. Di Vito. L. Ferri, C. Cancellerini, M Sold, P Tinuper, F. Bisulli. Real-world experience with cannabidiol as add-on treatment in drug-resistant epilepsy. Seizure . 2023 Oct:111:39-41. doi: 10.1016/j.seizure.2023.07.009. Epub 2023 Jul 17.

3. Buchanan CB, Stallworth JL, Scott AE, et al. Behavioral profiles in Rett syndrome: data from the natural history study. Brain Dev 2019;41:123–34.

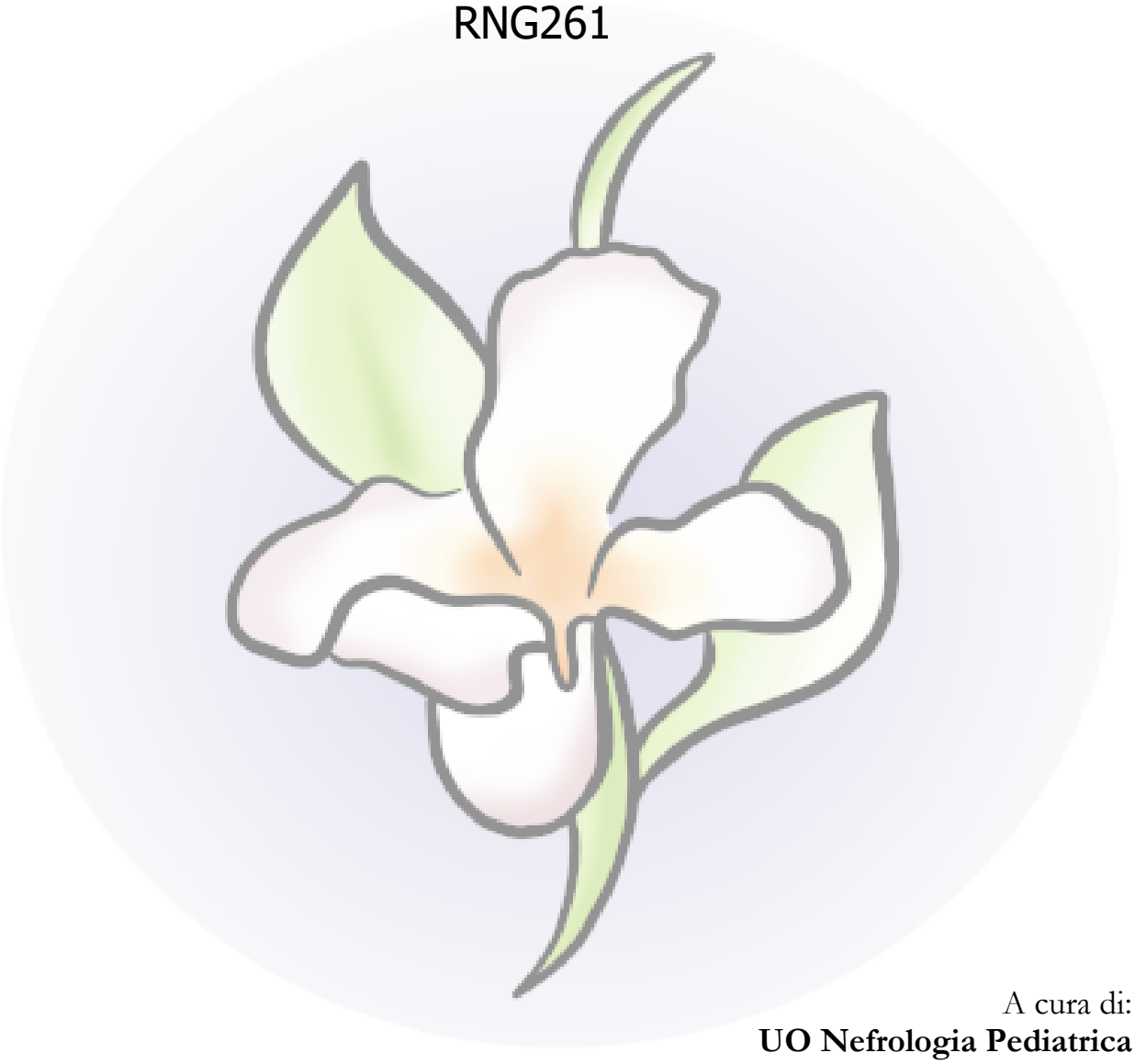
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

