

REPUBBLICA ITALIANA

Anno 69° - Numero 39

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REGIONE SICILIANA

PARTE PRIMA

Palermo - Venerdì, 25 settembre 2015

SI PUBBLICA DI REGOLA IL VENERDI'
*Sped. in a.p., comma 20/c, art. 2,
L. n. 662/96 - Filiale di Palermo*

DIREZIONE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE: VIA CALTANISSETTA 2-E, 90141 PALERMO
INFORMAZIONI TEL. 091/7074930-928-804 - ABBONAMENTI TEL. 091/7074925-931-932 - INSERZIONI TEL. 091/7074936-940 - FAX 091/7074927
POSTA ELETTRONICA CERTIFICATA (PEC) gazzetta.ufficiale@certmail.regione.sicilia.it

ASSESSORATO DELLA SALUTE

DECRETO 7 settembre 2015.

**Adozione percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali
(PDTA) pag. 3**

004

DECRETI ASSESSORIALI

ASSESSORATO DELLA SALUTE

DECRETO 7 settembre 2015.

Adozione Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali (PDTA).

L'ASSESSORE PER LA SALUTE

Visto lo Statuto della Regione;

Visto il D.Lgs. 30 dicembre 1992, n. 502 e s.m.i.;

Visto il decreto ministeriale 18 maggio 2001, n. 279 "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";

Visto l'accordo del 10 maggio 2007, n. 103 tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul riconoscimento di Centri di coordinamento regionali e/o interregionali di Presidi assistenziali sovraregionali per patologie a bassa prevalenza e sull'attivazione dei registri regionali e/o interregionali delle malattie rare, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 124 del 30 maggio 2007;

Vista la legge regionale 14 aprile 2009, n. 5;

Visto l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Attuazione delle linee guida per le attività di genetica medica" del 26 novembre 2009 recepito nella Regione Sicilia con il D.A. n. 1554 del 9 giugno 2010;

Visto il decreto legge 6 luglio 2012, n. 95 convertito con modificazioni dalla legge 7 agosto 2012, n. 135;

Visto il decreto 2 aprile 2015, n. 70 "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi;

Visto il PSR 2011-2013;

Visto il D.A. n. 781/2011 del 29 aprile 2011, con il quale sono stati individuati, in sede di prima applicazione, i Centri afferenti alla Rete regionale per le malattie rare, e istituito il Registro regionale per le malattie rare;

Visto il D.A. n. 1631/2012 del 10 agosto 2012 e s.m.i. "Revisione della Rete regionale per le malattie rare", con il quale sono stati identificati i centri in base all'area nosologica di interesse;

Visto l'Accordo, ai sensi degli articoli 2, comma 2, lett. b) e 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento "Piano nazionale per le malattie rare (PNMR)", Rep. Atti n. 140/CSR del 16 ottobre 2014;

Vista la nota del dirigente generale DPS prot. n. 85464 del 7 novembre 2014, con il quale è stato istituito presso il Dipartimento pianificazione strategica il tavolo tecnico per l'attuazione, nella Regione siciliana, delle "Linee guida per le attività di genetica medica" di cui all'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sancito dalla Conferenza Stato Regioni nella seduta del 26 novembre 2009;

Visti lavori del Tavolo tecnico per la genetica medica che, in linea con le indicazioni del PSNMR ha, tra gli altri, il compito di elaborare il documento sulla consulenza genetica nonché i Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali (PDTA) relativi alle malattie rare di interesse genetico e non che hanno maggiore prevalenza nella Regione siciliana, come rilevato dal Registro regionale malattie rare;

Visti i verbali delle riunioni del tavolo tecnico che ha elaborato e condiviso i seguenti documenti:

1. Documento sulla consulenza genetica
2. PDTA relativi alle seguenti patologie:
– disordini ereditari trombofilici
– sindromi da aneuploidia cromosomica e sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica
– altre anomalie congenite multiple con ritardo mentale

– sindrome di Down;

Visto il verbale del Consiglio dell'Associazione delle famiglie persone Down che nella seduta del 19 maggio 2015 ha valutato positivamente il PDTA relativo alla Sindrome di Down;

Vista la nota prot. n. 62774 del 5 agosto 2015, con la quale viene comunicato che la Consulta regionale della sanità ha espresso pieno apprezzamento per il contenuto dei documenti sui PDTA trasmessi a tale Organo consultivo con nota del 12/06/2015;

Ritenuto che il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) sia uno strumento di coordinamento che, attraverso un approccio per processi, consente di strutturare e integrare attività e interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione sono implicate nella presa in cura attiva e globale del paziente;

Considerato inoltre che il PDTA permette di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida e/o ai riferimenti presenti in letteratura e alle risorse disponibili; consente inoltre il confronto e la misura delle attività (processi) e degli esiti (outcomes) attraverso indicatori specifici, con l'obiettivo di raggiungere un continuo miglioramento dell'efficacia, dell'efficienza e dell'appropriatezza di ogni intervento;

Ritenuto, pertanto, di dovere approvare i PDTA sopra indicati;

Decreta:

Art. 1

Per le motivazioni citate in premessa, sono approvati i seguenti documenti che costituiscono parte integrante del presente decreto:

1. Documento sulla consulenza genetica
2. PDTA relativi alle seguenti patologie/gruppi di patologie:
– disordini ereditari trombofilici
– sindromi da aneuploidia cromosomica e sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica
– altre anomalie congenite multiple con ritardo mentale
– sindrome di Down.

Art. 2

È fatto obbligo ai direttori generali delle aziende sanitarie della Regione di darne ampia diffusione e piena applicazione.

Art. 3

Il presente decreto sarà pubblicato nel sito internet dell'Assessorato regionale della salute e inviato alla *Gazzetta Ufficiale* della Regione siciliana per la pubblicazione ai sensi dell'art. 68 della legge regionale 12 agosto 2014, n. 21.

Palermo, 7 settembre 2015.

GUCCIARDI

Consulenza Genetica

Premessa

La **consulenza genetica (CG)** è un **processo comunicativo, riconosciuto come prestazione specialistica**, che ha lo scopo di fornire ad individui a rischio per patologie genetiche o alle famiglie in cui è presente una malattia a componente genetica:

- L'inquadramento diagnostico, in collaborazione con eventuali specialisti di branca
- Un'informazione completa sulla condizione patologica e sulla modalità di trasmissione
- Una valutazione del rischio di ricorrenza/occorrenza nella famiglia
- Un'informazione completa sulle opzioni disponibili per la prevenzione, sull'eventuale disponibilità di interventi terapeutico-assistenziali, sulla possibilità di diagnosi prenatale per consentire alle coppie a rischio di prendere delle decisioni consapevoli e responsabili
- La presa in carico del paziente affetto con programmi di follow-up clinico- terapeutico-assistenziale dedicati.

La consulenza genetica deve essere parte integrante del percorso diagnostico, includendo aspetti medici, biologici, psicologici, che coinvolgono non solo un individuo, ma spesso tutta la famiglia. Rappresenta quindi un atto specialistico particolarmente complesso, non solo per la molteplicità degli aspetti e delle finalità, ma anche per le implicazioni di carattere umano e sociale che si sommano a quelle mediche. È condotta dallo specialista in genetica medica o discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente.

La consulenza genetica deve sempre prevedere il rilascio di una relazione scritta contenente tutte le informazioni inerenti l'intero processo.

Offerta del test

La **richiesta di test genetici** sia in epoca prenatale che postnatale e l'introduzione degli esami/screening genetici deve essere subordinata alla dimostrazione della loro validità e utilità clinica.

L'esecuzione del test genetico deve essere sempre preceduta da consulenza genetica.

Il test genetico può essere richiesto esclusivamente da:

- Medico Genetista.
- Specialisti di branca (per l'offerta individuale) (ai sensi di quanto previsto dal "Piano di Genomica in sanità Pubblica" Network Italiano di Genomica in Sanità Pubblica).

Se il test genetico è prescritto dallo specialista di branca, la prescrizione del test deve essere accompagnata da una consulenza scritta dello specialista richiedente e l'esecuzione del test deve essere preceduta da consulenza genetica pre test.

Inoltre la richiesta del test genetico deve essere effettuata ai sensi dei PDTA e/o linee guida vigenti.

Consulenza pre esecuzione test (cod. 89.01)

La consulenza che precede l'esecuzione di un test genetico deve essere eseguita dallo specialista in genetica medica o in discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente ed è volta a chiarire l'appropriatezza del test, le implicazioni cliniche, i limiti, l'attendibilità e la specificità, nonché ad acquisire e/o integrare dati sull'albero genealogico e raccogliere il consenso informato.

Consulenza post-test (cod. 89.7)

Il test genetico deve essere seguito sempre da consulenza genetica. La consulenza post-test deve essere eseguita dal medico specialista in genetica medica o in discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente ed è volta a chiarire le implicazioni cliniche/prognostiche dei risultati ed avviare un percorso di follow-up clinico-assistenziale-riabilitativo multispecialistico e multidisciplinare per i pazienti affetti.

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

DISORDINI EREDITARI TROMBOFILICI

Gruppo di esenzione: Malattie del sangue e degli organi ematopoietici

Codice esenzione: RDG020

Codice ICD9CM 286.3

Premessa

I disordini trombofilici costituiscono un importante problema di salute pubblica per la loro prevalenza e per i potenziali effetti avversi a loro legati. La gestione clinica ottimale è tuttora in fase di definizione in termini di bisogno e di efficacia di intervento e/o profilassi antitrombotica, di rischi associati a tale terapia, del possibile danno derivante dalla restrizione di altri trattamenti farmacologici, ad esempio quali la pillola contraccettiva o la terapia ormonale sostitutiva.

Poiché vi è una sempre maggiore pressione per l'effettuazione di screening per trombofilia, è necessario provvedere a fornire una guida, basata sull'evidenza clinica per l'utilizzo di tali test nella pratica clinica.

L'obiettivo generale del presente documento è quello di fornire agli operatori del Servizio Sanitario Regionale un quadro di riferimento sulle condizioni di appropriatezza prescrittiva di alcuni test genetici frequentemente richiesti o emergenti.

Esistono infatti evidenze che indicano come molti test genetici siano prescritti in modo non appropriato rispetto ai bisogni sanitari. Un loro corretto utilizzo è importante sia per razionalizzare le spese ed allocare in modo più efficiente le risorse disponibili, sia per fornire agli utenti maggiori garanzie sull'impiego di indagini riguardanti un settore in rapida evoluzione (Raccomandazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso - Assessorato alla Salute-Regione Siciliana, 2011; SISET, (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi), 2003).

Definizione di Stato trombofilico ereditario

Viene definito stato trombofilico ereditario la presenza in un individuo di anomalie coagulatorie congenite che favoriscono l'insorgenza di eventi trombotici nel distretto venoso e/o arterioso. L'evento trombotico riconosce meccanismi patogenetici differenti a seconda del distretto vascolare interessato e sono in gran parte diversi anche i fattori di rischio, congeniti o acquisiti, persistenti o transitori, implicati nell'insorgenza nella malattia.

- Trombofilia venosa

L'incidenza stimata di tromboembolismo venoso (TEV) è di 1-3 eventi ogni 1.000 individui/anno (Simone B. et al, 2013); circa metà dei pazienti che presentano un primo episodio di TEV idiopatico, è portatore di uno stato trombofilico congenito.

Il TEV è una patologia multifattoriale dovuta all'interazione di fattori genetici, ambientali e comportamentali (Rosendaal FR, 2005).

E' nota da tempo l'associazione tra TEV e stati fisiologici (età, gravidanza, puerperio), patologie intercorrenti (traumi, interventi di chirurgia maggiore, allettamento, neoplasie, presenza di cateteri venosi), terapie farmacologiche (estrogeni, terapia ormonale sostitutiva, chemioterapici), obesità; più recente è l'associazione con i viaggi aerei di lunga durata. Spesso l'associazione di uno di questi fattori di rischio con un fattore genetico, aumenta il rischio di TEV in maniera moltiplicativa.

Per quanto concerne i fattori genetici, il riscontro di famiglie con elevata frequenza di eventi trombotici venosi è riportato in letteratura già da molti decenni (Seligsohn U et al., 2001).



Nel 1965 è stato identificato il primo difetto congenito causa di trombofilia, il deficit di antitrombina; negli anni '80 sono stati successivamente identificati i deficit di proteina C e di proteina S. Queste anomalie coagulatorie si associano ad un elevato rischio di TEV e la loro prevalenza nella popolazione generale è bassa (varia dallo 0,02% allo 0,05%); in letteratura sono descritte centinaia di mutazioni responsabili di questi difetti (Rosendaal FR et al., 2009), pertanto la diagnosi di deficit avviene con test di laboratorio eseguiti su plasma.

Il deficit, per essere definito ereditario deve essere confermato in almeno un familiare consanguineo.

Nell'ultimo decennio del secolo scorso sono state identificate due mutazioni puntiformi, una a carico del gene che codifica per il fattore V (fattore V Leiden) e una a carico del gene che codifica per il fattore II (o protrombina) della coagulazione (protrombina G20210A), associati entrambi ad un modesto aumento del rischio di TEV. Questi, allo stato eterozigote, hanno una elevata prevalenza nella popolazione generale (2-5%) e si associano ad un modesto aumento del rischio di TEV, mentre allo stato omozigote o di doppia eterozigosi si associano ad un rischio di TEV elevato e paragonabile ai deficit delle proteine anticoagulanti naturali antitrombina, proteina C e proteina S. Per il tromboembolismo venoso sono state effettuate alcune valutazioni d'efficacia utilizzando i modelli valutativi ACCE (validità Analitica e Clinica, utilità Clinica e analisi Etica, sociale e legale) e EGAPP. Secondo il modello EGAPP esistono evidenze sufficienti a **pronunciarsi contro** l'impiego routinario di test genetici per i fattori di suscettibilità nei pazienti adulti con tromboembolismo venoso idiopatico e nei loro familiari adulti senza eventi trombotici (Boccia et al., 2012).

Inoltre, uno studio promosso dal *network* Italiano per la Genomica in Sanità Pubblica (GENISAP) ha riportato che in Italia, la prescrizione dei test genetici -Metilentetraidrofolato reduttasi, *MTHFR*; Fattore V Leiden, *FVL*; Protrombina *G20210A* - con basso valore predittivo, è molto diffusa, nonostante le evidenze scientifiche ne sconsiglino l'uso (Boccia et al., 2012; Betti et al., 2012; Simone et al., 2013). Questa evidenza vale soprattutto per il gene *MTHFR*, il test genetico di suscettibilità maggiormente prescritto in Italia (Dallapiccola et al., 2010), sebbene esistono evidenze scientifiche concordi sul fatto che ***MTHFR* non sia un fattore genetico influente sul rischio di trombosi** (Gohil et al., 2009; Coppola et al., 2009; Simone et al., 2013).

Recentemente è stata condotta una *pooled analysis* di studi epidemiologici a coorte e caso-controllo per studiare l'associazione tra diverse varianti geniche polimorfiche (*G1691A FVL*; *G20210A PT20210A*, e *C677T MTHFR*) e il tromboembolismo venoso negli adulti (Simone et al., 2013). L'analisi non ha dimostrato un'associazione con lo stato omozigote *C677T MTHFR*, mentre ha evidenziato un aumento del rischio nei soggetti eterozigoti per *FVL* o *PT20210A*, nei doppi eterozigoti e negli omozigoti *FVL* o *PT20210A*.

Un'altra anomalia coagulatoria ereditaria rara associata ad un aumento del rischio di trombosi venosa e arteriosa è la disfibrinogenemia (fibrinogeno quantitativamente normale ma mal funzionante).

Trombofilia arteriosa

La trombosi arteriosa (infarto miocardico e ictus ischemico) costituisce la prima causa di morte nei paesi industrializzati. Nonostante numerosi studi abbiano dimostrato l'esistenza di una componente genetica correlata al rischio di trombosi arteriosa, la ricerca di anomalie coagulatorie genetiche predisponenti a trombosi (fattore V Leiden e mutazione *G20210A* della protrombina) ha fornito risultati contraddittori (Ginsburg D., 2005).

Non è invece di alcuna utilità clinica la ricerca di mutazioni a carico del gene che codifica per l'enzima metilen-tetra-idrofolato-reduttasi (*MTHFR*), della via metabolica metionina cisteina (De Stefano et al 2013; Simone et al., 2013).

I test genetici del fattore V Leiden e della protrombina *G20210A* sono indicati nei pazienti con trombosi arteriosa (v. criteri d'ingresso).



Popolazione a cui rivolgersi

Non vi sono elementi clinici da considerare essenziali per la diagnosi di malattia rara. Tuttavia, il fenotipo clinico con trombosi venosa o arteriosa si manifesta frequentemente in questi pazienti. In particolare, è l'evento trombotico che fa sospettare la presenza di un disordine ereditario trombofilico.

In questo caso il probando esegue le indagini appropriate, strumentali e di laboratorio, per la miglior definizione diagnostica e patogenetica dell'evento trombotico con il codice R99. Tra le indagini strumentali si includono sia quelle atte a confermare l'evento trombotico (ecografia, ecodoppler, tomografia computerizzata - TC, risonanza magnetica nucleare - RMN, angiografia, flebografia, scintigrafia polmonare, etc.) che quelle atte ad escludere altre concause che possono averlo provocato.

Esiste un consenso a livello scientifico internazionale sulle condizioni che devono far sospettare la presenza di uno stato trombofilico congenito nel paziente con TEV; questo ha portato alla formulazione di Linee Guida Internazionali e Nazionali soggette a continua revisione sulla base dei dati che derivano dalla letteratura (Trevor Baglin et al 2013; Siset, Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi, 2003; Raccomandazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso - Assessorato alla Salute-Regione Siciliana, 2011).

