



Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

AMILOIDOSI SISTEMICA (AL, ATTR wild-type)
CODICE RCG130

AMILOIDOSI EREDITARIA DA TRANSTIRETINA
(ATTR variant)
CODICE RFG060
Malattia Rara

Versione del 15/12/2025

*Giunta Regionale della Campania Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il
Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale*

Indice

| | |
|--|----|
| 1. AMILOIDOSI: DATI EPIDEMIOLOGICI, EZIOLOGICI E CLINICI | 3 |
| 2. OBIETTIVI DEL PDTA..... | 9 |
| 3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI | 10 |
| 4. PERCORSO DIAGNOSTICO-ASSISTENZIALE E CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO..... | 11 |
| 5. PERCORSO TERAPEUTICO | 38 |
| 6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA/URGENZA..... | 40 |
| 7. TELEMEDICINA | 42 |
| 8. TRANSIZIONE..... | 43 |
| 9. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA | 43 |
| 10. ESENZIONE | 43 |
| 11. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA..... | 44 |
| 12. GRUPPO DI LAVORO PER LA STESURA DEL PDTA..... | 44 |
| 13. GRUPPO DI VALIDAZIONE DEL PDTA | 46 |
| 14. BIBLIOGRAFIA..... | 48 |
| 15. SITOGRAFIA..... | 49 |
| ALLEGATO A: PRESIDIO DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI | |
| ALLEGATO B: PROTOCOLLO DI TERAPIA | |

1. AMILOIDOSI: DATI EPIDEMIOLOGICI, EZIOLOGICI E CLINICI

Il termine amiloidosi comprende un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate dall'accumulo extracellulare di proteine con ripiegamento anomalo, cioè transitate dallo stato globulare solubile a quello fibrillare insolubile. Ad oggi sono state identificate 42 proteine potenzialmente in grado di andare incontro ai fenomeni della *fibrillogenesi* che sono alla base della formazione delle fibrille. Le fibrille sono elementi insolubili, composti da uno dei 42 precursori proteici individuati, e rappresentano i principali elementi che compongono e caratterizzano la sostanza amiloide che si deposita negli spazi extracellulari degli organi e dei tessuti.

Le forme più comuni di amiloidosi sono l'amiloidosi da catene libere leggere (AL), causata dal deposito di fibrille composte da catene leggere delle immunoglobuline prodotte dalla proliferazione anomala di cloni plasmacellulari, e l'amiloidosi da transtiretina (ATTR), dovuta all'infiltrazione extracellulare di fibrille composte da transtiretina, una proteina prodotta prevalentemente dal fegato e finalizzata al trasporto di tiroxina e retinolo. Quest'ultima forma di amiloidosi può essere causata da mutazioni genetiche a carico del gene TTR (forma *variant*, ATTRv) e trasmessa con meccanismo di trasmissione autosomico dominante, oppure può essere secondaria alla formazione di fibrille insolubili da parte di transtiretina non mutata, che va incontro a fenomeni di dissociazione in dimeri e monomeri e successivamente ai fenomeni di malripiegamento (misfolding) per cause non ancora stabilite (forma *wild-type*, ATTRwt).

Il coinvolgimento cardiaco è comune in diverse forme di amiloidosi (invariabile nella forma ATTRwt, dipendente dal genotipo nella forma ATTRv, presente in più della metà dei casi nella forma AL). Quando presente, il coinvolgimento cardiaco rappresenta il principale fattore prognostico negativo. I pazienti affetti dalla forma AL presentano un decorso più rapido ed una peggiore prognosi.

Per anni le amiloidosi sono state percepite come malattie estremamente rare, la cui diagnosi, generalmente tardiva, richiedeva sempre l'esecuzione di una biopsia d'organo, ed in cui la diagnosi definitiva, in assenza di specifici trattamenti, non consentiva di modificarne la storia naturale. Negli ultimi anni, la maggiore accuratezza delle tecniche di imaging e la migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base della formazione delle fibrille di amiloide hanno reso possibile un precoce riconoscimento della patologia e un corretto

management terapeutico del paziente. Inoltre, lo sviluppo di terapie innovative ha stimolato l'attenzione nei confronti della malattia, aiutando a ridefinirne l'epidemiologia, i processi diagnostici e la proposta terapeutica in questo ambito. Nuovi Centri Esperti sono nati o sono in corso di sviluppo. Nonostante ciò ancora oggi il ritardo nella diagnosi rappresenta un problema da affrontare e risolvere, grazie alla standardizzazione dei processi diagnostici, in modo da assicurare una diagnosi tempestiva senza significative differenze territoriali.

EPIDEMIOLOGIA

Le amiloidosi sono malattie rare. Come per tutte le malattie rare definirne l'esatta epidemiologia è difficile per una serie di fattori: la presenza di scarsi dati epidemiologici in letteratura, l'assenza di criteri diagnostici standardizzati (specie per le forme più rare), bias epidemiologici secondari all'eterogeneità geografica della malattia e le difficoltà metodologiche nel misurare statisticamente piccole popolazioni. Non esistono attualmente ampi studi epidemiologici da cui ricavare dati robusti circa la prevalenza effettiva della patologia, che risulta inoltre essere molto variabile sulla base del tipo di amiloidosi considerata.

La loro incidenza cumulativa nel mondo è stimata approssimativamente intorno a 1.2 casi per 100.000 abitanti l'anno. La loro prevalenza negli ultimi anni è in continuo aumento grazie alla maggior consapevolezza della malattia nel mondo medico e alla presenza di nuovi strumenti diagnostici che consentono una diagnosi più precoce, più agevole e talvolta non invasiva (es. forme ATTR). Per la forma AL, per anni ritenuta la più comune forma di amiloidosi, negli USA nel 2015 si stimava una prevalenza di circa 4 casi ogni 100.000 abitanti. L'età media di presentazione è fra la V e la VI decade di vita e la malattia colpisce più comunemente il sesso maschile. La forma ATTR wild-type è al giorno d'oggi la forma più comune d'amiloidosi. L'enorme interesse da parte della comunità scientifica negli ultimi anni nei suoi confronti è determinato in parte dalla possibilità di diagnosi più precoci e non invasive, ed in parte dalla disponibilità di trattamenti specifici in grado di modificare la storia naturale sia in ambito neurologico che cardiologico. La rete Orphanet stima la prevalenza dell'ATTR wild-type intorno a 1 caso ogni 5.800 abitanti. L'incidenza e la prevalenza per le forme ereditarie è difficile da stimare in quanto dipende dall'eterogeneità geografica delle singole mutazioni. Per quanto riguarda l'Italia si stima un'incidenza di circa 800 nuovi casi

d'amiloidosi l'anno, un dato tuttavia sottostimato visto il significativo ritardo diagnostico, che va da mesi ad anni e che caratterizza le amiloidosi, soprattutto per la scarsità di sintomi all'esordio e la bassa specificità dei sintomi da interessamento d'organo fino alle fasi più avanzate di malattia. Un recente registro italiano multicentrico (ATTRv amyloidosis Italian Registry: <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1794807>) ha stimato una prevalenza della forma ATTRv di 4.33 casi per milione di abitanti, con una maggiore prevalenza al Sud Italia (Tabella 1).

In base ai dati attualmente a disposizione, si stima una prevalenza in Regione Campania di circa 214 pazienti affetti da Amiloidosi sistemica (AL, ATTR Wild-Type) e 37 pazienti affetti da Amiloidosi ereditaria da transtiretina (ATTR variant) - (abitanti Regione Campania: 5.590.076 al 01 gennaio 2025 - fonte ISTAT).

Tabella 1. Incidenza e prevalenza delle varie forme di Amiloidosi

| AMILOIDOSI | INCIDENZA | PREVALENZA |
|------------|--------------------------------|-------------------------|
| AL | | 4 casi/100.000 abitanti |
| ATTR WT | 1.2 casi/100.000 abitanti/anno | 1 caso/5.800 abitanti |
| ATTR V | | 4.33/1 milione abitanti |

EZIOLOGIA E CLASSIFICAZIONE

Ad oggi l'International Society of Amyloidosis (ISA) riconosce 42 tipi diversi d'amiloidosi, ognuna caratterizzata da uno specifico precursore proteico (proteina amiloidogenica) e da uno specifico organotropismo, dato tanto dal precursore quanto dagli altri costituenti della sostanza amiloide (es. collagene, glicosaminoglicani, siero amiloide P). La nomenclatura definita dall'ISA stabilisce che la proteina amiloide sia indicata con lettera "A" e che lo specifico precursore proteico sia rappresentato dal seguente suffisso (es "TTR" per la transtiretina) (Tabella 2).

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

Tabella 2: Classificazione dell'amiloidosi e delle proteine amiloidogeniche

| TIPO | PRECURSORE PROTEICO | FORMA (Sistemica, Localizzata) | TIPO CLINICO | CODICE |
|-----------|--------------------------------------|-----------------------------------|--|--------|
| AL | Catene leggere IG | S, L | Primitiva | RCG130 |
| AH | Catene pesanti IG | S, L | Primitiva | RCG130 |
| ATTR wt | Transtiretina | S, L | Familiare, Senile | RCG130 |
| ATTR v | Transtiretina | S, L | Ereditaria | RFG060 |
| AA | Proteina sierica A | S | Secondaria ad infiammazioni/infezioni croniche | RCG130 |
| Abeta2M | Beta2-microglobulina | S | Dialisi associata | RCG130 |
| AApoAI | Apolipoproteina AI | S | Familiare Senile | RCG130 |
| AApoAII | Apolipoproteina AII | S | Familiare | RCG130 |
| AGel | Gelsolina | S | Familiare | RCG130 |
| ALys | Lisozima | S | Familiare | RCG130 |
| AFib | Fibrinogeno | S | Familiare | RCG130 |
| ACys | Cistatina C | S | Familiare | RCG130 |
| ABri/ADan | Precursore proteina Abri | S | Familiare | RCG130 |
| Abeta | Precursore proteina amiloide | L | Alzheimer | |
| APrP | Prioni | L | Encefalopatia spongiforme | |
| ACal | Procalcitonina | L | Neoplasia cellule C tiroide | |
| AIAPP | Polipeptide Amiloidotico insulare | L | Insulinoma, DM2, invecchiamento | |

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

| | | | | |
|------|------------------------------|---|----------------------------------|--------|
| AANF | Peptide natriuretico atriale | L | Amiloidosi atriale età correlata | |
| Apro | Prolattina | L | Prolattinoma, invecchiamento | |
| AIns | Insulina | L | Sovraccarico insulinico | |
| AMed | Lactaderina | L | Depositi aortici | |
| AKer | Keratoepitelina | L | Familiare Distrofia corneale | |
| ALac | Lattoferrina | L | Amiloidosi corneale | RFG140 |

Per le mutazioni, il comitato di nomenclatura dell'ISA raccomanda di utilizzare la numerazione basata sulla sequenza della proteina mutata. La numerazione del precursore completo può anche essere inclusa tra parentesi dopo la proteina mutata, ad esempio TTRV30M (p.TTRV50M) nel caso della TTR. Le abbreviazioni sono per le proteine, non per le malattie. Per quest'ultime si deve utilizzare il nome della proteina seguito da "amiloidosi". Le denominazioni corrette sono, ad esempio, amiloidosi ATTR o amiloidosi AL. Per uniformità, lo stato della variante viene utilizzato dopo il nome, ad esempio ATTRv (variant) per le forme mutate ed ATTRwt (wild-type) per le forme non mutate.

Le amiloidosi sono classificabili in base al coinvolgimento d'organo in *forme isolate* e *forme sistemiche*. Possono inoltre essere classificate dal punto di vista eziopatogenetico in *forme ereditarie* e *forme acquisite*. Le amiloidosi acquisite maggiormente rilevanti dal punto di vista clinico sono rappresentate da:

- Amiloidosi ATTR wild-type: Forma determinata da un ancora poco chiarito processo di misfolding della transtiretina nativa, proteina di trasporto per gli ormoni tiroidei, il retinolo e

l'albumina, prodotta principalmente dal fegato, dai plessi corioidei e dall'epitelio pigmentato ciliare e retinico. Tale forma, in passato nota come "amiloidosi senile", per la sua maggior prevalenza nella popolazione anziana, si caratterizza per uno spiccato tropismo per l'apparato cardiovascolare, il sistema nervoso periferico e le strutture teno-sinoviali.

- Amiloidosi ATTR variant: Forma ereditaria più rilevante, a trasmissione autosomica dominante, e causata da mutazioni a carico del gene TTR che codifica per una transtiretina strutturalmente e funzionalmente anomala, prona ai fenomeni di fibrillazione. Sono state descritte più di 120 mutazioni del gene TTR, tuttavia non tutte sono associate all'ATTRv. Il tipo di mutazione è il principale determinante dell'organotropismo, e quindi del fenotipo di malattia, e generalmente gli organi maggiormente colpiti sono il sistema nervoso periferico ed il cuore. Esistono difatti mutazioni che si associano a fenotipi prevalentemente neurologici (es. Val30Met "early onset"), cardiologici (es. Ile68Leu) o misti (es. Val30Met "late onset").

- Amiloidosi AL: Forma determinata dall'eccessiva produzione di catene leggere delle immunoglobuline, da parte di un esiguo clone plasmacellulare (nel corso di discrasie plasmacellulari quali mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenstrom e gammopatie monoclonali di incerto significato) o linfocitario (in caso di sindromi linfoproliferative croniche a cellule B). Le catene leggere libere prodotte in eccesso si accumulano in circolo e, depositandosi nei vari tessuti, diventano il precursore delle fibrille di amiloide che si formano per effetto di un processo di misfolding proteico. La forma AL si caratterizza per un ampio organotropismo da parte del materiale fibrillare (cuore, reni, fegato, sistema nervoso periferico, cute, vie aeree, tubo digerente, tessuti molli).

- Amiloidosi AA: Forma secondaria a malattie infiammatorie e/o immunologiche croniche. Il precursore proteico è rappresentato dalla siero-amiloide A (SAA), una proteina infiammatoria di fase acuta prodotta dal fegato e che presenta, nella sua forma fibrillare, uno spiccato tropismo per organi quali il rene, la milza, il fegato (ed in fase tardiva il cuore e il sistema nervoso periferico).

Riguardo alla classificazione e codifica, le principali forme di amiloidosi hanno differenti codifiche secondo il codice ORPHA e R (L. 279/2011), come riportato nella tabella 2: cod. RCG130 in caso di Amiloidosi AL, TTR wild-type e forme sistemiche, RFG060 in caso di Amiloidosi TTR ereditaria.

2. OBIETTIVI DEL PDTA

Gli obiettivi del PDTA per la patologia comprendono:

- definire le modalità e le procedure diagnostiche, inclusa la diagnosi molecolare, per la conferma della diagnosi clinica e la definizione della prognosi;
- valutare i fattori di rischio e i fattori di severità;
- valutare l'iniziale condizione clinica della patologia, il suo stato ed eventuali complicanze, in base agli esiti dei principali esami diagnostici;
- specificare la presenza di un coinvolgimento multisistemico e le potenziali comorbidità in base alla storia della patologia;
- valutare la possibilità di una indagine molecolare per un inquadramento genetico ai fini di una correlazione genotipo–fenotipo;
- programmare un counseling genetico per l'individuazione di tutti i casi di una famiglia con un caso indice;
- indicare le terapie farmacologiche e le modalità di accesso alle stesse;
- favorire l'accesso dei pazienti a risorse avanzate ed innovative, sia in campo diagnostico, che terapeutico;
- definire i programmi mirati al monitoraggio del follow-up e del trattamento dei pazienti;
- ridurre il ritardo diagnostico, investendo sulla formazione dei professionisti sanitari, al fine di riconoscere il sospetto diagnostico.

Gli obiettivi della stesura dei PDTA, come da allegato A del Decreto n. 32 del 25/03/2019 Regione Campania, sono:

1. Eliminare/contenere la variabilità non necessaria, sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare la non appropriatezza nell'offerta assistenziale;
2. Assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;

3. Ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
4. Migliorare gli esiti delle cure;
5. Eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI

A partire dal 2016, grazie all'introduzione di tecniche diagnostiche non invasive (come la scintigrafia con bifosfonati) e alla maggiore conoscenza della patologia, abbiamo assistito ad una vera e propria "rivoluzione epidemiologica". Pertanto, vi è ampio consenso nel ritenere che l'aumento esponenziale di casi diagnosticati sia dovuto ad una maggiore capacità diagnostica da parte di tutte le figure mediche interessate. Sarebbero ad oggi necessari nuovi studi epidemiologici per una stima effettiva della prevalenza ed incidenza dei pazienti affetti da amiloidosi in regione Campania. Dato il numero rilevante di pazienti e date le possibili sequele legate alla patologia, è indispensabile:

1. Creare una rete tra i diversi Centri e i diversi professionisti coinvolti. Poiché vi è la necessità di specifici esami di laboratorio per la diagnosi, di certificazione da parte di personale e organismi competenti, nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate delle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale che potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante i riferimenti riportati nel sito dedicato del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania (www.malattierarecampania.it). Nei Presidi della Rete (PDR) è prevista la presenza di personale medico con expertise specifico, con il ruolo di coordinamento dei passaggi diagnostico-terapeutici per l'inquadramento del paziente (DISEASE MANAGER). I nominativi dei Disease Manager, certificatori esperti per singola patologia o gruppi di essa nella rete malattie rare, sono infatti consultabili nel sito sopra riportato. Inoltre, sarà cura del Disease Manager informare il medico di medicina generale e/o lo specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura;
2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi. Ogni PDR conta su un team multidisciplinare (vedi paragrafo successivo) i cui

componenti gestiscono gli aspetti diagnostici (es. esami di laboratorio, radiologici, istologici) e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (es. presenza di comorbidità, complicanze, supporto psicologico);

3. Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up. Nel Presidio della Rete, il Disease Manager si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare, se necessario, i professionisti del team multidisciplinare e di mantenere i contatti con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

1. Risorse logistiche: ambulatori dedicati, indicazioni precise per accedere all'ambulatorio;
2. Risorse tecnologiche: supporto e sistema informatico per la prenotazione e collegamento con il Registro Regionale Malattie Rare per la certificazione del paziente;
3. Risorse umane: personale medico e infermieristico specializzato e dedicato, per ogni presidio della rete, già dipendente a tempo indeterminato dell'Azienda, ovvero da reclutare nell'ambito delle facoltà assunzionali già autorizzate nei Ptfp 2023 - 2025.

4. PERCORSO DIAGNOSTICO-ASSISTENZIALE E CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO

PERCORSO DIAGNOSTICO-ASSISTENZIALE

Il CASE MANAGER è rappresentato dal Medico di Medicina Generale (MMG) che, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della Regione Campania, “sarà informato degli esiti e condividerà con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico”. Il DISEASE MANAGER è rappresentato dallo specialista del Centro di Riferimento che si occupa della specifica patologia, a seconda del tipo di amiloidosi e del coinvolgimento

d'organo prevalente. Il DISEASE MANAGER è rappresentato dall'Ematologo nelle forme AL e dal Cardiologo o dal Neurologo nelle forme TTR, sulla base del fenotipo clinico prevalente.

Nello specifico, l'iter diagnostico-assistenziale prevede cinque fasi:

- La FASE DEL SOSPETTO DIAGNOSTICO, che può essere posto sulla base delle red flags cliniche, bioumorali, elettrocardiografiche e di imaging già descritte;
- La FASE DEL WORK-UP DIAGNOSTICO, guidato dallo specialista della rete (DISEASE MANAGER) che provvederà a prescrivere, laddove appropriati, esami strumentali di I e II livello ed esami di laboratorio, con codice R99;
- La FASE DELLA DIAGNOSI EZIOLOGICA, che confermerà la diagnosi e certificherà con codice specifico il tipo di amiloidosi (AL, ATTRwt, ATTRv o altre forme più rare) attivando un piano terapeutico specifico (Allegato C).
- LA FASE DELLA DEFINIZIONE PROGNOSTICA, che avverrà ad opera del DISEASE MANAGER attraverso gli strumenti clinici, laboratoristici e strumentali adeguati a seconda del tipo di forma.
- LA FASE DI FOLLOW-UP, che potrà essere eseguita presso i Centri di riferimento, o, laddove indicato, nei centri di prossimità con specifica expertise collegati al Centro di riferimento principale.

Le fasi si articolano attraverso i passaggi qui descritti che avvengono all'interno della Rete Amiloidosi.

1. Visita presso il MMG o medico specialista non appartenente al PDR o referente di Pronto Soccorso che, valutando il paziente, rileva la presenza di segni e sintomi suggestivi di amiloidosi

FASE DEL SOSPETTO DIAGNOSTICO

Il momento cruciale per la diagnosi delle amiloidosi è il sorgere del sospetto diagnostico. Le amiloidosi sono malattie paucisintomatiche nelle fasi iniziali, laddove l'estensione dell'infiltrazione ed il danno d'organo sono limitati e i sintomi in genere scarsi ed aspecifici. L'interessamento d'organo è non uniforme e il coinvolgimento multiorgano è asincrono, cioè organi diversi possono essere coinvolti in momenti diversi. Ciò caratterizza

l'eterogeneità fenotipica della malattia che giustifica il ritardo diagnostico. L'amiloidosi presenta un ampio spettro di sintomi cardiologici ed extracardiaci (Allegato B), che devono far scattare al fine di ridurre il ritardo diagnostico attraverso un approccio sistematico alle caratteristiche cliniche laboratoristiche e strumentali suggestive per l'amiloidosi.

Sebbene la presentazione clinica precoce e tardiva sia molto variabile, nella maggior parte dei casi, il **coinvolgimento cardiaco** (Tabella 3) rappresenta la principale causa di morbidità e mortalità, influenzando notevolmente la prognosi dei pazienti affetti. Va tuttavia sottolineato che solo alcune proteine precursori delle fibrille di amiloide si accumulano a livello cardiaco e che la presenza e l'entità dell'interessamento cardiovascolare varia considerevolmente tra le diverse forme che rappresentano vere e proprie entità patologiche indipendenti, differenti sotto il profilo clinico, prognostico e terapeutico.

Tabella 3. Principali tipi di amiloidosi cardiaca

| TIPO | PROTEINA | FREQUENZA DEL COINVOLGIMENTO CARDIACO | TIPO DI COINVOLGIMENTO CARDIACO | TIPO DI COINVOLGIMENTO EXTRACARDIACO |
|--------|--------------------|---------------------------------------|--|--|
| AL | Catene leggere Ig | circa 50% | Cardiomiopatia ipertrofica, disturbi del ritmo, versamento pericardico | Nefropatia, proteinuria, tunnel carpale, disautonomia, neuropatia, macroglossia, porpora |
| ATTRwt | Transtiretina | 100% | Cardiomiopatia ipertrofica, disturbi del ritmo, versamento pericardico, valvulopatie | Nefropatia, proteinuria, tunnel carpale, disautonomia, neuropatia |
| ATTRv | Transtiretina | Dipendente dalla mutazione | Cardiomiopatia ipertrofica, disturbi del ritmo, versamento pericardico, valvulopatie | Neuropatia sensorimotoria progressiva, nefropatia, disautonomia |
| AA | Proteina sierica A | 5% | Cardiomiopatia ipertrofica, pericardite | Nefropatia, proteinuria, epatomegalia |
| ApoAI | ApoLipoproteina AI | Dipendente dalla mutazione | Cardiomiopatia ipertrofica | Nefropatia |

Le forma AL e ATTR condividono lo stesso pattern di deposito extracellulare a livello miocardico, determinando la comparsa di una *cardiomiopatia a fenotipo ipertrofico e fisiologia potenzialmente restrittiva*. L'accumulo di amiloide è responsabile di *uno scompenso cardiaco* inizialmente caratterizzato da aumentate pressioni di riempimento ventricolare e successivamente da disfunzione ventricolare sinistra o biventricolare, accompagnato da un aumento dell'NT proBNP e della troponina cardiaca. Sebbene la forma AL tenda a manifestarsi con un minor grado di ipertrofia ventricolare, lo scompenso cardiaco e la progressione della patologia sono sicuramente più severi rispetto alla forma da transtiretina. Dal punto di vista clinico, i sintomi e segni più comuni sono rappresentati dalla comparsa di *dispnea rapidamente progressiva*, dapprima da sforzo poi anche a riposo, *edemi declivi*, *versamento pleurico ed ascite*. L'infiltrazione delle fibrille di amiloide a livello del miocardio atriale, ventricolare e del tessuto di conduzione, inoltre, è responsabile di una significativa *dilatazione biatriale* con conseguente aumentato rischio di *tachiaritmie sopraventricolari* (in particolare fibrillazione atriale), della comparsa di *aritmie ventricolari* e di *bradiaritmie*. Pertanto, fin nel 35-40% dei casi è necessario porre indicazione ad impianto di pacemaker e/o defibrillatore per il controllo del rischio aritmico di questi pazienti. All'elettrocardiogramma l'evidenza di *bassi voltaggi periferici* o di *voltaggi discordanti con la massa cardiaca*, *prolungamento dell'intervallo PR* e *pattern di pseudonecrosi in sede anteriore* può orientare il sospetto diagnostico.