MALATTIA RENALE CISTICA GENETICA (ESCLUSO RENE POLICISTICO AUTOSOMICO DOMINANTE)

RNG261



A cura di:
UO Nefrologia Pediatrica
A.O.U. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

REGIONE PUGLIA

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Gruppo di patologie definite anche Nefronoftisi (NPH).
Si tratta di un gruppo eterogeneo di malattie renali cistiche ereditarie a trasmissione autosomico-recessiva e causa significativa di ESKD in età pediatrica.
Secondo una nomenclatura più moderna, la definizione di "Ciliopatie correlate alle Nefronoftisi" include: quadri isolati di NPH, quadri con manifestazioni extrarenali, quadri non ascrivibili ad un quadro sindromico, e le nefronoftisi sindromiche.
Circa l'80-90% delle NPH sembra isolata
Dal punto di vista clinico, attualmente, si distinguono due varianti principali, sulla base dell'età di esordio:

- la NPH infantile ed il continuum fenotipico ad esordio giovanile-adolescenziale-adulto. La variante infantile progredisce verso l'ESKD entro i 5 anni di vita. Sospettabile in utero per la presenza, della sequenza: contrattura arti, ipoplasia polmonare, dismorfismi facciali, correlata allo sviluppo di oligo-anidramnios. Questa forma è maggiormente associata ad ipertensione ed alterazioni cardiache congenite.
- La variante giovanile-adolescenziale-adulta è la più comune ed è responsabile del 5-10% dei casi di ESKD in età pediatrica. Lo spettro fenotipico è molto ampio: spesso asintomatica sino a 12-13 anni quando si manifestano i segni di IRC. I primi sintomi si sviluppano in media intorno al 4-6° anno di vita. Da ricercare anamnesticamente nel sospetto di una NPH: poliuria/polidipsia, in relazione alla ridotta capacità di concentrazione delle urine; anemia ferro-resistente, ritardo di crescita staturo-ponderale. Piu tardivi, acidosi metabolica, sintomi propri dell'uremia, proteinuria, ipertensione.

Sintomi extra-renali
Presenti nel 10-20% dei casi di NPH e sono:

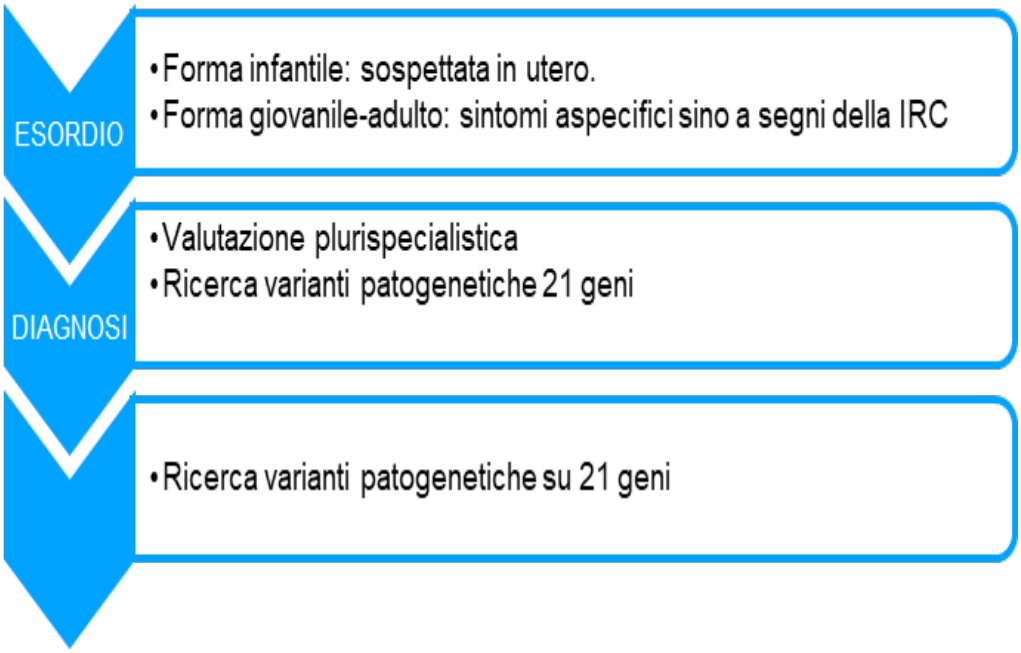
- retinite pigmentosa, (s. di Senior-Loken)
- atassia cerebellare,
- aprassia oculo-motoria di Cogan,
- ritardo mentale (s. di Joubert)
- malformazioni ossee
- fibrosi epatica