Criteri d'ingresso

- insorgenza dell'evento trombotico in età giovanile (< 50 anni)
- trombosi idiopatica (in assenza di fattori di rischio)
- Pazienti con storia familiare fortemente positiva per episodi trombotici ricorrenti in assenza di fattori scatenanti.
- trombosi recidivanti
- trombosi venose superficiali recidivanti
- trombosi in sedi non usuali (esempio: seni cerebrali, circolo splancnico)
- In pazienti adulti che sviluppano necrosi cutanea durante terapia orale con antagonisti della vitamina K dovrebbero essere valutati per eventuale deficienza della proteina C o S una volta che il trattamento con VKA è stato sospeso.
- Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi” quando si manifesta con episodi di trombosi arteriosa soprattutto se questi si manifestano in giovane età e in assenza di fattori di rischio.
- porpora fulminante neonatale dopo avere escluso (se appropriato):
 1. malattie neoplastiche
 2. malattie autoimmuni
- fratture o infrazioni ossee (specie del bacino, non sempre evidenti) se in anamnesi è presente trauma
- malattie infiammatorie intestinali
- trombofilia acquisita (anticorpi antifosfolipidi)

- Poliabortività (Siset, Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi, 2003; appendice 3)

Una volta confermato il disordine ereditario trombofilico nel paziente (probando), la ricerca dello stesso viene estesa ai familiari consanguinei onde attuare una adeguata profilassi primaria della trombosi nei portatori. Lo screening dei familiari non si applica abitualmente ai bambini, che potrebbero essere testati a partire dall'età adolescenziale.

Vista la multifattorialità della malattia trombotica ed essendo nota la possibile coesistenza di più di un disordine ereditario trombofilico, le mutazioni del Fattore V Leiden e della protrombina



G20210A non verranno eseguite solo ai familiari di probandi con l'una o l'altra anomalia, ma anche ai familiari di probandi con deficit di antitrombina, proteina C o proteina S.

Ai familiari consanguinei dei pazienti con diagnosi di disordine ereditario trombofilico va applicato il codice R99 secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

- Criteri diagnostici (v. nota)

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

ELEMENTI CLINICI

Non applicabile

DATI LABORATORISTICI

A differenza che per le malattie emorragiche, non esiste un test biochimico globale per le patologie trombotiche. E' quindi necessario procedere alla misurazione dei singoli fattori:

La diagnosi di Trombofilia Genetica deve includere i seguenti test (screening trombofilico):

- Tempo di Protrombina
- Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)
- Antitrombina
- Proteina C
- Proteina S libera
- Fibrinogeno
- Ricerca fenomeno Lupus anticoagulante (LAC)
- Anticorpi anticardiolipina e anti Beta 2 glicoproteina I
- Fattore VIII
- Resistenza alla proteina C attivata
- e/o - Test genetico per la mutazione del Fattore V Leiden
- Test genetico per la mutazione del gene della Protrombina (G20210A)

Elemento essenziale per la diagnosi di disordine ereditario trombofilico raro è la diagnosi di portatore di deficit di antitrombina, proteina C, proteina S, **di omozigosi per il fattore V Leiden, omozigosi per la protrombina G20210A o anomalie combinate**, tramite i metodi di laboratorio riportati in Appendice 1.

Per la diagnosi disordine ereditario trombofilico non devono essere eseguiti i seguenti test:

- gene Metilentetraidrofoloreduttasi, MTHFR (varianti geniche C677T e A1291C)
- gene dell'inibitore dell'attivazione del Plasminogeno di tipo I, PAI-1 (polimorfismo 4G/5G)
- gene dell'enzima convertitore dell' Angiotensina I. ACE (polimorfismo Inserzione/Delezione)
- gene dell'Antigene Piastrinico HPA-1, (polimorfismo HPA-1 a/b)
- gene del Fattore XIII della coagulazione (polimorfismo V34L)
- gene β -Fibrinogeno della coagulazione (polimorfismo -455 G>A)

I test funzionali per la trombofilia ereditaria non vanno eseguiti:

- Durante la fase acuta di un evento trombotico, sia venoso che arterioso
- Durante la terapia anticoagulante (almeno dopo 1 mese dalla sospensione)
- Durante il trattamento estro progestinico
- Durante la gravidanza/puerperio
- In caso di gravi epatopatie (moderato/grave)
- Durante malattie intercorrenti che possono influenzare il risultato



N.B: questo non è valido per i test genetici (Fattore V Leiden Protrombina G20210A) in quanto non sono alterati dalle terapie o da particolari stati presenti.

Generalmente si consiglia di attendere almeno tre mesi dall'evento trombotico venoso acuto e dopo un mese dalla sospensione del trattamento con anticoagulanti.

Nei casi in cui la TAO si dovesse protrarre, sospenderla per 10 giorni, in attesa che i fattori vitamina K dipendenti tornino ai livelli normali, e praticare profilassi con mezzi alternativi agli anticoagulanti orali (es. eparina a basso peso molecolare).

ELEMENTI STRUMENTALI

Non applicabile

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

I test genetici si possono eseguire in qualsiasi momento.

Il test genetico può essere richiesto dal medico genetista o dagli specialisti di branca (per l'offerta individuale) ai sensi di quanto previsto dal "Piano di Genomica in sanità Pubblica" Network Italiano di Genomica in Sanità Pubblica (La Genomica in Sanità Pubblica. Network GENISAP_Sintesi delle evidenze e delle conoscenze disponibili sull'utilizzo della genomica ai fini della prevenzione). La richiesta del test genetico deve essere effettuata ai sensi dei PDTA e/o linee guida vigenti.

L'esecuzione del test genetico deve essere sempre preceduta da consulenza genetica pre-test e seguita da consulenza genetica post-test scritta in conformità agli accordi stato-regione per le malattie genetiche.

Preferire Laboratori specialistici e, per quanto concerne i deficit di antitrombina, proteina C e proteina S, confermare sempre su secondo prelievo.

Nel caso di positività, si raccomanda:

- Approfondimento diagnostico presso centro specializzato (per identificare il sottotipo di deficit, mediante determinazione antigenica, analisi molecolare, altro)
- Conferma del deficit in almeno un familiare consanguineo
- Counseling genetico per il paziente e i suoi familiari, da applicarsi in conformità con gli accordi stato-regione per le malattie genetiche (Appendice 2).

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Non applicabile

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consultare il documento: PIANO NAZIONALE MALATTIE RARE 2013-2016.



Criteria terapeutici

TERAPIE MEDICHE

I pazienti portatori di anomalie ereditarie trombofiliche sono a rischio di sviluppare un primo evento tromboembolico o una recidiva soprattutto in determinate situazioni (interventi chirurgici, fratture agli arti inferiori, traumi, periodi di immobilizzazione prolungata, allettamenti). Necessitano pertanto, in queste situazioni, di una profilassi antitrombotica. Coloro che hanno già sviluppato un evento trombotico (trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi venosa superficiale), necessitano di una terapia anticoagulante per un periodo definito o indefinito, a secondo della persistenza o meno di altri fattori di rischio, del tipo di anomalia coagulatoria in questione, del numero e tipo degli eventi pregressi e, nel caso di trombosi venosa superficiale degli arti inferiori, a secondo del rischio di trasformazione in trombosi venosa profonda (da valutare ecograficamente). Tale terapia ha la finalità di prevenire le recidive di trombosi, il cui rischio è particolarmente elevato nei primi tre mesi dopo l'evento (rischio circa 10-40%), mentre poi si riduce, senza mai scomparire del tutto, mantenendosi elevato in alcune categorie di pazienti con fattori di rischio persistenti.

Per la terapia e la profilassi farmacologica della trombosi venosa è raccomandato fare riferimento alle linee guida: Siset 2003, ACCP 2012; Raccomandazioni-Regione Siciliana- Assessorato della Salute 2011.

Profilassi meccanica

Esistono delle condizioni in cui la profilassi farmacologica non è indicata (es. recente sanguinamento grave, piastrinopenia grave, emorragia cerebrale) in cui è indicata (anche se con scarsa evidenza) la profilassi meccanica che può essere condotta con calze elasto compressive a compressione graduata. Tali calze possono essere usate anche in accompagnamento alla profilassi farmacologica nei pazienti ad alto rischio (multipli fattori di rischio per trombosi). Le calze devono essere terapeutiche, a compressione graduata, in classe di compressione 1 o 2, a gambaletto o a collant (Raccomandazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso-Regione Siciliana – Assessorato alla Salute 2011).

INTERVENTI CHIRURGICI

Tipo di intervento

Non applicabile

Indicazioni

PIANO RIABILITATIVO

Tipo di intervento

Psicologico

Sono segnalate problematiche relative allo screening di trombofilia, specie per quanto concerne l'effetto di labelling genetico

Logopedico

Nel caso di esiti (per es. dopo ictus ischemico trombosi venosa cerebrale)

Fisioterapico

Nel caso di esiti (per es. dopo ictus ischemico o trombosi venosa cerebrale)

Aspetti assistenziali



- Monitoraggio**ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO****TABELLA 1**

Esame/Procedura	Indicazioni
PT-INR PTT Attività anti-fattore X attivato D-Dimero Esame emocromocitometrico	Effettuare il/i test appropriati per: - monitorare l'efficacia delle terapie - definire l'eventuale sospensione de trattamento - definire l'eventuale indicazione alla ripresa del trattamento (successivamente alla sospensione della terapia anticoagulante) - in caso di sospetta recidiva
Ecografia/ecodoppler venoso degli arti	- in previsione della sospensione della terapia anticoagulante - nel sospetto di recidiva
TC torace con mezzo di contrasto, TC multistrato per embolia polmonare	- In previsione della sospensione della terapia anticoagulante - nel sospetto di recidiva
Scintigrafia polmonare perfusoria (e, se necessario ventilatoria) per embolia polmonare	- In previsione della sospensione della terapia anticoagulante - nel sospetto di recidiva
TC addome con mezzo di contrasto/ecodoppler per trombosi vasi splancnici	- In previsione della sospensione della terapia anticoagulante - nel sospetto di recidiva
TC, RM, angio-RMN o angiografis cerebrale per trombosi dei seni cerebrali	- In previsione della sospensione della terapia anticoagulante orale - nel sospetto di recidiva
Esofagogastroduodenoscopia	In presenza di segni clinici e/o di laboratorio e/o strumentali di ipertensione portale
Ecocardiogramma con monitoraggio pressioni polmonari	- Annualmente, se pressione arteriosa polmonare (PAP) aumentata alla diagnosi

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE**TABELLA 2**

Visita specialistica	Indicazioni
Angiologo/Internista (ecodoppler venoso agli arti o all'addome)	- A 3 mesi, 6 mesi 1 anno dall'esordio e poi annualmente fino a completa ricanalizzazione - in caso di sospetta recidiva - in previsione di sospensione della terapia anticoagulante
Pneumologo/Cardiologo (in caso di ipertensione polmonare secondaria o infarto miocardio)	- in base alla gravità dell'ipertensione polmonare
Neurologo (in caso di trombosi dei seni venosi cerebrali e stroke)	A 6mesi dell'esordio o in caso di peggioramento clinico
Epatologo/Gastroenterologo (in caso di trombosi splancniche)	A 6 mesi dall'esordio e poi annuale, in base al rischio di ipertensione portale

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI**TABELLA 3**

Dati anamnestici e di base
Anamnesi familiare e personale
Sede dell'evento trombotico
Presenza di fattori di rischio permanenti o transitori
Dati legati al singolo controllo clinico
Valutazione dell'insorgenza di complicanze emorragiche in corso di trattamento anticoagulante
Farmacovigilanza
Valutazione della persistenza di fattori di rischio che condizionano una indicazione alla prosecuzione della terapia anticoagulante



INDICI DI OUTCOME

Risoluzione completa del pregresso evento trombotico
Persistenza del trombo residuo
Recidiva trombotica venosa
Sindrome post-trombotica
Ipertensione polmonare secondaria

Popolazioni a cui l'evento trombotico non fa sospettare la presenza di un disordine ereditario trombofilico (criteri di esclusione).

- Pazienti non selezionati al loro primo episodio di trombosi venosa in sede usuale
- Fattori di rischio noti (immobilizzazione, terapia anticoncezionale e fumo di sigarette etc.)
- Pazienti con trombosi arteriosa (Il trattamento e la prevenzione secondaria dovrebbero essere stabiliti in relazione ai fattori di rischio cardiovascolare).

I test per trombofilia genetica NON sono raccomandati.

Tuttavia la "sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi" può manifestarsi con episodi di trombosi arteriosa e quindi deve essere indagata se questi si manifestano soprattutto in giovane età e in assenza di fattori di rischio.

- Pazienti con trombosi della vena retinica solo dopo consulenza dell'ematologo
- Ricerca nei familiari di pazienti con basso rischio trombofilico (es. eterozigosi per le mutazioni G1691A (Leiden) del Fattore V o G20210A del gene della Protrombina).
- Donne asintomatiche prima del concepimento assistito o in corso di iperstimolazione ovarica dopo consulenza dell'ematologo.
- Pazienti non selezionati con trombosi venosa agli arti inferiori
- Pazienti con trombosi correlate a presenza di catetere Venoso Centrale (CVC)

Bibliografia essenziale

- 1) ACCP GUIDELINES. ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES. Gordon H. Guyatt , MD, FCCP ; Elie A. Akl , MD, PhD, MPH ; Mark Crowther , MD ; David D. Gutterman, MD, FCCP; Holger J. Schünemann, MD, PhD, FCCP; for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):7S–47S
- 2) Betti S, Boccia A, Boccia S, Casella C, Ciminello A, Cocchella A, et al. HTA of genetic testing for susceptibility to venous thromboembolism in Italy. Italian Journal of Public Health 2012;9(2 (Suppl. 1)).
- 3) Boccia S, Simone B, Gualano MR, Agodi A, Coviello D, Dagna Bricarelli F, Dallapiccola B, Di Maria E, Genuardi M, Ricciardi W. La Genomica in Sanità Pubblica sintesi delle evidenze e delle conoscenze disponibili sull'utilizzo della genomica ai fini della prevenzione. IJPH - 2012, Volume 9, Number 1, Suppl. 1. P. S1-S43. ISSN 1723-7815.
- 4) Coppola A, Tufano A, Cerbone AM, Di Minno G, Inherited Thrombophilia: Implications for Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism, SeminThrombHemost 2009; 35 (7): 683-694.
- 5) Dallapiccola B, Torrente I, Agolini E, Morena A, Mingarelli R. A nation wide genetic testing survey in Italy, year 2007. Genetic Testing and Molecular Biomarkers 2010;14(1):17–22.
- 6) De Stefano V, Rossi E. Institute of Hematology, Catholic University, Rome, Italy Thrombosis and Haemostasis 110.4/20, 2013
- 7) Gohil R, Peck G, Sharma P, The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls, Thromb Haemost 2009; 102 (2): 360-70.
- 8) Ginsburg D. Genetic risk factors for arterial thrombosis and inflammation. Hematology 2005; 442-4. Network GENISAP.
- 9) La Genomica in Sanità Pubblica. Sintesi delle evidenze e delle conoscenze disponibili sull'utilizzo della genomica ai fini della prevenzione, 2011.
- 10) Piano Nazionale Malattie Rare 2013-16 / Ministero della Salute
- 11) Raccomandazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso-Regione Siciliana – Assessorato della Salute 2011. DASOE-Servizio 5-Qualità Governo Clinico e Sicurezza del Paziente.
- 12) Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. N Engl J Med 2001; 344: 1222-31.
- 13) Simone B, Mazzucco W, Gualano MR, Agodi A, Coviello D, Dagna Bricarelli F, Dallapiccola B, Di Maria E, Federici A, Genuardi M, Varesco L, Ricciardi W, Boccia S, for the GENISAP Network. The policy of public health genomics in Italy. Health Policy. 2013; 110: 214– 219.
- 14) Simone B, De Stefano V, Leoncini E, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolatereductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. Eur J Epidemiol. 2013; 28(8): 621–647.
- 15) SISET (Società per lo studio dell'emostasi e delle trombosi) Italiana Linee per la diagnosi, la profilassi e la terapia del tromboembolismo venoso. Haematologica 2003 vol.88 (s18): 27-28.
- 16) Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. Hematology 2005; 1-12.
- 17) Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. Thromb Haemost 2009; 7 (Suppl. 1): 301-4.
- 18) Trevor Baglin. et al. Clinical guidelines for testing for heritable Thrombophilia: British Journal of Haematology (2010), 149, 209-220.

Appendice 1

DETERMINAZIONE FATTORI PER LA DIAGNOSI DI DISORDINE EREDITARIO TROMBOFILICO

VARIABILE	METODO DI MISURAZIONE CONSIGLIATO
Antitrombina	Funzionale
Proteina C	Funzionale*
Proteina S	Funzionale*
Fibrinogeno	Coagulante (se PT, PTT, TT alterati)
Fattore V Leiden	Test genetico
Protrombina G20210A	Test genetico

* E' preferibile utilizzare il metodo coagulante. Per i test funzionali il difetto deve essere confermato in due occasioni distinte.

ICIA
UERC

Appendice 2

Consulenza Genetica

Premessa

La **consulenza genetica (CG)** è un **processo comunicativo, riconosciuto come prestazione specialistica**, che ha lo scopo di fornire ad individui a rischio per patologie genetiche o alle famiglie in cui è presente una malattia a componente genetica:

- L'inquadramento diagnostico, in collaborazione con eventuali specialisti di branca
- Un'informazione completa sulla condizione patologica e sulla modalità di trasmissione
- Una valutazione del rischio di ricorrenza/occorrenza nella famiglia
- Un'informazione completa sulle opzioni disponibili per la prevenzione, sull'eventuale disponibilità di interventi terapeutico-assistenziali, sulla possibilità di diagnosi prenatale per consentire alle coppie a rischio di prendere delle decisioni consapevoli e responsabili
- La presa in carico del paziente affetto con programmi di follow-up clinico- terapeutico-assistenziale dedicati.

La consulenza genetica deve essere parte integrante del percorso diagnostico, includendo aspetti medici, biologici, psicologici, che coinvolgono non solo un individuo, ma spesso tutta la famiglia. Rappresenta quindi un atto specialistico particolarmente complesso, non solo per la molteplicità degli aspetti e delle finalità, ma anche per le implicazioni di carattere umano e sociale che si sommano a quelle mediche. È condotta dallo specialista in genetica medica o discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente.