Le manifestazioni extra-cardiache sono rilevabili in entrambe le forme che mostrano un diverso profilo d'organo-tropismo. Il coinvolgimento renale è più frequente nella forma AL con manifestazioni che vanno dalla microalbuminuria o proteinuria senza insufficienza renale a forme d'*insufficienza renale progressiva associata o meno a sindrome nefritica o nefrosica*. Il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo è più comune nella forma ATTRv, ma può essere presente anche in misura minore nella forma ATTRwt ed AL. Le manifestazioni più comuni sono l'*ipotensione ortostatica*, la *gastroparesi*, l'*incontinenza urinaria* e la *disfunzione erettile*. Il coinvolgimento del sistema nervoso periferico è possibile in tutte le forme, ma è decisamente più comune in alcune varianti della forma ATTRv (es. Val30Met early onset) e si caratterizza per la presenza di una *neuropatia sensitiva e motoria simmetrica progressiva*. Tipica della forma ATTRwt è l'esteso interessamento delle strutture teno-sinoviali ed articolari con manifestazioni comuni quali la *sindrome del tunnel carpale*, spesso bilaterale, da compressione ab estrinseco del

nervo mediano secondario all'infiltrazione del legamento trasverso del canale del carpo; la *rottura del tendine del bicipite brachiale e il dito a scatto*, da interessamento delle guaine tendinee; la *stenosi del canale del vertebrale*, da infiltrazione dei legamenti gialli; l'*osteoartrite precoce delle articolazioni della spalla, delle anche e del ginocchio* da infiltrazione della sinovia e della cartilagine articolare. Il coinvolgimento oculare può essere diffuso a diverse strutture e più comunemente si manifesta come *opacità del vitreo, glaucoma e cataratta*, spesso bilaterali. Nella forma AL tipicamente riscontriamo *anomalie della coagulazione* (deficit dei fattori della coagulazione con tendenza sia alla trombosi che alla diatesi emorragica) ed il coinvolgimento dei tessuti molli, con comparsa di *porpora periorbitale e macroglossia*.

Infine, le più rare forme di amiloidosi localizzata sembrano essere causate dalla produzione locale e deposizione di una proteina amiloidogenica (più frequentemente catene leggere delle immunoglobuline) all'interno dell'organo interessato. I siti possibilmente coinvolti sono il sistema nervoso centrale, l'apparato gastrointestinale, la cute, le vie respiratorie superiori o inferiori, il parenchima polmonare e la vescica.

2. Previo contatto del MMG o dello specialista non appartenente al PDR che ha posto il sospetto di malattia, il paziente viene inviato al PDR dove accede con visita specialistica oppure, se le condizioni dei pazienti lo richiedono, mediante accesso a ricovero ordinario.
3. Lo specialista del PDR (DISEASE MANAGER) valuta il sospetto di amiloidosi ed in caso di conferma dello stesso, a seguito della valutazione anamnestica e dell'esame clinico, prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi e al management del paziente.

FASE DEL WORK-UP DIAGNOSTICO

La flow chart per la diagnosi di amiloidosi è influenzata dal fenotipo di presentazione della malattia. Il quadro clinico, infatti, può essere schematizzato in 3 scenari principali: fenotipo cardiologico, fenotipo neurologico e fenotipo misto contraddistinto da una sintomatologia sfumata a carattere sistemico.

Il paziente che presenta fenotipo neurologico deve praticare una valutazione elettrofisiologica completa (studio delle velocità di conduzione motoria e sensitiva,

elettromiografia) per caratterizzare la neuropatia. Il coinvolgimento del sistema nervoso periferico è più frequente nelle forme ATTRv, ma può essere riscontrato anche in pazienti con forma ATTRwt ed AL. Le manifestazioni neurologiche possono essere variabili (soprattutto nelle fasi iniziali), presentando quadri di interessamento prevalente delle fibre nervose sensitive e/o motorie, con distribuzione lunghezza dipendente, prevalente dell'arto superiore (upper limb onset) e multi-neuropatico. Nelle fasi più avanzate, la neuropatia si manifesta con un coinvolgimento sia sensitivo che motorio di tipo non lunghezza dipendente.

Il sospetto di amiloidosi ereditaria da transtiretina è pertanto guidato dalle caratteristiche della neuropatia e dalle red flags (*disturbo progressivo, familiarità positiva, sindrome del tunnel carpale, precoce disfunzione autonoma, disturbi gastrointestinali, perdita di peso inspiegata, coinvolgimento cardiaco, renale ed oculare*). Se il sospetto è forte, l'indagine genetica deve essere eseguita il prima possibile per permettere una più precoce diagnosi e permettere pertanto l'accesso ai trattamenti ora disponibili.

Il paziente che presenta prevalentemente un fenotipo cardiologico va incontro ad un work-up diagnostico più articolato che permette di raggiungere una diagnosi di certezza nel 70% circa dei casi in modo non invasivo e nel 30% circa dei casi con la conferma istologica dei depositi di amiloide e la successiva tipizzazione attraverso la biopsia d'organo, una rivoluzione rispetto a quanto avveniva poco più di una decade fa quando la diagnosi di certezza era unicamente di tipo biptico. Il sospetto di amiloidosi cardiaca ATTR nasce in genere nel contesto di scenari clinici specifici quali il riscontro d'*ipertrofia ventricolare sinistra* (non spiegata da alterazioni del carico o patologie congenita), associata ad una storia di *scompenso cardiaco* (indipendentemente dal fenotipo), *stenosi aortica* (specie con fenotipo paradoxical low flow-low gradient), *stenosi del tunnel carpale* (specie se bilaterale) ed altre manifestazioni da coinvolgimento teno-sinoviale e neurologico, specie in soggetti di sesso maschile ed età superiore ai 65 anni. Le forme genetiche sono sospettate soprattutto in presenza di manifestazioni neurologiche concomitanti, ma le forme puramente cardiologiche sono possibili. Il sospetto di amiloidosi cardiaca AL nasce soprattutto in soggetti più giovani ed in presenza di manifestazioni renali (*proteinuria, insufficienza renale non spiegata altrimenti*) e dei tessuti molli (*macroglossia, porpora*). Il riscontro dell'*aumento dei livelli sierici dei biomarcatori cardiaci*, quali i peptidi natriuretici

e la troponina cardiaca, rappresenta sempre un importante red flag per cardiomiopatia amiloide. Tuttavia, non è possibile distinguere con certezza fra forme AL ed ATTR solo sulla base delle manifestazioni cliniche o laboratoristiche e, tuttavia, tale distinzione è fondamentale in quanto la forma AL presenta un decorso significativamente più aggressivo e una prognosi peggiore; il suo riconoscimento precoce è fondamentale per instaurare tempestivamente la terapia specifica al fine di migliorare l'aspettativa di vita del paziente. A tal fine il work-up diagnostico parte sempre dalla ricerca della componente monoclonale con l'esecuzione consensuale dell'**immunofissazione sierica ed urinaria delle immunoglobuline** e del **dosaggio sierico delle catene leggere libere circolanti (sFLC)** e, qualora fosse presente, la diagnosi di certezza richiederà sempre una conferma istologica con biopsia su siti accessibili (grasso periombelicale, ghiandole salivari minori) o con biopsia endomiocardica, indipendentemente dall'esecuzione e dal grado di captazione cardiaca alla scintigrafia ossea. La *valutazione del rapporto κ/λ* e il *calcolo della differenza fra la componente amiloidogenica e quella non amiloidogenica (dFLC)* sono necessarie per la stratificazione prognostica e la valutazione della risposta ematologica alla terapia specifica. Esistono diversi reagenti, impiegati con metodica immunometrica, per la misura delle catene libere leggere e questi hanno valori di normalità diversi. Per tale motivo una volta iniziato il dosaggio presso un laboratorio è necessario che il confronto fra livelli di sFLC avvenga con lo stesso metodo e presso lo stesso Laboratorio. L'*agoaspirato midollare* fa parte del work-up delle forme in cui sia stata confermata una diagnosi di amiloidosi AL quanto per la quantificazione dell'infiltrato plasmacellulare al fine di fornire, insieme con l'analisi citogenetica, informazioni utili per la pianificazione del trattamento specifico.

In caso di negatività della ricerca della componente monoclonale (immunofissazione sierica ed urinaria delle immunoglobuline negative, normale rapporto fra catene libere leggere kappa e lambda) potrebbe essere possibile giungere ad una diagnosi non invasiva di amiloidosi da transtiretina. La sostanza amiloide da transtiretina ha infatti un'elevata affinità per i traccianti impiegati nella *scintigrafia ossea* [^{99m}Tc -pirofosfato (^{99m}Tc -PYP), ^{99m}Tc -3,3-difosfono-1,2-acido propandicarbossilico (^{99m}Tc -DPD) e ^{99m}Tc -idrossimetilendifosfonato (^{99m}Tc -HMDP)]. In presenza di significativo coinvolgimento cardiaco da parte della sostanza amiloide si assiste ad un patologico accumulo del radiofarmaco in sede miocardica e una concomitante sottrazione a livello osseo. La

presenza ed il grado di captazione del radiofarmaco in sede miocardica sono valutate all'immagine planare visualmente e classificate secondo una scala graduata proposta da Perugini et al. rispetto all'intensità del segnale osseo:

- Grado 0: assenza di captazione cardiaca;
- Grado 1: captazione cardiaca inferiore a quella ossea;
- Grado 2: captazione cardiaca almeno pari a quella ossea;
- Grado 3: captazione cardiaca in presenza di scarsa o assente intensità del segnale osseo.

All'acquisizione e valutazione dell'immagine planare deve far seguito una successiva acquisizione e quantificazione del segnale con tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT) combinata con metodica tomografica computerizzata (SPECT/CT). La metodica SPECT/CT è preferibile specie nel sospetto di forme precoci d'amiloidosi cardiaca per la maggiore sensibilità nell'individuare le sedi di maggiore intensità in sede cardiaca e per escludere falsi positivi che potenzialmente possono essere riscontrati nelle immagini planari e dovuti alla ritenzione del tracciante all'interno della cavità cardiaca e non nel contesto dello spessore parietale. Inoltre la metodica SPECT/CT è utile in quei contesti in cui è difficile attribuire con certezza uno specifico grado di captazione cardiaca solo dalla valutazione delle immagini planari, come nella distinzione fondamentale fra grado 1 e 2 con tutto ciò che ne consegue in termini di successiva attribuzione del significato dell'intensità in termini di successivo iter diagnostico non invasivo. Le raccomandazioni internazionali della Società di Medicina Nucleare suggeriscono una standardizzazione dei protocolli di acquisizione per ridurre l'eterogeneità fino ad oggi riscontrare nei diversi laboratori di Medicina Nucleare. Altri traccianti ossei al di fuori dei tre citati sono ad oggi sconsigliati per l'elevato numero di falsi positivi e negativi.

La scintigrafia ossea è positiva in sede cardiaca nella quasi totalità dei pazienti con amiloidosi cardiaca da transtiretina ma può essere presente anche in una percentuale non trascurabile di soggetti con amiloidosi AL. Tuttavia, in caso di scintigrafia ossea positiva (Score di Perugini di grado 2 o 3) e concomitante assenza di componente monoclonale nel sangue e nelle urine è possibile porre diagnosi di amiloidosi da transtiretina senza effettuare l'esame istologico, in quanto la specificità del test strumentale in questa forma di amiloidosi è superiore al 98%. A diagnosi di amiloidosi

ATTR certa il *test genetico alla ricerca di mutazioni del gene TTR* consentirà di differenziare le forme wild-type da quella variant. Va sottolineato tuttavia che la metodica scintigrafica non è scevra da potenziali falsi negativi dovuti ad errori nell'acquisizione delle immagini (troppo precoce o troppo tardiva), limitata infiltrazione miocardica da parte della sostanza amiloide, presenza di specifiche varianti genetiche nella forma variant (Phe64Leu, Ser77Tyr, Tyr114Cys). Per tale motivo il riscontro di uno score di Perugini 0 o 1 in assenza di componente monoclonale non esclude la diagnosi di amiloidosi cardiaca, specie in presenza del sospetto diagnostico che ha portato all'esecuzione della scintigrafia ossea e dello screening ematologico e cause meno comuni di amiloidosi vanno ricercate con l'esecuzione di test genetici (geni TTR ed ApoAI) o dell'esecuzione della biopsia endomiocardica. I falsi positivi possono essere dovuti a fenomeni quali la ritenzione del radiofarmaco nelle cavità cardiache (fenomeno del "blood pool"), un recente infarto miocardico, la presenza di fratture costali che si sovrappongono all'aia cardiaca, la tossicità cardiaca da idrossiclorochina e la presenza di forme rare d'amiloidosi (AApoAI, AApoAII, Aβ2M).

La diagnosi biotipica è necessaria in tutti i casi in cui sia stata riscontrata una componente monoclonale nel sangue o nelle urine o nelle forme in cui questa sia assente ma il sospetto diagnostico sia elevato. La biopsia può essere diretta all'organo bersaglio (es. biopsia cardiaca, renale o del nervo periferico) o si può optare in alcuni contesti clinici per siti potenzialmente coinvolti ma più agevolmente accessibili come il grasso periombelicale, le ghiandole salivari minori o la cute. In particolare la **biopsia del grasso periombelicale** è in genere la prima scelta in quanto accessibile (es. mediante approcci poco invasivi come l'agoaspirazione) e sicura. Tuttavia questa risente di una scarsa sensibilità nell'amiloidosi da transtiretina (meno del 30% nella forma variant e meno del 15% nella forma wild-type) e di una sensibilità stimata intorno al 70% nella forma AL. La **biopsia di cute** e la **biopsia del nervo periferico** sono riservate ai soggetti con sospetta amiloidosi ATTR variant o in carriers di mutazioni TTR per la conferma della malattia. La biopsia di cute è preferita rispetto a quella del nervo periferico per il minor tasso di complicanze legate alla procedura e la maggiore sensibilità. La **biopsia renale** è limitata a quei casi in cui si sospetti una amiloidosi AL con coinvolgimento renale prevalente o esclusivo in cui la biopsia del grasso sia risultata essere negativa. La **biopsia del midollo osseo** fa invece parte del work-up

diagnostico dei pazienti con riscontro di componente monoclonale nel sangue e/o nelle urine per determinare la discrasia plasmacellulare all'origine della stessa. La **biopsia endomiocardica** è indicata nelle forme di amiloidosi con sospetto coinvolgimento cardiaco in cui sia stata riscontrata una componente monoclonale nel sangue e/o nelle urine ed in cui la biopsia del grasso periombelicale o delle ghiandole salivari sia risultata negativa o in cui la severità del caso (es. soggetti con valori di NT-proBNP significativamente elevati o severa disfunzione sisto-diastolica ventricolare sinistra o biventricolare) richieda una diagnosi precoce, riducendo in tal modo il ritardo diagnostico che l'esecuzione di biopsie alternative possono causare per via della loro insufficiente sensibilità. La biopsia endomiocardica è una procedura non scevra da potenziali complicanze severe (aritmie, disturbi della conduzione, danni valvolari, embolismo, perforazione cardiaca, morte), tuttavia l'incidenza di queste complicanze è molto bassa in centri ad alto volume. La biopsia ha quale struttura bersaglio il setto interventricolare e può essere praticata sia per via transvenosa (biopsia ventricolare destra) che per via transarteriosa (biopsia ventricolare sinistra). Tuttavia, data la maggiore accessibilità e la minore incidenza di complicanze, l'approccio transvenoso è quello preferito. I protocolli prevedono il prelievo di 3-5 campioni da inviare presso centri che possano valutare in primis la presenza della sostanza amiloide secondo le metodiche classiche (es. colorazione con Rosso Congo e Tioflavina con valutazione alla luce polarizzata) ed in seconda battuta la tipizzazione dell'amiloide con analisi immunoistochimica in microscopia ottica, analisi immunoistochimica in microscopia elettronica o spettrometria di massa. Attualmente manca in Regione Campania l'expertise per eseguire la tipizzazione della sostanza amiloide e questa richiede l'invio dei campioni biotici presso Centri dotati di tale tecnologia ed expertise. L'analisi immunoistochimica in microscopia ottica è fra queste la metodica meno costosa, più facilmente accessibile e con i minori tempi per la lavorazione. Essa si basa sull'impiego di anticorpi diretti contro il precursore proteico delle fibrille (es. transtiretina, catene leggere kappa e lambda delle immunoglobuline) ma presenta una sensibilità di circa il 90% data dalla presenza di possibili falsi negativi (es. forme di transtiretina mutata in assenza di siti di legame utili, errori nella fissazione o nella manipolazione, eccessivo tempo trascorso fra la fissazione e l'arrivo in laboratorio). L'analisi immunoistochimica in microscopia elettronica consente di definire la composizione dei depositi fibrillari di amiloide mediante anticorpi marcati (metodica immuno-gold) ed ha una sensibilità prossima al 100% quando il campione biotico è fissato

in soluzione di Karnovsky. La spettrometria di massa non richiede l'impiego di anticorpi per identificare il precursore proteico responsabile della fibrillogenesi e consente la tipizzazione con elevata sensibilità e specificità attraverso l'analisi del tessuto intero o mediante microdissezione laser delle aree positive al Rosso Congo. In genere l'analisi immunoistochimica in microscopia elettronica e l'analisi proteomica con spettrometria di massa sono riservate a quelle forme in cui la positività al Rosso Congo sia assente o l'immunoistochimica in microscopia ottica sia negativa ma persiste il forte sospetto diagnostico di amiloidosi cardiaca.

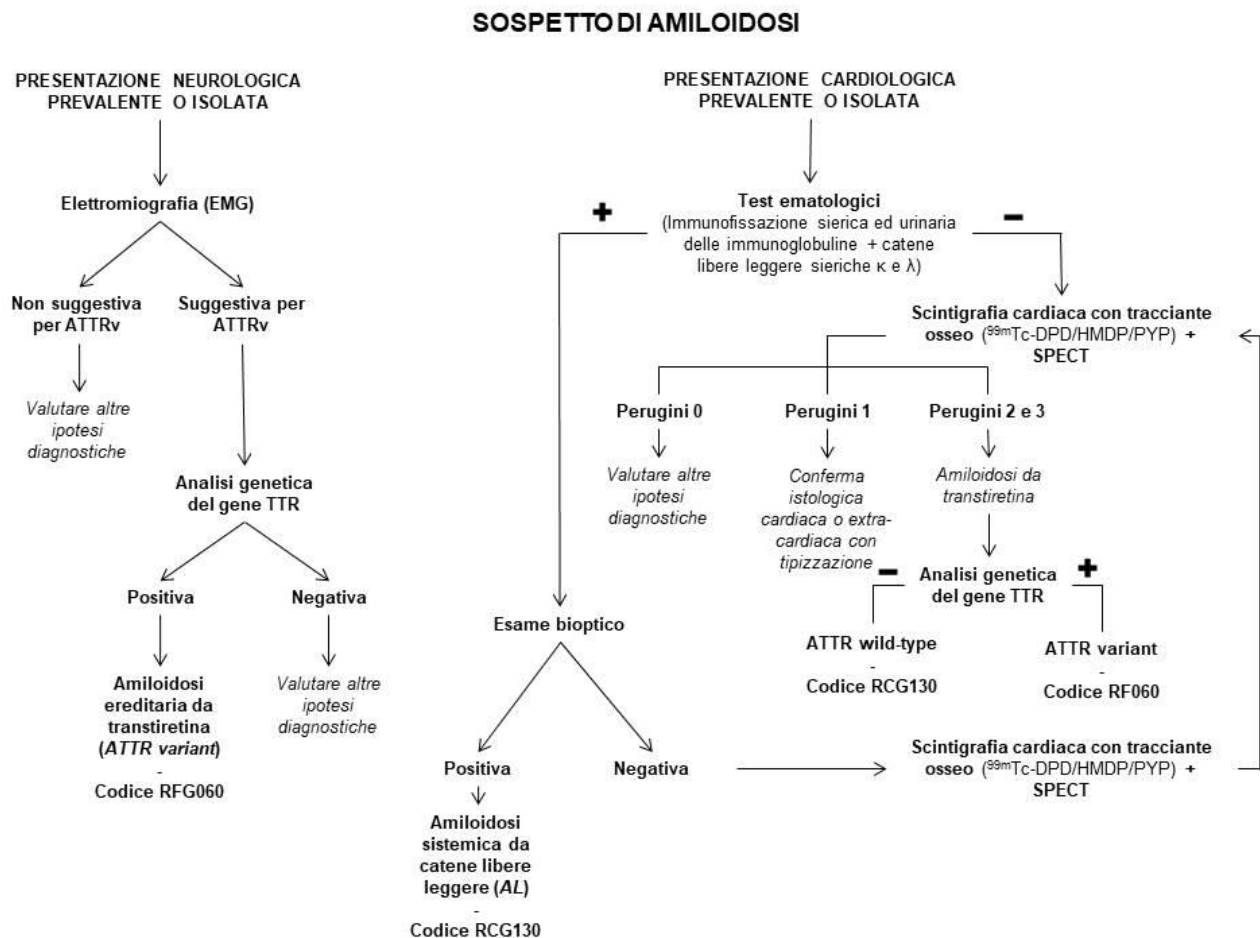
FASE DELLA DIAGNOSI EZIOLOGICA

Il completamento del work-up diagnostico con gli strumenti diagnostici su citati (ricerca della componente monoclonale e l'individuazione ed il grading della captazione cardiaca con la scintigrafia ossea) prevede una serie di possibili combinazioni che guidano il clinico al raggiungimento della diagnosi eziologica:

- Screening ematologico negativo associato ad assenza di captazione cardiaca alla scintigrafia ossea (Score di Perugini 0): la *diagnosi di amiloidosi cardiaca è improbabile*. Tuttavia, in presenza di forte sospetto diagnostico va considerata l'esecuzione della Risonanza Magnetica (RM) cardiaca con caratterizzazione tissutale al fine di individuare forme rare ma possibili di amiloidosi in cui la scintigrafia ossea possa essere assente. In tale setting la RM cardiaca può suggerire la presenza d'amiloidosi cardiaca per il riscontro di caratteristiche tipicamente associate all'espansione dell'interstizio causata dalla deposizione extracellulare di sostanza amiloide in sede miocardica [prolungamento del tempo T1 nativo al T1-mapping non contrastografico, incremento dei valori del volume extracellulare (ExtraCellular Volume, ECV) al T1-mapping post-contrastografico]. In tal caso va considerata l'esecuzione di test genetici per quelle forme d'amiloidosi prima citate in cui la captazione miocardica può essere assente (es. varianti atipiche nella forma ATTR variant, ApoA1). In questo caso sarà la biopsia endomiocardica a confermare e tipizzare la sostanza amiloide depositatasi. Una RM cardiaca non suggestiva, specie in presenza di normali livelli sierici dei biomarcatori cardiaci, esclude virtualmente la diagnosi senza la necessità di ricorrere alla biopsia endomiocardica. In questo setting la RM cardiaca può suggerire una causa alternativa che fenotipicamente può mimare l'amiloidosi cardiaca.