Il *situs inversus* e i difetti interventricolari cardiaci sono associati alla forma infantile.
La prevalenza di questi sintomi associati correla con il genotipo.

DIAGNOSI

Il sospetto diagnostico è prevalentemente clinico, plurispecialistico condizionato dalla entità ed incidenza dei sintomi. La NPH viene solitamente diagnosticata quando l'insufficienza renale è già presente, per cui la gestione di questi pazienti prevede il trattamento dietetico e farmacologico della CKD.

Genetica: numerose varianti patogenetiche a carico di diversi geni (ad oggi identificati 21), che codificano per proteine chiamate nefrocistine, localizzate a livello del corpo basale del ciglio primario delle cellule tubulari renali e delle giunzioni intercellulari. Si sottolinea come varianti a carico del gene NPHP2 siano quasi esclusivamente presenti nella forma infantile.



TERAPIA

Non esiste terapia specifica. Gestione della IRC.

CENTRI REGIONALI

Centro Capofila (età evolutiva)
- UO Nefrologia Pediatrica A.O.U. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

Centro Capofila (età adulta)
-UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto Universitaria A.O.U. Policlinico di Bari

Centro afferente (età evolutiva) e unità operativa funzionalmente collegata
UO Malattie metaboliche A.O.U. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

TEAM età Pediatrica
Oltre ai nefrologi pediatrici sono fondamentali le figure di altri professionisti esperti afferenti alle UU.OO di Ginecologia e ostetricia, Terapia intensiva Neonatale, Pediatria (gastroenterologia), Radiologia Pediatrica, UOSD di Psicologia Pediatrica, UOSD Patologia Clinica, Neurologia, UO Malattie metaboliche (Endocrinologia/Dietologia)

FOLLOW UP

Presa in carico per malattia renale cronica: nei bambini con meno di 1 anno il follow up è molto ravvicinato (ogni 1-2 mesi) per valutare l'accrescimento e controllo metabolico ed idro-elettrolitico.
Per i pazienti in dialisi: in peritoneo-dialisi valutazioni a cadenza mensile, in emodialisi valutazione tri o quadrisettimanale.
Per i pazienti più grandi follow up ambulatoriale trimestrale.
Per i pazienti senza malattia renale cronica follow up semestrali.
Per i pazienti portatori di trapianto renale: nel primo mese follow up bisettimanale, nei primi 3-6 mesi follow up settimanale, dopo 6 mesi follow up quindicinale e successivamente mensile.