La consulenza genetica deve sempre prevedere il rilascio di una relazione scritta contenente tutte le informazioni inerenti l'intero processo.

Offerta del test

La **richiesta di test genetici** sia in epoca prenatale che postnatale e l'introduzione degli esami/screening genetici deve essere subordinata alla dimostrazione della loro validità e utilità clinica.

L'esecuzione del test genetico deve essere sempre preceduta da consulenza genetica.**Il test genetico può essere richiesto esclusivamente da:**

- Medico Genetista.
- Specialisti di branca (per l'offerta individuale) (ai sensi di quanto previsto dal "Piano di Genomica in sanità Pubblica" Network Italiano di Genomica in Sanità Pubblica).

Se il test genetico è prescritto dallo specialista di branca, la prescrizione del test deve essere accompagnata da una consulenza scritta dello specialista richiedente e l'esecuzione del test deve essere preceduta da consulenza genetica pre test.

Inoltre la richiesta del test genetico deve essere effettuata ai sensi dei PDTA e/o linee guida vigenti.

Consulenza pre esecuzione test (cod. 89.01)

La consulenza che precede l'esecuzione di un test genetico deve essere eseguita dallo specialista in genetica medica o in discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente ed è volta a chiarire l'appropriatezza del test, le implicazioni cliniche, i limiti, l'attendibilità e la specificità, nonché ad acquisire e/o integrare dati sull'albero genealogico e raccogliere il consenso informato.

Consulenza post-test (cod. 89.7)

Il test genetico deve essere seguito sempre da consulenza genetica. La consulenza post-test deve essere eseguita dal medico specialista in genetica medica o in discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente ed è volta a chiarire le implicazioni cliniche/prognostiche dei risultati ed avviare un percorso di follow-up clinico-assistenziale-riabilitativo multispecialistico e multidisciplinare per i pazienti affetti.

COPIA TRATTA DAL SITO UI
NON VALIDA PER LA COM

Appendice 3

QUALI PAZIENTI/QUALI TEST

Anamnesi Personale positiva per VTE

- Primo episodio di trombosi venosa (non provocata o provocata da **fattore** di rischio minore es. viaggio) ad un'età inferiore di 50 anni
- Trombosi venosa provocata da terapia con estrogeni ad un'età inferiore di 50 anni
- Trombosi venosa in siti inusuali es. vene cerebrali, mesenteriche

Cosa fare? Screening trombofilico completo

Pazienti che sviluppano necrosi cutanea durante terapia con warfarin

Cosa fare? Proteina C e Proteina S

Pazienti SENZA storia personale per trombosi ma con storia familiare positiva per trombosi e uno specifico difetto trombofilico

Cosa fare? Esegui solo il test conosciuto

NB. La ricerca di casi positivi tra i familiari asintomatici di pazienti con Fattore V Leiden o mutazione del gene della Protrombina NON è indicato tranne in specifiche circostanze.

Pazienti con meno di 60 anni che manifestano una Trombosi arteriosa in assenza di motivazioni

Cosa fare? Lupus Anticoagulante/Anticorpi Anti-cardiolipina

Alterazioni della gravidanza

- Morte di uno o più feti morfologicamente normali dopo la 12° settimana di gestazione
- Due o più aborti immotivati prima della 12° settimana di gestazione
- Uno o più nascite prima della 34° settimana di gestazione dovuta a severa pre-eclampsia, eclampsia o insufficienza placentare

Cosa fare: Screening trombofilico completo (Il test dovrebbe essere effettuato a distanza di almeno 8 settimane dal più recente aborto/nascita)

Per le decisioni che riguardano la tromboprofilassi in gravidanza:

- Donne con un precedente episodio di VTE (anche causato da minimi fattori provocanti) non correlato a terapia con estrogeni
- Donne asintomatiche senza fattori di rischio sufficienti a dare indicazione alla trombo profilassi ma con storia familiare positiva per VTE in parenti di primo grado (**stato trombofilico sconosciuto**), se la VTE è stata non provocata, provocata da fattori minimi, correlata a gravidanza o a terapia contraccettiva combinata.

Cosa fare? Screening trombofilico completo

- Donne asintomatiche senza fattori di rischio sufficienti a dare indicazione alla trombo profilassi ma con storia familiare positiva per VTE in parenti di primo grado (**stato trombofilico conosciuto**), se la VTE è stata non provocata, provocata da fattori minimi, correlata a gravidanza o a terapia contraccettiva combinata.

Cosa fare? Solo il test per il difetto conosciuto



Nota:

Per quelle donne per le quali viene presa in considerazione la terapia contraccettiva combinata o terapia ormonale sostitutiva, se hanno un parente di primo con VTE ricorrente o è stato testato per trombofilia genetica ed è risultato positivo allora è suggerito di considerare una contraccezione alternativa o HRT transdermica. Se i familiari non hanno effettuato i tests per trombofilia genetica o se questi sono risultati negativi i test nelle pazienti asintomatiche determinerà una stima di rischio incerto e pertanto non sono raccomandati. Se è presente un familiare di primo grado con trombofilia genetica, una contraccezione alternativa dovrebbe essere comunque presa in considerazione in quanto anche la negatività per i test non esclude l'aumentato rischio di VTE.

I test per la trombofilia genetica possono essere di aiuto nell'assistere pazienti selezionate se una condizione di alto rischio di trombofilia sia stato identificato in familiari sintomatici.

Considerazioni specifiche per la condizione di gravidanza:

Esiste una associazione tra la trombofilia genetica e aborti ripetuti, pre-eclampsia e riduzione della crescita intra-uterina. Tuttavia il ruolo dei farmaci antitrombotici nelle gravidanze successive non è stato stabilito e quindi le decisioni terapeutiche dovrebbero essere prese sulla base della valutazione del rischio clinico e non sulla base dei test per trombofilia genetica. Questo non è valido per la sindrome da anticorpi antifosfolipidi nella quale il legame con gli aborti ripetuti è ben stabilito.

- Le donne dovrebbero essere valutate per il rischio di trombosi associate a gravidanza prevalentemente in relazione a fattori di rischio clinico.
- Nelle donne asintomatiche in gravidanza con storia familiare positiva per episodi trombotici, i test per trombofilia genetica non sono necessari se la valutazione del rischio clinico è sufficiente per dare indicazione alla trombo profilassi. I test per trombofilia genetica possono essere presi in considerazione in casi selezionati come per esempio se vi sia una storia familiare positiva per episodi trombotici ricorrenti non provocati in vari membri della famiglia.
- La profilassi antitrombotica non dovrebbe essere prescritta ad una donna in gravidanza anche con storia di complicanze in gravidanza SOLO sulla base dei test per trombofilia genetica.

Qualora vi fossero delle incertezze suggeriamo di consultare un ematologo esperto nella gestione di pazienti ostetriche.

ESENZIONI (RDG020) PER MALATTIE RARE RELATIVE ALLE ALTERAZIONI TROMBOFILICHE.**1) Chi considerare aventi diritto all'esenzione**

Criterio generale: Secondo la legge n° 160 del 12.7.2001 vengono definite malattie rare eredo-familiari quelle con una frequenza nella popolazione generale inferiore a 5:10.000 o, in alternativa, con elevato peso assistenziale (a carico dell'assistito).

Per quanto riguarda lo RDG020, secondo il suddetto criterio della prevalenza nella popolazione devono essere considerati da esentare i portatori di:

- a) omozigosi per la mutazione fattore V Leiden (R506Q)
- b) omozigosi per la mutazione G20210A della protrombina
- c) difetti combinati in forma eterozigote delle due mutazioni
- d) deficit di antitrombina
- e) difetti combinati di una delle condizioni suddette insieme a deficit congenito di Proteina C o di Proteina S
- f) portatori di deficit congenito di Proteina C o di Proteina S con livelli di proteina C o S inferiori al 30%

2) Quali prestazioni debbono essere esentate

- a) Test diagnostici periodici, relativi al rischio pro-trombotico (se indicati e prescritti dai Centri referenti)
- b) Visite specialistiche per sospetta (o accertata) patologia trombotica e suo follow-up
- c) Visite specialistiche (ginecologica, ematologica, angiologica, ecc) per rischio, o sospetta o accertata presenza di patologia della gravidanza

3) Quali familiari considerare esenti per la diagnosi di presenza/esclusione delle alterazioni trombofiliche secondo il panel di esami sotto riportato (R99)

Tutti i consanguinei di primo grado (genitori, fratelli, figli).

N.B. Il panel di esami per trombofilia ereditaria, compresi nell'esenzione R99, deve comprendere solamente la ricerca delle alterazioni congenite che hanno evidenza di essere un rilevante fattore di rischio per trombosi (Appendice 1).

Hanno partecipato alla stesura del PDTA:

- Prof.ssa Antonella Agodi

Dipartimento GF Ingrassia

Università di Catania

Via S. Sofia, 87

Comparto 10 Edificio C, 95123 CT

Email: agodia@unict.it

- Dr Sebastiano Bianca

Servizio di Genetica Medica, Centro di Riferimento per la Prevenzione, la Diagnosi e la Cura delle Malattie Genetiche Rare

Dipartimento Materno Infantile

Presidio Ospedaliero Garibaldi-Nesima

Via Palermo 636, 95122 CATANIA

Email: sebastiano.bianca@tiscalinet.it

- Dr Francesco Costantino

UOC Medicina trasfusionale

AO per l'emergenza Cannizzaro Catania

email: cofra750@yahoo.it

- Dr Gaetano Giuffrida

Divisione Clinicizzata di Ematologia Sezione Trapianto di Midollo Osseo

Centro di Riferimento Regionale Malattie Rare della Coagulazione nel bambino e nell'adulto

AOU "Policlinico Vittorio Emanuele" - Presidio Ospedaliero Ferrarotto

Via Citelli 6, 95124 Catania

email: gaegiuffrida@gmail.com

- Dott.ssa Angela Ragusa

UOC Laboratorio Centralizzato Settore Genetica Molecolare

AOU "Policlinico - Vittorio Emanuele" di Catania

via S.Sofia, 78 - 95123 Catania

email: a.ragusa@ao-ve.it

- Prof Sergio Siragusa

Scuola di Specializzazione in Ematologia

Cattedra ed U.O. di Ematologia con trapianto

Centro di Riferimento Regionale per le coagulopatie rare nel bambino e nell'adulto

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS)

Università degli Studi di Palermo

via del Vespro 127, I-90127 Palermo

e-mail: sergio.siragusa@unipa.it

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:**SINDROMI DA ANEUPLOIDIA CROMOSOMICA e SINDROMI DA
DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA****Codice esenzione RNG080 e RNG090****Definizione**

Il presente PDTA è applicabile a tutti i soggetti portatori di un'alterazione numerica o strutturale che causi perdita/acquisizione di sequenze di DNA, associata od associabile ad un quadro clinico patologico.

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)

Pazienti con le seguenti manifestazioni, non evocative di quadri sindromici noti o già contemplati in specifici

PDTA , presenti nel probando:

- Ritardo mentale e/o dello sviluppo psicomotorio
- Disordini dello spettro autistico
- Disturbi psichiatrici
- Anomalie congenite maggiori
- Anomalie dell'accrescimento clinicamente significative (es. bassa statura patologica, iperaccrescimento, asimmetria)
- Micro-/macro-cefalia associate a dismorfismi
- Ambiguità dei genitali/ anomalie dello sviluppo sessuale

Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

ELEMENTI CLINICI**Ritardo mentale: definizione e criteri di valutazione**

Il termine 'ritardo mentale' è stato sostituito nel DSM-5 da 'disabilità intellettiva'.

Si pone la diagnosi di Disabilità intellettiva o di Disturbo dello sviluppo intellettivo se sono soddisfatti contemporaneamente i seguenti 3 criteri:



A. Deficit delle funzioni intellettive, come il ragionamento, la soluzione di problemi, la pianificazione, il pensiero astratto, il giudizio, l'apprendimento scolastico o l'apprendimento dall'esperienza, confermato sia da valutazione clinica che da prove d'intelligenza individualizzate e standardizzate.

B. Deficit del funzionamento adattivo che si manifesti col mancato raggiungimento degli standard di sviluppo e socio-culturali per l'indipendenza personale e la responsabilità sociale. Senza supporto continuativo i deficit adattivi limitano il funzionamento in una o più attività della vita quotidiana, quali la comunicazione, la partecipazione sociale e la vita indipendente, in più ambiti diversi, come la casa, la scuola, il lavoro e la comunità.

C. Insorgenza dei deficit intellettivi e adattivi nell'età evolutiva.

I livelli di gravità rimangono gli stessi del DSM-IV e IV-TR (lieve, moderato, grave e gravissimo), ma i criteri sono diversi dai precedenti.

In particolare, è il funzionamento adattivo e non il quoziente intellettivo (QI) che definisce il livello di gravità. Ciò è dovuto al fatto che la compromissione del funzionamento adattivo, secondo la logica dell'International Classification of Functioning (ICF), correla con il livello di supporto necessario.

La disabilità intellettiva è collocata nel DSM-5 all'interno del raggruppamento dei 'disturbi del neurosviluppo', che include condizioni con insorgenza in età evolutiva, tipicamente precoci, spesso in epoca prescolare e caratterizzate da deficit di sviluppo che producono compromissioni del funzionamento personale, sociale, scolastico o occupazionale. La gamma del deficit varia da limitazioni molto specifiche dell'apprendimento e del controllo delle funzioni esecutive ad una compromissione globale delle abilità sociali o dell'intelligenza. I disturbi del neurosviluppo sono spesso presenti in comorbidità (Esempi: autismo e disabilità intellettiva, disturbo da deficit d'attenzione e iperattività e disturbo specifico dell'apprendimento).

Disordini dello spettro autistico: definizione

I Disordini dello Spettro Autistico sono caratterizzati dal DSM-V come difetti della comunicazione sociale e dell'interazione sociale persistenti in più contesti (Criterio A) e per la presenza di pattern di comportamento, interessi o attività ristretti e ripetitivi (Criterio B). Per entrambi questi criteri sono definiti degli specificatori di gravità (da lieve a grave), che definiscono il grado di supporto di cui il soggetto necessita. Tali deficit devono essere presenti nella fase precoce dello sviluppo (Criterio C) e generalmente sono diagnosticabili prima dei 24 mesi di età. Tuttavia il DSM V non stabilisce dei limiti temporali alla diagnosi, specificando che nelle forme "lievi", i sintomi possono essere non identificati prima dell'età scolare. I sintomi devono causare una compromissione clinicamente significativa del funzionamento adattivo in ambito sociale e lavorativo (Criterio D). . . Caratteristiche tipiche sono quindi anomalie qualitative e quantitative della comunicazione verbale e non verbale, intensa chiusura relazionale, con apparente disinteresse o mancanza di consapevolezza della esistenza delle altre persone, incapacità di gioco immaginativo o simbolico, preferenza per le attività solitarie e scarsa condivisione emotiva.

Al deficit di interazione sociale si associa la compromissione della comunicazione verbale e non verbale, con linguaggio che può essere assente o caratterizzato da ecolalia, inversione pronominale e disturbo nell'area della pragmatica. I pazienti autistici mostrano difficoltà nel comprendere il linguaggio figurato, le espressioni ironiche e nell'iniziare o continuare una conversazione. La terza area di compromissione riguarda la presenza di interessi ristretti e comportamenti ripetitivi e stereotipati. Può essere presente una preoccupazione pervasiva per uno o più interessi, anormali nel contenuto o nella intensità, o per parti di oggetti o materiali di gioco. Questi soggetti possono essere disturbati dalla presenza di manierismi motori stereotipati

e ripetitivi, localizzati o generalizzati a tutto il corpo. Circa il 60% dei soggetti con DSA sono affetti da ritardo mentale.

Anomalia congenita maggiore

Viene definita anomalia congenita maggiore, un difetto dello sviluppo di un organo o di un apparato che abbia la sua origine nel periodo dello sviluppo embrionale (es. cardiopatia congenita, palatoschisi, ecc.); assai frequentemente l'anomalia congenita assume un significato clinico patologico di rilievo per la salute del paziente.

Anomalie dell'accrescimento (Scarsa Crescita/Iperaccrescimento):

Altezza inferiore al 3° centile/superiore al 97° centile per età e sesso, facendo riferimento ove possibile, a centili popolazione specifici (per la popolazione italiana vedi Cacciari E. et al. 2006). La presenza di alterazioni dell'accrescimento deve indurre a eseguire accertamenti in presenza di altri segni maggiori.

Ambiguità dei genitali/anomalie dello sviluppo sessuale

Genitali ambigui:

Definiti come la presenza di genitali non corrispondenti al sesso citogenetico. In genere la definizione riguarda il quadro genitale presente in epoca neonatale, dove si possono includere i seguenti quadri clinici:

- Ipospadi (ad eccezione di ipospadi balanica isolata)
- Micropene (lunghezza del pene < 2,5 cm nel neonato a termine; < 2 cm nel neonato pretermine alla 34° settimana di gestazione; < 1,5 cm in neonati pretermine alla 30° settimana di gestazione) - Criptorchidismo bilaterale
- Aspetto fenotipicamente femminile con masse palpabili (con o senza ernia inguinale)
- Clitoridomegalia (lunghezza del clitoride > 1 cm)
- Fusione delle grandi labbra con aspetto similscrotale e microfallo
- Genitali esterni di aspetto femminile con ernia inguinale o masse palpabili a livello labiale/inguinal
- Genitali esterni fenotipicamente normali ma non corrispondenti al sesso citogenetico eseguito in epoca fetale

* DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition

DATI LABORATORISTICI

Riscontro di un'alterazione citogenetica patogenetica che comporti perdita/acquisizione di DNA, diagnosticata attraverso: cariotipo, Fluorescence In Situ Hybridization (FISH), Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA), Array-Comparative Genomic Hybridization (array-CGH), Single Nucleotide Polymorphism-array (SNP-array) o da una combinazione dei suddetti test.