- Screening ematologico positivo associato ad assenza di captazione cardiaca alla scintigrafia ossea (Score di Perugini 0): *la diagnosi di amiloidosi AL è possibile ma non certa* in quanto la componente monoclonale potrebbe essere dovuta ad una gammapatia monoclonale associata ad una cardiomiopatia con fenotipo affine all'amiloidosi cardiaca. Sarà la biopsia endomiocardica e la successiva tipizzazione ad assicurare la diagnosi di certezza.
- Screening ematologico negativo associato a lieve captazione cardiaca alla scintigrafia ossea (Score di Perugini 1): *la diagnosi di amiloidosi ATTR in forma precoce è possibile ma richiede una conferma istologica* con biopsia endomiocardica per la scarsa sensibilità dei siti biotici extracardiaci. In caso di positività, sarà la ricerca delle mutazioni del gene TTR a stabilire se la forma è variant (in caso positivo) o wild-type (in caso negativo).
- Screening ematologico positivo associato a lieve captazione cardiaca alla scintigrafia ossea (Score di Perugini 1): *la diagnosi di amiloidosi richiede una conferma istologica* e la successiva tipizzazione del deposito di amiloide conferirà la diagnosi definitiva della forma d'amiloidosi fra forma AL ed ATTR.
- Screening ematologico negativo associato a captazione cardiaca almeno moderata alla scintigrafia ossea (Score di Perugini 2-3): *la diagnosi di amiloidosi ATTR è certa* e sarà la ricerca di mutazioni del gene TTR con test genetico a stabilire se la forma è variant o wild-type.
- Screening ematologico positivo associato a captazione cardiaca almeno moderata alla scintigrafia ossea (Score di Perugini 2-3): *la diagnosi di amiloidosi richiede una conferma istologica con tipizzazione per distinguere le forme AL da quelle ATTR.*

Figura 1. Scenari di presentazione e flow chart diagnostica nel paziente con sospetto clinico di amiloidosi



FASE DELLA DEFINIZIONE PROGNOSTICA

La prognosi dei pazienti con forma AL dipende in parte dalle concentrazioni della proteina amiloidogenica circolante (sFLC, rapporto κ/λ, dFLC, proteina M sierica o urinaria) ma soprattutto dal grado di interessamento, ovvero dalla estensione del danno causato dai depositi di amiloide a carico degli organi coinvolti; da qui deriva la consapevolezza che sia il coinvolgimento cardiaco a conferire la prognosi peggiore. Per tale motivo il sistema di stadiazione Mayo 2004 modificata nel 2013 con l'introduzione di una particolare categoria a rischio particolarmente elevato (soggetti con severo coinvolgimento cardiaco in presenza di valori di NT-proBNP superiori a 8,500 ng/L) è in grado di predire la prognosi dei pazienti con forma AL più accuratamente rispetto al sistema di stadiazione Mayo proposto nel 2012. Ad oggi i sistemi di stadiazione validati per i pazienti affetti da amiloidosi AL e coinvolgimento cardiaco considerano le concentrazioni dei biomarkers di danno miocardico (NT-proBNP,

troponina cardiaca) e quelle delle catene leggere libere amiloidogene in termini di dFLC ovvero la differenza fra catene libere leggere amiloidogeniche, o coinvolte (involved, iFLC), e catene non amiloidogeniche, o non coinvolte (uninvolved, uFLC)] (Tabella 4).

Tabella 4. Valori di normalità dei biomarcatori sulla base dei valori riportati nei sistemi di stadiazione elencati

| STADIO | VALORI DI RIFERIMENTO | HAZARD RATIO (HR) | SOPRAVVIVENZA (mediana-mesi) |
|---|---|-------------------|------------------------------|
| Classificazione Mayo 2004 | | | |
| I | Troponina cardiaca & NT-proBNP nella norma ¹ | Riferimento | 130 |
| II | Troponina cardiaca o NT-proBNP elevati | 2.3 | 54 |
| III | Troponina cardiaca & NT-proBNP elevati | 6.4 | 10 |
| Classificazione Mayo 2004 modificata | | | |
| I | Troponina cardiaca & NT-proBNP nella norma ¹ | Riferimento | 130 |
| II | Troponina cardiaca o NT-proBNP elevati | 2,4 | 54 |
| IIIa | Troponina cardiaca con NT-proBNP <8,500 ng/L | 4.2 | 24 |
| IIIb | Troponina cardiaca con NT-proBNP >8,500 ng/L | 11.3 | 4 |
| Classificazione Mayo 2012 | | | |
| I | Troponina cardiaca, NT-proBNP & dFLC nella norma ² | Riferimento | 130 |
| II | 1 su 3 elevati | 1.8 | 72 |
| III | 2 su 3 elevati | 3.7 | 24 |
| IV | 3 su 3 elevati | 7.1 | 6 |

¹ cTnT > 0.035 µg/L o cTnI > 0.1 µg/L o hsTnT > 54 pg/mL; NT-proBNP > 332 ng/L.

² cTnT > 0.025 µg/L o cTnI > 0.1 µg/L o hsTnT > 54 pg/mL; NT-proBNP > 1,800 ng/L; dFLC > 180 mg/L.

La prognosi dei pazienti con forma ATTR dipende prevalentemente dal grado di coinvolgimento miocardico e dall'entità della insufficienza renale. Il sistema di stadiazione attualmente impiegato in questo setting è rappresentato dal sistema sviluppato dal National Amyloidosis Centre (NAC) validato sia in pazienti con forma variant che wild-type. Questo sistema basa sui valori di NT-proBNP, direttamente proporzionali al burden d'infiltrazione miocardica, e sui valori del filtrato glomerulare stimato (Tabella 6).

Tabella 5: Classificazione Gillmore per la stadiazione dei pazienti affetti da ATTR

| STADIO | VALORI DI RIFERIMENTO | HAZARD RATIO (HR) | SOPRAVVIVENZA (mediana-mesi) |
|--|---|-------------------|------------------------------|
| Classificazione secondo National Amyloidosis Center Staging System (2018) | | | |
| I | NT-proBNP \leq 3000 pg/mL + eGFR \geq 45 ml/min | Riferimento | 69.2 |
| II | NT-proBNP > 3000 pg/ml + eGFR \geq 45 ml/min o NT-proBNP \leq 3000 pg/ml + eGFR < 45 ml/min | 2.0 | 46.7 |
| III | NT-proBNP > 3000 pg/ml + eGFR < 45 ml/min | 3.8 | 24.1 |

La prognosi dei pazienti con forma ATTRv a prevalente coinvolgimento neurologico dipende dalla severità della polineuropatia (polineuropatia amiloide familiare) la cui stadiazione si basa sulla severità dei sintomi e l'entità della progressione della malattia (Tabella 6).

Tabella 6. Stadiazione della polineuropatia amiloide familiare (FAP stage)

| SISTEMA DI STADIAZIONE SECONDO COUTINHO | |
|---|--|
| Stadio 0 | Paziente asintomatico |
| Stadio I | Sintomi da neuropatia sensitivo-motoria e autonoma di grado lieve a carico degli arti inferiori in assenza di limitazioni motorie |
| Stadio II | Sintomi da neuropatia sensitivo-motoria e autonoma di grado lieve-moderato a carico degli arti inferiori, degli arti superiori e del tronco. La disabilità si manifesta soprattutto agli arti inferiori e il paziente necessita di supporti per camminare. |

| | |
|-----------------------|--|
| Stadio III | Sintomi neurologici disabilitanti che limitano il paziente alla sedia a rotelle o all'allettamento |
|-----------------------|--|

4. Se confermata la diagnosi di malattia rara, il Disease Manager provvederà a:
- inserire il paziente all'interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione di malattia rara (codice RCG130 per l'amiloidosi da ATTRwt, AL ed altre forme sistemiche; codice RF060 per le forme d'amiloidosi ATTRv);
 - definire protocollo di terapia (come da allegato B);
 - contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico;
 - impostare il follow-up;
 - valutare i familiari, laddove ci sia un sospetto di cardiopatia familiare (codice R99).

FASE DEL FOLLOW-UP

Il follow-up può variare in base alla forma di Amiloidosi, alla severità della patologia, alle condizioni cliniche del paziente e alla presenza di comorbidità associate.

Il follow-up standard può essere sintetizzato come segue:

- *Amiloidosi AL*: la periodicità dei controlli viene valutata in maniera collegiale tra l'ematologo e il cardiologo coinvolti nella gestione del paziente. A seguito della diagnosi e con l'inizio della terapia, la valutazione cardiologica deve essere effettuata al tempo 0 e dopo ogni ciclo di chemioterapia al fine di monitorare la funzione sisto-diastolica del ventricolo sinistro in considerazione della potenziale cardiotossicità dei farmaci utilizzati. La concomitante valutazione ematologica è fondamentale per la stadiazione iniziale della malattia e per la risposta ematologica alla terapia. Con l'inizio della remissione di malattia, è raccomandata una rivalutazione clinica e strumentale almeno ogni 6 mesi, prolungando gradualmente il timing del follow-up sulla base della stabilità del paziente. Nell'ambito degli esami ematochimici e strumentali sono indicati: l'immunofissazione sierica ed urinaria delle immunoglobuline, la determinazione delle catene leggere libere sieriche ed urinarie, l'NT-proBNP, la troponina cardiaca, la funzionalità renale ed epatica, la proteinuria, i parametri della coagulazione, l'elettrocardiogramma, l'ecocardiogramma e l'Holter ECG delle 24 ore.

Tabella 7. Follow-up nel paziente con amiloidosi AL

| TIMING DEL FOLLOW-UP | INDAGINI DA PRATICARE |
|---|---|
| A ogni valutazione della risposta alla terapia in soggetti trattati o nei pazienti non trattati ad ogni controllo | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Esami di laboratorio: immunofissazione sierica ed urinaria delle immunoglobuline, FLC, NT-proBNP, troponine cardiache I o T, emocromo con formula, creatinina sierica, ALT/AST, fosfatasi alcalina, siero amiloide A, PCR, proteinuria delle 24 ore. ✓ Ecocardiogramma |
| Ad ogni incremento dei biomarcatori cardiaci indipendentemente se in terapia o meno | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ecocardiogramma ✓ Holter ECG delle 24 ore |
| Alla documentazione della remissione completa | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Aspirato midollare |

- *Amiloidosi TTR*: la periodicità delle visite viene valutata in maniera collegiale tra il cardiologo ed il neurologo coinvolti nella gestione del paziente, variando dai 6 mesi in caso di stabilità clinica a controlli più ravvicinati nei pazienti instabili o nelle fasi più avanzate di malattia. Nelle forme a prevalente coinvolgimento cardiologico il follow-up è basato su esami strumentali come l'elettrocardiogramma, l'ecocardiogramma e l'Holter ECG delle 24 ore, oltre che su esami ematochimici comprensivi di troponina cardiaca ed NT-proBNP. Va inoltre programmata una rivalutazione neurologica ed oculistica annuale. Nelle forme a prevalente coinvolgimento neurologico, gli esami strumentali raccomandati sono l'elettroencefalografia dei 4 arti e la RMN encefalo ai fini di una appropriata stadiazione della neuropatia periferica e del coinvolgimento del sistema nervoso centrale (Tabella 8). Il timing del follow-up deve in ogni caso essere individualizzato in base alle esigenze di ogni singolo paziente. Lo screening ed il successivo follow-up dei carrier presintomatici nella forma ATTRv parte 10 anni prima del PADO (Predicted Age of Disease Onset), ovvero il tempo stimato dall'esordio della sintomatologia caratteristica per la specifica variante ereditata in famiglia. Tuttavia

una prima valutazione sia cardiologia che neurologica dei carrier di varianti patogeniche del gene TTR al momento della diagnosi ci sembra sensata al fine di riconoscere precocemente un eventuale coinvolgimento cardiaco e/o neurologico precoce che possa avviare il paziente al trattamento disease modifying.

Tabella 8. Follow-up nel paziente con amiloidosi ATTR variant & ATTR wild-type

| TIMING DEL FOLLOW-UP | INDAGINI DA PRATICARE |
|----------------------|--|
| Ad ogni controllo | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Esami di laboratorio: NT-proBNP, troponine cardiache I o T, emocromo con formula, creatinina sierica ✓ Elettrocardiogramma ✓ Ecocardiogramma transtoracico (in caso di fenotipo cardiologico prevalente o misto) ✓ Test del cammino dei 6 minuti ✓ Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire ✓ Valutazione neurologica con applicazione di scale dedicate (in caso di fenotipo neurologico prevalente o misto) |
| Ogni 12 mesi | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Elettroencefalografia ai 4 arti & RMN encefalo (in caso di fenotipo neurologico prevalente o misto) ✓ Holter ECG delle 24 ore (in caso di fenotipo cardiologico prevalente o misto) ✓ Valutazione oculistica ✓ Valutazione neurologica (sempre, indipendentemente dal fenotipo) |

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

| | |
|---|--|
| Ogni 36 mesi | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Risonanza magnetica cardiaca con LGE e mapping |
| Alla diagnosi nei carrier di varianti patogene del gene TTR | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Esami di laboratorio: NT-proBNP, troponine cardiache I o T, emocromo con formula, creatinina sierica ✓ Elettrocardiogramma ✓ Ecocardiogramma transtoracico (in caso di fenotipo cardiologico prevalente o misto) ✓ Scintigrafia miocardica con tracciante ossea ✓ RMN cardiaca con LGE e mapping (in caso di varianti a bassa sensibilità per la captazione cardiaca alla scintigrafia ossea) ✓ Valutazione neurologica con applicazione di scale dedicate ✓ Valutazione elettro-neuromiografica ✓ Valutazione strumentale di disfunzione delle piccole fibre somatiche (QST, biopsia di cute) ed autonome (Risposta Simpatico-cutanea, Sudoscan, DST, biopsia di cute) |
| Ogni 12 mesi nei carrier di varianti patogene del gene TTR presintomatici a partire dai 10 anni dall'età predetta dell'inizio della sintomatologia (PADO, Predicted Age of Disease Onset) | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Valutazione neurologica con applicazione di scale dedicate ✓ Valutazione elettro-neuromiografica ✓ Valutazione strumentale di disfunzione delle piccole fibre somatiche (QST, biopsia di cute) ed autonome (Risposta Simpatico-cutanea, Sudoscan, DST, biopsia di cute) |

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Esami di laboratorio: NT-proBNP, troponine cardiache I o T, emocromo con formula, creatinina sierica, ALT/AST ✓ Elettrocardiogramma ✓ Ecocardiogramma ✓ Valutazione oculistica |
| Ogni 24 mesi nei carrier di varianti patogene del gene TTR presintomatici a partire dai 10 anni dall'età predetta dell'inizio della sintomatologia (PAD, Predicted Age of Disease Onset) | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Holter ECG delle 24 ore |
| Ogni 36 mesi nei carrier di varianti patogene del gene TTR presintomatici a partire dai 10 anni dall'età predetta dell'inizio della sintomatologia (PAD, Predicted Age of Disease Onset) | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Risonanza magnetica cardiaca con LGE e mapping ✓ Scintigrafia cardiaca con tracciante osseo |

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

CRITERI DI ENTRATA: diagnosi confermata di Malattia

Il paziente con amiloidosi viene indirizzato al PDR, dove, a seconda della complessità, verrà seguito con una gestione interna o esterna, dal team multidisciplinare della struttura.

I componenti del team multidisciplinare che hanno un'attività diretta nella diagnosi e nella gestione sono:

- Cardiologo (in particolare esperto in Scompenso Cardiaco, Cardiomiopatie e Malattie Rare cardiovascolari);

- Neurologo (in particolare esperto in neuropatie ereditarie ed infiammatorie; esperto di indagini elettrofisiologiche);
- Ematologo (in particolare esperto in discrasie plasmacellulari; esperto in malattie mieloproliferative e linfoproliferative);
- Nefrologo;
- Pneumologo;
- Gastroenterologo;
- Geriatra;
- Internista
- Oculista;
- Nutrizionista;
- Otorinolaringoiatra;
- Genetista;
- Medico nucleare;
- Radiologo;
- Anatomo-patologo;
- Psicologo.

CRITERI DI USCITA

In caso di mancata conferma della diagnosi di malattia di Amiloidosi, il paziente viene riaffidato alle cure del MMG.

Tabella 9: manifestazioni cliniche di malattia

1.1 Apparato cardiovascolare

| MANIFESTAZIONI CLINICHE | PRESENTAZIONE CLINICA |
|---|--|
| <p><i>Manifestazioni cardiache</i></p> <p>Red Flags</p> <p>Cardiomiopatia a fenotipo ipertrofico con possibile fisiologia restrittiva</p> | <p>L'amiloidosi cardiaca è stata per anni sospettata in presenza di un riscontro all'imaging di una cardiomiopatia restrittiva. Negli ultimi anni gli avanzamenti in termini di imaging cardiovascolare hanno determinato un cambio di paradigma: ad oggi più frequentemente il sospetto diagnostico sorge in presenza di una <i>cardiomiopatia a fenotipo ipertrofico</i>, con o senza fisiologia restrittiva, in presenza di segni e sintomi specifici (red flags). Il punto fondamentale è che</p> |

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

| | |
|---|---|
| Anomalie ECG tipiche (bassi voltaggi, pattern pseudoinfartuale) | <p>tale aumento degli spessori parietali in corso di amiloidosi cardiaca non è dovuto a una fisiologica o patologica ipertrofia dei cardiomiociti quanto ad una espansione degli spazi extracellulari determinati dall'infiltrazione della sostanza amiloide (pseudo-ipertrofia) con conseguente aumento degli spessori parietali a discapito delle dimensioni cavitare. Il danno miocardico si manifesta con segni e sintomi di <i>scompenso cardiaco</i> con un fenotipo più frequentemente di tipo a frazione d'eiezione preservata (HFpEF) nelle fasi iniziali di malattia. Si stima ad oggi che circa il 12% delle forme di HFpEF e circa il 10% delle forme a frazione d'eiezione intermedia o ridotta (HFmrEF/HFrEF) sono riconducibili ad amiloidosi cardiaca, più frequentemente nella sua forma ATTR wild-type. Il coinvolgimento del miocardio può inoltre determinare tanto la comparsa di tachiaritmie, soprattutto la <i>fibrillazione atriale</i>, quanto di <i>anomalie della conduzione</i> (blocchi seno-atriali, atrio-ventricolari e blocchi di branca). Si stima infatti una prevalenza di circa il 2% nei soggetti al di sopra di 65 anni con storia d'impianto di pacemaker. Il coinvolgimento miocardico si estrinseca non solo con un fenotipo ben definito all'imaging cardiovascolare (e comune tanto alla forma AL quanto a quella ATTR) ma anche con pattern elettrocardiografici suggestivi che vanno dal <i>pattern pseudo-infartuale</i> (presenza di onde Q patologiche in almeno 2 derivazioni contigue nelle precordiali in assenza di patologia ischemica) alla presenza di <i>bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche in presenza di un significativo aumento della massa ventricolare</i> (pseudo-ipertrofia). Il coinvolgimento cardiaco in corso di amiloidosi non si limita al miocardio ventricolare sinistro ma può interessare potenzialmente qualsiasi struttura cardiovascolare (es. ventricolo destro, apparati valvolari, setto interatriale, pericardio con concomitante versamento pericardico). Recentemente è stata confermata l'elevata prevalenza d'amiloidosi ATTR wild-type in soggetti con <i>stenosi aortica</i>, specie in soggetti di sesso maschile in età avanzata e prevalentemente con fenotipo paradoxical low flow-low gradient. Si stima, in soggetti con stenosi aortica severa, candidati o meno a sostituzione valvolare aortica chirurgica o percutanea, una prevalenza intorno al 8%. Anche dal punto di vista biochimico il coinvolgimento e il danno miocardico si manifestano con un <i>incremento dei valori di troponina cardiaca I o</i></p> |
| Stenosi Aortica "Low Flow-Low Gradient" o paradoxical | |
| Scompenso a frazione di eiezione preservata | |
| Anomalie di conduzione | |
| Diagnosi Differenziale | |
| Cardiopatia ipertensiva | |
| Cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica | |
| Malattie da accumulo | |
| Stenosi valvolare aortica | |

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

| | |
|--|---|
| | <p><i>T</i> (rilascio cronico di troponina in assenza di curva enzimatica caratteristica dell'ischemia miocardica acuta) e <i>dei peptidi natriuretici</i> (aumento dei valori fuori scala rispetto allo stato emodinamico del soggetto ma direttamente proporzionale al burden d'infiltrazione miocardica). L'incremento dei valori dei peptidi natriuretici e della troponina cardiaca hanno una rilevanza non solo prognostica ma anche diagnostica, in quanto rappresentano delle red flags in presenza di un imaging cardiovascolare suggestivo e/o segni e sintomi di coinvolgimento cardiaco o extracardiaco d'amiloidosi.</p> |
|--|---|

1.2 Sistema nervoso

| MANIFESTAZIONI CLINICHE | PRESENTAZIONE CLINICA |
|--|---|
| <p>Manifestazioni Neurologiche</p> <p>Red Flags</p> <p>Parestesie</p> <p>Dolore neuropatico</p> <p>Perdita della sensibilità termo-dolorifica</p> <p>Impotenza</p> <p>Ipotensione ortostatica</p> <p>Incontinenza urinaria</p> <p>Disturbi gastrointestinali (alvo alterno)</p> <p>Disturbo progressivo della deambulazione</p> <p>Diagnosi Differenziale</p> | <p>L'amiloidosi, soprattutto ATTR (variant > wild-type) ma anche AL, può coinvolgere il sistema nervoso periferico con un andamento progressivo. I segni e i sintomi di neuropatia periferica sensitivo-motoria assonale (<i>parestesia, dolore neuropatico, perdita della sensibilità termica e dolorifica alle estremità di mani e piedi, disturbo progressivo della deambulazione</i>) e di disautonomia (<i>impotenza, ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria, alvo alterno, perdita di peso, sazietà precoce, anomalie della sudorazione, etc.</i>) sono in genere quelli più comuni e precoci. L'interessamento leptomeningeo è più raro ma potenzialmente ha manifestazioni più gravi (<i>cefalea, episodi simil-ictali, epilessia, atassia, spasticità, emorragia cerebrale, demenza</i>).</p> |

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

| | |
|--|--|
| Neuropatie sensitivo motorie di diversa origine | |
| Neuropatie da compressione | |

1.3 Sistema muscolo-tendineo

| MANIFESTAZIONI CLINICHE | PRESENTAZIONE CLINICA |
|--------------------------------------|---|
| Manifestazioni teno-sinoviali | Il coinvolgimento delle strutture teno-sinoviali è presente più frequentemente nella forma ATTR (wild-type > variant) ma può presentarsi in una popolazione non trascurabile di soggetti con forma AL. Il coinvolgimento dei tendini e delle guaine tendinee del canale del carpo è comune nella forma ATTR (variant e wild-type) e si manifesta con la <i>sindrome del tunnel carpale</i> , secondaria alla compressione ab estrinseco del nervo mediano. Soprattutto quando bilaterale, la sindrome del tunnel carpale rappresenta una importante red flag che può precedere l'interessamento di altri organi anche di una decade. L'interessamento dei legamenti gialli causa invece una progressiva riduzione del calibro del canale vertebrale con concomitante compressione del midollo spinale e dei nervi spinali. Tale <i>stenosi del canale vertebrale</i> si caratterizza con sintomi neurologici quali la claudicatio neurogena, l'iporeflessia, le ipoestesie e le parestesie specie agli arti inferiori. L'interessamento delle guaine tendinee del bicipite brachiale posso determinare la <i>rottura del capo lungo del bicipite</i> , spesso bilaterale, recentemente dimostrato in pazienti con amiloidosi ATTR, specie wild-type. Gli esiti di <i>protesi di spalla e di anca</i> , specie se bilaterali, sono ulteriori potenziali red flags cliniche specie in soggetti anziani. |
| Red Flags | |
| Sindrome del tunnel carpale | |
| Stenosi del canale lombare | |
| Rottura del capo lungo del bicipite | |
| Diagnosi Differenziale | |
| Malattie professionali | |
| Malattie degenerative | |