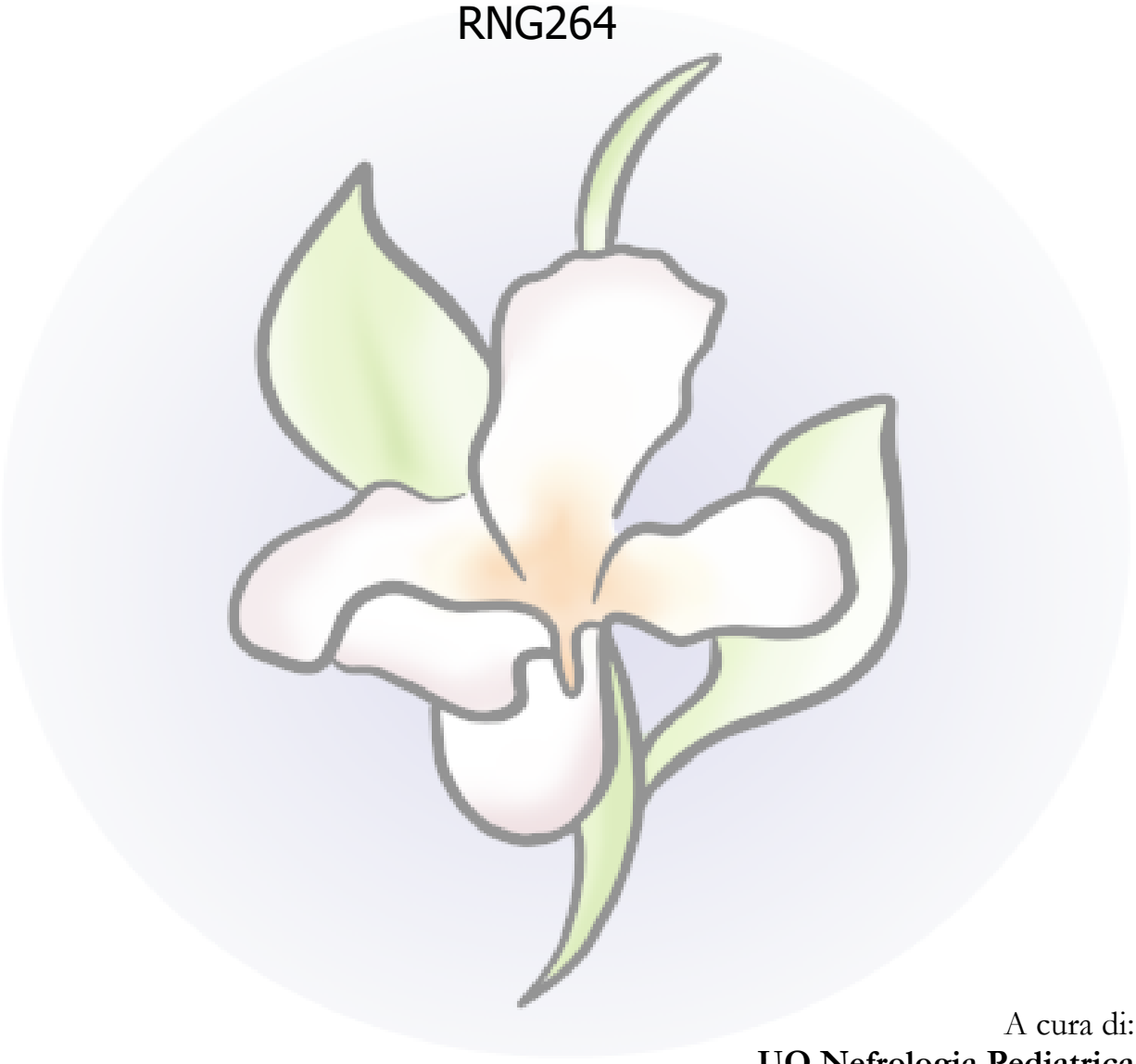
AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale
Regione Puglia

CoReMaR
Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia

Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO (CAKUT)

RNG264



A cura di:
UO Nefrologia Pediatrica
A.O.U. Policlinico Giovanni XXIII, Bari

AREA INNOVAZIONE DI SISTEMA E QUALITÀ
Coordinamento Malattie Rare
Lungomare Nazario Sauro, 33 - 70121 Bari
Telefono: +39.80.540.3421
mail: coordinamento.malattierare@regione.puglia.it
https://www.aress.puglia.it

REGIONE PUGLIA

BREVI CENNI SULLA PATOLOGIA

Le CAKUT comprendono numerose anomalie congenite di reni e vie urinarie, in cui è presente non solo la frequente origine congenita ma anche alterazioni morfostrutturali parenchimali con anomalie urologiche che determinano da quadri responsabili di Infezioni urinarie sino a quadri con possibile compromissione della funzione renale. Sono classificate come segue:

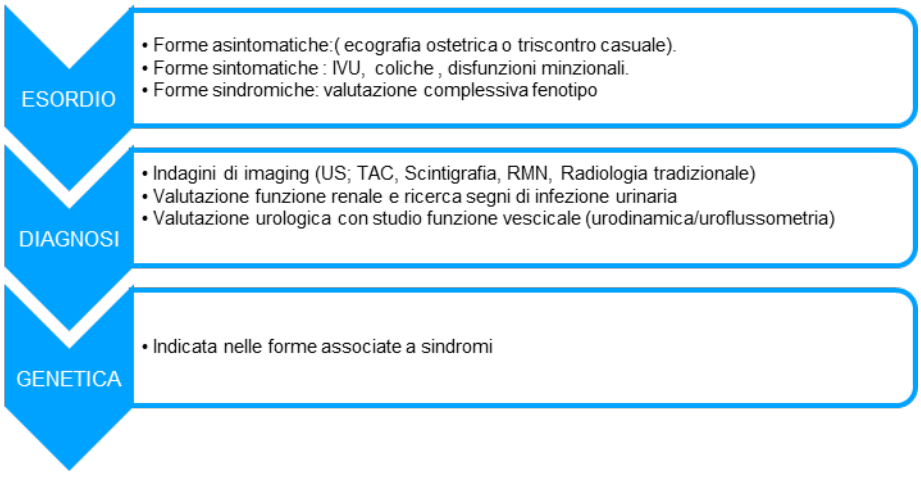
- Alterazioni parenchima renale: agenesia, ipodisplasia, displasia multicistica
- Anomalia della migrazione embriologica: ectopia e anomalie di fusione (rene a ferro di cavallo, rene a focaccia, ectopia crociata)
- Anomalia delle vie escretrici: idronefrosi ostruttiva, megauretere, duplicità renali, anomalie vescicali, anomalie uretrali

Esistono forme associate a sindromi complesse:

- Renal coloboma Syndrome (mutazioni gene PAX2)
- Sindrome oro-facio-digitale (mutazioni gene OFD1)
- Sindrome brachio-oto-renale (mutazioni gene EYA1, SIX1 e SIX5)
- Sindromi cisti renali diabete (mutazioni gene HNF1B)
- Sindrome di Fraser (mutazioni gene FRAS1, FREM2 e GRIP1)
- Sindrome di Alagille (mutazioni geni AG1 e NOTCH1)
- Sindrome di Townes-Brocks (mutazioni gene SALL1)

Necessario considerare il ruolo di fattori ambientali comprendenti esposizione intraurerina a farmaci teratogeni (FANS, ACE-inibitori e altro) e inquinanti ambientali e, nel 4-20 %, anamnesi familiare positiva per stessa patologia.

Esordio clinico: distinte in sintomatiche/asintomatiche. Sospetto diagnostico per segnalazione in corso di ecografia prenatale e/o storia clinica di IVU recidivanti, coliche renali, anomalie minzionali/incontinenza. Possibile comparsa di Insufficienza Renale Cronica (tutti i gradi).



CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (età adulta)
Nefrologia Universitaria

U. O. Capofila (età evolutiva)
Nefrologia pediatrica

U.O. afferente
Endocrinologia Universitaria

UO Chirurgia Pediatrica
UO Urologia pediatrica

TEAM età Pediatrica:

Oltre ai nefrologi pediatrici sono fondamentali le figure di altri professionisti esperti afferenti ai reparti di urologia, radiologia, medicina Nucleare, Malattie genetiche e metaboliche (Valutazione endocrinologica/dietologica), Patologia Clinica, Farmacia, UOSD Psicologia**.**

TERAPIA

Se IVU recidivanti, terapia antibiotica mirata, eventuale profilassi.
Se disfunzioni vescicali uso di urofarmaci (ossibutinina, alfa-litici), cateterismo intermittente con fornitura di cateteri autolubrificanti
Se anomalie correggibili, trattamento chirurgico.
Se IRC, terapia conservativa sino a trattamento dialitico e trapianto.

FOLLOW UP

Nella fase iniziale, presa in carico multidisciplinare da parte del team Nefrologia-Urologia. Successivamente il follow-up sarà individualizzato in base agli aspetti clinici della singola anomalia riscontrata.
In presenza di IRC, il follow-up sarà condizionato dall'età del bambino e dal grado di evolutività del danno renale cronico.
Nelle forme sindromiche, presa in carico multidisciplinare condizionata dagli aspetti clinici.