ELEMENTI TESTALI E STRUMENTALI

Valutazioni testali per la disabilità mentale

Valutazioni testali psicometriche per il ritardo psicomotorio e il ritardo mentale/disabilità intellettiva. La valutazione del quoziente intellettivo del bambino è possibile grazie all'uso di scale appositamente strutturate che vanno a valutare ogni aspetto, dalle capacità motorie a quelle di performance, verbali o di comprensione.



Per quanto riguarda i bambini di età inferiore a 4 anni, vengono utilizzate scale di sviluppo, di cui una fra le più usate è la Griffiths Mental Developmental Scale, distinta in due set: la prima viene proposta ai soggetti con età compresa tra gli 0 ed i 2 anni, la seconda per i bambini tra i 2 e gli 8 anni. Per valutare bambini in età pre-scolare e scolare, vengono utilizzate le scale Weschler (WIPPSI tra i 4 ed i 6 anni, WISC-R, WAIS-R dai 6 ai 17 anni).

Un ulteriore test, adatto soprattutto per bambini con gravi deficit cognitivi o disturbi verbali, è il Leiter International Performance Scale-revised (LEITER-R).

L'International Classification of Functioning, Disability and Health-Children and Youth Version (ICF-CY) rappresenta un utile strumento di valutazione del funzionamento individuale.

Questionari indiretti somministrabili ai caregiver o ad altri operatori del contesto di vita del soggetto, sono validi ausili al completamento e precisazione della diagnosi: la scala Vineland è uno dei più utilizzati.

Valutazioni testali per i disordini dello spettro autistico

La diagnosi dei disordini dello spettro autistico è una diagnosi clinica e richiede che siano soddisfatti i criteri presentati nel DSM-V. Sono disponibili anche un certo numero di checklist tra le quali la Childhood Autism Rating Scale (CARS), l'Autism Behaviour Checklist (ABC) e la Gilliam Autism Rating Scale (GARS). Altre scale più strutturate utilizzate per la diagnosi sono l'Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), un'intervista clinica standardizzata e semi-strutturata e l'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), una valutazione semi-strutturata del comportamento del soggetto che permette di definire un punteggio relativo ad un cut-off per soggetti con autismo nell'area della comunicazione, dell'interazione sociale e dei comportamenti ristretti e ripetitivi.

Imaging radiologico (TAC, risonanza, ecografico, ecc) esami elettrofisiologici (EEG, ECG, ecc).

Indagini atte a documentare la presenza di anomalie congenite strutturali o funzionali nei soggetti con anomalie congenite multiple; anomalie dell'accrescimento clinicamente significative (es. bassa statura patologica, iperaccrescimento, asimmetria, micro-/macro-cefalia) associate a dismorfismi; ambiguità dei genitali/anomalie dello sviluppo sessuale.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

L'analisi del cariotipo consente l'identificazione di una anomalia cromosomica sbilanciata, che viene considerata la causa di un fenotipo patologico associato, per lo più caratterizzato da ritardo mentale e dalla presenza di anomalie congenite.

Ne sono esempio le aneuploidie, cioè le alterazioni del numero dei cromosomi (trisomie, monosomie) ed i riarrangiamenti cromosomici sbilanciati (aneuploidie parziali) che possono coesistere con linee cellulari a differente corredo cromosomico (condizione definita mosaicismo).

L'analisi del cariotipo con tecniche tradizionali, eventualmente integrata da FISH, costituisce ancora oggi l'indagine cromosomica più diffusa. Tuttavia altre indagini di citogenetica molecolare, oggi rappresentate da array-CGH e SNP-array (Chromosomal Microarrays – CMAs) stanno progressivamente sostituendo l'analisi del cariotipo, modificando sensibilmente l'approccio diagnostico.

Nei casi che richiedono una rapida conferma alla diagnosi clinica, ad esempio nelle condizioni di neonati con ambiguità dei genitali, il test di primo livello può essere rappresentato dall'analisi del cariotipo, specie se le tecniche di citogenetica molecolare non sono facilmente e



rapidamente fruibili. Invece per tutte le altre condizioni sopra elencate, si ritiene che il test di primo livello possa essere rappresentato dal cariotipo molecolare (SNPs/CGH-array).

L'iter diagnostico proposto (vedi flow-chart in Appendice I) è quello suggerito dalla recente letteratura e si applica a pazienti con ritardo dello sviluppo psicomotorio, ritardo mentale, difetti di accrescimento, malformazioni congenite multiple, a causa non nota e variamente combinati (Manning M et al, 2010; Miller DT et al, 2010; Vermeesch et al, 2012). Non si applica a pazienti con caratteristiche cliniche associate a sindromi note o a malattie metaboliche, a meno che i test genetici specifici abbiano dato esito negativo. In un percorso diagnostico ideale, il test di primo livello è quindi l'array-citogenetico (o CMAs) (Manning M et al, 2010; Miller DT et al, 2010).

Il livello di risoluzione, sempre altamente superiore al cariotipo standard, dipende dalla piattaforma diagnostica utilizzata. Attualmente, l'aumento della sensibilità porta inevitabilmente con sé, la diminuzione della specificità: pertanto la scelta della risoluzione da utilizzare in ambito clinico deve tenere conto del sottile equilibrio tra le due variabili. Piattaforme ad elevate risoluzioni possono identificare CNVs (varianti nel numero di copie) patogenetiche di dimensioni inferiori a poche kb, ma aumentano anche considerevolmente la probabilità di identificare CNVs benigne. Un buon compromesso per scopi diagnostici è rappresentato da piattaforme che permettano di identificare CNVs con un limite di risoluzione tale da consentire di identificare perdite o acquisizione ≥ 100 kb lungo l'intero genoma (circa 40 volte la risoluzione del cariotipo convenzionale), che peraltro spesso sono disegnate in modo da arrivare a circa 20-50kb in regioni «target», come ad esempio in regioni contenenti geni Mendeliani noti (Miller DT et al, 2010; Kearney HM et al, 2011a; Vermeesch et al, 2012). Qualora, durante l'esecuzione del test sul probando, vengano riscontrate CNVs patogenetiche (perché già note in letteratura o perché contengono geni noti dosaggio-sensibili oppure considerate tali sulla base delle dimensioni e del loro contenuto genico) possono rendersi necessari approfondimenti diagnostici mediante ulteriori test genetici (FISH e/o cariotipo standard) sul probando e/o sui genitori, per determinare la natura dell'alterazione genetica, il sottostante meccanismo ed il relativo rischio di ricorrenza. Ulteriori test genetici sui genitori sono inoltre necessari quando vengano diagnosticate varianti a significato clinico incerto (VOUS, da Variant of Uncertain Clinical Significance). Per l'interpretazione delle CNVs si fa riferimento alla più recente letteratura (Kearney HM et al, 2011b; Riggs ER et al, 2011; de Leeuw N et al, 2012) ed alle considerazioni che seguono.

La scoperta che CNVs sono comuni nella popolazione umana, rende problematico stabilire se un dato riarrangiamento è responsabile di malattia. Nel caso di CNVs identificate mediante array-CGH, per sospettarne il ruolo patogenetico è necessario verificare che esse non siano presenti nella popolazione di controllo almeno con una frequenza uguale o superiore a quella minima che caratterizza un polimorfismo. In generale, CNVs che sono presenti "de novo" e ricche di geni, hanno maggiori probabilità di essere causative. Tuttavia vi sono eccezioni, essendo state riportate CNVs estese e contenenti numerosi geni, associate ad un fenotipo apparentemente normale. Mentre, d'altro canto, CNVs "de novo" sono anche presenti nella popolazione generale. Lo sviluppo di database che catalogano le CNVs benigne (Database of Genomic Variants) sono un importante ausilio per l'interpretazione di CNVs riscontrate in ambito diagnostico. Tuttavia va considerato che CNVs classificate come benigne, possono smascherare mutazioni recessive presenti sull'altro allele e che determinate CNVs possono risultare patogenetiche se associate ad altre varianti genomiche e/o genetiche. (CNVs o SNPs). Sembra inoltre probabile, anche se non ancora provato, che almeno una porzione delle CNVs classificate come benigne, possano avere un fenotipo minimo. Infine, alcune CNVs classificate come

benigne, possono in effetti essere associate a malattie con ridotta penetranza o con esordio tardivo.

Inoltre in alcune situazioni, specie in caso di CNVs sconosciute e/o non segnalate nè in individui affetti, nè in individui sani, la correlazione tra il risultato dell'analisi di citogenetica molecolare ed il fenotipo, rimane incerta. Risulta chiaro quindi come non esista un criterio univoco che consenta di attribuire un significato biologico ad una determinata CNV. Per queste ragioni ogni CNV che non sia chiaramente polimorfica nella popolazione di controllo deve venire studiata a fondo ed un'analisi in silico, in collaborazione tra il genetista di laboratorio ed il genetista clinico, rappresenta l'aspetto fondamentale. Per tutti questi motivi, si sottolinea che l'iter diagnostico di laboratorio deve essere assolutamente integrato in un percorso diagnostico clinico multidisciplinare ed affidato a laboratori con comprovata esperienza nell'interpretazione dei risultati di analisi array.

NOTA:

Occorre porre attenzione ad un possibile equivoco sul termine "de novo":

nel referto Array CGH, o SNP Array la definizione "de novo" indica che lo sbilanciamento diagnosticato nel propositus non è presente in nessuno dei genitori, ciò non esclude che uno di essi possa essere portatore di un riarrangiamento bilanciato. Quest'ultimo, deve essere accertato o escluso, con altre tecniche in quanto l'alterazione bilanciata può segregare in forma sbilanciata nella prole e costituisce un elevato rischio di ricorrenza.

Nel referto del cariotipo il termine "de novo" indica, invece, che i genitori non presentano alcuna anomalia bilanciata o sbilanciata e la mutazione è avvenuta nel propositus. In questo caso il rischio di ricorrenza è molto basso. Vanno tenuti presenti i limiti dovuti alla capacità risolutiva del test.

Alla luce di queste considerazioni è indicato che i soggetti affetti o i relativi familiari, eseguano una consulenza genetica in epoca preconcezionale dove possano essere spiegate gli aspetti genetici, il rischio riproduttivo e le eventuali opzioni di diagnosi prenatale.

In Appendice II è riportata una nota relativa all'attività di consulenza genetica finalizzata all'inquadramento diagnostico.

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO DA NON CERTIFICARE

Condizioni cliniche che associno ritardo di sviluppo psicomotorio/disabilità intellettiva e difetti congeniti che prevedono uno specifico codice di esenzione.

Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

Da definirsi in base alle problematiche cliniche del paziente e riguardano sia l'ambito internistico che quello neurologico. I trattamenti farmacologici da mettere in atto deriveranno da un'accurata valutazione di eventuali complicanze mediche. Particolare attenzione dovrà essere posta, soprattutto (ma non esclusivamente) in età pediatrica, alle problematiche nutrizionali, gastro-intestinali, respiratorie, cardio-vascolari, ortopediche, endocrinologiche, neurologiche, psichiatriche.

I trattamenti di cui sopra vanno intesi nella loro accezione più ampia e cioè estesa a tutte quelle necessità di attivazione di presidi di sostegno, indispensabili al mantenimento di una adeguata qualità di vita (cateteri centrali, device gastrostomici, apparecchi necessari al sostegno ed alla



fisiochinesiterapia respiratoria, tracheostomie, cateterismi vescicali periodici, ausili informatici per disabili: Comunicatori, ecc.).

INTERVENTI CHIRURGICI

Da definirsi in base alle problematiche cliniche del paziente evidenziate nella valutazione funzionale generale.

PIANO RIABILITATIVO

Una buona riabilitazione è strettamente dipendente ad un'accurata valutazione. Ci troviamo di fronte a pazienti e famiglie ad alta complessità e la riabilitazione prevede multidisciplinarietà, assessment mirati, coinvolgimento della famiglia e definizione di un case manager per il coordinamento della programmazione degli interventi. Di seguito vengono elencati gli interventi riabilitativi normalmente in uso, che andranno via via scelti e modulati a seconda delle caratteristiche specifiche del soggetto, integrati tra loro nell'ottica di una presa in carico globale e in un'ottica di transizione verso l'età adulta.

Il raccordo stabile e costante tra Presidi di riferimento e servizi territoriali è fondamentale per garantire l'adeguatezza degli interventi. L'obiettivo evolutivo non deve infatti essere la normalizzazione dei deficit esistenti, ma la qualità di vita del soggetto e dei familiari, la partecipazione e l'inclusione scolastica e sociale. E se in età evolutiva sono il Neuropsichiatra Infantile e lo Psicologo Clinico dell'età evolutiva le figure che più facilmente possono svolgere questo ruolo, nell'età adulta spesso le famiglie faticano a trovare competenti punti di riferimento.

Schematicamente si possono individuare due tipologie di intervento:

1. Interventi volti ad accompagnare lo sviluppo neuropsichico del soggetto

T Trattamenti normalmente in uso

- Terapia neuropsicomotoria
- Interventi sulla comunicazione (logopedia, comunicazione aumentativa, uso di comunicatori)
- Riabilitazione neuropsicocognitiva (ad esempio metodo Feuerstein)
- Ludoterapia e terapia occupazionale
- Terapia comportamentale (ad esempio Token Economy)

Interventi di sostegno al contesto

- Interventi di sostegno per genitori
- Sostegno per i fratelli
- "Spazi sollievo"
- Interventi educativi domiciliari
- Interventi educativi extra domiciliari (ad esempio sostegno alla didattica)

2. Interventi volti al monitoraggio e alla cura delle problematiche medico-internistiche

Aspetti assistenziali

Prevista invalidità civile (età adulta)



Prevista indennità integrativa (età pediatrica)

Monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

Da definirsi in base alle problematiche cliniche del paziente e/o alla storia naturale della condizione rara di base. Il monitoraggio andrà diversificato in base all'età del paziente, alla presenza o meno di sintomatologia clinica, alle patologie associate. In ogni caso, il percorso di follow-up clinico dovrà sempre tener presente e verificare periodicamente, l'eventuale comparsa delle problematiche cliniche trasversali generali in ambito di diagnosi funzionale individuale. Solo mediante un'accurata valutazione clinico-laboratoristica-strumentale potranno essere indicati i trattamenti più idonei al singolo paziente.

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Da definirsi in base alle problematiche cliniche del paziente e/o alla storia naturale della condizione rara di base. L'equipe di riferimento di base per la fase di follow-up internistico è costituita da: neonatologo/pediatra, neuropsichiatra infantile, internista e neurologo per l'età adulta. A questi specialisti si assoceranno, a seconda delle problematiche cliniche presenti, i diversi specialisti necessari (genetista medico, ortopedico, neurologo, psichiatra, fisiatra, endocrinologo, cardiologo, pneumologo, audiologo, otorinolaringoiatra, oculista, ematologo, infettivologo, nefrologo, radiologo, ecc). In particolari situazioni cliniche il loro ruolo e la loro responsabilità potranno diventare prioritarie e non esclusivamente consulenziali. Per gli aspetti riabilitativi, il ruolo centrale del coordinamento degli interventi sarà svolto dal neuropsichiatra infantile, che si avvarrà dell'interazione con fisiatra, fisioterapista, neuropsicomotricista, logopedista, terapeuta occupazionale. Date le strette interrelazioni tra gli aspetti internistici e riabilitativi, le figure mediche di riferimento centrali dovranno operare in stretta sinergia e contatto tra loro e con gli specialisti necessari.

L'equipe di riferimento deve garantire un coordinamento interdisciplinare e multi-professionale. Le competenze descritte andranno reclutate con tempistica e modalità differenti in funzione alle esigenze del singolo caso clinico. Il paziente anche in età adulta necessita di un approccio multidisciplinare, che viene garantito da una equipe specializzata comprendente figure professionali differenti e prevalenti a seconda dell'età e della sintomatologia clinica del paziente. Il follow-up del paziente si deve avvalere di un percorso integrato tra famiglia (comprendendo in ciò anche le Associazioni di pazienti/genitori), l'Ospedale e le strutture territoriali (medico di base).