1.4 Apparato genito-urinario

| MANIFESTAZIONI CLINICHE | PRESENTAZIONE CLINICA |
|------------------------------------|---|
| Manifestazioni nefrologiche | Il coinvolgimento renale in corso d'amiloidosi è più frequente nella forma AL e meno in quella ATTR ed AA. Ciò è dovuto alla rapida rimozione delle catene leggere sieriche attraverso i processi di filtrazione renale (filtrazione glomerulare, riassorbimento a livello mesangiale o tubulare prossimale) che rendono tali strutture fra i siti preferenziali per la deposizione delle catene leggere e conseguentemente delle fibrille di amiloide. Morfologicamente la |
| Red Flags | |
| Insufficienza renale | |
| Proteinuria | |

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

| | |
|---|---|
| <p>Sindrome nefrosica</p> <p>Sindrome nefritica</p> <p>Diagnosi Differenziale</p> <p>Glomerulonefrite membrano proliferativa</p> <p>Glomerulonefrite da deposito di catene leggere</p> <p>Sindrome nefrosica di altra natura</p> <p>Proteinuria con o senza insufficienza renale</p> | <p>nefropatia amiloide si caratterizza per il riscontro di una glomerulosclerosi nodulare, ispessimenti focali irregolari delle pareti vascolari e la presenza di densi depositi non fibrillari sulla membrana glomerulare e/o tubulare alla microscopia elettronica. Dal punto di vista clinico essa si manifesta con <i>insufficienza renale, proteinuria, sindrome nefrosica, sindrome nefritica</i> e più raramente <i>acidosi tubulare renale</i>.</p> |
|---|---|

1.5 Apparato gastro-intestinale

| MANIFESTAZIONI CLINICHE | PRESENTAZIONE CLINICA |
|--|--|
| <p>Manifestazioni gastrointestinali</p> <p>Red Flags</p> <p>Nausea</p> <p>Alvo alterno</p> <p>Dispepsia</p> <p>Perdita di peso</p> <p>Diagnosi differenziale</p> <p>Malattie infiammatorie croniche intestinali</p> | <p>La deposizione di fibrille insolubili a livelli delle mucose e degli strati sottomucosi del tratto gastrointestinale, specie nella forma AL ma anche in quella ATTR (variant > wild-type), determina processi di malassorbimento e di dismotilità, acuiti dalla concomitante e frequente disautonomia: <i>nausea, vomito, costipazione, diarrea, alvo alterno, dispepsia, malassorbimento, perdita di peso</i>. Una ulteriore conseguenza, non infrequente è rappresentata dalle <i>emorragie digestive</i>, con manifestazioni cliniche variabili in relazione alla entità del danno e alla localizzazione dei depositi di amiloide AL, che possono verificarsi potenzialmente lungo l'intero tubo digerente (melena, rettorragia, stitico ematico cronico) Il coinvolgimento epatico e quello splenico sono possibili e determinano spesso organomegalia (<i>epatomegalia, splenomegalia</i>) con relativo danno d'organo (<i>aumento della fosfatasi alcalina, anomalie della coagulazione, insufficienza epatica nelle fasi avanzate</i>).</p> |

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

| | |
|--|--|
| Malattia organica gastrointestinale | |
| Cirrosi epatica virale e autoimmune | |

1.6 Sistema oculare

| MANIFESTAZIONI CLINICHE | PRESENTAZIONE CLINICA |
|--------------------------------------|--|
| <i>Manifestazioni oculari</i> | Il coinvolgimento oculare è più frequente nella forma ATTR, sia variant che wild-type. Tutte le strutture oculari, comprese quelle muscolari, possono essere potenzialmente colpite. I principali segni e sintomi sono rappresentati da: <i>glaucoma, cataratta, opacità del vitreo, opacità corneale, diplopia, ptosi, etc.</i> |
| Red Flags | |
| Glaucoma | |
| Cataratta | |
| Opacità del vitreo | |
| Opacità corneale | |

1.7 Tessuti molli

| MANIFESTAZIONI CLINICHE | PRESENTAZIONE CLINICA |
|---|--|
| <i>Manifestazioni cutanee e linguali</i> | I tessuti molli sono maggiormente colpiti nella forma AL nella quale fibrille di amiloide e catene leggere amiloidogeniche possono depositarsi in maniera ubiquitaria dando origine a segni e sintomi il più delle volte aspecifici. Esistono, tuttavia localizzazioni particolari che, al contrario, si associano a manifestazioni cliniche ben definite, come la <i>porpora</i> (specie periorbitaria) nelle localizzazioni cutanee o la <i>macroglossia</i> che, a fronte di una bassa sensibilità, presentano una elevata specificità tanto da essere ormai comunemente considerate patognomiche della malattia. |
| <u>Red Flags</u> | |
| Porpora | |
| Macroglossia | |

1.8 Sistema ematopoietico

| MANIFESTAZIONI CLINICHE | PRESENTAZIONE CLINICA |
|---|--|
| <i>Manifestazioni ematologiche</i> | La discrasia plasmacellulare non è una manifestazione di malattia quanto piuttosto il meccanismo fisiopatologico alla base dell'amiloidosi AL. Essa si manifesta, come noto, con la presenza di una componente monoclonale M sierica o urinaria (documentata mediante elettroforesi, immunofissazione e dosaggio delle catene leggere libere delle immunoglobuline) che rappresenta il |
| Red Flags | |
| Componente monoclonale M | |

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

| | |
|-----------------------------|--|
| Anomalie della coagulazione | precursore proteico delle fibrille di amiloide. Di fatto, le manifestazioni di carattere ematologico sono rare e la più frequente, ad eccezione dei casi associati a Mieloma Multiplo, è rappresentata dalle <i>anomalie della coagulazione</i> (prolungamento del tempo di protrombina, deficit dei fattori V, VII e XII), potenzialmente acuite dall'eventuale coinvolgimento epatico. |
|-----------------------------|--|

1.9 Apparato respiratorio

| MANIFESTAZIONI CLINICHE | PRESENTAZIONE CLINICA |
|------------------------------------|--|
| Manifestazioni respiratorie | L' <i>amiloidosi polmonare nodulare</i> è la forma più frequente e rappresenta una forma localizzata ed asintomatica diagnosticata quale reperto incidentale all'imaging del torace (Radiografia o tomografia computerizzata del torace). Essa è più frequentemente associata alla forma AL, mentre forme AA ed ATTR wild-type sono episodiche. Recentemente questa forma è stata associata anche ai processi linfoproliferativi sottostanti, quali i linfomi MALT. |
| Red Flags | L' <i>amiloidosi alveolare-settale diffusa</i> , o parenchimale, si caratterizza per la presenza di depositi di amiloide (soprattutto composta da catene λ) a livello dei setti e delle pareti dei vasi alveolari. Nella maggior parte dei casi rappresenta una manifestazione di una forma sistemica, ma sono stati riportati anche casi di forme isolate. Il suo riscontro autoptico in pazienti con amiloidosi (AL, ATTR ed AA) è piuttosto comune. Al contrario il riscontro ante-mortem è raro in quanto queste forme sono generalmente asintomatiche e solo forme estreme di deposizione interstiziale sono in grado di alterare i processi degli scambi gassosi a livello alveolare. L' <i>amiloidosi diffusa</i> è una manifestazione della deposizione di catene leggere (soprattutto catene κ) a livello alveolare nel corso di discrasie plasmacellulari. Essa consiste in una forma più aggressiva, morfologicamente indistinguibile da quella alveolare-settale diffusa che però, a differenza di questa, è negativa al Rosso Congo e non dimostra materiale fibrillare alla microscopia elettronica (deposizione di catene leggere in assenza di sostanza amiloide). Seppur raramente, inoltre, il coinvolgimento vascolare polmonare in corso d'amiloidosi è in grado di determinare <i>ipertensione polmonare di tipo 1</i> . L' <i>amiloidosi tracheobronchiale</i> è una forma localizzata di amiloidosi AL che si presenta in forma di placche sottomucose |
| Tosse | |
| Emottisi | |
| Atelettasia distale | |
| Polmoniti ricorrenti | |

| | |
|--|---|
| | multifocali. Le manifestazioni cliniche sono variabili, a seconda della localizzazione e dell'entità dei depositi, e i segni e sintomi sono determinati dall'ostruzione delle alte vie aeree: dispnea, tosse, emottisi, atelettasia distale, polmonite ricorrente, etc. |
|--|---|

5. PERCORSO TERAPEUTICO

Le finalità della terapia farmacologica per l'amiloidosi ATTR ed AL includono:

1. Inibire la formazione delle fibrille di amiloide al fine di bloccare la produzione delle proteine precursori delle fibrille d'amiloide;
2. Stabilizzare le proteine precursori evitando la loro dissociazione e successiva aggregazioni in fibrille;
3. Favorire il riassorbimento delle fibrille già depositate stimolando i meccanismi di clearance tissutale;
4. Gestire i sintomi correlati migliorando la qualità di vita attraverso il trattamento delle complicanze (es. scompenso cardiaco, neuropatia);
5. Ritardare la progressione della malattia, preservando la funzionalità degli organi colpiti.

TERAPIA DI SUPPORTO

a) TERAPIA DI SUPPORTO CARDIOLOGICO

Il trattamento di supporto dell'amiloidosi cardiaca si basa sul controllo dei segni e sintomi di scompenso con la terapia diuretica. Altri farmaci impiegati nella terapia dello scompenso a frazione d'eiezione ridotta non sono impiegati routinariamente, specie in soggetti con ipotensione ortostatica nei quali questi possono essere relativamente controindicati. Tuttavia, in alcuni pazienti senza ipotensione ortostatica e con frazione d'eiezione ridotta (FE < 40%), l'impiego di basse dosi di beta-bloccanti, specie in presenza di aritmie ipercinetiche e storia di sindrome coronarica cronica ed in assenza di fisiologia restrittiva, può essere considerata. I farmaci anti-mineralcorticoidi possono essere prescritti in pazienti con amiloidosi cardiaca a scompenso cardiaco indipendentemente da fenotipo (HFrEF, HFpEF) grazie a recenti evidenze che dimostrano l'ottimo profilo di tollerabilità e di efficacia.

Farmaci relativamente controindicati nei pazienti con amiloidosi cardiaca sono la digitale e i calcio-antagonisti non diidropiridinici per la loro peculiare affinità di legame con le fibrille d'amiloide e il conseguente rischio di tossicità da sovradosaggio ed ipersensibilità. La controindicazione a farmaci antiaritmici ad azione inotropa negativa, in aggiunta a quanto affermato prima per la digitale e i calcio-antagonisti, limita nelle tachiaritmie l'impiego degli antiaritmici al propafenone in quelle sopraventricolari e all'amiodarone per quelle ventricolari. I pazienti con fibrillazione atriale non valvolare ed amiloidosi cardiaca andrebbero sottoposti a trattamenti antitrombotico con anticoagulanti orali diretti (DOAC), sempre tenendo conto il rischio emorragico e il rischio di cadute derivante dalla fragilità.

b) TERAPIA DI SUPPORTO NEFROLOGICA

Qualora la pressione arteriosa lo consenta, l'impiego di ACE-inibitori o di sartani può consentire di ridurre la progressione. L'insufficienza renale cronica richiede una terapia conservativa classica (dieta ipoproteica, impiego di chelanti del fosforo, agenti stimolanti dell'eritropoiesi, etc.). Qualora l'insufficienza renale sia avanzata la terapia dialitica sostitutiva si rende necessaria. Nella sindrome nefrosica la restrizione idrica e l'impiego di diuretici dell'ansa restano le pietre angolari della terapia.

c) TERAPIA DI SUPPORTO NEUROLOGICA

La sintomatologia algica, disestetica e parestetica legata alla polineuropatia sensitiva richiede l'impiego di farmaci antinevralgici (pregabalin, gabapentin, carbamazepina).

TERAPIA DI SUPPORTO GASTRO-INTESTINALE E NUTRIZIONALE

Nausea e vomito sono fra i sintomi più comuni d'interessamento gastro-intestinale in corso d'amiloidosi. Essi possono essere trattati con l'impiego di metoclopramide. L'integrazione proteica e calorica è fondamentale per trattare gli stati di calo ponderale, così come la supplementazione multivitaminica si rende necessaria per i fenomeni di malassorbimento che si vengono a determinare. La nutrizione artificiale o parentale si rende necessaria qualora il calo ponderale non sia responsiva all'integrazione proteico-calorica.

Per le specifiche della terapia delle diverse forme di amiloidosi si rimanda all'Allegato B (PROTOCOLLO DI TERAPIA)

6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA/URGENZA

Il paziente affetto da Amiloidosi può presentare diversi tipi di quadri clinici di emergenza/urgenza che richiedono un approccio interventistico. Questi possono essere classificati come segue:

- Emergenze/urgenze legate a scompenso cardiaco
- Emergenze aritmiche
- Emergenze/urgenze che richiedono un intervento emodinamico

Emergenze/urgenze legate a scompenso cardiaco

La riacutizzazione dello scompenso cardiaco rappresenta l'urgenza più frequente tra i pazienti affetti da Amiloidosi ed è determinata dalla congestione cardiaca e polmonare che comporta difficoltà respiratorie e accumulo di liquidi a livello toracico e periferico. Il quadro clinico, infatti, è dominato dal peggioramento della dispnea, dalla comparsa di dispnea parossistica notturna, dall'evidenza di edemi declivi, ascite, versamento pleurico e dall'aumento del peso corporeo. La diagnosi clinica è confermata da segni ecocardiografici legati all'aumento delle pressioni di riempimento ventricolare, all'aumento della pressione sistolica in ventricolo destro e alla dilatazione della vena cava inferiore. Il trattamento si basa sull'aumento della posologia dei diuretici o sulla somministrazione di diuretico per via endovenosa. Nei casi più severi è necessario il ricovero ospedaliero per la somministrazione di diuretici per via endovenosa ad alte dosi e/o di farmaci ad azione inotropica.

Emergenze aritmiche

I pazienti con Amiloidosi possono presentare emergenze aritmiche, che in alcuni casi possono sovrapporsi al quadro clinico principale (es. aritmie secondarie a coronaropatia) ed in altri casi possono essere conseguenza della patologia infiltrativa. La sostanza amiloide accumulata, infatti, rappresenta un trigger per tachiaritmie e bradiaritmie. La maggior parte delle emergenze aritmiche riguardano le tachiaritmie sopraventricolari (fibrillazione atriale ad alta frequenza, flutter atriale) e le bradiaritmie; meno frequenti sono le tachiaritmie

ventricolari (extrasistolia ventricolare complessa, tachicardia ventricolare sostenuta e non sostenuta).

Il quadro clinico varia a seconda dell'aritmia e della gravità della stessa: le tachiaritmie sopraventricolari si manifestano con palpitazioni e capogiro, le tachiaritmie ventricolari complesse e le bradiaritmie possono manifestarsi con vertigini, lipotimia, sincope e/o arresto cardiaco.

Il trattamento delle tachiaritmie è generalmente farmacologico (infusione endovenosa di farmaci antiaritmici), talvolta tuttavia le forme ventricolari più complesse possono richiedere anche la rianimazione cardiopolmonare e successivamente l'impianto di un defibrillatore. Le bradiaritmie possono richiedere l'impianto in urgenza di un pacemaker temporaneo e successivamente di un device permanente.

Emergenze che richiedono intervento emodinamico

Le principali emergenze che richiedono intervento emodinamico nei pazienti affetti da Amiloidosi sono la presenza di stenosi coronariche emodinamicamente significative e la stenosi valvolare aortica severa.

La coronaropatia è associata alla presenza dei comuni fattori di rischio cardiovascolare (fumo, diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia). Il quadro clinico è caratterizzato dalla presenza di angina da sforzo e può associarsi alla comparsa di alterazioni elettrocardiografiche e/o ecocardiografiche di tipo ischemico. La diagnosi differenziale va posta con l'angina microvascolare, legata alle anomalie del microcircolo presenti in pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica, in assenza di stenosi coronariche emodinamicamente significative. Le indagini strumentali funzionali possono risultare alterate proprio dalla compromissione della microcircolazione, per cui nei casi a basso rischio è indicata l'esecuzione di una angio-TC coronarica, mentre nei casi ad alto rischio viene posta indicazione ad angiografia coronarica. Il trattamento consiste nella disostruzione della coronaria stenotica con angioplastica ed eventuale impianto di stent. Laddove questa opzione fosse insufficiente a garantire una rivascolarizzazione adeguata resta l'opzione chirurgica o il trattamento medico a seconda della valutazione fra rischio e beneficio dei vari approcci, valutati se possibile in Heart Team.

La prevalenza dell'Amiloidosi TTR nella popolazione affetta da stenosi aortica moderata/severa è di circa il 15%, con maggiore prevalenza della forma paradoxical low

flow-low gradient. L'infiltrazione della valvola da parte delle fibrille di amiloide sembra essere la causa principale della più rapida progressione nel tempo della valvulopatia. Il quadro clinico è legato alla presenza di angina da sforzo, dal peggioramento della dispnea da sforzo e dalla sincope da sforzo. La diagnosi è ecocardiografica ed il trattamento si basa sull'impianto di protesi valvolare biologica per via percutanea (TAVI), in quanto l'intervento chirurgico è gravato da maggiori complicanze dovute all'età avanzata dei pazienti e alle comorbidità.

Il paziente affetto da Amiloidosi richiede generalmente il trattamento dell'emergenza/urgenza cardiologica presso i centri di riferimento per tale patologia (vedi allegato 2). L'emergenza/urgenza cardiologica di tipo interventistico (emodinamico/elettrofisiologico), e l'emergenza non cardiologica (es. insufficienza renale acuta che richiede trattamento dialitico), può essere gestita nell'ambito della rete dei Centri di riferimento principali e Centri di prossimità di emergenza.

7. TELEMEDICINA

Con la Delibera del 12 gennaio 202 n. 6, la Giunta Regionale ha definito le "Linee di indirizzo regionali sull'attivazione dei servizi sanitari erogabili a distanza (telemedicina) e impiego nell'ambito del sistema sanitario regionale campano". Con il medesimo provvedimento è stato previsto l'utilizzo della piattaforma SINFONIA, da parte delle aziende sanitarie, per tutte le attività (specialità assistenziali e servizi idonei) di Telemedicina in regione Campania, laddove l'indicazione risulti appropriata. Tale piattaforma non è mai comunque sostitutiva dell'atto medico (visita generale o specialistica).

Nell'applicazione del percorso diagnostico assistenziale specifico per l'Amiloidosi (RCG 130; RFG 060), le Aziende sanitarie devono definire ed attivare tutti i servizi appropriati ad una pronta diagnosi, presa in carico, trattamento e prescrizioni terapeutiche, monitoraggio in follow-up del paziente, in coordinamento con la Direzione Generale ed il Centro Coordinamento malattie rare, e la struttura tecnica-operativa di So.Re.Sa. in coerenza con l'art. 61, comma 1, lettera a) della legge regionale 29 giugno 2021, n. 5.

8. TRANSIZIONE

La quasi totalità delle forme di amiloidosi esordiscono in età adulta o nell'anziano. Per questo tipo di patologia, non è prevista una transizione specifica da una gestione pediatrica a realtà dell'adulto.

9. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA

1. *Fase 1* – Prima valutazione presso medico di Medicina Generale o specialista (cardiologo, ematologo, neurologo, nefrologo o altro specialista) o pronto soccorso: % di pazienti con sospetto di Amiloidosi per cui si richiedano esami di Primo livello (Visita Cardiologica, ECG, Ecocardiogramma)
2. *Fase 2* – Sospetto clinico: % pazienti che vengono inviati ai centri di riferimento regionali per l'Amiloidosi.
3. *Fase 3* – Diagnosi: % di pazienti con diagnosi di Amiloidosi con al denominatore numero totale pazienti sospettati al momento degli esami di primo livello.
4. *Fase 4* – Presa in carico: % dei pazienti che eseguono visite di follow-up in funzione della fase di malattia e verifica della compliance del paziente.

10. ESENZIONE

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del medico di medicina generale. Il codice di esenzione (R99) può essere attribuito dallo specialista del PDR (Disease Manager) referente per la patologia dopo visita presso il PDR in caso di sospetto di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici.

Lo stesso codice di esenzione potrà essere utilizzato dal Disease Manager per allargare lo screening ai familiari.

Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara dallo specialista referente del PDR.

11. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA

- a) Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi (ambulatori) dedicati;
- b) Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi; aggiornamento tecnologico delle metodiche diagnostiche e terapeutiche da effettuare presso il PDR;
- c) Criticità/ostacoli organizzativi: continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter e sovradistrettuale); invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (cardiologo, ematologo, neurologo);
- d) Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (cardiologo, ematologo, neurologo); formazione e aggiornamento del personale;
- e) Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (MMG, specialista) per sottovalutazione delle condizioni cliniche;
- f) Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso le strutture dedicate causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

12. GRUPPO DI LAVORO PER LA STESURA DEL PDTA

Prof. G. Limongelli, UOSD di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, AORN dei Colli;
Dott. G. Palmiero, UOSD di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, AORN dei Colli;
Dott.ssa F. Verrillo, UOSD di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, AORN dei Colli;
Dott. G. Cerciello, UOSD Servizio Immunoematologia e Trasfusione, AO San Pio;
Prof. F. Manganelli, DAI Testa Collo - UOC di Neurologia e Centro per epilessia, AOU Federico II;
Dott.ssa G. De Marchi, UOC Farmacia, AORN dei Colli.

Centro Di Coordinamento Malattie Rare: Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Chiara De

Stasio, Dott.ssa Martina Caiazza, Dott.ssa Anna Fusco, Dott. Bruno De Rosa, Dott.ssa Francesca Marzullo.

Tavolo Tecnico Malattie Rare:

Prof. Generoso Andria, Dott. Francesco Bencivenga, Dott.ssa Francesca Futura Bernardi, Dott. Roberto Bianco, Ing. Giuseppe Borriello, Dott. Pietro Buono, Dott.ssa Addolorata Cozzoli, Dott.ssa Maria De Giovanni, Dott. Pierino De Silverio, Dott.ssa Sara Fusco, Dott. Lorenzo Latella, Prof. Giuseppe Limongelli, Prof. Emanuele Miraglia Del Giudice, Dott.ssa Maria Galdo, Dott.ssa Barbara Morgillo, Dott.ssa Monica Pagliaro, Dott.ssa Moira Pardo, Prof. Giancarlo Parenti, Prof. Silverio Perrotta, Dott. Gaetano Piccinocchi, Avv. Antonio Postiglione, Dott.ssa Eliana Raiola, Prof.ssa Margherita Ruoppolo, Dott. Gioacchino Scarano, Prof. Raffaele Scarpa, Prof.ssa Francesca Simonelli, Prof. Massimo Triggiani, Dott. Antonio Varone.

Direzione generale Tutela della Salute e Coordinamento del Servizio Sanitario Regionale:

Avv. Antonio Postiglione

204 01 00 - Settore Prevenzione collettiva e sanità pubblica e veterinaria

Dirigente: Michele Valentino Chiara

204 01 01 - UOS Prevenzione ed igiene sanitaria

Dirigente: Francesco Bencivenga

204 02 00 - Settore Assistenza territoriale

Dirigente: Pietro Buono

204 02 01 - UOS Sviluppo dell'assistenza territoriale del SSR, attività consultoriale e assistenza materno-infantile

Dirigente: Pietro Buono (ad interim)

204 02 02 - UOS Assistenza socio-sanitaria

Dirigente: Sara Fusco

204 03 00 - Settore Assistenza ospedaliera

Dirigente: Anna Maria Ferriero

204 03 01 - UOS Qualità delle cure, reti e percorsi

Dirigente: Moira Pardo

204 04 00 - Settore Accredimento istituzionale, Health Technology Assessment (HTA), rapporti con il mercato

Dirigente: Ugo Trama

204 04 02 - UOS Politiche del Farmaco e dei dispositivi medici – HTA

Dirigente: Francesca Futura Bernardi

204 05 00 - Settore Controllo di gestione del sistema sanitario regionale

Dirigente: Gaetano Patrone

13. GRUPPO DI VALIDAZIONE DEL PDTA

Direttori Generali e Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere: AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; AOU Federico II, Napoli; AO San Pio, Benevento; AORN dei Colli, Napoli; AOU Vanvitelli, Napoli; ASL Salerno, Salerno; AO Moscati, Avellino.