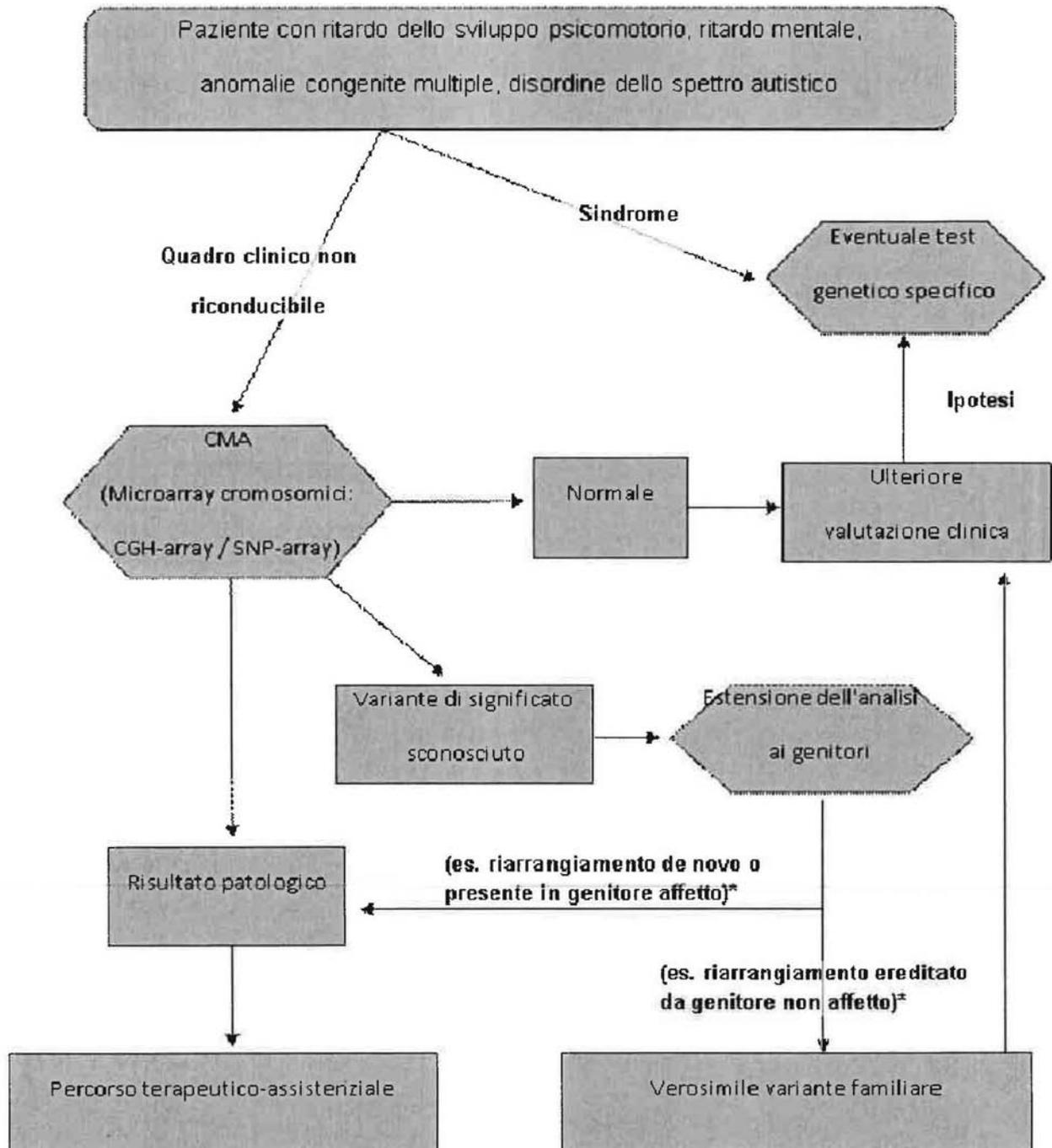
SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

- Dati anamnestici e di base
- Ritardo mentale e/o dello sviluppo psicomotorio
- Disordini dello spettro autistico
- Disturbi psichiatrici
- Anomalie congenite maggiori
- Anomalie dell'accrescimento clinicamente significative (ad esempio: bassa statura patologica, iperaccrescimento, asimmetria)



Micro-/macro-cefalia) associate a dismorfismi
Ambiguità dei genitali/ anomalie dello sviluppo sessuale

APPENDICE I Flow-chart diagnostica



* si vedano i criteri generali di interpretazione delle CNV (variazioni del numero di copie)

Appendice II

CONSULENZA GENETICA

Premessa

La **consulenza genetica (CG)** è un **processo comunicativo, riconosciuto come prestazione specialistica**, che ha lo scopo di fornire ad individui a rischio per patologie genetiche o alle famiglie in cui è presente una malattia a componente genetica:

- L'inquadramento diagnostico, in collaborazione con eventuali specialisti di branca
- Un'informazione completa sulla condizione patologica e sulla modalità di trasmissione
- Una valutazione del rischio di ricorrenza/occorrenza nella famiglia
- Un'informazione completa sulle opzioni disponibili per la prevenzione, sull'eventuale disponibilità di interventi terapeutico-assistenziali, sulla possibilità di diagnosi prenatale per consentire alle coppie a rischio di prendere delle decisioni consapevoli e responsabili
- La presa in carico del paziente affetto con programmi di follow-up clinico- terapeutico-assistenziale dedicati.

La consulenza genetica deve essere parte integrante del percorso diagnostico, includendo aspetti medici, biologici, psicologici, che coinvolgono non solo un individuo, ma spesso tutta la famiglia. Rappresenta quindi un atto specialistico particolarmente complesso, non solo per la molteplicità degli aspetti e delle finalità, ma anche per le implicazioni di carattere umano e sociale che si sommano a quelle mediche. È condotta dallo specialista in genetica medica o discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente.

La consulenza genetica deve sempre prevedere il rilascio di una relazione scritta contenente tutte le informazioni inerenti l'intero processo.

Offerta del test

La **richiesta di test genetici** sia in epoca prenatale che postnatale e l'introduzione degli esami/screening genetici deve essere subordinata alla dimostrazione della loro validità e utilità clinica.

L'esecuzione del test genetico deve essere sempre preceduta da consulenza genetica.

Il test genetico può essere richiesto esclusivamente da:

- Medico Genetista.
- Specialisti di branca (per l'offerta individuale) (ai sensi di quanto previsto dal "Piano di Genomica in sanità Pubblica" Network Italiano di Genomica in Sanità Pubblica).

Se il test genetico è prescritto dallo specialista di branca, la prescrizione del test deve essere accompagnata da una consulenza scritta dello specialista richiedente e l'esecuzione del test deve essere preceduta da consulenza genetica pre test.

Inoltre la richiesta del test genetico deve essere effettuata ai sensi dei PDTA e/o linee guida vigenti.

Consulenza pre esecuzione test (cod. 89.01)

La consulenza che precede l'esecuzione di un test genetico deve essere eseguita dallo specialista in genetica medica o in discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente ed è volta a



chiarire l'appropriatezza del test, le implicazioni cliniche, i limiti, l'attendibilità e la specificità, nonché ad acquisire e/o integrare dati sull'albero genealogico e raccogliere il consenso informato.

Consulenza post-test (cod. 89.7)

Il test genetico deve essere seguito sempre da consulenza genetica. La consulenza post-test deve essere eseguita dal medico specialista in genetica medica o in discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente ed è volta a chiarire le implicazioni cliniche/prognostiche dei risultati ed avviare un percorso di follow-up clinico-assistenziale-riabilitativo multispecialistico e multidisciplinare per i pazienti affetti.

Per le anomalie cromosomiche evidenziate mediante indagine citogenetica tradizionale, molecolare FISH CGH array, SNP array, la consulenza genetica dovrà includere tutte le informazioni possibili relativamente alle conoscenze disponibili sugli effetti eziopatogenetici della alterazione cromosomica evidenziata ed il quadro clinico del probando, per definire un rischio riproduttivo specifico per i genitori del probando o per la persona stessa portatrice della anomalia cromosomica.

In particolare in caso di:

- Presenza di CNV "de novo" con provato ruolo eziopatogenetico, il rischio di ricorrenza di avere un figlio con la stessa alterazione è basso (opportuno escludere, o comunque tenere in considerazione, una eventuale non paternità).

Va ricordato che per "de novo" qui si deve intendere la condizione in cui nessuno dei genitori presenti l'anomalia in forma sbilanciata, come il propositus, (vedi risultato array CGH, o SNP array) né in forma bilanciata. La presenza di anomalia bilanciata non è evidenziabile mediante CGH array, o SNP array, ma può essere studiata solo con tecniche di citogenetica classica ed eventuale FISH.

- Presenza di CNV potenzialmente patogenetica ereditata da un genitore; in tal caso è opportuno valutare attentamente le condizioni cliniche del genitore carrier e inoltre:

tenere conto e spiegare alla famiglia i possibili meccanismi patogenetici:

- **incompleta penetranza:** la CNV può essere patogenetica, ma non penetrante nel genitore portatore
- **espressività variabile:** il genitore portatore può avere segni clinici sfumati o solo alcune caratteristiche cliniche dello spettro di disordini causati da quella CNV
- **meccanismo di imprinting:** la regione della CNV può essere una regione imprinted, motivo per cui diventa patogenetica solo se ereditata da un genitore di un determinato sesso.
- **presenza di una seconda mutazione non rilevata con il microarray:** il probando può avere una malattia recessiva (ad esempio una delezione ereditata da un genitore portatore sano ed una seconda mutazione al momento non ancora identificabile. Alternativamente il probando può avere uno o più geni "modificatori" non presenti nel genitore non affetto.
- **CNV a mosaico nel genitore:** la CNV può non essere presente in tutti i tessuti nel genitore non affetto e perciò non manifesta tutte le caratteristiche cliniche associate alla CNV.
- **CNV nel probando non è di identiche dimensioni** rispetto a quella del genitore in cui è stata riscontrata



- **CNV X-linked:** quando una CNV in un maschio è ereditata dalla madre non affetta bisognerebbe considerare la possibilità di una trasmissione X-linked; a questo proposito potrebbe essere utile lo studio di inattivazione del cromosoma X o studiare altri familiari maschi della linea materna.

Inoltre, data la continua evoluzione della letteratura scientifica e dei dati nei database di riferimento, è opportuno programmare un follow-up periodico del probando con alterazione cromosomica. In caso di CNV ereditata da un genitore, per quanto riguarda il rischio di ricorrenza in caso di futura gravidanza, questo è estremamente difficile da stabilirsi a priori sempre per le medesime motivazioni di cui sopra; è quindi opportuno seguire attentamente la gravidanza in corso con ecografie di II livello.

Bibliografia

Vermeesch JR, Brady PD, Sanlaville D, Kok K, Hastings RJ. Genome-wide arrays: quality criteria and platforms to be used in routine diagnostics. *Hum Mutat.* 2012 Jun;33(6):906-15.

de Leeuw N, Dijkhuizen T, Hehir-Kwa JY, Carter NP, Feuk L, Firth HV, et al. Diagnostic interpretation of array data using public databases and internet sources. *Hum Mutat.* 2012 Feb 14.

Riggs ER, Church DM, Hanson K, Horner VL, Kaminsky EB, Kuhn RM, et al. Towards an evidence-based process for the clinical interpretation of copy number variation. *Clin Genet.* 2012 May;81(5):403-12.

Kearney HM, South ST, Wolff DJ, Lamb A, Hamosh A, Rao KW, et al. American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number microarrays intended for use in the postnatal setting for detection of constitutional abnormalities. *Genet Med.* 2011 Jul;13(7):676-9.

Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST; Working Group of the American College, et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med.* 2011 Jul;13(7):680-5.

Wiygul J, Palmer LS. Micropenis. *ScientificWorldJournal.* 2011 Jul 28;11:1462-9.

Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010 May 14;86(5):749-64.

Manning M, Hudgins L, Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med.* 2010 Nov;12(11):742-5.

Cacciari E, Milani S, Balsamo A, Spada E, Bona G, Cavallo L, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest.* 2006 Jul-Aug;29(7):581-93.

Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, et al. Fiegler Global variation in copy number in the human genome. *Nature.* 2006 Nov 23;444(7118):444-54.

Aaronson IA. Micropenis: medical and surgical implications. *J Urol.* 1994 Jul;152(1):4-14.

Litwin A, Aitkin I, Merlob P. Clitoral length assessment in newborn infants of 30 to 41 weeks gestational age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991 Feb 25;38(3):209-12.

Oberfield SE, Mondok A, Shahrivar F, Klein JF, Levine LS. Clitoral size in full-term infants. *Am J Perinatol.* 1989 Oct;6(4):453-4.

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

ALTRE ANOMALIE CONGENITE MULTIPLE CON RITARDO MENTALE

Codice esenzione RNG100

Definizione

Ai sensi della comunicazione del Dirigente Generale del Dipartimento Regionale per le Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico dell'Assessorato alla Salute della Regione Sicilia Prot./Serv. 7/n.1823 del 13/1/2015, facente seguito alla riunione, tenutasi a Roma il 16 dicembre 2014, del Tavolo tecnico interregionale per le malattie rare, congiunta con il Ministero della Salute, si è definito che il Codice di Esenzione RNG100 "ALTRE ANOMALIE CONGENITE MULTIPLE CON RITARDO MENTALE" non va attribuito ai pazienti nei quali non è stata fatta diagnosi, ma piuttosto a quelli con malattia rara con le caratteristiche di ALTRE ANOMALIE CONGENITE MULTIPLE E RITARDO MENTALE, non comprese nell'elenco dei codici di esenzione previsti nel DM 279/2001.

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)

Pazienti in età pediatrica o adulta affetti da Ritardo Mentale/Disabilità Intellettiva e Anomalie Congenite Multiple (almeno quattro anomalie congenite, maggiori o minori) inquadrabili in una sindrome nota a livello clinico e/o molecolare, non compresa nell'elenco del DM 279/2001.

Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

Riscontro di una sindrome nota a livello clinico e/o molecolare, non compresa nell'elenco del DM 279/2001, che associa:

- 1) disturbo dello sviluppo intellettivo/disabilità intellettiva, definita dalla contemporanea soddisfazione dei tre criteri del *DSM-5*:
- 2) più di tre anomalie congenite maggiori o minori

Ritardo mentale: definizione e criteri di valutazione

Il termine 'ritardo mentale' è stato sostituito nel DSM-5 da 'disabilità intellettiva'.

Si pone la diagnosi di Disabilità intellettiva o di Disturbo dello sviluppo intellettivo se sono soddisfatti contemporaneamente i seguenti 3 criteri:

A. Deficit delle funzioni intellettive, come il ragionamento, la soluzione di problemi, la pianificazione, il pensiero astratto, il giudizio, l'apprendimento scolastico o l'apprendimento dall'esperienza, confermato sia da valutazione clinica che da prove d'intelligenza individualizzate e standardizzate.



B. Deficit del funzionamento adattivo che si manifesti col mancato raggiungimento degli standard di sviluppo e socio-culturali per l'indipendenza personale e la responsabilità sociale. Senza supporto continuativo i deficit adattivi limitano il funzionamento in una o più attività della vita quotidiana, quali la comunicazione, la partecipazione sociale e la vita indipendente, in più ambiti diversi, come la casa, la scuola, il lavoro e la comunità.

C. Insorgenza dei deficit intellettivi e adattivi nell'età evolutiva.

I livelli di gravità rimangono gli stessi del DSM-IV e IV-TR (lieve, moderato, grave e gravissimo), ma i criteri sono diversi dai precedenti.

In particolare, è il funzionamento adattivo e non il quoziente intellettivo (QI) che definisce il livello di gravità. Ciò è dovuto al fatto che la compromissione del funzionamento adattivo, secondo la logica dell'International Classification of Functioning (ICF), correla con il livello di supporto necessario.

La disabilità intellettiva è collocata nel DSM-5 all'interno del raggruppamento dei 'disturbi del neurosviluppo', che include condizioni con insorgenza in età evolutiva, tipicamente precoci, spesso in epoca prescolare e caratterizzate da deficit di sviluppo che producono compromissioni del funzionamento personale, sociale, scolastico o occupazionale. La gamma del deficit varia da limitazioni molto specifiche dell'apprendimento e del controllo delle funzioni esecutive ad una compromissione globale delle abilità sociali o dell'intelligenza. I disturbi del neurosviluppo sono spesso presenti in comorbidità (Esempi: autismo e disabilità intellettiva, disturbo da deficit d'attenzione e iperattività e disturbo specifico dell'apprendimento).

Anomalie Congenite Maggiori e Minori

Le anomalie congenite si definiscono come una alterazione intrinseca del normale sviluppo e crescita di una struttura corporea, che si determina per fattori genetici, epigenetici o ambientali al concepimento o in epoca fetale ed è presente alla nascita.

Le anomalie congenite si definiscono maggiori se determinano significativi problemi medici al paziente o se richiedono uno specifico intervento medico e/o chirurgico e non sono mai considerate una variazione della gamma della normalità.

Le anomalie congenite minori sono considerate varianti rare della morfologia normale che non causano malattia.

Una ben caratterizzata costellazione di anomalie congenite maggiori e/o minori che coesiste in una maniera prevedibile e riconoscibile, spesso determinata da una singola eziologia, costituisce una sindrome nota.

Iter diagnostico

- 1) Valutazione neuropsichiatrica o psicologica del soddisfacimento dei criteri diagnostici della disabilità intellettiva secondo il DSM-5
- 2) Valutazione clinica della presenza e del numero di anomalie congenite maggiori e/o minori
- 3) Diagnosi di una sindrome nota con anomalie congenite multiple e disabilità intellettiva.



- 4) Esecuzione degli esami strumentali necessari per la specifica sindrome o indicati per il raggruppamento alla quale essa appartiene
 - a. RMN cerebrale
 - b. TAC3D cerebrale nel caso di cranio-sinostosi
 - c. EEG nel sospetto di anomalie specifiche
- 5) Esecuzione di test genetici o metabolici specifici per la sindrome nota o indicati per il raggruppamento al quale essa appartiene
 - a. Array CGH per escludere un disordine genomico
- 6) Comunicazione della diagnosi e consulenza genetica con indicazione del follow-up clinico-assistenziale

Consulenza Genetica

Premessa

La **consulenza genetica (CG)** è un **processo comunicativo, riconosciuto come prestazione specialistica**, che ha lo scopo di fornire ad individui a rischio per patologie genetiche o alle famiglie in cui è presente una malattia a componente genetica:

- L'inquadramento diagnostico, in collaborazione con eventuali specialisti di branca
- Un'informazione completa sulla condizione patologica e sulla modalità di trasmissione
- Una valutazione del rischio di ricorrenza/occorrenza nella famiglia
- Un'informazione completa sulle opzioni disponibili per la prevenzione, sull'eventuale disponibilità di interventi terapeutico-assistenziali, sulla possibilità di diagnosi prenatale per consentire alle coppie a rischio di prendere delle decisioni consapevoli e responsabili
- La presa in carico del paziente affetto con programmi di follow-up clinico- terapeutico-assistenziale dedicati.

La consulenza genetica deve essere parte integrante del percorso diagnostico, includendo aspetti medici, biologici, psicologici, che coinvolgono non solo un individuo, ma spesso tutta la famiglia.

Rappresenta quindi un atto specialistico particolarmente complesso, non solo per la molteplicità degli aspetti e delle finalità, ma anche per le implicazioni di carattere umano e sociale che si sommano a quelle mediche. È condotta dallo specialista in genetica medica o discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente.

La consulenza genetica deve sempre prevedere il rilascio di una relazione scritta contenente tutte le informazioni inerenti l'intero processo.

Offerta del test

La **richiesta di test genetici** sia in epoca prenatale che postnatale e l'introduzione degli esami/screening genetici deve essere subordinata alla dimostrazione della loro validità e utilità clinica.

L'esecuzione del test genetico deve essere sempre preceduta da consulenza genetica.

Il test genetico può essere richiesto esclusivamente da:

- Medico Genetista.
- Specialisti di branca (per l'offerta individuale) (ai sensi di quanto previsto dal "Piano di Genomica in sanità Pubblica" Network Italiano di Genomica in Sanità Pubblica).

Se il test genetico è prescritto dallo specialista di branca, la prescrizione del test deve essere accompagnata da una consulenza scritta dello specialista richiedente e l'esecuzione del test deve essere preceduta da consulenza genetica pre test.

Inoltre la richiesta del test genetico deve essere effettuata ai sensi dei PDTA e/o linee guida vigenti.

Consulenza pre esecuzione test (cod. 89.01)

La consulenza che precede l'esecuzione di un test genetico deve essere eseguita dallo specialista in genetica medica o in discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente ed è volta a chiarire l'appropriatezza del test, le implicazioni cliniche, i limiti, l'attendibilità e la specificità, nonché ad acquisire e/o integrare dati sull'albero genealogico e raccogliere il consenso informato.

Consulenza post-test (cod. 89.7)

Il test genetico deve essere seguito sempre da consulenza genetica. La consulenza post-test deve essere eseguita dal medico specialista in genetica medica o in discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente ed è volta a chiarire le implicazioni cliniche/prognostiche dei risultati ed avviare un percorso di follow-up clinico-assistenziale-riabilitativo multispecialistico e multidisciplinare per i pazienti affetti.

Iter terapeutico-assistenziale

TERAPIE MEDICHE

Da definirsi in base alle problematiche cliniche del paziente e riguardano sia l'ambito internistico, che quello neurologico. I trattamenti da mettere in atto deriveranno da un'accurata valutazione funzionale della persona affetta che siano rivolti a mettere in luce:

- eventuali malformazioni degli organi interni e del sistema nervoso centrale (SNC) presenti
- eventuali complicanze mediche presenti. Particolare attenzione dovrà essere posta, soprattutto (ma non esclusivamente) in età pediatrica, alle problematiche nutrizionali, gastro-intestinali, respiratorie, cardiovascolari, ortopediche, endocrinologiche, neurologiche e neurofunzionali.

I trattamenti di cui sopra vanno intesi nella loro accezione più ampia e cioè estesa a tutte quelle necessità di attivazione di presidi di sostegno, indispensabili al mantenimento di una adeguata qualità di vita (cateteri centrali, device gastrostomici, apparecchi necessari al sostegno ed alla fisiochinesiterapia - FKT respiratoria, tracheostomie, cateterismo vescicale periodico).

INTERVENTI CHIRURGICI

Da definirsi in base alle problematiche cliniche del paziente.

PIANO RIABILITATIVO

Una buona riabilitazione nel ritardo mentale (RM) / disabilità intellettiva (DI) è strettamente dipendente da un'accurata valutazione. Il RM/DI, soprattutto quando associato a disturbi del comportamento o a franca patologia psichiatrica, rappresenta una sindrome specificatamente caratterizzabile da un limite dato dal QI al di sotto del 69 e un quadro pervasivo dello sviluppo, poiché ne colpisce tutte le aree e rappresenta quindi una modalità di approcciare il mondo, di acquisire o meno autonomie personali o sociali e di interagire con la presenza di psicopatologia.

Il RM/DI è poi diffusamente presente in molte sindromi genetiche, le caratterizza e ne è caratterizzato. Da ciò si evince come l'approccio riabilitativo al RM non possa prescindere dai quadri eziopatogenetici e clinici con cui è strettamente connesso di volta in volta.

Proprio in ragione della pervasività del disturbo che coinvolge il funzionamento della persona nel mondo e per tutto il ciclo di vita, la presenza di un RM non riguarda solo il paziente portatore ma pervade tutta la famiglia e il contesto di vita.



Ci troviamo pertanto di fronte a pazienti e famiglie ad alta complessità, dove la riabilitazione prevede multidisciplinarietà con assessment mirati e necessità di coinvolgimento della famiglia, e definizione di un case manager per il coordinamento della programmazione degli interventi.

La sintomatologia in genere si manifesta sin dalla primissima infanzia sotto forma di ritardo dello sviluppo neuromotorio prima, e cognitivo-linguistico più avanti. Successivamente, a diverso livello di gravità del ritardo/disabilità corrispondono livelli di intervento molto diversi.

Di seguito vengono elencati interventi riabilitativi usualmente opportuni, che andranno via via modulati a seconda delle caratteristiche del soggetto, ma soprattutto integrati tra loro nell'ottica di una presa in carico globale che tenga conto della partecipazione dei genitori/caregivers e del paziente, laddove possibile.

Sarà anche da considerare l'impostazione di piani di trattamento nell'ottica della transizione attraverso le diverse età della vita e verso l'età adulta, in modo tale che la famiglia e i pazienti possano contare su centri di riferimento dedicati, e si sentano accompagnati nel proprio territorio, favorendo l'avvio degli interventi riabilitativi più opportuni nei luoghi di vita.

Il raccordo stabile e costante tra Presidi di riferimento e servizi territoriali è fondamentale per garantire l'adeguatezza degli interventi. Gli interventi devono inoltre sempre poter essere personalizzati in base alle caratteristiche dell'utente, della sua famiglia, dell'ambiente, dell'età, degli appuntamenti evolutivi e delle priorità conseguenti, in un'ottica di prevenzione delle sequele in base a quanto noto della storia naturale della patologia. L'obiettivo evolutivo non deve infatti essere la normalizzazione dei deficit esistenti, ma la qualità di vita del soggetto e dei familiari, la partecipazione e l'inclusione scolastica e sociale. E se in età evolutiva sono il Neuropsichiatra Infantile e lo Psicologo Clinico dell'Età Evolutiva le figure che più facilmente possono svolgere questo ruolo, nell'età adulta spesso le famiglie faticano a trovare competenti punti di riferimento (case manager).

Schematicamente si possono individuare due tipologie di intervento:

1. Interventi volti ad accompagnare lo sviluppo neuropsichico del soggetto
2. Interventi volti al monitoraggio e alla cura delle problematiche medico-internistiche

1. Interventi volti ad accompagnare lo sviluppo neuropsichico del soggetto

- Terapia neuropsicomotoria.

Nel caso di bimbi a prevalente compromissione visiva può essere sostituita da interventi di riabilitazione neuropsicovisiva (vedi oltre). In generale, superato il trattamento fisioterapico può consentire al bambino uno sviluppo/integrazione delle componenti psicomotorie ed in particolare di equilibrio statico e dinamico, integrazione del sé corporeo, sviluppo di processi attentivi e dello scambio comunicativo.

- Terapia logopedica.

L'intervento logopedico precoce è indicato nei bambini con ritardo del linguaggio più o meno associato a ritardo/disabilità intellettiva/cognitiva, qualora siano assolti i prerequisiti alla comunicazione. Nei soggetti con competenze più evolute, pur nella consistente variabilità dei quadri, l'intervento rieducativo in ambito logopedico potrà prevedere obiettivi sia per il miglioramento del pattern articolatorio che, nei limiti del possibile, della comprensibilità dell'eloquio. Inoltre, in considerazione della frequente compromissione della comprensione grammaticale e sintattica, potrà essere previsto un intervento specifico su questi obiettivi, differenziato in funzione di età e competenze cognitive generali.

Per quanto riguarda il linguaggio espressivo, in diverse situazioni può essere utile un intervento volto a migliorare la pianificazione sequenziale (sequenza fonemi anche all'interno della parola) e l'organizzazione della frase e soprattutto del discorso.

L'intervento relativo alla dimensione dell'apprendimento del linguaggio scritto ha spesso una dimensione più legata alla individuazione di specifiche facilitazioni esecutive (specie per l'aspetto di produzione).

La Comunicazione Aumentativa Alternativa (CAA) rappresenta un'area della pratica clinica che compensa e sostiene la persona con bisogni comunicativi complessi, temporanei o permanenti, indipendentemente dal livello di RM/DI.

L'intervento di CAA è indicato nei soggetti con RM/DI e deficit della comunicazione, in particolare in presenza di disabilità intellettiva moderata o grave. L'intervento di CAA può infatti avere un ruolo importante nel prevenire sia un ulteriore impoverimento simbolico e cognitivo, che la comparsa di patologie psichiatriche secondarie.

Dopo molto dibattito, la letteratura è ormai concorde sul fatto che non vi siano prerequisiti minimi dell'utente necessari per poter attivare un intervento di CAA, mentre di particolare importanza in età evolutiva è la precocità dell'intervento, che deve prendere avvio non appena vi sia il sospetto di un possibile futuro disturbo di comunicazione, attraverso il sostegno alla "partner perceived communication", una delle prime forme di comunicazione del bambino, quella "percepita dal partner", dipendente soprattutto dalla capacità recettiva e di dare significato dell'adulto.

Un precoce intervento di CAA appare inoltre particolarmente rilevante a fronte di un disturbo linguistico recettivo (come generalmente è nel RM/DI), la cui presenza e impatto per la prognosi sono spesso non sufficientemente considerate nelle situazioni di DI moderata e grave. La presenza di strumenti di CAA in entrata appare infatti sostenere ed ampliare progressivamente la comprensione linguistica.

- Riabilitazione neuropsicocognitiva (ad es. Metodo Feuerstein)

Sul piano cognitivo è indicato il trattamento con il metodo Feuerstein, un trattamento di riabilitazione cognitiva carta-matita indirizzato al potenziamento delle funzioni cognitive carenti o emergenti. L'applicazione sistematica del metodo ha ricadute sul versante del controllo comportamentale e sulle prestazioni cognitive dei soggetti con disabilità intellettiva, in linea con le evidenze tratte dall'esperienza delle neuroscienze a sostegno della modificabilità cognitiva strutturale.

Operativamente, mettendo in atto strategie finalizzate a costruire abilità di controllo autonomo del comportamento, si possono ridurre le conseguenze negative dei disturbi di attenzione nei soggetti con RM/DI. Lo scopo è di promuovere un atteggiamento di controllo sui propri comportamenti e abituare ad adottare sistematicamente una procedura che preveda di stabilire obiettivi, considerare varie possibilità d'azione, fissare l'attenzione, scegliere una risposta e verificare il risultato. Parallelamente, vengono suggeriti accorgimenti per contenere l'impulsività e l'incapacità di attendere, evitare la caduta dell'attenzione

durante le attività, evitare la mancanza di partecipazione e l'incostanza nel terminare i compiti, completare in tempo i compiti assegnati, ovviare ad una scarsa abilità manuale alla scrittura, migliorare la scarsa stima di sé.

- In ambito neuropsicologico, l'intervento rieducativo potrà prevedere – specie in una prima fase e con bambini più piccoli - interventi mirati a migliorare l'integrazione delle competenze, la motivazione all'apprendimento, l'organizzazione di modelli di apprendimento anche grazie a riabilitazione cognitivo comportamentale dell'integrazione percettiva.

In una fase successiva gli obiettivi sono da individuare in prevalenza nel miglioramento della integrazione (sia in entrata che in uscita).

- Sostegno alla didattica (interventi psico-pedagogici).

La presenza di un più o meno marcato ritardo/disabilità cognitivo/intellettiva e cadute specifiche in ambito neuropsicologico (funzioni esecutive, aspetti di programmazione, analisi del compito, deficit di memoria procedurale) possono richiedere, in età scolare, la messa a punto di programmi didattici individualizzati.

Nei casi a maggior compromissione cognitiva l'assistenza attraverso educatori specializzati può consentire una miglior integrazione scolastica e lo sviluppo di autonomie personali e sociali.

- Ludoterapia e terapia occupazionale

L'occupazione è il mezzo ed il fine per sperimentare, acquisire competenze, sostenere il desiderio di autonomia, prevenire stati di malattia e facilitare lo sviluppo armonioso della persona.

L'evitamento di esperienze sensoriali risulta associato a più bassi livelli di partecipazione scolastica, nella cura di sé e nel gioco. Nei soggetti cognitivamente più compromessi, specialmente quelli con difficoltà verbali, che sono quindi meno abili a trovare strategie valide di evitamento agli stimoli, si possono osservare addirittura reazioni "catastrofiche" con comportamenti aggressivi e distruttivi sia contro se stessi che gli altri.

Esiste un collegamento tra le difficoltà di elaborazione sensoriale e le differenze individuali in termini di prestazioni occupazionali. L'utilizzo di comportamenti evitanti VS indipendenti da parte dei soggetti con RM/DI, può rispecchiare le diverse strategie di autoregolamentazione o di coping che potenzialmente mediano il rapporto tra deficit di elaborazione sensoriale e comportamenti occupazionali.

L'intervento occupazionale, utilizzando attività espressive, manuali, rappresentative, ludiche, della vita quotidiana, incoraggia l'acquisizione dell'abilità di agire nel proprio ambiente e di partecipare ad attività soddisfacenti da un punto di vista personale e rilevanti rispetto al proprio ruolo, alla propria età e cultura.

- Terapia comportamentale

L'approccio comportamentale è finalizzato ad aiutare il paziente a modificare i propri comportamenti/sintomi problematici, avvalendosi di tecniche d'intervento basate sul concetto di condizionamento e decondizionamento. Tali tecniche risultano appropriate al fine di ottenere l'estinzione o rimodulazione di risposte comportamentali e psicofisiologiche avversive. Un esempio consiste nell'applicazione della Token Economy (o economia simbolica), una forma di "contratto educativo", tramite il quale l'educatore/riabilitatore stipula un accordo con il soggetto affetto da disabilità cognitiva, al fine di garantirgli l'accesso ad un determinato "rinforzo" materiale. Tale rinforzo sarà disponibile solo dopo il conseguimento di un determinato numero di gettoni – che nel corso della Token Economy vengono emessi come premio dopo ogni comportamento corretto e vengono invece ritirati dopo ogni infrazione del contratto educativo.

- Sostegno a genitori, fratelli e contesto di vita attraverso l'attivazione di gruppi di consultazione condivisa, auto-mutuo aiuto e percorsi di Educazione Terapeutica come richiesto dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

- Gli interventi psicoeducazionali: centrati sulla famiglia e sulla scuola hanno lo scopo di modificare il comportamento ed insegnare l'autocontrollo e si basano sull'apprendimento: 1) di tecniche cognitive, metacognitive e comportamentali rivolte al minore; 2) di strategie per la strutturazione dell'ambiente, rivolte sia a genitori che agli insegnanti.

- Gli "Spazi sollievo" per la gestione del tempo libero dei pazienti concedendo tempi di riposo alle famiglie, sono facilitatori primari al miglioramento della qualità di vita per tutto il nucleo familiare.

- Tecniche di rilassamento: nella gestione dei sintomi ansiosi è utile l'insegnamento del rilassamento neuromuscolare e del controllo della respirazione.

- La strutturazione di ambienti modificanti adeguati allo sviluppo dell'individuo, che lo stimolino ad applicare quanto appreso, suscitando il bisogno di attivare le risorse individuali e proponendo nuovi traguardi verso il raggiungimento di una sempre maggiore autonomia.

Aspetti assistenziali

Prevista invalidità civile (età adulta)

Prevista indennità integrativa (età pediatrica)

Monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO



- Valutazioni alla diagnosi

Da definirsi in base alle problematiche cliniche del paziente e/o alla storia naturale della condizione rara di base, non altrimenti certificabile. Certamente andrà esclusa la presenza di malformazioni maggiori associate e/o seri problemi neurofunzionali (epilessia, ipovisione, ipoacusia).

- Monitoraggio

Da definirsi in base alle problematiche cliniche del paziente e/o alla storia naturale della condizione rara di base.

Il monitoraggio andrà diversificato in base all'età del paziente, alla presenza o meno di sintomatologia clinica, alle patologie associate.

In ogni caso, il percorso di follow-up clinico dovrà sempre tener presente e verificare periodicamente l'eventuale comparsa delle problematiche cliniche trasversali generali sopra citate, in ambito di diagnosi funzionale individuale. Solo mediante un'accurata valutazione clinico-strumentale potranno essere indicati i trattamenti più idonei al singolo paziente.

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Da definirsi in base alle problematiche cliniche del paziente e/o alla storia naturale della condizione rara di base. Un ruolo centrale verrà svolto in ogni caso dal referente per gli aspetti internistici (pediatra, medico di medicina generale) da un lato, e dal neuropsichiatra infantile per gli aspetti riabilitativi.

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

Sindrome di Down

Codice di esenzione: RN0660.

La sindrome di Down è una patologia caratterizzata dalla presenza di un cromosoma 21 (completo o di parte di esso) in sovrannumero.

Sebbene la trisomia 21 non sia un'anomalia rara, in molti paesi l'incidenza alla nascita è diminuita in modo significativo in base all'uso sistematico delle indagini prenatali. La prevalenza alla nascita in Italia, secondo dati del Ministero della Salute è 1,6/10.000 abitanti (<http://www.rssp.salute.gov.it/>).

il quadro clinico è caratterizzato da tratti dismorfici (occipite piatto, rime palpebrali orientateggianti, radice del naso depressa, epicanto, padiglioni auricolari displasici, etc.), ipotonia e ritardo mentale di grado variabile (da medio a grave,). In considerazione che circa il 40% dei casi presenta cardiopatia congenita si consiglia eseguire ecocardiografia fetale. Rare sono altre malformazioni congenite viscerali (stenosi duodenale, pancreas anulare, megacolon congenito etc.) per cui è utile un monitoraggio ecografico fetale.

Un attento programma di follow-up che miri alla diagnosi precoce anche delle patologie acquisite più frequentemente associate e gli interventi di riabilitazione neuro-psicomotoria e logopedica hanno migliorato, negli ultimi anni, la qualità di vita dei soggetti. L'aspettativa di vita è al momento superiore ai 55 anni.

Follow-up Clinico – Riabilitativo

Management dalla nascita al primo mese di vita

Alla nascita vanno effettuati, oltre agli screening metabolici neonatali:

- diagnosi clinica e citogenetica
- ricerca delle malformazioni congenite più frequentemente associate (cardiopatie, malformazioni intestinali, malformazioni uro-genitali)
- controllo ematologico (mielodisplasia transitoria, policitemia)
- “red reflex” (cataratta congenita)
- valutazione logopedia (deficit di suzione)
- sostegno psicologico
- terapia riabilitativa

Diagnosi clinica e citogenetica:

Sebbene il fenotipo sia variabile, di solito i segni clinici alla nascita sono sufficienti per poter sospettare la diagnosi:

- brachicefalia,
- collo tozzo con cute retroracale sovrabbondante

- rime palpebrali orientaleggianti, epicanto, strabismo, macchie di Brushfield;
- naso piccolo con radice nasale depressa
- bocca piccola e semiaperta con protrusione della lingua
- padiglioni auricolari piccoli e displasici
- solco palmare unico, falangi corte e tozze, clinodattilia del 5° dito delle mani;
- aumentata distanza tra 1° e 2° dito del piede, segno del sandalo;
- ipotonia muscolare, prevalentemente assiale e lassità legamentosa.