Referenti malattie rare aziende ospedaliere: Dott.ssa Antonella Maisto, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; Prof. Nicola Brunetti Pierri, referente AOU Federico II, Napoli; Dott. Giuseppe Cerciello, referente AO San Pio, Benevento; Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Veronica Diana, referenti AORN dei Colli, Napoli, Dott.ssa Adele Paolino, referente ASL Salerno; Dott.ssa Gaetana Cerbone, referente AORN Moscati di Avellino; Dott.ssa Anna Galdieri, referente AOU Vanvitelli.

Referenti ASL malattie rare: Dott.ssa Nevicella Cardellicchio, referente ASL Avellino; Dott. Alessandro Bozza, referente ASL Benevento; Dott.ssa Tiziana Ciarambino, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Eliana Raiola, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott.ssa Adele Paolino, referente ASL Salerno.

Tavolo Tecnico Regionale per le malattie rare – SISTEMA CIRCOLATORIO

Coordinatore: Prof. G. Limongelli - Referenti: Dott.Ssa Gaetana Cerbone, Prof. Paolo Calabro', Dott. Michele D'alto, Prof.Ssa Maria Giovanna Russo, Dott. Ciro Mauro, Prof.Ssa Maria Angela Losi, Dott. Giangiacomo Di Nardo, Dott.Ssa Lucia Soriente, Prof. Massimo Triggiani

Tavolo Tecnico Regionale per le malattie rare – NEUROLOGICO

Coordinatore: Dott. A. Varone - Referenti: Dott.Ssa Gaetana Cerbone, Dott. Pietro Pisano, Dott.Ssa Maria Carmela Addonizio, Dott.Ssa Stefania Miniello, Dott. Giuseppe Fiorentino, Dott. Francesco Habetswallner, Prof. Giuseppe De Michele, Prof. Fiore Manganelli, Dott. Antonio Varone, Prof.Ssa Francesca Trojsi, Prof. Paolo Barone, Prof. Giangennaro Coppola

Tavolo Tecnico Regionale per le malattie rare – EMATOLOGICO

Coordinatore: Prof. M. Triggiani - Referenti: Dott.Ssa Gaetana Cerbone, Dott. Roberto Vallone, Dott. Ferdinando Frigeri, Dott. Beniamino Casale, Dott. F. Ferrara, Prof. Giovanni Di Minno, Dott. Giuseppe Menna, Dott.Ssa Maria Giovanna Ferrara, Prof. Silverio Perrotta, Prof. Carmine Selleri

Associazioni: fAMY Onlus, ACMRC

14. BIBLIOGRAFIA

1. Dorbala S et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis - Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. Circulation: Cardiovascular Imaging, July 2021.
2. Dorbala S et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis-Part 2 of 2-Diagnostic Criteria and Appropriate Utilization. Circulation: Cardiovascular Imaging, July 2021.
3. Garcia-Pavia P et al. Elliott Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. European Journal of Heart Failure, 2021.
4. Rapezzi C et al, Cardiac amyloidosis: the great pretender. Heart Fail Rev (2015)
5. Joury A et al. Cardiac Amyloidosis: Presentations, Diagnostic Work-up and Collaborative Approach for Comprehensive Clinical Management. Curr Probl Cardiol, October 2021
6. Ruberg FL et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol, June 2019
7. Palladini G et al. Management of AL amyloidosis in 2020. The American Society of Hematology, december 2020
8. Damy T et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. European Journal of Heart Failure (2021)
9. Luigetti M et al. Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. Therapeutics and Clinical Risk Management, 2020.
10. Porcari A, et al. Percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali per i pazienti con amiloidosi cardiaca – Documento di consenso SIC/ANMCO. A cura della Rete Italiana dell'Amiloidosi Cardiaca (RIAC) [Diagnostic-therapeutic care pathways for patients with cardiac amyloidosis

- SIC/ANMCO Consensus document. Edited by the Italian Cardiac Amyloidosis Network (RIAC)]. G Ital Cardiol (Rome). 2024 Dec;25(12):900-920.

11. Hamza Hassan, et al. Transplantation and Cellular Therapy. Volume 28, Issue 11, 2022.

<https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.08.007>.)

12. Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F, Cavallero G, Rustichelli R, Virga G, Merlini G. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. Blood. 2004 Apr 15;103(8):2936-8. doi: 10.1182/blood-2003-08-2788. Epub 2003 Dec 18. PMID: 15070667.

13. Kastiris E. et al. Ash: Annual Meeting and Exposition. Oral and Poster Abstracts: 1979 Efficacy and Safety of Daratumumab Monotherapy in Newly Diagnosed Patients with Stage 3B Light Chain Amyloidosis: A Phase 2 Study By the European Myeloma Network. Saturday, December 7, 2024.

15. SITOGRAFIA

CENTRO DI COORDINAMENTO MALATTIE RARE REGIONE CAMPANIA - AORN
DEI COLLI:

- www.malattierarecampania.it
- www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/

REGIONE CAMPANIA:

- www.regione.campania.it

AIFA:

- <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>

PUBMED:

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

MINISTERO DELLA SALUTE:

- www.salute.gov.it

ALLEGATO A: PRESIDI DELLA RETE(PDR) - CENTRI CERTIFICATORI

| AMILOIDOSI SISTEMICA (AL, ATTR wild-type) CODICE RCG130 | |
|--|--|
| PRESIDIO DELLA RETE (PDR) | UNITÀ |
| AOU UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA LUIGI VANVITELLI, NAPOLI | UOC Cardiomiologia e Genetica Medica |
| AORN DEI COLLI - MONALDI, NAPOLI* <i>ERN GUARDHEART</i> | UOSD Malattie rare cardiologiche UOC Fisiopatologia e riabilitazione respiratoria |
| AOU UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II, NAPOLI** <i>ERN EUROBLOODNET</i> | UOC Cardiologia, emodinamica e UTIC UOC Ematologia UOC Geriatria e fibrosi cistica dell'adulto |
| A.S.L. SALERNO - P.O. A. TORTORA | UOC Ematologia |
| AO SAN PIO - BENEVENTO | UOSD di Ematologia |
| AOU S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI | Cardioracico vascolare – Clinica |

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

| | |
|--|--|
| D'ARAGONA, SALERNO | Cardiologica Oncoematologico - Ematologia |
| AORN SAN GIUSEPPE MOSCATI, AVELLINO | UOC Cardiologia e UTIC UOC Ematologia e Trapianto Emopoietico |
| AMILOIDOSI EREDITARIA DA TRANSTIRETINA (ATTR variant) CODICE RFG060 | |
| PRESIDIO DELLA RETE (PDR) | UNITÀ |
| AOU UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA LUIGI VANVITELLI, NAPOLI | UOC Neurologia 2 |
| AORN DEI COLLI - CTO, NAPOLI | UOC Neurologia Unità Stroke |
| AOU UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II, NAPOLI | UOC Neurologia e centro per l'epilessia |
| AOU S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA, SALERNO | Scienze mediche - Neurologia |

* L'AORN dei Colli (Ospedale Monaldi) è Centro di eccellenza nell'ambito del nuovo piano nazionale/regionale malattie rare, come parte dell'ERN GUARDHEART (Centro di riferimento europeo per malattie genetiche e rare). Come tale, coordina le attività della rete di ATTR WILD TYPE e forme courier.

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

** La Federico II è centro di eccellenza per le malattie del sangue, come parte di EUROBLOODNET, e come tale coordina le attività della rete sulle amiloidosi AL.

Di seguito viene riportato il sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo i medici certificatori e relativi recapiti.

www.malattierarecamapania.it

www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania

ALLEGATO B: PROTOCOLLO DI TERAPIA

(aggiornato a ottobre 2025)

TRATTAMENTO DI AMILOIDOSI DA TTR WILD TYPE IN PAZIENTI ADULTI

| Terapia | Posologia | Note |
|------------------------------------|---|---|
| Tafamidis (61 mg capsule molli) | <u>Dose raccomandata:</u> 61 mg/die per via orale. | Per pazienti affetti da cardiomiopatia in classe NYHA I e II. La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione. Classe di rimborsabilità: H |

TRATTAMENTO DI AMILOIDOSI DA TTR VARIANT IN PAZIENTI ADULTI

| Terapia | Posologia | Note |
|------------------------------------|---|---|
| Tafamidis (61 mg capsule molli) | <u>Dose raccomandata:</u> 61 mg/die per via orale. | Per pazienti affetti da cardiomiopatia in classe NYHA I e II. Nei pazienti con fenotipo misto (cardiologico e neurologico) è indicato in pazienti con prevalente espressione cardiomiopatica e polineuropatia iniziale (stadio FAP 1). La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione. Classe di rimborsabilità: H |
| Tafamidis (20 mg capsule molli) | <u>Dose raccomandata:</u> 20 mg/die per via orale. | Per pazienti con polineuropatia sintomatica di stadio 1 al fine di ritardare la compromissione neurologica periferica. |

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

| | | |
|------------|---|--|
| | | <p>La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione.</p> <p>Classe di rimborsabilità: H</p> |
| Patisiran | <p><u>Dose raccomandata:</u> 300 microgrammi/kg ogni 3 settimane mediante infusione endovenosa.</p> | <p>Per pazienti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio FAP 1 o 2.</p> <p>Nei pazienti con fenotipo misto (cardiologico e neurologico) è indicato in pazienti con polineuropatia di stadio FAP 1 o 2 in cui il fenotipo neurologico prevale su quello cardiologico.</p> <p>La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione.</p> <p>Classe di rimborsabilità: H Somministrazione intraospedaliera.</p> |
| Vutrisiran | <p><u>Dose raccomandata:</u> 25 mg ogni 3 mesi mediante iniezione sottocutanea.</p> | <p>Per pazienti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio FAP 1 o 2.</p> <p>Nei pazienti con fenotipo misto (cardiologico e neurologico) è indicato in pazienti con polineuropatia di stadio FAP 1 o 2 in cui il fenotipo neurologico prevale su quello cardiologico.</p> <p>La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione.</p> <p>Classe di rimborsabilità: H</p> |
| Inoserten | <p><u>Dose raccomandata:</u> 284 mg una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea.</p> | <p>Per pazienti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio FAP 1 o 2.</p> <p>La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione.</p> <p>Classe di rimborsabilità: H</p> |

**TRATTAMENTO DI PAZIENTI ADULTI CON AMILOIDOSI AL DI NUOVA DIAGNOSI
CANDIDABILI A TRAPIANTO AUTOLOGO DI CSE**

| TRATTAMENTO PAZIENTI ADULTI CON AMILOIDOSI AL DI NUOVA DIAGNOSI | |
|--|--|
| Criteri di eleggibilità al trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (CSE) in prima linea | |
| Età e Performance Status: età ≤ 70 anni ed ECOG Performance Score ≤ 2 | |
| Funzione cardiaca: Classe NYHA I/II, Frazione di Eiezione > 40% e TnT < 0,06 ng/mL (hs-TnT < 75 ng/mL) | |
| Funzione renale ed epatica: CrCl ≥ 30 ml/min e bilirubina diretta <2 mg/dL | |
| Pressione arteriosa sistolica: PA sistolica > 90 mmHg (cautela nei pazienti con PA sistolica < 100 mmHg) | |
| Note: pazienti selezionati non eleggibili a trapianto a diagnosi, possono diventare eleggibili in corso di trattamento, in caso di risposta organo, oppure dopo trapianto d'organo. Si raccomanda rivalutazione dell'eleggibilità trapiantologica dopo 4-6 cicli di trattamento. | |

| Pazienti eleggibili a trapianto autologo di CSE (Stadio I-IIIa sec. criteri Mayo 2004 modificati) | | |
|---|--|--|
| Terapia di induzione | | |
| Terapia | Posologia | Note |
| Schema Dara-CyBorD (combinazione di daratumumab, ciclofosfamide, bortezomib e desametasone) | <p><u>Ciclo 28 giorni:</u></p> <p>Daratumumab: Settimane dalla 1 alla 8: 1.800 mg/settimana. Settimane dalla 9 alla 24: 1.800 mg ogni 2 settimane. Per via sottocutanea.</p> <p><u>Nei giorni 1, 8, 15 e 22 per 6 cicli:</u></p> <p>Bortezomib: 1,3 mg/m². Per via sottocutanea.</p> <p>Ciclofosfamide: 300 mg/m² di superficie corporea; dose massima 500 mg. Per via orale o endovenosa.</p> | <p>Trattamento di scelta.</p> <p>Completare 4-6 cicli prima di procedere al trapianto. In ogni caso, per accedere al trapianto autologo di CSE il paziente deve conseguire una risposta parziale (PR) ematologica entro due cicli e una <i>very good partial remission</i> (VGPR) entro quattro cicli.</p> <p>In pazienti eleggibili a trapianto senza coesistenza di mieloma multiplo, in caso di CR ematologica il consolidamento con trapianto autologo è opzionale.</p> <p>La prescrizione del medicinale daratumumab è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio</p> |

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

| | | |
|-----------------------------------|---|---|
| | <p>Desametasone: 40 mg. 20 mg per pazienti di età >70 anni o indice di massa corporea [IMC] <18,5 o affetti da ipervolemia, diabete mellito scarsamente controllato o pregressa intolleranza a terapia steroidea. Nei giorni di somministrazione di daratumumab, 20 mg della dose di desametasone sono somministrati come medicinale pre-iniezione e la parte restante viene somministrata il giorno successivo alla somministrazione. Per via orale o endovenosa.</p> | <p>AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione.</p> <p>Somministrazione intraospedaliera.</p> |
| Terapia di mobilizzazione | | |
| Filgrastim | <p><u>Dose raccomandata:</u> 1 MU/kg/die (10 µg/kg/die) per 5-7 giorni consecutivi come <i>single agent</i>.</p> <p>0,5 MU/kg/die (5 µg/kg/die) dopo chemioterapia mielosoppressiva dal primo giorno successivo al completamento della chemioterapia fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e la conta dei neutrofili non sia tornata a un livello normale.</p> <p>Per via sottocutanea.</p> | <p>Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).</p> <p>Classe di rimborsabilità: A-PHT.</p> |
| Terapia di condizionamento | | |
| Melphalan | <p>200 mg/m² in singola somministrazione. Può essere necessaria la riduzione del dosaggio a 140 mg/m² in alcune categorie di pazienti (es. pazienti con clearance della creatinina < 40 mL/min).</p> <p>Per via endovenosa.</p> | <p>Uso secondo L. 648/96. Lista farmaci con uso consolidato nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche.</p> <p>Terapia di condizionamento prima del trapianto autologo di CSE.</p> <p>Somministrazione intraospedaliera.</p> <p>Se è necessaria la riduzione del dosaggio a 140 mg/mq, nei pazienti senza coesistenza di mieloma multiplo, il trapianto può essere omesso anche in <i>very good partial remission</i> (VGPR) ematologica per profilo rischio/beneficio sfavorevole.</p> |

**TRATTAMENTO DI PAZIENTI ADULTI CON AMILOIDOSI AL DI NUOVA DIAGNOSI
NON CANDIDABILI A TRAPIANTO AUTOLOGO DI CSE**

| Terapia | Posologia | Note |
|---|---|---|
| Pazienti senza significativo coinvolgimento cardiaco (Stadio I-IIIa sec. criteri Eur. Mayo modificati) | | |
| Schema Dara-CyBorD (combinazione di daratumumab, ciclofosfamide, bortezomib e desametasone) | <p><u>Ciclo 28 giorni:</u></p> <p>Daratumumab: Settimane dalla 1 alla 8: 1.800 mg/settimana. Settimane dalla 9 alla 24: 1.800 mg ogni 2 settimane Dalla settimana 25 fino a progressione della malattia: 1.800 mg ogni 4 settimane. Per via sottocutanea. <u>Massimo 24 cicli.</u></p> <p><u>Nei giorni 1, 8, 15 e 22 per 6 cicli:</u></p> <p>Bortezomib: 1,3 mg/m². Per via sottocutanea.</p> <p>Ciclofosfamide: 300 mg/m² di superficie corporea; dose massima 500 mg. Per via orale o endovenosa.</p> <p>Desametasone: 40 mg. 20 mg per pazienti di età >70 anni o indice di massa corporea [IMC] <18,5 o affetti da ipervolemia, diabete mellito scarsamente controllato o pregressa intolleranza a terapia steroidea. Nei giorni di somministrazione di daratumumab, 20 mg della dose di desametasone sono somministrati come medicinale pre-iniezione e la parte restante viene somministrata il giorno successivo alla somministrazione. Per via endovenosa od orale.</p> | <p>Trattamento di scelta.</p> <p>La prescrizione del medicinale daratumumab è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione.</p> <p>Target della terapia: PR entro due cicli e VGPR entro 6 cicli.</p> <p>Somministrazione intraospedaliera.</p> |

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

| | | |
|--|---|--|
| Schema M/Dex (melphalan desametasone) | <p>e</p> <p><u>Ciclo 28 giorni</u> (fino a 9 cicli, proseguibili fino a 12 in base alla risposta e tollerabilità):</p> <p>Melphalan</p> <p>0,22 mg/kg/die nei giorni 1–4. Per via orale.</p> <p>È indicato uno stretto monitoraggio per rischio di mielosoppressione.</p> <p>Desametasone</p> <p>40 mg nei giorni 1–4. Per via orale.</p> | <p>Indicata in pazienti non candidabili o intolleranti a regimi contenenti bortezomib e daratumumab.</p> <p>Terapia somministrata interamente per via orale, adatta a pazienti non in grado di accedere settimanalmente in day hospital.</p> <p>Melphalan: Uso secondo L. 648/96. Lista farmaci con uso consolidato nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche.</p> |
| Schema BMDex (bortezomib, melphalan desametasone) | <p>e</p> <p><u>Ciclo di 28 giorni:</u></p> <p>Melphalan</p> <p>0,22 mg/kg/die nei giorni 1–4. Per via orale.</p> <p>Desametasone</p> <p>40 mg nei giorni 1–4. Per via orale.</p> <p>Bortezomib</p> <p>Cicli 1 e 2 (<u>Ciclo di 28 giorni</u>): 1,3 mg/m² SC nei giorni 1, 4, 8 e 11.</p> <p>Cicli 3-8 (<u>Ciclo di 35 giorni</u>): 1,3 mg/m² SC nei giorni 1, 8, 15 e 22.</p> <p>Per via sottocutanea.</p> <p>La durata è in genere di 6 cicli, estendibili fino a 8 se ben tollerati e con risposta in corso.</p> | <p>Indicata in pazienti non candidabili o intolleranti a regimi contenenti daratumumab.</p> <p>Da considerare in presenza della traslocazione cromosomica t (11;14) che riduce l'efficacia degli altri trattamenti chemioterapici comprendenti bortezomib.</p> <p>Melphalan: Uso secondo L. 648/96. Lista farmaci con uso consolidato nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche.</p> <p>Bortezomib Uso secondo L. 648/96 "Utilizzo in prima linea dell'amiloidosi". Lista farmaci con uso consolidato nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche.</p> |
| Pazienti con malattia cardiaca avanzata (Stadio IIIb sec. criteri Eur. Mayo modificati e Concentrazione NT-proBNP > 8500 ng/l) | | |
| Schema CyBorD a dosi modificate (combinazione ciclofosfamide, bortezomib desametasone) | <p>di</p> <p>e</p> <p><u>Ciclo di 35 giorni:</u></p> <p>Bortezomib</p> <p>0,7–1,0 mg/m² nei giorni 1, 8, 15, 22. Per via sottocutanea.</p> <p>Desametasone</p> <p>20 mg nei giorni 1, 8, 15, 22.</p> | <p>Bortezomib Uso secondo L. 648/96 "Utilizzo in prima linea dell'amiloidosi". Lista farmaci con uso consolidato nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche.</p> <p>Necessario il monitoraggio ravvicinato di parametri cardiaci (NT-proBNP,</p> |

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

| | | |
|--|---|---|
| | <p>Nei pazienti >70 anni o fragili, possibile ulteriore riduzione a 10 mg/dose. Per via orale.</p> <p>Le dosi di bortezomib e desametasone vanno adattate ulteriormente in caso di instabilità emodinamica.</p> <p>Ciclofosfamide</p> <p>300 mg/m². Massimo 500 mg nei giorni 1, 8, 15, 22. Per via orale.</p> | <p>troponina, segni di congestione) ad ogni ciclo.</p> <p>In pazienti che dopo due cicli raggiungono almeno <i>una very good partial remission</i> (VGPR) si raccomanda di continuare il trattamento, se tollerato, per altri 6-8 cicli al fine di raggiungere la risposta ematologica più profonda possibile e consolidarla.</p> <p>Somministrazione intraospedaliera.</p> |
|--|---|---|

TRATTAMENTO DI AMILOIDOSI AL IN PAZIENTI ADULTI REFRATTARI O RECIDIVI
AL TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA

La refrattarietà si definisce come un mancato raggiungimento di PR ematologica entro due cicli e di VGPR ematologica entro 6 cicli.