La diagnosi viene confermata dallo **studio del cariotipo**, che deve essere effettuato il più precocemente possibile. Lo studio del cariotipo oltre a confermare la diagnosi clinica evidenzia il tipo di anomalia cromosomica presente.

La trisomia 21 libera (47,XY,+21; 47,XX,+21), è presente in circa il 95%, la traslocazione robertsoniana (tra i cromosomi acrocentrici 14;21, è la forma più frequente, più rara le traslocazioni cromosomiche 13;21, 15;21, 21;21, 21;22), in circa 4%, e la forma in mosaico nel restante 1% dei casi.

Oggi, grazie alle tecniche di citogenetica molecolare (FISH), è possibile identificare anche quelle rare forme in cui la trisomia coinvolge solo la regione critica del cromosoma 21 (21q22.2-q22.3). La “regione critica” del cromosoma 21 è quel tratto cromosomico necessario e sufficiente perché, se presente in triplice copia, si abbia l’espressività fenotipica di molte delle caratteristiche della sindrome di Down.

Il rischio di ricorrenza per una coppia che abbia già avuto un figlio affetto da sindrome di Down con trisomia libera è circa 1%. Il rischio è più elevato in caso di presenza di traslocazione cromosomica bilanciata in uno dei due genitori, e varia se portatore della traslocazione è il padre o la madre e secondo i diversi cromosomi coinvolti nella anomalia strutturale, raggiungendo il 100% nel caso di traslocazione bilanciata per fusione centrica dei due cromosomi 21, t(21;21).

Comunicazione di Diagnosi

Passo fondamentale per un’adeguata assistenza è il momento della prima comunicazione della diagnosi, affidata al neonatologo, al pediatra di famiglia e allo psicologo volta ad attenuare, per quanto possibile, il senso di disorientamento e di angoscia che accompagna i familiari alla nascita di un figlio con la sindrome di Down. La prima informazione costituisce l’inizio di un percorso che si deve svolgere nel tempo e che deve essere caratterizzato dal “prendersi cura” del nucleo familiare



attraverso un'attenzione globale rivolta sia al bambino che ai genitori, che agli altri componenti della famiglia. Vanno offerti ai genitori la consulenza genetica ed il supporto psicologico e sociale onde evitare che possano strutturarsi atteggiamenti di rifiuto nei confronti della patologia e/o del bambino. Il ruolo dello psicologo in questa fase è quello di costruire con la coppia un clima empatico verso il piccolo nato e soprattutto monitorare le relazioni di attaccamento che via via si vanno costruendo tra la mamma e il bambino.

Cardiopatie

In tutti i bambini con sindrome di Down devono essere ricercate cardiopatie congenite. Nei neonati con trisomia 21 vi è una elevata prevalenza (40-45%) di cardiopatie congenite.

Le cardiopatie più frequenti sono: il canale atrio-ventricolare completo (CAV) ed il difetto interventricolare (DIV), caratterizzate da un elevato rischio di scompenso ed ipertensione polmonare. Il decorso clinico della cardiopatia è più favorevole se la patologia viene diagnosticata precocemente e se si interviene prevenendo l'ipertensione polmonare.

Più raramente nella sindrome di Down vengono riscontrati il difetto settale interatriale (dall'8% al 26% secondo le diverse casistiche), il dotto arterioso pervio (dal 7% al 9%), la tetralogia di Fallot (dal 3.4%-9%). In età adolescenziale va ripetuto lo studio ecocardiografico in quanto si possono sviluppare disfunzioni valvolari di varia natura (prolasso della valvola mitrale e rigurgito aortico) con incidenza nettamente superiore rispetto alla popolazione generale (46% prolasso mitralico, 17% insufficienza aortica) (Roizen,2003). Alcune forme di cardiopatia, hanno un potenziale elevato rischio di endocardite infettiva, sia in occasione di episodi infettivi intercorrenti, sia nel corso di manovre strumentali diagnostico-terapeutiche di varia natura.

Malformazioni intestinali Anomalie gastrointestinali, presenti in circa il 7% dei casi, vanno sospettate in caso di turbe dell'alimentazione:

- atresia o stenosi duodenale, che spesso conferiscono un caratteristico aspetto a doppia bolla dell'apparato gastro-intestinale fetale in ecografia prenatale
- megacolon congenito,
- atresia anale,
- atresia esofagea.

Anomalie genito – urinarie



Alla nascita o comunque nel primo mese di vita va eseguita un'ecografia dei reni e delle vie urinarie. Diverse, infatti, sono le malformazioni dell'apparato genito-urinario riscontrabili nella sindrome di Down.

Malformazioni a carico dell'apparato genito-urinario nella SD	
Apparato genitale	Apparato urinario
Femmina <ul style="list-style-type: none"> • utero bicorni • agenesia della vagina • malformazioni delle tube e delle ovaie 	<ul style="list-style-type: none"> • pielectasie • agenesia vescicale • agenesia renale • reni sovranumerari • ectopia renale • cisti renali • anomalie di forma dei reni • valvole dell'uretra posteriore • uropatia ostruttiva • megauretere
Maschi <ul style="list-style-type: none"> • criptorchidismo • micropene 	

Spesso le malformazioni renali sono causa di infezioni a carico delle vie urinarie con una incidenza variabile tra il 4 ed il 6% nei bambini con sindrome di Down.

Alterazioni ematologiche

Nei neonati con sindrome di Down è frequente una policitemia isolata (18%) (non associata a cardiopatia) che si risolve spontaneamente nel giro di 2-3 settimane, raramente si rende necessario il trattamento per evitare danni cerebrali. Altra patologia relativamente frequente (10%) in età neonatale è rappresentata da una "reazione leucemoide", mielodisplasia transitoria (disordine mieloproliferativo transitorio), caratterizzata o da un quadro di pancitopenia o da alterati rapporti tra le varie componenti cellulari ematiche. Tale processo mielodisplasico si risolve spontaneamente in 2-3 mesi e necessita soltanto, qualora vi siano le indicazioni (grave anemia, sindrome emorragica da severa piastrinopenia), di un supporto trasfusionale, o di terapia con bicarbonati per evitare complicanze renali per la severa leucocitosi. In circa il 30% dei casi di mielodisplasia ad esordio neonatale, in prevalenza nel caso di forme "tardive", si ha la comparsa entro il terzo anno di vita, di una leucemia mieloide. E' di fondamentale importanza che tali bambini vengano sottoposti ad un attento follow-up ematologico, al fine di un precoce riconoscimento di tale patologia.

Valutazione oculare

Le linee guida raccomandano valutazioni oculistiche a partire dalla nascita – o comunque non oltre i 6 mesi di vita- per identificare cataratte congenite (red reflex), stenosi del dotto lacrimale, glaucoma e valutare strabismo, vizi di rifrazione e nistagmo.

Valutazione logopedia L'intervento del logopedista inizia sin dalle prime settimane di vita con i bambini che presentano difficoltà di suzione e di alimentazione.

Il logopedista ha il compito di dare indicazioni alla famiglia per favorire lo sviluppo delle abilità alimentari e consentire uno svezzamento che rispetti quanto più è possibile tempi fisiologici.

Sostegno psicologico Obiettivo primario dell'intervento psicologico è fornire un sostegno psicologico ai genitori al fine di potenziare le loro competenze educative. Dopo l'elaborazione della diagnosi è importante fornire alla coppia tutte quelle informazioni circa lo sviluppo psicologico e affettivo del bambino senza sottovalutare l'importanza delle stimolazioni sensoriali, tattili e motorie fondamentali per il successivo sviluppo cognitivo e affettivo del piccolo. In questa fase è altrettanto importante fornire un sostegno psicologico per l'elaborazione del dolore all'interno della coppia genitoriale.

Controlli di salute da 1 mese ad 1 anno

- Valutazione pediatrica
- Valutazione dell'udito (potenziali evocati uditivi, valutazione audiologica eventuale valutazione otorinolaringoiatriaca)
- Valutazione oculistica
- Valutazione neuropsichiatrica
- Valutazione della funzionalità tiroidea
- Valutazione ematologica e screening per la malattia celiaca
- Valutazione psicologica
- Valutazione logopedia
- Terapia riabilitativa



Valutazione pediatrica Bilancio di salute secondo le curve di crescita dedicate ai bambini con sindrome di Down. Vanno consigliate le **vaccinazione** di legge e raccomandate.

Valutazione otorinolaringoiatria/audiologica L'identificazione e il trattamento dell'ipoacusia è una parte importante delle valutazioni mediche delle persone con sindrome di Down. Tra il 38 ed il 78% delle persone Down ha problemi di udito che possono essere trasmissivi, neurosensoriali o misti..

L'integrità dell'apparato uditivo è di fondamentale importanza per un adeguato sviluppo linguistico, intellettuale ed emozionale: le condizioni che determinano una riduzione della capacità uditiva contribuiscono infatti ad un ritardo del linguaggio e dello sviluppo psicomotorio. Fin dalla nascita o comunque entro il terzo mese sono indicate indagini per screenare eventuali deficit uditivi (riflessi condizionati di orientamento a stimoli sonori, emissioni otoacustiche, potenziali evocati uditivi). Entro l'anno di età va effettuata la valutazione audiologica ed eventuale visita otorinolaringoiatrica (apnee notturne, ipertrofia adenoidea, otiti ricorrenti etc.) Fattori anatomici e fattori più propriamente immunologici (immunità umorale e cellulare) possono condizionare nel bambino Down una maggiore morbilità a carico dell'orecchio (otiti ricorrenti), con compromissione della capacità uditiva.

Fattori anatomici che condizionano una patologia otoiatria nella trisomia 21

- ristrettezza delle coane
- anomalie di sbocco e di sviluppo della tuba di Eustachio
- stenosi del condotto uditivo esterno
- anomalie della catena ossicini
- anomalie della coclea
- alteratazioni della funzione ciliare
- ipertrofia adenoidea e/o tonsillare

Patologia oculare Le linee guida raccomandano valutazioni oculistiche a partire dalla nascita per identificare cataratte congenite, stenosi del dotto lacrimale, glaucoma e valutare strabismo, vizi di rifrazione e nistagmo.

Valutazione neuropsichiatrica Il follow-up neuropsicomotorio (ogni 3 mesi nel primo anno di vita) si deve avvalere di scale di valutazione che ricalchino i contenuti delle più conosciute scale di

sviluppo. Le scadenze riprendono quelle dei controlli clinici. L'uso di una griglia, dove vengono evidenziati i settori dello sviluppo maggiormente compromessi, può essere utile per indirizzare i pazienti ad un trattamento riabilitativo precoce e mirato. I bambini Down hanno, inoltre, un aumentato rischio di convulsioni (spasmi infantili etc.).

Valutazione della funzionalità tiroidea In considerazione della elevata frequenza dell'ipotiroidismo, sia congenito che acquisito, nella sindrome di Down, lo studio della funzionalità tiroidea va effettuata alla nascita mediante screening, al sesto mese di vita e poi ogni anno, dosando il valore serico degli ormoni tiroidei.

L'incidenza dell'ipotiroidismo congenito viene stimata pari a 1:141, superiore circa 28 volte rispetto quella della popolazione generale, 1:3800.

La prevalenza dell'ipotiroidismo acquisito è variabile da 13 al 54% dei casi.

Oltre al già conosciuto ipotiroidismo conclamato, viene segnalata un'altra forma di ipotiroidismo, cosiddetta subclinica o compensata, caratterizzata da un aumento del valore serico di TSH, con valori di FT3 ed FT4 compresi entro i limiti di norma. Viene inoltre, segnalato nel 20% dei soggetti con sindrome di Down un quadro di "ipertireotropinemia idiopatica" isolata, probabilmente legata ad una disregolazione del TSH che necessita quantomeno di uno stretto follow-up.

Valutazione ematologica e screening della malattia celiaca L'emocromo, la ferritinemia, la glicemia, il dosaggio sierico dei livelli di IgA, IgG, IgM, vanno annualmente ripetuti (anemie carenziali, deficit immunologici), la funzionalità epatica, renale e lo studio lipidico vanno eseguiti secondo l'anamnesi e l'esame clinico.

La malattia celiaca nella sindrome di Down mostra una elevata incidenza (dal 7 al 16%), probabilmente in rapporto alla facilità con la quale questi pazienti vanno incontro a patologie autoimmuni.

E' ormai conosciuta l'associazione tra malattia celiaca e presenza di alplotipi HLA di classe II DQ2 (90-95% dei casi), DQ8 (5-9% dei casi), o più raramente DR3 e DR7. La sintomatologia clinica della celiachia è spesso sfumata o confondente ("atipica" o del tutto "silente" in oltre il 30% dei casi), per tale motivo accertamenti di laboratorio specifici (dosaggio IgA totali, AGAIgA, AGAIgG nei bambini al di sotto dei due anni di età, EMA, TGtIgA, TGtIgG in età successive) sono consigliati a cadenza annuale a partire dal compimento del primo anno di vita. Nei casi dubbi

o, secondo alcuni autori, indipendentemente da questo, sarebbe utile ricercare gli aplotipi HLA che più frequentemente correlano con la celiachia (DQ2, DQ8,), soprattutto in quei pazienti per i quali la conferma diagnostica con la biopsia intestinale mostri particolare difficoltà. Ma l'assenza degli aplotipi HLA DQ2/DQ8 riduce ma non elimina completamente il rischio di insorgenza di celiachia. In uno studio condotto nel 2002 (Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2002 Mar;97(3):695-9.), il 5-6% dei pazienti con lesioni mucosali istologicamente compatibili con la celiachia non presentava l'aplotipo DQ2/DQ8.

La ricerca sistematica della celiachia e quindi l'attuazione quanto prima di un programma dietetico è importante, dal momento che tale condizione gioca un ruolo significativo nell'innescare altre patologie autoimmuni o, più raramente, neoplastiche (es. linfomi intestinali).

Valutazione psicologica Fornire ai genitori una valutazione longitudinale dello sviluppo del figlio con sindrome di Down, in particolare considerando gli aspetti motori, cognitivi, emotivi, affettivi, sociali e comunicativo-linguistici. Dare suggerimenti su come stimolare il piccolo nella costruzione degli schemi cognitivi di base. Iniziare il lavoro riabilitativo e stimolare in modo ecologico e funzionale la comunicazione preverbale.

Valutazione logopedia Le osservazioni logopediche periodiche nel primo anno di vita, compiute insieme allo psicologo, stimano l'evolversi delle abilità comunicative e la comparsa delle abilità comunicative preverbal, permettono di inviare i bambini presso le strutture riabilitative territoriali in epoca precoce. Obiettivo è favorire lo sviluppo delle abilità comunicative prelinguistiche e individuare precocemente l'instaurarsi di un disturbo della comunicazione.

Patologie da prevenire: Obesità

Un obiettivo molto importante è la prevenzione dell'obesità. Le persone con sindrome di Down hanno tassi metabolici a riposo ridotti che contribuiscono ad una maggiore incidenza di obesità rispetto ad altri individui. Solitamente i bambini piccoli con sindrome di Down sono minuti rispetto alla loro altezza, divengono successivamente proporzionati, poi in soprappeso ed infine, dai 3-4 anni, obesi nella maggior parte dei casi. L'impiego di curve di crescita specifiche per la sindrome è in particolar modo utile nel valutare se l'iniziale sproporzione tra peso (esile) ed altezza è anomalo. Il controllo della crescita e la prevenzione dell'obesità devono iniziare a due anni e comprendono le scelte alimentari, interventi comportamentali, attività fisica e attività sociali. Negli adulti un indice di massa corporea ridotto è correlato con variabili nello stile di vita, soprattutto soddisfazione nelle amicizie e accesso a svaghi e a momenti sociali. La dieta dovrebbe essere programmata in modo

tale da privilegiare cibi ricchi di nutrienti e con un alto contenuto di fibre e poveri di grassi e calorie. L'apporto calorico totale dovrebbe essere inferiore a quello giornaliero raccomandato e dovrebbe essere tenuta in considerazione la supplementazione di vitamine e sali minerali, in particolari di calcio e vitamina D dal momento che le persone con sindrome di Down adulte hanno una densità ossea ridotta rispetto ai controlli. Impostare un programma di attività fisica è particolarmente importante sia per il controllo del peso sia per mantenere un'adeguata densità ossea.

Controlli di salute da 1 a 5 anni

- Valutazione pediatrica
- Valutazione oculistico
- Valutazione odontoiatrica
- Valutazione ortopedica
- Valutazione neuropsichiatria
- Valutazione psicologica
- Valutazione logopedia
- Valutazione ematologica e screening della celiachia
- Valutazione della funzionalità tiroidea
- Valutazione audiologica ed otorinolaringoiatrica
- Terapia riabilitativa

Valutazione pediatrica Bilancio di salute secondo le curve di crescita dedicate ai bambini con sindrome di Down. Vanno consigliate le vaccinazioni di legge e raccomandate.

Valutazione oculistica I disturbi oculari diventano più frequenti col passare degli anni. Pertanto i controlli oculistici dovrebbero avere cadenza annuale per identificare errori di rifrazione che possono svilupparsi nell'infanzia e per diagnosticare precocemente altre patologie – come il cheratocono e le opacità corneali- che potrebbero svilupparsi a partire dalla seconda decade.