La scelta del regime terapeutico di seconda linea, se il paziente non è refrattario, dovrebbe preferibilmente basarsi sugli stessi farmaci indicati in prima linea quando consentito o in alternativa, se il paziente risulta eleggibile e non l'ha già praticato, sul trapianto autologo di CSE. Nella scelta dei farmaci, bisogna tener conto delle caratteristiche di fragilità del paziente, in modo da scegliere il trattamento che il paziente più probabilmente potrà tollerare nel tempo, della profondità e durata della risposta ematologica iniziale (se presente) e dallo stadio di malattia.

| Terapia | Posologia | Note |
|--|---|--|
| Schema Len/Dex (combinazione di lenalidomide con desametasone) | <p><u>Ciclo di 28 giorni:</u></p> <p>Lenalidomide</p> <p>25 mg/die giorni 1-21. Per via orale.</p> <p>In caso di mancata evidenza di risposta ematologica dopo 3 cicli come <i>single agent</i> aggiungere desametasone.</p> <p>Desametasone</p> <p>20-40 mg settimana. Per via orale.</p> <p>In caso di mancata evidenza di risposta ematologica (o d'organo) dopo 3 cicli come <i>single agent</i> aggiungere desametasone.</p> | <p>Lenalidomide: Uso secondo L. 648/96 "Utilizzo nell'amiloidosi in pazienti già trattati con melphalan e bortezomib". Lista farmaci con uso consolidato nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche.</p> <p>La prescrizione del medicinale lenalidomide è subordinata alla compilazione del Registro web multifarmaco semplificato AIFA.</p> <p>Lenalidomide può causare peggioramento transitorio della funzione cardiaca e renale per edema o ritenzione idrica, è pertanto necessario effettuare un monitoraggio stretto per la comparsa di questi eventi.</p> <p>Eeguire monitoraggio della tossicità ematologica con emocromo ad ogni ciclo.</p> <p>Possibile sindrome da "flare" nei primi cicli, con aumento transitorio di NT-proBNP.</p> |

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

| | | |
|--|--|---|
| Schema Pom/Dex (combinazione di pomalidomide con desametasone) | <u>Ciclo 28 giorni:</u> <i>Pomalidomide</i> <u>Dose raccomandata:</u> 4 mg/die nei giorni da 1 a 21. Per via orale. <i>Desametasone</i> <u>Dose raccomandata:</u> 40 mg/die nei giorni 1, 8, 15 e 22. Per via orale. | Trattamento di pazienti adulti sottoposti a precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib che non abbiano determinato una risposta ematologica completa o parziale molto buona (definita come dFLC <40 mg/L nei soggetti con dFLC basale >50 mg/L o come dFLC <10 mg/L nei soggetti con dFLC basale tra 20 e 50 mg/L). Uso secondo L. 648/96. La prescrizione del medicinale pomalidomide è subordinata alla compilazione del Registro web multifarmaco semplificato AIFA. |
|--|--|---|

TERAPIA DI SUPPORTO IN PAZIENTI ADULTI CON AMILOIDOSI

| Terapia | Indicazioni e Posologia | Note |
|--|---|--|
| Terapia di supporto cardiologico | | |
| Terapia diuretica (furosemide, torasemide, acetazolamide, metolazone, clortalidone, idroclorotiazide, eplerenone, amiloride, furosemide/triamterene) | Secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto di ogni singolo medicinale. | Per il controllo dei segni e sintomi di scompenso cardiaco (es. edema). |
| Beta-bloccanti | Secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto di ogni singolo medicinale | Indicati in pazienti senza ipotensione ortostatica e con frazione d'eiezione ridotta (FE < 40%), in presenza di aritmie ipercinetiche e storia di sindrome coronarica cronica ed in assenza di fisiologia restrittiva. |
| Anti-mineralcorticoidi (spironolattone, eplerenone, canrenone) | Secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto di ogni singolo medicinale. | In pazienti con amiloidosi cardiaca e scompenso cardiaco indipendentemente dal fenotipo (HFrEF, HFpEF). |
| Propafenone | Prevenzione di tachiaritmie sopraventricolari. | |

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

| | | |
|--|---|---|
| | Posologia secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto. | |
| Amiodarone (comprese 200 mg) | Tachiaritmie ventricolari. <u>Dose consigliata:</u> Trattamento iniziale: 600 mg/die. Mantenimento: 100-400 mg/ die. Per via orale. | |
| Anticoagulanti orali diretti (apixaban, edoxaban, rivaroxaban e dabigatran) | Posologia secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto di ogni singolo medicinale. | In pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Utilizzo secondo indicazioni riportate in nota AIFA 97. |
| Terapia di supporto nefrologica | | |
| ACE-inibitori o di sartani | Posologia secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto di ogni singolo medicinale. | |
| Farmaci per insufficienza renale cronica (sevelamer, carbonato di lantanio, epoetina alfa, darbepoetina alfa) | Posologia secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto di ogni singolo medicinale. | |
| Diuretici dell'ansa (furosemide, torasemide) | Sindrome nefrosica. Posologia secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto di ogni singolo medicinale. | |
| Terapia di supporto neurologica | | |
| Carbamazepina | Dolore neuropatico <u>Dose iniziale:</u> 100-200 mg uid o bid. <u>Dose di mantenimento:</u> 400–800 mg/die divisi in 2–3 somministrazioni (massimo 1.200 mg/die). Per via orale. | Uso secondo L. 648/96. Lista farmaci con uso consolidato nel trattamento di patologie neurologiche. Prescrizione specialistica: neurologo, terapeuta del dolore. È obbligatorio il monitoraggio della funzionalità epatica e l'emocromo per rischio di epatotossicità e discrasie ematiche. Cautela in pazienti anziani o con politerapia per rischio di interazioni farmacologiche. |
| Gabapentin | Secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto. | Per pazienti con polineuropatia. |
| Pregabalin | Secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto. | Per pazienti con polineuropatia. |
| Terapia di supporto gastro-intestinale e nutrizionale | | |

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

| | | |
|--|---|---|
| Metoclopramide (soluzione iniettabile) | Trattamento sintomatico di nausea e vomito. <u>Dose raccomandata:</u> 10 mg/die (massimo 30 mg/die). Per via endovenosa, intramuscolare o orale. | L'uso è riservato a pazienti con sintomatologia non altrimenti controllabile. |
| Protocollo domiciliare di nutrizione artificiale | Può essere indicata l'integrazione nutrizionale nell'ambito di un protocollo di nutrizione domiciliare personalizzato. | |

PRESCRIZIONE ED EROGAZIONE DEL TRATTAMENTO

Prescrizione SSR

La terapia farmacologica con medicinali in classe di rimborsabilità A è a carico SSR su ricetta MMG.

Distribuzione territoriale

Per i farmaci classificati A-PHT, il PDR procede alla compilazione di un Piano Terapeutico e l'erogazione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente o presso le Farmacie Convenzionate per i farmaci per i quali è prevista la "Distribuzione per conto", dopo il primo ciclo erogato dal centro prescrittore. Per i farmaci classificati in classe di rimborsabilità H, il PDR procede altresì alla compilazione di un Piano Terapeutico e l'erogazione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente, dopo il primo ciclo erogato dal centro prescrittore.

Per i farmaci destinati alla somministrazione orale e prescritti ai sensi della legge 648/96 dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore, la distribuzione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente secondo le modalità previste dall'Azienda Sanitaria.

La supplementazione nutrizionale sarà a carico SSR secondo le condizioni riportate in DGRC n. 236 del 16 febbraio 2005.

Terapia Ospedaliera

La prescrizione e la somministrazione dei farmaci ad uso intraospedaliero avviene presso il Presidio di riferimento ospedaliero. La gestione dei farmaci secondo L.648/96, dopo

PDTA AMILOIDOSI REGIONE CAMPANIA

redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico del PDR, avverrà da parte del PDR.

Segnalazione delle sospette reazioni avverse

Gli operatori sanitari e i cittadini possono segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa da farmaci secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione e inviandola via e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa;
- direttamente on-line sul sito AIFA.



Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

Malattia di Pompe ***Malattia Rara***

CODICE
RCG060

Versione 1 del 12/12/2025

*Giunta Regionale della Campania Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il
Coordina- mento del Sistema Sanitario Regionale*

INDICE

| | |
|---|----|
| 1. MALATTIA DI POMPE: DATI EPIDEMIOLOGICI, ETIOLOGICI E CLINICI | 3 |
| 2. OBIETTIVI DEL PDTA | 5 |
| 3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI..... | 6 |
| 4. PERCORSO DIAGNOSTICO E CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO | 8 |
| 5. PERCORSO TERAPEUTICO | 17 |
| 6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA/URGENZA | 20 |
| 7. TELEMEDICINA | 21 |
| 8. TRANSIZIONE..... | 22 |
| 9. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA E INDICATORI DI PROCESSO..... | 23 |
| 10. ESENZIONE | 23 |
| 11. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA..... | 24 |
| 12. GRUPPO DI LAVORO PER LA STESURA PDTA | 25 |
| 13. GRUPPO DI VALIDATORI PDTA | 26 |
| 14. BIBLIOGRAFIA | 27 |
| 15. SITOGRAFIA | 31 |
| ALLEGATO A: PRESIDI DELLA RETE – CENTRI CERTIFICATORI | |
| ALLEGATO B: PROTOCOLLO DI TERAPIA | |

1. MALATTIA DI POMPE: DATI EPIDEMIOLOGICI, ETIOLOGICI E CLINICI

DEFINIZIONE

La malattia di Pompe o glicogenosi di tipo II (GSD II) (OMIM #232300) è una rara malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva determinata da mutazioni del gene GAA che comportano il deficit dell'enzima alfa-1-4 glucosidasi acida (GAA).

La GAA idrolizza i legami glucosidici 1,4 e 1,6 del glicogeno. Questa funzione è necessaria per la degradazione del glicogeno nei lisosomi. Pertanto, mutazioni del gene GAA, che determinano un'attività carente o del tutto assente dell'enzima GAA, si traducono in un accumulo di glicogeno nei lisosomi di diversi tessuti e tipi di cellule ed in particolare nelle cellule muscolari cardiache, scheletriche e lisce. L'accumulo di glicogeno innesca alterazioni cellulari secondarie, tra le quali disfunzione del sistema autofagico, stress ossidativo e disfunzione mitocondriale, che contribuiscono alla fisiopatologia della malattia.

Sul piano clinico la conseguenza più rilevante del deficit di GAA e dell'accumulo lisosomiale è una severa e progressiva miopatia, altamente invalidante, responsabile di disabilità motoria ed insufficienza respiratoria, che si associa ad una ridotta aspettativa di vita soprattutto nelle forme ad esordio più precoce.

Tabella 1 – Tabella abbreviazioni

| | |
|--------|--|
| ALT | alanina aminotransferasi |
| AST | aspartato aminotrasferasi |
| CK | creatin-chinasi |
| CRIM | cross-reactive immunologic material (materiale con reattività immunologica crociata) |
| DBS | dried blood spot (goccia di sangue essiccata) |
| DXA | dual-energy X-ray absorptiometry |
| ERT | Enzyme replacement therapy (terapia enzimatica sostitutiva) |
| ECG | Elettrocardiogramma |
| LDH | lattato-deidrogenasi |
| GSD II | glycogen storage disease type II (glicogenosi tipo II) |
| GAA | alfa glucosidasi acida |
| IgE | immunoglobuline E |
| IOPD | Infantile-Onset Pompe Disease (Malattia di Pompe infantile) |
| LOPD | Late-Onset Pompe Disease (Malattia di Pompe ad esordio tardivo) |
| LEA | livelli essenziali di assistenza |

PDТА MALATTIA DI POMPE REGIONE CAMPANIA

| | |
|-------|---|
| MMT | Manual Muscle Testing |
| MRC | Medical Research Council Scale for Muscle Strength |
| 6-MWT | six-minute walking test (test del cammino di 6 minuti) |
| MLPA | Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification |
| MMG | Medico di Medicina Generale |
| OMIM | Online Mendelian Inheritance in Man |
| PDR | Presidi della Rete |
| PEG | percutaneous endoscopic gastrostomy (gastrostomia endoscopica percutanea) |
| PLS | Pediatra di libera scelta |
| RMN | Risonanza magnetica nucleare |
| SNP | single nucleotide polymorphism |

EPIDEMIOLOGIA

La malattia di Pompe ha una frequenza stimata che varia tra 1:40.000 e 1:46.000, con un'incidenza di circa 1:57.000 per la forma adulta e 1:138.000 per la forma infantile.

I programmi di screening neonatale in atto in alcuni paesi stanno modificando queste stime, indicando tassi di incidenza maggiori. In specifici paesi e gruppi etnici, come ad esempio a Taiwan, il tasso di incidenza è più elevato (1:17.000).

DIAGNOSI

La presentazione clinica della malattia di Pompe è molto eterogenea; la gravità della malattia, l'età di esordio ed il grado di progressione sono in genere inversamente correlati all'attività residua della GAA. Sebbene lo spettro delle manifestazioni della malattia sia un "continuum", sono state identificate tradizionalmente le seguenti forme:

1. Malattia di Pompe infantile (Infantile-Onset Pompe Disease, IOPD)

La forma infantile classica si manifesta precocemente, entro i 12 mesi di vita. Il quadro clinico è caratterizzato da un'ipotonìa grave e progressiva e da cardiomiopatia ipertrofica. Sono inoltre presenti insufficienza respiratoria con progressiva perdita di ventilazione indipendente, disturbi della deglutizione, macroglossia, moderata epatomegalia, ritardo nell'acquisizione delle tappe motorie ed aumento dei livelli di creatin-chinasi (CK). Tale malattia, se non diagnosticata e trattata precocemente, porta a exitus entro il primo o secondo anno di vita. Sono anche descritte osteopenia e osteoporosi nei bambini affetti, legate

all'immobilizzazione del paziente, e anomalie della sostanza bianca alla risonanza magnetica dell'encefalo.

L'introduzione della terapia enzimatica sostitutiva ha modificato sostanzialmente il quadro clinico della forma infantile classica, soprattutto a livello cardiaco, con una prolungata sopravvivenza in circa il 60% dei pazienti trattati, generando così un nuovo fenotipo (Infantile-Onset Pompe disease long-term survivors).

Esistono inoltre forme infantili atipiche che esordiscono entro i primi due anni di vita con ipotonia generalizzata, lieve ingrossamento del fegato, infezioni respiratorie ricorrenti (dovute a malattie cardiache e ipotonia), macroglossia. L'ipertrofia cardiaca è per lo più meno prominente rispetto alla forma classica o assente. Lo sviluppo delle tappe motorie è ritardato.

2. Malattia di Pompe ad esordio tardivo (Late-Onset Pompe Disease, LOPD)

Il fenotipo della malattia di Pompe ad esordio tardivo è estremamente ampio ed è generalmente associato ad una progressione della malattia più lenta. I sintomi possono presentarsi a qualsiasi età ma compaiono soprattutto dopo il primo anno di vita, durante l'infanzia o l'età adulta. Di norma si manifesta miopatia prossimale (cingolo degli arti) che porta ad una progressiva disabilità motoria, per lo più senza intaccare la funzione cardiaca. L'interessamento dei muscoli respiratori può verificarsi all'inizio del decorso della malattia. A causa del coinvolgimento del diaframma, la funzione polmonare in posizione supina può essere più compromessa che in posizione eretta. Il coinvolgimento respiratorio può essere accompagnato da cefalea, sonnolenza e/o dispnea.

2. OBIETTIVI DEL PDTA

Gli obiettivi del PDTA per la patologia comprendono:

- definire le modalità e le procedure diagnostiche, inclusa la diagnosi molecolare, per la conferma della diagnosi clinica e la definizione della prognosi;
- definire le modalità per la valutazione dei fattori di rischio e i fattori di severità;
- definire le modalità per la valutazione della condizione clinica del paziente affetto dalla patologia, il suo stato ed eventuali complicanze, in base agli esiti dei principali esami diagnostici;
- specificare la presenza di un coinvolgimento multisistemico e le potenziali comorbidità in base alla storia della patologia;

PDTA MALATTIA DI POMPE REGIONE CAMPANIA

- indicare le terapie farmacologiche e le modalità di accesso alle stesse;
- indicare le terapie non farmacologiche e gli interventi di supporto;
- definire le modalità per instaurare il trattamento farmacologico presso strutture regionali, quando previsto;
- definire i programmi mirati al monitoraggio della progressione della malattia, del follow-up e del trattamento (efficacia ed eventuali effetti indesiderati) dei pazienti;
- promuovere e migliorare il processo di transizione dalla cura pediatrica a quella adulta di pazienti;
- programmare un counseling genetico per l'individuazione di tutti i casi in una famiglia con un caso indice;
- favorire l'accesso dei pazienti a risorse avanzate ed innovative, sia in campo diagnostico, che terapeutico.

Ad essi si associano gli obiettivi della stesura dei PDTA come da allegato A del Decreto n.32 del 25/03/2019 Regione Campania:

1. eliminare/contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare in appropriatezza nell'offerta assistenziale;
2. assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza e la riconciliazione terapeutica;
3. ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
4. migliorare gli esiti delle cure;
5. eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

Il PDTA è altresì in accordo con gli obiettivi assistenziali e terapeutici segnalati dalla letteratura medica e dalle linee guida internazionali più recenti.

3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI

Visto il numero di pazienti, che dalla stima del registro alla data del 08/12/2025 risultano essere 35 residenti in Campania con Malattia di Pompe (è possibile tale dato sia sottostimato in assenza di un percorso regolamentato, per cui, alla luce del presente PDTA, sarà cruciale il monitoraggio dello stesso al fine di una stima epidemiologica) e dato il coinvolgimento multisistemico della patologia che richiede un'assistenza multispecialistica, anche a causa

della possibile grave disabilità motoria e respiratoria, nonché considerato il forte impatto sulla salute dei pazienti, sulla loro qualità di vita e su quella dei caregivers, è indispensabile:

1. Creare una rete tra i diversi distretti (inter- e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti. Poiché vi è la necessità di specifici esami per la diagnosi, nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate dei Presidi della Rete (PDR) regionale Malattie Rare. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio, i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta, che potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante i riferimenti riportati nel sito dedicato del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania (www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania, www.malattierarecampania.it).

Nei Presidi della Rete è prevista la presenza di personale dedicato al coordinamento dei passaggi diagnostico-terapeutici per l'inquadramento del paziente (*disease manager*).

I nominativi dei *disease manager* sono consultabili nel sito sopra riportato. Inoltre, sarà cura del *disease manager* informare della diagnosi e del programma di trattamento e monitoraggio il medico di medicina generale/pediatra di libera scelta.

2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi. Ogni PDR conta su un team multidisciplinare i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (es. presenza di comorbidità, complicanze, supporto psicologico), nonché gli aspetti legati alla fase di transizione, al fine di garantire appropriata ed adeguata governance del paziente dalla fase pediatrica a quella adulta.

3. Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up. Nel PDR, il *disease manager* si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire e di contattare, se necessario, professionisti del team multidisciplinare, di mantenere i contatti con gli specialisti del territorio, i pediatri di libera scelta e i medici di medicina generale.

4. Potenziare i rapporti con le associazioni dei pazienti al fine di diffondere il PDTA in maniera capillare, informando il maggior numero di persone possibile.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

1. Risorse logistiche: ambulatori dedicati, indicazioni precise per accedere all'ambulatorio; accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali,
2. Risorse tecnologiche: supporto e sistema informatico per la prenotazione e collegamento con il registro regionale malattie rare per la certificazione del paziente;
3. Risorse umane: personale medico e infermieristico specializzato e dedicato, per ogni presidio della rete, già dipendente a tempo indeterminato dell'Azienda, ovvero da reclutare nell'ambito delle facoltà assunzionali già autorizzate nei Ptfp 2023 - 2025.

4. PERCORSO DIAGNOSTICO E CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO

PERCORSO DIAGNOSTICO

Il CASE MANAGER è rappresentato dal Medico di Medicina Generale (MMG) o dal Pediatra di libera scelta (PLS) del paziente che, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della regione Campania, "sarà informato degli esiti e condividerà con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico". Il DISEASE MANAGER è rappresentato dal pediatra che si occupa della specifica patologia (PEDIATRA METABOLISTA) per i pazienti in età pediatrica o il NEURO(MIO)LOGO o il GENETISTA per i pazienti adulti.

Nello specifico, l'iter diagnostico prevede:

1. Visita presso il PLS/MMG o medico specialista non appartenente al PDR o referente di Pronto Soccorso che, valutando il paziente, rileva la presenza di segni e sintomi suggestivi di malattia di Pompe come:

a) nelle forme ad esordio infantile, gli elementi clinici più significativi, e che vanno tenuti in considerazione, soprattutto se in associazione, sono:

- marcata ipotonia generalizzata;
 - presenza di una cardiomiopatia ipertrofica (documentata con un'ecografia cardiaca) con possibile scompenso cardiaco secondario;
 - insufficienza respiratoria secondaria all'ipotonia ed alla cardiomiopatia.
- Tali manifestazioni possono essere eventualmente associate a:
 - moderata epatomegalia;

- macroglossia;
- disturbi della deglutizione;
- ritardo nell'acquisizione delle tappe motorie;
- aumento dei livelli di creatinichinasi (CK).

b) nelle forme ad esordio più tardivo la principale manifestazione di presentazione è:

- miopatia scheletrica (prevalentemente ai cingoli), specie seprogressiva. La cardiomiopatia è generalmente assente.

2. Previo contatto del PLS/MMG o dello specialista non appartenente al PDR che ha posto il sospetto di malattia, il paziente viene inviato al PDR dove accede con visita specialistica oppure, se le condizioni dei pazienti lo richiedono, mediante accesso a ricovero ordinario.

3. Lo specialista del PDR (*Disease Manager*) valuterà il sospetto di malattia di Pompe, attraverso esame clinico e anamnestico del paziente.

Valutazione clinica:

- esame fisico e neurologico;
- parametri auxologici;
- valutazione neuromuscolare motoria e funzionale con test specifici (MMT- MRC, 6-MWT, timed tests) (solo in pazienti collaboranti ed in grado di sottoporsi al test);
- valutazione cardiologica (nelle forme infantili)
- valutazione fisiatrice;
- valutazione psicologica.

4. Se confermato sulla base degli elementi clinici il sospetto di malattia di Pompe, il *Disease Manager* prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi e al management del paziente. Gli esami di laboratorio includono:

Indagini di laboratorio

Routine biochimica: CK, ALT, AST, emocromo, indici nutrizionali. I livelli ematici di CK possono aumentare da 1,5 a 5 volte i limiti superiori della norma.

I test di laboratorio di primo livello mostrano generalmente sia nelle forme infantili che nelle forme ad esordio tardivo un aumento di CK, (talvolta con aumento delle transaminasi AST

e ALT ma con normali valori di gamma-GT), della mioglobinemica e della lattato-deidrogenasi (LDH). In alcuni soggetti, prevalentemente adulti, i valori di CK possono invece mantenersi entro il range di normalità.

Indagini strumentali essenziali:

- Elettrocardiogramma (ECG);
- Ecografia cardiaca;
- Radiografia (RX) del torace;
- Holter cardiaco (per eventuali aritmie);
- Spirometria. Le indagini spirometriche possono essere effettuate solo in pazienti collaboranti e in grado di sottoporsi al test;
- Pulsossimetria;
- Ecografia addome (possibile epatomegalia);
- Audiometria (nei pazienti ad esordio infantile).

Accertamenti complementari che contribuiscono alla definizione del quadro clinico (da effettuare se possibile e/o se necessario in base alla situazione clinica) su indicazione del PDR, considerando che alcuni di questi non sono previsti secondo gli attuali LEA.

In aggiunta alle indagini essenziali, possono essere effettuate ulteriori indagini utili per una valutazione basale:

- Biopsia dei tessuti molli/muscoli per valutare l'aspetto istologico e per dosaggio enzimatico. La biopsia muscolare è indicata esclusivamente nelle forme a esordio tardivo per finalità connesse ad una diagnosi differenziale con altre miopatie.

La biopsia muscolare permette di valutare le alterazioni morfologiche, l'accumulo di glicogeno e il grado di compromissione del sistema autofagico. Le alterazioni morfologiche non sono sufficienti a porre la diagnosi definitiva di malattia di Pompe e devono obbligatoriamente essere confermate con una diagnosi enzimatica e/o molecolare.

- Test psicometrici in rapporto all'età (nelle forme infantili);
- Polisonnografia;
- Studio del transito esofageo;
- Ecodoppler aorta addominale;
- Test acuità visiva;
- Valutazione stato nutrizionale, apporto proteico;

- Risonanza magnetica nucleare (RMN) muscolare; (non in LEA);
- RMN encefalo (nelle forme infantili, compatibilmente con le condizioni cliniche del paziente e considerando le possibili controindicazioni alla sedazione);
- Angio-RM del distretto vascolare intracranico (solo nel sospetto di rischio di eventi vascolari);
- DXA total body (possible osteopenia);
- Rx cervicale e Rx dorsale per possibili deformità spinali (in presenza di segni clinici);
- Valutazione della parola e della funzione oromotoria mediante batterie di valutazione per l'intelligibilità della parola, l'articolazione disordinata e l'ipernasalità.

Conferma della diagnosi

Secondo un Consensus Europeo, la combinazione di un test enzimatico dell'attività GAA patologico e una conferma genetica rappresenta il *gold standard* per la diagnosi della malattia di Pompe.

Diagnosi enzimatica

La conferma della diagnosi avviene attraverso un dosaggio biochimico dell'attività enzimatica della GAA. Nelle forme infantili classiche, l'attività della GAA è profondamente ridotta o assente, mentre nelle altre forme si riscontrano diversi livelli di attività residua.

Il dosaggio può essere effettuato su linfociti ottenuti da prelievo di sangue periferico, in colture di fibroblasti cutanei da biopsia cutanea, o su tessuto muscolare prelevato con biopsia e congelato, presso laboratori con specifica esperienza nella diagnostica enzimatica della Malattia di Pompe.

Il dosaggio su goccia di sangue raccolto su cartoncino di Guthrie (dried blood spot - DBS) è un metodo rapido di screening, che identifica i casi sospetti per i quali comunque deve obbligatoriamente essere effettuato un secondo test di conferma o diagnosi molecolare.

In rari pazienti, soprattutto di origine asiatica, la diagnosi è complicata dalla presenza di pseudo-deficit enzimatici.

Analisi molecolare

L'analisi molecolare del gene GAA è essenziale per un'ulteriore conferma diagnostica e per la consulenza genetica.

Inoltre, considerando le attuali conoscenze sulle correlazioni genotipo-fenotipo, la caratterizzazione molecolare può fornire informazioni sulla prognosi.

La pratica comune ai fini della diagnosi genetica è il sequenziamento secondo metodica di Sanger. Recentemente, approcci basati su tecniche di next-generation sequencing (NGS) si sono rivelati utili nella identificazione di pazienti con malattia di Pompe in gruppi di pazienti con miopatie. Quando le procedure standard sono insufficienti, possono essere necessari metodi molecolari aggiuntivi per convalidare la diagnosi della malattia di Pompe, come test di splicing, MLPA, analisi di regioni non codificanti fiancheggiando gli esoni, SNP array.

Analisi dello stato CRIM (Cross-Reactive Immunologic Material) (non in LEA)

L'analisi della presenza di materiale immunologicamente correlato alla proteina GAA è molto importante nei pazienti con forme infantili. L'assenza di materiale CRIM (stato CRIM-) indica che la proteina GAA è totalmente assente. Di conseguenza, pazienti CRIM- trattati avviati al trattamento con terapia enzimatica sostitutiva con alglucosidasi alfa mediante infusione hanno elevate probabilità di sviluppare anticorpi contro la proteina esogena somministrata a scopo terapeutico, e di sviluppare reazioni immunologiche anche gravi.

Lo stato CRIM può essere determinato con analisi di western blot su tessuto o su cellule (linfociti, fibroblasti).

Diagnosi prenatale e counseling genetico

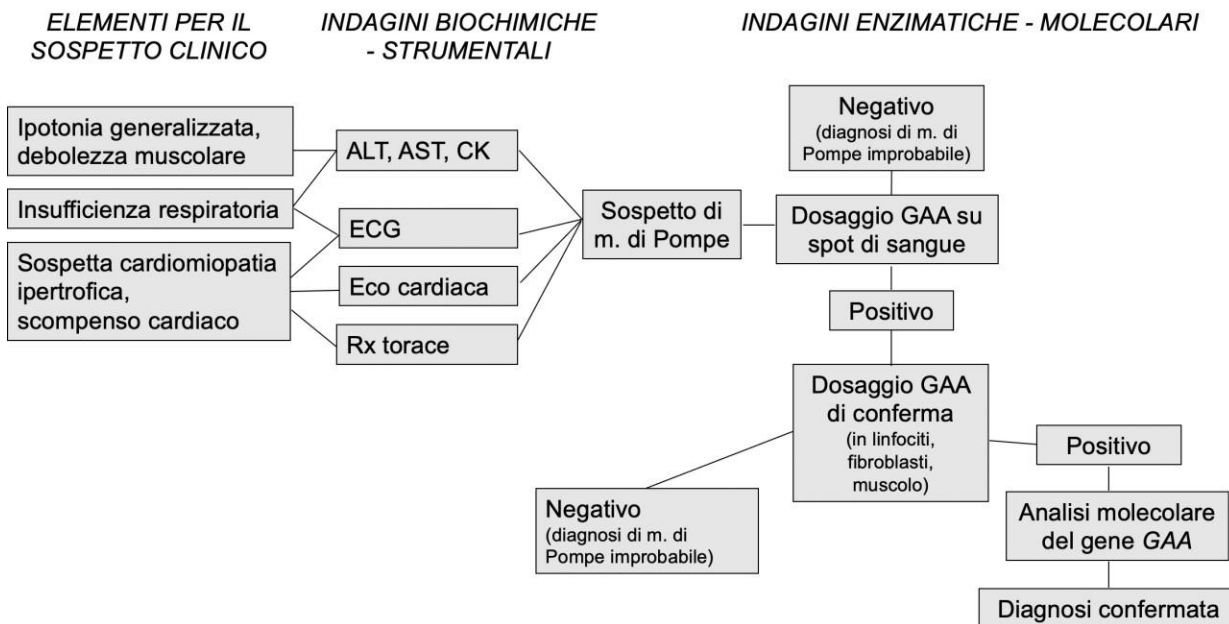
Una volta raggiunta la diagnosi definitiva di malattia, è necessario fornire counseling genetico per i familiari del paziente, al fine di definire il rischio di ricorrenza ed un eventuale percorso finalizzato ad una diagnosi prenatale.

La diagnosi prenatale di malattia di Pompe è possibile. A tal fine i villi coriali rappresentano il materiale migliore.

In Campania il counseling genetico e servizi finalizzati alla diagnosi prenatale caso indice sono disponibili presso la AOU Federico II, Dipartimento Materno-Infantile e la UOC di Genetica Medica.

Di seguito la flow-chart del percorso diagnostico del paziente con Malattia di Pompe.

Percorso diagnostico per la m. di Pompe



Legenda: In presenza di uno o più elementi per il sospetto clinico, a seconda della forma clinica, l'algoritmo indica in maniera schematica il percorso diagnostico di conferma di malattia di Pompe, le indagini volte ad una migliore definizione del sospetto e le indagini necessarie per la conferma della diagnosi (dx) (dosaggio enzimatico e diagnosi molecolare).

5. Se confermata la diagnosi di malattia rara, il *Disease Manager* provvederà a:
 - a. inserire il paziente all'interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione di malattia rara (cod. RCG060);
 - b. definire protocollo di terapia (come da allegato B);
 - c. contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico;
 - d. impostare il follow-up.

6. Il paziente (o suoi genitori/ tutore legale) recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato di Malattia Rara, potrà ottenere il codice di esenzione. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

CRITERI DI ENTRATA: diagnosi confermata di Malattia di Pompe

Il paziente con Malattia di Pompe viene indirizzato al PDR, dove, a seconda della complessità, verrà seguito con una gestione interna o esterna, dal team multidisciplinare della struttura.

Il team multidisciplinare comprende i seguenti specialisti:

- PEDIATRA METABOLISTA, NEURO(MIO)LOGO, MEDICO GENETISTA (ciascuno di questi
- può svolgere anche il ruolo di DISEASE MANAGER a seconda dell'età del paziente);
- CARDIOLOGO ADULTO E PEDIATRICO (in particolare per pazienti ad esordio infantile);
- ORTOPEDICO;
- FISIATRA, FISIOTERAPISTA;
- PNEUMOLOGO;
- DIETISTA;
- OCULISTA;
- OTORINO;
- INTERNISTA;
- PSICOLOGO;
- LOGOPEDISTA

Altri specialisti (chirurgo, anestesista, audiologo, gastroenterologo) possono entrare nel team in base alle necessità specifiche relative alla gestione del singolo paziente.

La malattia di Pompe è una patologia degenerativa cronica il cui andamento è progressivo nel tempo. Resta inteso che il paziente è tenuto a seguire il calendario di follow-up stabilito dal *disease manager*.

Il follow-up sarà eseguito, in regime ambulatoriale, nel PDR e coordinato dal *Disease Manager*, tenendo informato il PLS/MMG (*Case Manager*).

In particolare, dovranno essere effettuate, secondo le tempistiche indicate:

Valutazioni cliniche:

- esame fisico e neurologico (ogni 6-12 mesi);
- parametri auxologici (ogni 6-12 mesi).
- valutazione neuromuscolare motoria e funzionale con test specifici (MMT-MRC, 6-MWT, timed tests) (ogni 6-12 mesi);
- valutazione fisiatrice (ogni 6 mesi);
- valutazione psicologica (piano individualizzato da definire su base personalizzata).
- Valutazione della parola e della funzione oromotoria mediante batterie di valutazione per l'intelligibilità della parola, l'articolazione disordinata e l'ipernasalità.

Indagini di laboratorio

- Routine biochimica (CK, ALT, AST, emocromo, indici nutrizionali, ogni 6 mesi);
- Dosaggio periodico degli anticorpi anti GAA (almeno una volta all'anno o in presenza di segni di insufficiente risposta alla terapia e di progressione della malattia). (Non in LEA)

Indagini strumentali:

- Elettrocardiogramma (ECG); (ogni 3 mesi nel paziente infantile con cardiomiopatia, fino a normalizzazione, poi ogni 6 mesi – anno; ogni 2 anni nelle forme giovanili e dell'adulto senza coinvolgimento cardiaco precedentemente documentato);
- Ecografia cardiaca; (ogni 3 mesi nel paziente infantile con cardiomiopatia, fino a normalizzazione; poi ogni 6 mesi – anno; ogni 2 anni nelle forme giovanili e dell'adulto senza coinvolgimento cardiaco precedentemente documentato);
- Radiografia (RX) del torace (da effettuare solo se necessario, in base alla valutazione clinica);
- Holter cardiaco (per eventuali aritmie) (da ripetere dopo la prima osservazione solo se necessario, in base alla valutazione clinica);

PDTA MALATTIA DI POMPE REGIONE CAMPANIA

- Spirometria; se possibile monitoraggio notturno cardiorespiratorio (in pazienti collaboranti e in grado di sottoporsi al test) (ogni anno, salvo cambiamento delle condizioni cliniche);
- Ossimetria (ogni 6 mesi o in presenza di segni clinici di allarme);
- Ecografia addome (ogni 12 mesi);
- Audiometria (nei pazienti ad esordio infantile) (da effettuare solo se necessario, in base alla valutazione clinica).

Accertamenti complementari:

- Risonanza magnetica nucleare (RMN) muscolare (se possibile, ogni 4-6 anni, a giudizio del medico del PDR, ed in base al quadro clinico); (non in LEA);
- RMN encefalo (nelle forme infantili, in rapporto alla situazione clinica, a giudizio del medico del PDR e compatibilmente con le condizioni cliniche del paziente e considerando le controindicazioni alla sedazione);
- Angio-RM del distretto vascolare intracranico (solo in caso di sospetto di eventi vascolari);
- Videofluorografia o transito esofageo (se richiesto in base alle condizioni cliniche del paziente, ad esempio apparente peggioramento della capacità di deglutire, infezioni polmonari da possibile ab ingestis);
- Ecodoppler aorta addominale (ogni 2-4 anni);
- test di livello (nei pazienti infantili ogni 2 anni e/o in rapporto alla situazione clinica, a giudizio del medico del PDR);
- acuità visiva (se richiesto in base alle condizioni cliniche del paziente);
- valutazione stato nutrizionale, apporto proteico (ogni 6-12 mesi);
- DXA scan (ogni 2-4 anni);
- Rx torace e rachide per possibili deformità spinali (solo in presenza di segni clinici e a giudizio del medico del PDR).

CRITERI DI USCITA:

In caso di mancata conferma della diagnosi di malattia di Pompe mediante analisi enzimatica e/o diagnosi molecolare, il paziente viene riaffidato alle cure del PLS/MMG.

5. PERCORSO TERAPEUTICO

Trattamenti farmacologici

La terapia enzimatica sostitutiva (Enzyme replacement therapy, ERT) a lungo termine, con i principi attivi alglucosidasi alfa, avalglucosidasi alfa e la combinazione di cipaglicosidasi alfa con lo stabilizzatore enzimatico miglustat, rappresenta ad oggi l'unica opzione terapeutica specifica approvata per la malattia di Pompe. La ERT è risultata efficace nel modificare significativamente il decorso della malattia sia nei pazienti affetti dalla forma ad insorgenza infantile, sia nelle forme ad esordio tardivo.

La ERT per i pazienti affetti da forme infantili dovrebbe essere iniziata il prima possibile. Per le forme ad esordio tardivo sono stati definiti a livello europeo criteri per l'inizio della terapia, secondo i quali la terapia va generalmente iniziata in presenza delle prime manifestazioni cliniche.

Lo stato CRIM è un importante fattore che influisce sulla risposta alla ERT con alglucosidasi alfa: nei pazienti con CRIM- l'enzima ricombinante usato per la ERT, è riconosciuto come proteina non-self dal sistema immunitario dei pazienti, con conseguente sviluppo di titoli anticorpali neutralizzanti che ne riducono l'efficacia o portano allo sviluppo di reazioni anafilattiche IgE-mediate. Anticorpi neutralizzanti possono tuttavia svilupparsi anche in alcuni pazienti CRIM positivi. È pertanto raccomandabile monitorare periodicamente i livelli di tali anticorpi, soprattutto nel sospetto di mancata o insufficiente risposta alla ERT. Quando necessario vanno praticati protocolli off-label di induzione di immunotolleranza. Tali protocolli prevedono l'utilizzo di rituximab, metothrexate ed immunoglobuline ev.

La terapia della cardiomiopatia tipica della forma infantile è guidata dalla sintomatologia. Per il trattamento della severa ipertrofia ventricolare associata alla concomitante ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro (cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva) vengono utilizzati i farmaci beta- bloccanti (propranololo). Il propranololo può essere altresì impiegato per la gestione delle aritmie. L'accumulo di glicogeno può coinvolgere anche il sistema di conduzione cardiaca; la contemporanea presenza di ipertrofia miocardica e di una pressione

di perfusione coronarica già labile rendono i pazienti suscettibili allo sviluppo di aritmie ventricolari e sopraventricolari. Sono inoltre note una associazione tra la malattia di Pompe ad esordio infantile e ritmi di pre-eccitazione come la sindrome di Wolff-Parkinson-White.

Può essere indicata la terapia farmacologica con ACE inibitori, beta-bloccanti e diuretici, ma questi farmaci devono essere usati con cautela da un cardiologo esperto nel trattamento di pazienti pediatrici con insufficienza cardiaca.

Si rimanda all'allegato B: Protocollo di terapia.

Vaccinazioni

Nella malattia di Pompe il calendario vaccinale è il medesimo di ogni altro cittadino, senza indicazioni diverse rispetto a quelle usuali, senza particolari controindicazioni. Sono consigliate anche le vaccinazioni facoltative: anti-pneumococcica, anti-influenzale ed eventualmente la somministrazione di Palivizumab, secondo la Legge 648/96, per la prevenzione dell'infezione da virus respiratorio sinciziale nel primo anno di vita.

Le vaccinazioni possono essere effettuate anche in strutture diverse dal presidio che ha in carico il paziente.

Terapia del dolore

Nei pazienti che necessitano di terapia antalgica, la presa in carico avverrà da parte dei centri della Rete regionale di terapia del dolore, istituita con DCA n. 22 del 10.03.2015, e seguirà l'iter previsto dagli stessi, in collaborazione con il *disease manager*. La terapia del dolore verrà inoltre erogata seguendo le modalità già in essere, indipendentemente dal possesso del codice di esenzione per malattia rara.

Trattamenti non farmacologici

In aggiunta alla terapia farmacologica è raccomandabile associare terapie palliative, riabilitative, di supporto e chirurgiche per gestire problemi polmonari, cardiaci, muscoloscheletrici, neurologici, gastrointestinali e psicologici.

Gli interventi terapeutici non farmacologici includono:

a) Terapie chirurgiche

Tipo di intervento potenzialmente richiesto in pazienti con malattia di Pompe:

- allungamento tendineo;

- eventuale posizionamento di accesso vascolare a lunga permanenza per ERT;
- eventuale intervento ortopedico per correzione scoliosi del rachide;
- tracheostomia;
- gastrostomia endoscopica percutanea (PEG);
- qualunque tipo di intervento sia necessario per la sopravvivenza e/o il miglioramento della qualità di vita del paziente.

La contemporanea presenza della cardiomiopatia ipertrofica e dell'insufficienza respiratoria, comportano significativi rischi anestesilogici e richiedono un delicato equilibrio emodinamico durante l'induzione e il mantenimento dell'anestesia. L'anestesia generale, pertanto, dovrebbe essere utilizzata solo se strettamente necessaria e sostituita da anestesi loco-regionali ove possibile.

È necessario quindi che l'anestesia venga condotta dopo una attenta valutazione delle condizioni cliniche del paziente, da personale esperto e in un presidio dotato di ogni strumento e farmaco per la rianimazione.

Un'attenta valutazione pre-operatoria è necessaria, in ogni caso, in tutti i pazienti con malattia di Pompe, soprattutto in coloro che possono avere una insufficienza respiratoria ancora subclinica, ma che può slatentizzarsi e scompensarsi proprio durante o al risveglio da anestesia generale.

I pazienti devono essere pertanto sottoposti ad una valutazione preoperatoria che comprenda, oltre a un ECG, l'ecocardiografia per valutare il volume della cavità ventricolare ed eventualmente la misurazione dell'indice di massa ventricolare sinistra, un Holter pressorio e qualunque ulteriore esame necessario alla valutazione corretta del rischio procedurale. Il paziente deve inoltre avere un adeguato monitoraggio postoperatorio per evitare complicanze.

Dal punto di vista respiratorio, la debolezza muscolare può comportare collasso lobare polmonare per compressione cardiaca delle vie aeree o polmoniti da inalazione. La complicanza più comune nel periodo peri-operatorio è rappresentata dalla desaturazione <90% causata dal coinvolgimento del diaframma, che provoca una riduzione della capacità vitale forzata soprattutto in posizione supina.

b) Piano Riabilitativo

Per la malattia di Pompe è indicata una fisioterapia riabilitativa psicomotoria nei bambini e di tipo aerobico submassimale negli adulti. È importante l'aspetto preventivo con stretching, controllo della postura e monitoraggio dell'eventuale scoliosi. In alcuni casi di forme infantili è indicata la riabilitazione cardiologica e/o respiratoria. La riabilitazione respiratoria è necessaria anche nei casi con forme ad esordi tardivo con interessamento respiratorio.

Se vi è indicazione, i medici specialisti del team del presidio di riferimento (PDR) stileranno un piano riabilitativo individuale per poter effettuare la fisioterapia in modo continuativo, oltre a prescrivere eventuali ausili. I piani riabilitativi personalizzati sono definiti in modo multidisciplinare in base alle esigenze del paziente. Nella definizione del piano di riabilitazione più adeguato al soggetto devono essere presi in considerazione:

- livello di adeguatezza del paziente e/o del caregiver nell'attuazione del progetto riabilitativo personalizzato;
- frequenza e durata degli interventi riabilitativi: tali parametri variano a seconda della necessità del paziente e sono di norma effettuati sul territorio.

Se necessario, in base alle valutazioni periodiche, verrà avviato un piano riabilitativo della funzione oromotoria e del linguaggio.

Per la prescrizione e l'erogazione di assistenza protesica nonché per la prescrizione e la fornitura gratuita di protocolli di nutrizione artificiale domiciliare si rimanda alla normativa nazionale e regionale in vigore.

6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA/URGENZA

Alcuni pazienti con malattia di Pompe possono necessitare di interventi in regime di urgenza, ad esempio in caso di insufficienza respiratoria acuta e necessità di ventilazione assistita o in caso di scompenso cardiaco. Tali necessità devono essere affrontate riferendo paziente al pronto soccorso più vicino, possibilmente in strutture dotate di terapie intensive, con modalità che dipendono dalle situazioni e dalle condizioni cliniche del singolo paziente.

L'insufficienza respiratoria acuta è la causa di morte più frequente, indipendentemente dalla velocità di progressione della malattia ed è comunemente conseguenza di un'infezione delle vie respiratorie in pazienti con preesistente deficit ventilatorio.

La gestione dell'insufficienza respiratoria acuta include misure standard, tra cui:

- Ventilazione meccanica, preferibilmente ventilazione a Pressione Positiva Non Invasiva
- (NPPV) per ridurre l'impegno dei muscoli inspiratori.
- Somministrazione ottimale di ossigeno quando necessario (mantenere la saturazione tra il 92 e il 94% e monitorare la PaCO₂ e il pH).
- Facilitare l'emissione delle secrezioni delle vie aeree tramite dispositivi di assistenza alla tosse e altre tecniche fisioterapiche.
- Intubazione endotracheale, solo nei casi gravi.
- Terapia nutrizionale per ridurre il rischio di aspirazione.
- Fisioterapia per ridurre i problemi articolari.
- Trattamento aggressivo delle infezioni.

La terapia enzimatica sostitutiva non deve essere sospesa nel periodo di insufficienza respiratoria acuta.

Il Centro Nemo (Neuromuscular Omnicenter), sito ad oggi presso l'Ospedale Monaldi (AORN dei Colli) ha come mission principale la gestione delle complicanze cardiache e neuromuscolari dei pazienti con malattie neuromuscolari.

Il Santobono è individuato come centro di riferimento per la gestione delle complicanze pediatriche del paziente con malattia di Pompe.

7. TELEMEDICINA

Con la Delibera n. 6 del 12 gennaio 2021, la Giunta Regionale ha definito le "Linee di indirizzo regionali sull'attivazione dei servizi sanitari erogabili a distanza (telemedicina) e impiego nell'ambito del sistema sanitario regionale campano".

Con il medesimo provvedimento è stata, tra l'altro, prevista l'integrazione della piattaforma SINFONIA per tutte le attività di Telemedicina in Regione Campania, nonché disposto l'utilizzo da parte delle Aziende sanitarie pubbliche e private accreditate, per tutte le specialità

assistenziali ed i servizi idonei (laddove appropriato, e qualora non venga richiesto l'esame obiettivo del paziente), mai comunque sostitutivi dell'atto medico (visita generale o specialistica).

Nell'applicazione del percorso diagnostico assistenziale specifico per la malattia di Pompe (codice RCG060), le Aziende sanitarie devono definire ed attivare tutti i servizi appropriati ad una pronta diagnosi, presa incarico, trattamento e prescrizioni terapeutiche, monitoraggio in follow-up del paziente, in coordinamento con la Direzione Generale ed al Centro Coordinamento malattie rare, e la struttura tecnica-operativa di So.Re.Sa. in coerenza con l'art. 61, comma 1, lettera a) della legge regionale 29 giugno 2021, n. 5.

8. TRANSIZIONE

Al passaggio dall'età pediatrica all'età adulta (18 anni) deve essere programmato un percorso di transizione dalla medicina pediatrica a quella dell'adulto. L'organizzazione dell'assistenza al paziente deve uniformarsi a quanto già indicato in precedenza dal Disease Manager.

Tale percorso va programmato prima del compimento dei 18 anni, avvalendosi di sedute di ambulatorio a cui partecipano in contemporanea sia il team pediatrico, che quello dell'adulto. Nella Regione Campania sono già attivi PDR sia per l'età pediatrica (reparti pediatrici con expertise nelle malattie metaboliche ereditarie), che per l'età adulta (prevalentemente reparti neuro-miologia).

In aggiunta, relativamente al passaggio per la presa in carico del paziente dal PDR pediatrico al PDR di medicina dell'adulto, limitatamente alle funzioni affidate alla medicina territoriale, va anche programmata una transizione dal PLS al MMG, avvalendosi di sedute ambulatoriali congiunte o del trasferimento delle informazioni relative al paziente. Tale passaggio va supervisionato dal PDR a cui il paziente fa riferimento.

9. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDТА E INDICATORI DI PROCESSO

- SOSPETTO CLINICO:
 - Tempo di latenza tra prime manifestazioni e formulazione di un sospetto clinico.
- PROCESSO/ITER DIAGNOSTICO
 - Tempo di attesa dopo formulazione del sospetto clinico e la prima valutazione presso il presidio di riferimento regionale.
 - Tempi di latenza tra sospetto e conferma della diagnosi secondo le indicazioni del PDТА.
- DIAGNOSI
 - Numero di pazienti accertati rispetto a quelli inviati al PDR con sospetto di malattia.
 - Valutazione dell'incidenza, corrispondenza con frequenza attesa in base a epidemiologia
 - Numero di pazienti in cui vengono utilizzati correttamente e appropriatamente i test diagnostici indicati dal PDТА per la diagnosi (dosaggio attività enzimatica, test molecolare).
- TERAPIA
 - Tempo di latenza tra conferma della diagnosi e inizio trattamento (per i pazienti ad esordio infantile).
- PRESA IN CARICO

% dei pazienti che eseguono visite di follow-up e compliance alla terapia ed al monitoraggio degli effetti della terapia.