Valutazione odontoiatrica Nelle persone con sindrome di Down, cure odontoiatriche regolari hanno lo scopo di prevenire le patologie del periodonto che colpiscono tutti e sembrano essere legate ad alterazioni della flora batterica buccale. La spazzolatura quotidiana accompagnata da visite odontoiatriche ogni 6 mesi, dopo il primo anno di età, possono prevenire le patologie periodontali e la conseguente perdita di denti. La patologia periodontale è frequente e precoce (fin dalle epoche della dentizione decidua): gengiviti e periodontiti a carico soprattutto degli incisivi inferiori, di quelli superiori e del primo molare. Tale patologia è correlata alle anomalie

immunologiche, alle alterazioni del tessuto connettivo, ad anomalie vascolari locali ed infine ad alterazioni morfologiche. Diverse sono le anomalie dentarie riscontrabili:

Anomalie dentarie nella sindrome di Down

- ritardata eruzione dei denti decidui (1°dente al 2-3°anno)
- eruzione ritardata degli incisivi
- ritardata eruzione dei denti permanenti
- denti permanenti più piccoli e malformati
- denti decidui più grandi
- oligodontia
- anomala conformazione delle cuspidi dentarie (incisivi e canini a punta)
- radici dentarie piccole e di forma conica

La malocclusione, presente nel 40% dei casi, legata ad anomalie anatomiche a carico dello scheletro facciale (es. ipoplasia della porzione mediana dello scheletro facciale, assenza o ipoplasia dei seni mascellare e frontale) compromette, insieme all'ipotonia della muscolatura masticatoria e della macroglossia "relativa", le funzioni masticatorie e fonatorie.

Valutazione ortopedica L'incidenza di patologia ortopedica nei bambini con sindrome di Down è elevata (15-30%) viene raccomandata una valutazione annuale dal primo anno di vita.

Frequente il riscontro di anomalie minori che non necessitano di trattamento: clinodattilia del 5° dito delle mani, lussazione abituale di rotula, metatarso varo, alluce valgo, assenza mono o bilaterale della XII costa.

Sono descritte patologie cosiddette "maggiori" quali la displasia congenita dell'anca, il piede piatto, la scoliosi evolutiva del rachide e la dislocazione o instabilità atlanto-assiale, che necessitano invece di trattamenti che tengano conto anche della lassità ligamentosa e dell'ipotonia caratteristica della sindrome, che, oltre a favorirne l'insorgenza, ne condizionano anche la risposta alla terapia correttiva.

Un problema particolare che coinvolge sempre il pediatra è rappresentato dalla frequente (14%) dislocazione o instabilità atlanto-assiale (IAA), che è dovuta alla dislocazione tra la 1° e la 2° vertebra cervicale, a causa di una particolare lassità del legamento trasverso tra il dente dell'epistrofeo (talora anche ipoplasico) e l'arco dell'atlante; tale situazione porta ad una accentuata

mobilità della colonna a livello delle prime 2 vertebre cervicali, soprattutto nei movimenti di flessione ed estensione del collo.

È una condizione per lo più asintomatica e solo raramente (1%) è responsabile di sintomi da irritazione o compressione midollare. Particolare attenzione va posta, quindi, a sintomi quali dolore o atteggiamenti anomali del capo o del collo, torcicollo, alterazione della deambulazione, stanchezza nel mantenere a lungo la stazione eretta, iperflessia, disturbi degli sfinteri anale e vescicale.

L'instabilità atlanto-assiale va ricercata, all'età di 3-5 anni nei bambini sintomatici o che devono praticare attività sportive particolari, con Rx del rachide cervicale in posizione neutra, se negativo con Rx "dinamica" in posizione flessa ed in estensione. La presenza di instabilità atlanto-assiale si ha quando la distanza tra dente dell'epistrofeo ed arco anteriore dell'atlante è $> 4,5-5$ mm.. In presenza di sintomi neurologici, anche se sfumati, sarà necessario eseguire valutazione neurologica ed ortopedica ed eventuale RMN per evidenziare segni di compressione sul midollo spinale.

Qualora l'esame Rx risulti negativo, data la progressività o l'insorgenza apparentemente tardiva dell'instabilità atlanto-assiale, è consigliabile una rivalutazione clinica e strumentale durante l'adolescenza e nell'età adulta.

Particolare attenzione deve essere posta inoltre in occasione di eventuali anestesi (interventi o esami diagnostici), a causa dell'estensione forzata del collo che può aggravare temporaneamente una instabilità "asintomatica". Nei casi patologici, o, secondo alcuni autori anche in casi dubbi, è sconsigliata la pratica di quelle attività sportive (calcio, rugby, tuffi, arti marziali, sport da contatto, capitomboli, equitazione), che possono comportare pericolose sollecitazioni meccaniche a carico del rachide cervicale.

Valutazione neuropsichiatrica La duplice diagnosi di sindrome di Down ed autismo (7%) ha suscitato molta attenzione in considerazione dei frequenti ritardi nella diagnosi.

Valutazione psicologica e logopedia Iniziare la valutazione dello sviluppo cognitivo attraverso scale standardizzate. Iniziare un lavoro sulle autonomie di base (controllo sfinterico, mangiare da solo ecc). Monitorare l'inserimento presso il nido o la scuola materna creando un lavoro di rete famiglia- scuola-riabilitazione. Monitorare l'andamento della riabilitazione logopedica e psicomotoria attraverso misurazioni di livello.



Valutazioni audiologica, ematologica, screening per la celiachia e studio della funzionalità tiroidea vanno annualmente ripetute in considerazione dell'elevata incidenza delle già menzionate patologie correlate (vedi paragrafi precedenti).

Controlli di salute da 5 a 13 anni

- Valutazione pediatrica
- Valutazione oculistica
- Valutazione logopedica
- Valutazione psicologica
- Valutazione odontoiatrica
- Valutazione ortopedica
- Valutazione otorinolaringoiatrica
- Valutazione neuropsichiatrica
- Valutazione della funzionalità tiroidea
- Valutazione ematologica e screening per celiachia
- Terapia riabilitativa

Valutazione pediatrica Bilancio di salute secondo le curve di crescita dedicate ai bambini con sindrome di Down. Durante i controlli pediatrici presso il centro di Riferimento viene effettuato il coordinamento degli interventi multi specialistici e multidisciplinari. Vanno consigliate le vaccinazioni di legge e raccomandate.

Valutazione oculistica L'80% dei bambini Down tra 5 e 12 anni hanno patologie che richiedono controlli periodici o interventi. I disturbi più frequenti sono i disturbi rifrattivi (35-76%), lo strabismo (25-57%) ed il nistagmo (20%).

Valutazione psicologica e logopedia Durante questa fase lo psicologo ha il compito di monitorare l'andamento dello sviluppo cognitivo, linguistico, affettivo e delle autonomie attraverso l'uso di scale standardizzate, valutare l'efficacia degli interventi riabilitativi, monitorare l'apprendimento delle abilità scolastiche, valutare lo sviluppo delle abilità sociali. Sono gli anni in cui il piccolo inizia a costruire dei legami sociali significativi ed è importante che tutto ciò avvenga per evitare possibili chiusure relazionali o ritiri autistici. A questo proposito è importante il contatto con le associazioni di famiglie che consentano alle persone con sindrome di Down di non sentirsi diversi, unici e soli. È importante valutare le risorse di ogni bambino e fare peso sugli interessi per costruire spinte motivazionali forti.

Obiettivo degli operatori del Centro di riferimento è coordinare il lavoro con i servizi territoriali perché ci possa essere continuità di assistenza. La consulenza viene inoltre estesa laddove richiesto- alle scuole, alle associazioni di famiglie ai centri di riabilitazione anche con corsi di aggiornamento e di informazione per operatori e familiari.

L'intervento integrato serve ad inviare i bambini ad interventi riabilitativi precoci, in epoca passata i bambini sindromici iniziavano la terapia logopedica tra i 4 e i 5 anni, adesso vengono inviati intorno al compimento del secondo anno di vita.

Valutazioni audiologica, ematologica, screening per la celiachia, studio della funzionalità tiroidea, odontoiatrica, ortopedica e neuropsichiatrica vanno annualmente ripetute in considerazione dell'elevata incidenza delle già menzionate patologie correlate (vedi paragrafi precedenti).

Controlli di salute da 13 a 18 anni

- Valutazione pediatrica
- Valutazione dermatologica
- Valutazione ginecologica/andrologica
- Valutazione cardiologica (disfunzioni valvolari)
- Valutazione neuropsichiatrica
- Valutazione oculistica
- Valutazione psicologica
- Valutazione odontoiatrica
- Valutazione ortopedica
- Valutazione otorinolaringoiatrica (audiologica)
- Valutazione ematologica, screening della celiachia, studio della funzionalità tiroidea

Valutazione pediatrica Bilancio di salute secondo le curve di crescita dedicate ai bambini con sindrome di Down. Vanno consigliate le vaccinazioni di legge e raccomandate.

Valutazione dermatologica L'87% dei bambini con sindrome di Down sviluppa una patologia cutanea associata alla sindrome, come la cheratosi palmoplantare (40,8%), xerosi cutanea (9,8%), dermatite seborroica (30,9%), lingua fissurata (11,2%) e cutis marmorata (12,6%). Dall'adolescenza, i problemi dermatologici risultano fastidiosi, specialmente la follicolite che si sviluppa nel 50-60% degli adolescenti, la dermatite atopica, le infezioni fungine della cute e delle

unghie, la dermatite seborroica e xerosi. Tali patologie possono essere responsive alle terapie standard ma specialmente le infezioni fungine possono essere gravi e richiedere una terapia più aggressiva. Patologie autoimmuni come vitiligine e alopecia possono verificarsi più frequentemente nei ragazzi con sindrome di Down che nella popolazione generale.

Valutazione ginecologica/andrologica Nelle adolescenti con sindrome di Down l'età di comparsa dei primi segni di sviluppo puberale è la stessa che nelle altre adolescenti. Nei ragazzi con sindrome di Down i caratteri sessuali primari e secondari e le concentrazioni di ormoni ipofisari e testicolari sono uguali a quelli degli altri adolescenti maschi. Le donne possono avere bambini mentre la capacità riproduttiva è diminuita nei maschi.

Le linee guida raccomandano un esame pelvico nelle donne con sindrome di Down che sono sessualmente attive o con problemi mestruali. Può essere difficoltoso il controllo dell'igiene mestruale. Una combinazione di addestramento alle abilità familiari, un programma di modificazione comportamentale ed una trattamento ormonale possono essere utili. La sindrome premestruale può manifestarsi con l'associazione di episodi di comportamento autistico e crisi comiziali in coincidenza con (o appena prima) il ciclo mestruale. Le pazienti possono rispondere alla terapia con piridossina, diuretici premestruali, pillola anticoncezionale a basso dosaggio, o medrossiprogesterone. L'educazione sessuale dovrebbe mirare all'importanza della datazione, della sessualità e di tutte le relazioni.

Valutazione cardiologica Gli adolescenti e i giovani adulti con sindrome di Down senza cardiopatie già note possono andare incontro al prolasso della mitrale (46%) e all'insufficienza aortica (17%), è necessario, quindi ripetere la valutazione cardiologica e l'ecocardiogramma nell'adolescenza.

Valutazione neuropsichiatrica Le persone con sindrome di Down hanno più problemi comportamentali e psichiatrici degli altri bambini ma meno rispetto ad altri bambini con ritardo mentale. Il 17,6% delle persone con sindrome di Down con meno di 20 anni ha un disturbo psichiatrico, il più delle volte un disturbo comportamentale come deficit di attenzione-iperattività (6,1%), un disturbo oppositivo della condotta (5,4%) o un comportamento aggressivo (6,5%)

Valutazione oculistica Età di comparsa della cataratta acquisita

Valutazione psicologica Questa età risulta molto critica per l'emergere di disordini comportamentali e deviazioni psicotiche a causa dello sviluppo ormonale e la formazione della

identità sessuale. Risulta molto doloroso spesso per il ragazzo Down non vivere come gli altri le relazioni affettive amorose e le relazioni di amicizia tra pari. Per questo motivo è utile che la famiglia si appoggi alle associazioni che spesso propongono attività ricreative ludiche. Risulta importante inoltre spingere la famiglia a rendere autonomi i propri figli insegnando loro abilità di autonomia di base come l'uso dell'orologio, del denaro ecc. In questa fase il supporto psicologico è dato principalmente al ragazzo Down soprattutto nel percorso di accettazione della propria identità e, quindi, della propria condizione.

Valutazioni audiologica, ortopedica, odontoiatrica, ematologica, screening per la celiachia e studio della funzionalità tiroidea

vanno annualmente ripetute in considerazione dell'elevata incidenza delle già menzionate patologie correlate (vedi paragrafi precedenti).

Controlli di salute oltre i 21 anni di età

- Valutazione clinica
- Valutazione neurologica/psichiatrica
- Valutazione ortopedica
- Valutazione ematologica
- Valutazione della funzionalità tiroidea
- Valutazione psicologica

Valutazione psichiatrica Negli adulti con sindrome di Down, cambiamenti neuropatologici tipici della malattia di Alzheimer di solito si sviluppano nella quinta decade di vita. I segni clinici ed i sintomi della malattia di Alzheimer sono stati osservati nel 75% delle persone sopra i 60 anni e sono rappresentati il più delle volte da crisi comiziali (58%), cambiamenti nella personalità (46%), segni neurologici focali (46%), apatia (36%) e perdita di abilità conversazionali (36%).

Valutazione ortopedica Le persone con sindrome di Down presentano rotazione esterna delle anche, ginocchia in flessione e valghe e le tibie ruotate esternamente. Nell'infanzia il piede piatto-valgo con marcata pronazione del piede crea problemi con una deambulazione stabile. Negli adolescenti e negli adulti la deambulazione può essere compromessa dall'alluce valgo e deformità a martello delle dita oltre che da fascite plantare, affaticamento ed esordio precoce di artrite del piede associata a piede piatto grave.



Valutazione psicologica Valutare l'andamento dell'intelligenza monitorando l'indice di deterioramento mentale con strumenti standardizzati. Supportare la persona Down con colloqui clinici volti ad evitare una forma di chiusura depressiva. Valutare l'andamento di un possibile inserimento lavorativo.

Valutazioni cliniche, ematologiche e della funzionalità tiroidea

vanno annualmente ripetute in considerazione dell'elevata incidenza delle già menzionate patologie correlate (vedi paragrafi precedenti).

Bibliografia essenziale

1. Marilyn J Bull and Committe on Genetics, *Health Supervision for Children with Down Syndrome*. Pediatrics 2011;128; 393;
2. Roizen NJ, Patterson D, *Down's syndrome*. Lancet 2003; 361: 1281-1289.
3. M. Piccione, C. Lo Giudice, M. Martines, L. Graziano, G.Corsello, *Clinical and psycomotor follow-up from 1990 to2004 in 322 sicilian children with Down syndrome*. Paediatrica 2005; 16,2:32-35.
4. Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P.HLA-DQ, *Typing in the diagnosis of celiac disease*. Am J Gastroenterol. 2002 Mar; 97(3):695-

Appendice I

Consulenza Genetica

Premessa

La **consulenza genetica (CG)** è un **processo comunicativo, riconosciuto come prestazione specialistica**, che ha lo scopo di fornire ad individui a rischio per patologie genetiche o alle famiglie in cui è presente una malattia a componente genetica:

- L'inquadramento diagnostico, in collaborazione con eventuali specialisti di branca
- Un'informazione completa sulla condizione patologica e sulla modalità di trasmissione
- Una valutazione del rischio di ricorrenza/occorrenza nella famiglia
- Un'informazione completa sulle opzioni disponibili per la prevenzione, sull'eventuale disponibilità di interventi terapeutico-assistenziali, sulla possibilità di diagnosi prenatale per consentire alle coppie a rischio di prendere delle decisioni consapevoli e responsabili
- La presa in carico del paziente affetto con programmi di follow-up clinico-terapeutico- assistenziale dedicati.

La consulenza genetica deve essere parte integrante del percorso diagnostico, includendo aspetti medici, biologici, psicologici, che coinvolgono non solo un individuo, ma spesso tutta la famiglia.

Rappresenta quindi un atto specialistico particolarmente complesso, non solo per la molteplicità degli aspetti e delle finalità, ma anche per le implicazioni di carattere umano e sociale che si sommano a quelle mediche. È condotta dallo specialista in genetica medica o discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente.

La consulenza genetica deve sempre prevedere il rilascio di una relazione scritta contenente tutte le informazioni inerenti l'intero processo.

Offerta del test

La **richiesta di test genetici** sia in epoca prenatale che postnatale e l'introduzione degli esami/screening genetici deve essere subordinata alla dimostrazione della loro validità e utilità clinica.

L'esecuzione del test genetico deve essere sempre preceduta da consulenza genetica.

Il test genetico può essere richiesto esclusivamente da:

- Medico Genetista.

- **Specialisti di branca (per l'offerta individuale) (ai sensi di quanto previsto dal "Piano di Genomica in sanità Pubblica" Network Italiano di Genomica in Sanità Pubblica).**
Se il test genetico è prescritto dallo specialista di branca, la prescrizione del test deve essere accompagnata da una consulenza scritta dello specialista richiedente e l'esecuzione del test deve essere preceduta da consulenza genetica pre test.
Inoltre la richiesta del test genetico deve essere effettuata ai sensi dei PDTA e/o linee guida vigenti.

Consulenza pre esecuzione test (cod. 89.01)

La consulenza che precede l'esecuzione di un test genetico deve essere eseguita dallo specialista in genetica medica o in discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente ed è volta a chiarire l'appropriatezza del test, le implicazioni cliniche, i limiti, l'attendibilità e la specificità, nonché ad acquisire e/o integrare dati sull'albero genealogico e raccogliere il consenso informato.

Consulenza post-test (cod. 89.7)

Il test genetico deve essere seguito sempre da consulenza genetica. La consulenza post-test deve essere eseguita dal medico specialista in genetica medica o in discipline equipollenti ai sensi della normativa vigente ed è volta a chiarire le implicazioni cliniche/prognostiche dei risultati ed avviare un percorso di follow-up clinico-assistenziale-riabilitativo multispecialistico e multidisciplinare per i pazienti affetti.

(2015.37.2211)102

TRATTA DAL SI
VALIDA PER LA