10. ESENZIONE

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del medico curante. Il codice di esenzione per sospetto di malattia rara (R99) può essere attribuito dallo specialista del PDR referente per la patologia dopo visita presso il PDR, in caso di sospetto

di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici. Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara (codice RCG060) dallo specialista referente del PDR.

11. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA

1. Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi dedicati, in particolare palestre per valutazione delle funzioni motorie e per riabilitazione.
2. Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi.
3. Criticità/ostacoli organizzativi: necessità di continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter-e sovradistrettuale).
4. Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia; formazione e aggiornamento del personale. Disponibilità di personale infermieristico e fisioterapisti specializzati.
5. Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (MMG/PLS, specialista); sottostima delle proprie condizioni cliniche.
6. Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovra distrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso strutture dedicate causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

12. GRUPPO DI LAVORO PER LA STESURA PDTA

- Prof. Giancarlo Parenti (Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Dipartimento Materno-Infantile, AOU Federico II, Napoli)
- Dott.ssa Simona Fecarotta (Dipartimento Materno-Infantile, AOU Federico II, Napoli)
- Dott.ssa G. De Marchi, UOC Farmacia Monaldi.

Centro Di Coordinamento Malattie Rare: Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Chiara De Stasio, Dott.ssa Anna Fusco, Dott. Bruno De Rosa, Dott.ssa Martina Caiazza, Dott.ssa Francesca Marzullo.

Tavolo Tecnico Malattie Rare:

Prof. Generoso Andria, Dott. Francesco Bencivenga, Dott.ssa Francesca Futura Bernardi, Dott. Roberto Bianco, Ing. Giuseppe Borriello, Dott. Pietro Buono, Dott.ssa Addolorata Cozzoli, Dott.ssa Maria De Giovanni, Dott. Pierino De Silverio, Dott.ssa Sara Fusco, Dott. Lorenzo Latella, Prof. Giuseppe Limongelli, Prof. Emanuele Miraglia Del Giudice, Dott.ssa Maria Galdo, Dott.ssa Barbara Morgillo, Dott.ssa Monica Pagliaro, Dott.ssa Moira Pardo, Prof. Giancarlo Parenti, Prof. Silverio Perrotta, Dott. Gaetano Piccinocchi, Avv. Antonio Postiglione, Dott.ssa Eliana Raiola, Prof.ssa Margherita Ruoppolo, Dott. Gioacchino Scarano, Prof. Raffaele Scarpa, Prof.ssa Francesca Simonelli, Prof. Massimo Triggiani, Dott. Antonio Varone.

Direzione generale Tutela della Salute e Coordinamento del Servizio Sanitario Regionale:

Avv. Antonio Postiglione

204 01 00 - Settore Prevenzione collettiva e sanità pubblica e veterinaria

Dirigente: Michele Valentino Chiara

204 01 01 - UOS Prevenzione ed igiene sanitaria

Dirigente: Francesco Bencivenga

204 02 00 - Settore Assistenza territoriale

Dirigente: Pietro Buono

204 02 01 - UOS Sviluppo dell'assistenza territoriale del SSR, attività consultoriale e assistenza materno-infantile

Dirigente: Pietro Buono (ad interim)

204 02 02 - UOS Assistenza socio-sanitaria

Dirigente: Sara Fusco

204 03 00 - Settore Assistenza ospedaliera

Dirigente: Anna Maria Ferriero

204 03 01 - UOS Qualità delle cure, reti e percorsi

Dirigente: Moira Pardo

204 04 00 - Settore Accreditamento istituzionale, Health Technology Assessment (HTA), rapporti con il mercato

Dirigente: Ugo Trama

204 04 02 - UOS Politiche del Farmaco e dei dispositivi medici – HTA

Dirigente: Francesca Futura Bernardi

204 05 00 - Settore Controllo di gestione del sistema sanitario regionale

Dirigente: Gaetano Patrone

13. GRUPPO DI VALIDATORI PDTA

Direttori Generali e Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere: AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; AOU Federico II, Napoli; AO S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; AORN dei Colli, Napoli; AORN Santobono – Pausilipon – Annunziata, Napoli.

Referenti malattie rare aziende ospedaliere: Dott.ssa Anna Galdieri, referente AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; Prof. Nicola Brunetti Pierri, referente AOU Federico II, Napoli; Dott.ssa Antonella Maisto AO S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; Dott. Daniele De Brasi, referente AORN Santobono-Pausilipon, Napoli; Prof. Giuseppe Limongelli e Dott.ssa Veronica Diana, AORN dei Colli, Napoli.

Referenti ASL malattie rare: Dott.ssa Nevicella Cardellicchio, referente ASL Avellino; Dott. Alessandro Bozza, referente ASL Benevento; Dott.ssa Tiziana Ciarambino, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Eliana Raiola, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott.ssa Adele Paolino, referente ASL Salerno.

Tavolo Tecnico Regionale per le malattie rare – MALATTIE METABOLICHE:

Coordinatore: Prof. Giancarlo Parenti. Componenti: Dott.ssa Gaetana Cerbone, Dott. Mario Parillo, Dott.ssa Patrizia Cinque, Dott.ssa Maria Teresa Carbone, Dott. Giovanni Chello, Dott. Marciano Schettino, Prof. Katherine Esposito, Dott.ssa Carolina Mauro, Prof. Massimo Triggiani, Dott. Roberto della Casa, Dott.ssa Michelina Sibilio.

Associazioni:

AIGLICO <https://www.aiglico.it/>

AISMME <https://www.aismme.org/> IPA

<https://worldpompe.org/>

AMDA <https://amda-pompe.org/>

14. BIBLIOGRAFIA

- Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, Gasperini S, Morandi L, Musumeci O, Parenti G, Ravaglia S, Seidita F, Toscano A, Vianello A. Diagnosis of glycogenosistype II. Neurology. 2008 Dec 2;71(23 Suppl 2): S4-11.
- Bodamer OA, Scott CR, Giugliani R; Pompe Disease Newborn Screening Working Group. Newborn Screening for Pompe Disease. Pediatrics. 2017 Jul;140(Suppl 1): S4-S13.
- Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Newborn screening: Taiwanese experience. Ann Transl Med. 2019 Jul;7(13):281.

- de Faria DOS, 't Groen SLMI, Hoogeveen-Westerveld M, Nino MY, van der Ploeg AT, Bergsma AJ, Pijnappel WWMP. Update of the Pompe variant database for the prediction of clinical phenotypes: Novel disease-associated variants, common sequence variants, and results from newborn screening. *Hum Mutat.* 2021 Feb;42(2):119-134.
- Desai AK, Li C, Rosenberg AS, Kishnani PS. Immunological challenges and approaches to immunomodulation in Pompe disease: a literature review. *Ann Transl Med.* 2019 Jul;7(13):285.
- Ditters IAM, Huidekoper HH, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Hahn A, Mongini TE, Labarthe F, Tardieu M, Chabrol B, Brassier A, Parini R, Parenti G, van der Beek NAME, van der Ploeg AT, van den Hout JMP; European Pompe Consortium project group on classic infantile Pompe disease. Effect of alglucosidase alfa dosage on survival and walking ability in patients with classic infantile Pompe disease: a multicentre observational cohort study from the European Pompe Consortium. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022 Jan;6(1):28-37.
- Hahn A, Hennermann JB, Huemer M, Kampmann C, Marquardt T, Mengel E, Müller- Felber W, Muschol N, Rohrbach M, Stehling F. Diagnosis and Care of Infants and Children with Pompe Disease. *KlinPadiatr.* 2020 Feb 18.
- In 't Groen SLM, de Faria DOS, Iuliano A, van den Hout JMP, Douben H, Dijkhuizen T, Cassiman D, Witters P, Barba Romero MÁ, de Klein A, Somers-Bolman GM, Saris JJ, Hoefsloot LH, van der Ploeg AT, Bergsma AJ, Pijnappel WWMP. Novel GAA Variants and Mosaicism in Pompe Disease Identified by Extended Analyses of Patients with an Incomplete DNA Diagnosis. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020 Jan 13; 17:337-348.
- Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, Crowley JF, Downs S, Howell RR, Kravitz RM, Mackey J, Marsden D, Martins AM, Millington DS, Nicolino M, O'Grady G, Patterson MC, Rapoport DM, Slonim A, Spencer CT, Tifft CJ, Watson MS. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006 May;8(5):267-88.
- Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJ. The genotype- phenotype correlation in Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012 Feb 15;160C(1):59-68.

- Lim JA, Kakhlon O, Li L, Myerowitz R, Raben N. Pompe disease: Shared and unshared features of lysosomal storage disorders. *Rare Dis.* 2015 Jul 15;3(1): e1068978.
- Myerowitz R, Puertollano R, Raben N. Impaired autophagy: The collateral damage of lysosomal storage disorders. *EBioMedicine.* 2021 Jan; 63:103166.
- Niño MY, Wijgerde M, de Faria DOS, Hoogeveen-Westerveld M, Bergsma AJ, Broeders M, van der Beek NAME, van den Hout HJM, van der Ploeg AT, Verheijen FW, Pijnappel WWMP. Enzymatic diagnosis of Pompe disease: lessons from 28 years of experience. *Eur J Hum Genet.* 2021 Mar;29(3):434-446.
- Parenti G, Fecarotta S, Attaiatese F, Verde A, Alagia M, Gragnaniello V, Ziaqaki A, Guimaraes MJ, Terra Aguiar PR, Hahn A, Azevedo O, Del Toro Riera M, Donati MA, Kiec-Wilk B, Huidekoper H, van der Ploeg AT and the MetabERN Subnetwork for Lysosomal Disorders. The European Reference Network for Metabolic Diseases (MetabERN) Clinical Pathway Recommendations for Pompe disease (acid maltase deficiency, glycogen storage disease type II). *Orphanet J Rare Dis.* 2024 Nov 1;19(1):408.
- Prater SN, Banugaria SG, DeArmev SM, Botha EG, Stege EM, Case LE, Jones HN, Phornphutkul C, Wang RY, Young SP, Kishnani PS. The emerging phenotype of long-term survivors with infantile Pompe disease. *Genet Med.* 2012 Sep;14(9):800-10.
- Savarese M, Torella A, Musumeci O, Angelini C, Astrea G, Bello L, Bruno C, Comi GP, Di Fruscio G, Piluso G, Di Iorio G, Ergoli M, Esposito G, Fanin M, Farina O, Fiorillo C, Garofalo A, Giugliano T, Magri F, Minetti C, Moggio M, Passamano L, Pegoraro E, Picillo E, Sampaolo S, Santorelli FM, Semplicini C, Udd B, Toscano A, Politano L, Nigro V. Targeted gene panel screening is an effective tool to identify undiagnosed late onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2018 Jul;28(7):586-591.
- Schoser B, Laforêt P, Kruijshaar ME, Toscano A, van Doorn PA, van derPloeg AT; European Pompe Consortium (EPOC). 208th ENMC International Workshop: Formation of a European Network to develop a European data sharing model and treatment guidelines

for Pompe disease Naarden, The Netherlands, 26-28 September 2014. NeuromusculDisord. 2015 Aug;25(8):674-8.

- Tarallo A, Damiano C, Strollo S, Minopoli N, Indrieri A, Polishchuk E, Zappa F, Nusco E, Fecarotta S, Porto C, Coletta M, Iacono R, Moracci M, Polishchuk R, Medina DL, Imbimbo P, Monti DM, De Matteis MA, Parenti G. Correction of oxidative stress enhances enzyme replacement therapy in Pompe disease. EMBO MolMed. 2021 Nov 8;13(11): e14434.
- Van denHout JM, Kamphoven JH, Winkel LP, Arts WF, De Klerk JB, Loonen MC, Vulto AG, Cromme-Dijkhuis A, Weisglas-Kuperus N, Hop W, Van Hirtum H, Van Diggelen OP, Boer M, Kroos MA, Van Doorn PA, Van derVoort E, Sibbles B, Van Corven EJ, Brakenhoff JP, Van Hove J, Smeitink JA, de Jong G, Reuser AJ, Van derPloeg AT. Long- term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. Pediatrics. 2004 May;113(5): e448-57.
- Van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. Lancet. 2008 Oct 11;372(9646):1342-53.
- Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, Herson S, Kishnani PS, Laforet P, Lake SL, Lange DJ, Leshner RT, Mayhew JE, Morgan C, Nozaki K, Park DJ, Pestronk A, Rosenbloom B, Skrinar A, van Capelle CI, van der Beek NA, Wasserstein M, Zivkovic SA. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1396-406.
- Schoser B, van der Beek NAME, Broomfield A, Brusse E, Diaz-Manera J, Hahn A, Hundsberger T, Kornblum C, Kruijshaar M, Laforet P, Mengel E, Mongini T, Orlikowski D, Parenti G, Pijnappel WWMP, Roberts M, Scherer T, Toscano A, Vissing J, van den Hout JMP, van Doorn PA, Wenninger S, van der Ploeg AT. Start, switch and stop (triple-S) criteria for enzyme replacement therapy of late-onset Pompe disease: European Pompe Consortium recommendation update 2024. Eur J Neurol. 2024 Sep;31(9):e16383
- Kishnani PS et al. Higher dose alglucosidase alfa is associated with improved overall survival in infantile-onset Pompe disease (IOPD): data from the Pompe Registry. Orphanet J Rare Dis. 2023 Dec 6;18(1):381.

- Gragnaniello, V., Deodato, F., Gasperini, S. et al. Immune responses to alglucosidase in infantile Pompe disease: recommendations from an Italian pediatric expert panel. Ital J Pediatr 48, 41 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01219-4>
- Kazi ZB, Desai AK, Berrier KL, et al. Sustained immune tolerance induction in enzyme replacement therapy-treated CRIM-negative patients with infantile Pompe disease. JCI Insight. 2017 Aug;2(16):94328. DOI: 10.1172/jci.insight.94328. PMID: 28814660; PMCID: PMC5621909.

15. SITOGRAFIA

- CENTRO DI COORDINAMENTO MALATTIE RARE REGIONE CAMPANIA - AORN DEI COLLI:
www.malattierarecampania.it
www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/
- REGIONE CAMPANIA: www.regione.campania.it
- AIFA: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>
- PUBMED: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- MINISTERO DELLA SALUTE: www.salute.gov.it

ALLEGATO A: PRESIDI DELLA RETE – CENTRI CERTIFICATORI

| PRESIDI DELLA RETE (PDR) | UNITÀ OPERATIVE |
|--|--|
| AOU FEDERICO II, NAPOLI* <i>METABERN</i> | Programma Dipartimentale di I Fascia “errori congeniti del metabolismo e del sistema immune”, DAI Materno Infantile UOC Neurologia e Centro per epilessia |
| AOU. UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA LUIGI VANVITELLI, NAPOLI | UOC 2 Neurologia |
| AOU S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA, SALERNO | UOC Clinica Pediatrica |
| AORN SANTOBONO – PAUSILIPON – ANNUNZIATA | UOSD Malattie Metaboliche |
| AORN DEI COLLI | CENTRO NEMO |

*Il centro Metabern della Federico II (centro di eccellenza) coordina la rete dei centri campani dedicati alla gestione del paziente pediatrico ed adulto con la malattia di Pompe.

**Il centro Nemo è indicato come centro di riferimento per la gestione delle complicanze respiratorie cardiovascolari del paziente con malattia di Pompe.

Di seguito, viene riportato il sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo ai medici certificatori e relativi recapiti. (www.malattierarecampania.it - www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania).

ALLEGATO B: PROTOCOLLO DI TERAPIA

(Aggiornamento ottobre 2025)

Trattamenti farmacologici

a) Terapia enzimatica sostitutiva

| Trattamento | Indicazioni e posologia | Note |
|-------------------------------------|---|---|
| alglucosidasi alfa | <p>Terapia enzimatica sostitutiva (ERT) a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe.</p> <p><u>Posologia consigliata:</u> 20 mg/kg di peso corporeo, ogni due settimane per via endovenosa.</p> | <p>La risposta dei pazienti al trattamento deve essere controllata regolarmente, basandosi su una valutazione complessiva di tutte le manifestazioni cliniche della patologia.</p> <p><u>In pazienti con IOPD:</u> regimi terapeutici diversi dalla posologia consigliata andranno valutati caso per caso (L. 94/98).</p> |
| avalglucosidasi alfa | <p>Terapia enzimatica sostitutiva (ERT) a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe.</p> <p><u>Posologia raccomandata:</u> 20 mg/kg di peso corporeo, ogni due settimane per via endovenosa.</p> <p><u>In pazienti con IOPD:</u> regimi terapeutici con dosaggi più elevati (fino a 40 mg/kg di peso corporeo a settimane alterne).</p> | <p>La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età pari o inferiore a 6 mesi non sono ancora state stabilite.</p> |
| cipaglicosidasi alfa | <p>Terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine usata in associazione allo stabilizzatore enzimatico miglustat per il trattamento di adulti con malattia di Pompe a esordio tardivo (deficit di α-glucosidasi acida [GAA]).</p> <p><u>Posologia raccomandata:</u> 20 mg/kg di peso corporeo, ogni due settimane per via endovenosa.</p> | |
| Miglustat (capsula rigida 65 mg) | <p>Stabilizzatore enzimatico della cipaglicosidasi alfa per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti adulti con malattia di Pompe a esordio tardivo (deficit di α-glucosidasi acida [GAA]).</p> <p><u>Posologia raccomandata:</u> a) peso corporeo ≥ 50 kg: 260 mg; b) peso corporeo ≥ 40 kg e < 50 kg: 195 mg. L'assunzione deve avvenire ogni due settimane circa 1 ora, ma non più di 3 ore, prima dell'inizio dell'infusione di cipaglicosidasi alfa. Per via orale.</p> | |

PDTA MALATTIA DI POMPE REGIONE CAMPANIA

b) Altre terapie

| Trattamento | Indicazioni e posologia | Note |
|---|---|--|
| Rituximab, Metothrexate, Immunoglobuline ev | Induzione dell'immunosoppressione. <u>Posologia:</u> secondo letteratura. | I protocolli di induzione dell'immunosoppressione sono in generale consigliati prima dell'inizio della ERT e possono essere ripetuti occasionalmente in caso di elevati livelli di anticorpi anti- GAA responsabili di inefficacia della terapia con alglucosidasi alfa. Utilizzo secondo L. 94/98. |
| Propranololo | Uso nella IOPD: Trattamento di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva*. Trattamento di aritmie. <u>Posologia:</u> Neonati: 250–500 microgrammi/kg TID per via orale. Bambini: 250–500 microgrammi/kg tre- quattro volte al giorno per via orale (massimo 160 mg/die). | *Utilizzo secondo L. 648/96 — Lista farmaci pediatrici ad uso consolidato cardiovascolari. Preparazione galenica. |
| Captopril, Enalapril, Carvedilolo | Trattamento dello scompenso cardiaco nei pazienti pediatrici. <u>Posologia:</u> Captopril: 0,1-2 mg/kg TID per via orale. Enalapril: 0,1 mg/kg/ BID (massimo 0,5 mg/kg/BID dopo due settimane dall'inizio del trattamento) per via orale. Carvedilolo: 0,05- 0,350 mg/kg/BID (massimo 25 mg/die) per via orale. | Utilizzo secondo L. 648/96 - Lista farmaci pediatrici ad uso consolidato cardiovascolari. Preparazione galenica. |
| Spironolattone, Furosemide | Trattamento di stati edematosi di genesi cardiaca nei pazienti pediatrici. <u>Posologia:</u> Spironolattone: 1 mg/kg/die per via orale. Furosemide: 1 mg/kg/die per via orale. | Utilizzo secondo L. 648/96 - Lista farmaci pediatrici ad uso consolidato cardiovascolari. Preparazione galenica. |

Percorso Prescrittivo

Distribuzione territoriale

Per i medicinali galenici destinati alla somministrazione orale e prescritti ai sensi della legge 648/96 dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore, la distribuzione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente, così come l'erogazione della preparazione galenica a base di propranololo per il trattamento di aritmie, quando ritenuta essenziale e salvavita.

Terapia Ospedaliera

Terapia enzimatica sostitutiva

Secondo le indicazioni della DGRC 979/2008, il primo mese di terapia viene somministrato presso il presidio di riferimento (PDR) (centro prescrittore). Successivamente il paziente può essere affidato per la continuazione della somministrazione della terapia ai presidi ospedalieri della ASL di appartenenza e quando non disponibile un presidio ospedaliero a gestione ASL, presso azienda ospedaliera in prossimità, tramite convenzione con la ASL di residenza.

È possibile praticare protocolli di terapia enzimatica sostitutiva domiciliare con alglucosidasi alfa, secondo le condizioni riportate nella Determinazione AIFA n. 341/2020 del 30/03/2020, recante "Raccomandazioni a carattere eccezionale per la somministrazione domiciliare dei farmaci per terapia enzimatica sostitutiva –ERT" e la successiva Determina DG AIFA 225/2023. La prescrizione, compreso l'adeguamento della posologia, ed il monitoraggio della terapia sono a cura del presidio di riferimento (PDR) (Centro prescrittore).

I medicinali cipaglucosidasi alfa e miglustat sono somministrati in ambiente ospedaliero.

Può essere valutata l'idoneità alla somministrazione domiciliare, con erogazione diretta, tuttavia prima di optare per quest'ultima si raccomanda un periodo di monitoraggio di 6 mesi sulle reazioni associate all'infusione (IAR) da parte del somministratore dei centri prescrittori, in analogia a quanto espressamente previsto per le altre terapie enzimatiche sostitutive. In analogia a quanto sopra previsto, la prescrizione, compreso l'adeguamento della posologia, ed il monitoraggio della terapia sono a cura del presidio di riferimento (PDR) (Centro prescrittore).

La gestione dei farmaci off-label (L. 94/98), dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico del

PDR, avverrà da parte del PDR o dell'Azienda Sanitaria Locale di appartenenza del paziente, secondo le modalità interne previste.

Per quanto attiene il recupero economico della spesa sostenuta extra-SSR, si rimanda all'opportunità di avviare le procedure previste dalla Legge 326/2003.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Gli operatori sanitari e i cittadini possono segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa da medicinali secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione ed inviandola via e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa;
- direttamente on-line sul sito AIFA.

Si trasmette in allegato quanto in oggetto.

Cordiali saluti

***Giunta Regionale della Campania*****DECRETO DIRIGENZIALE**

DIRETTORE GENERALE/
DIRIGENTE UFFICIO/STRUTTURA
DIRIGENTE SETTORE
DIRIGENTE UOS

ANTONIO POSTIGLIONE
PIETRO BUONO

| DECRETO N° | DEL | DIREZ. GENERALE / UFFICIO / STRUTT. | SETTORE | UOS |
|------------|-------------------|--|-----------|-----------|
| 120 | 23/12/2025 | 204 | 00 | 00 |

Oggetto:

Adozione Percorsi Diagnostico-Terapeutici-Assistenziali per le malattie dell'AMILOIDOSI SISTEMICA (AL, ATTR wild-type) CODICE RCG130, dell'AMILOIDOSI EREDITARIA DA TRANSTIRETINA (ATTR variant) CODICE RFG060 , dell'ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA) DI TIPO I, II E III CODICE RFG050 e CODICE RN0570, di Pompe codice RCG060, del Cheratocono CODICE RF0280 e della Retinite Pigmentosa CODICE RFG110.

IL DIRIGENTE

PREMESSO:

- a) che con D.M. 18 maggio 2001, n° 279 il Ministero della Salute ha approvato il “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 decreto legislativo 29 aprile 1998, n°124”;
- b) che il citato D.M. n° 279/01 all’art. 2, comma 1 prevede:
 - l’istituzione di una Rete nazionale mediante la quale sviluppare azioni di prevenzione, attivare la sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e alla terapia delle malattie rare, promuovere l’informazione e la formazione, ridurre l’onere che grava sui malati e sulle famiglie.
 - che tale Rete sia costituita da Presidi accreditati, preferibilmente ospedalieri, appositamente individuati dalle Regioni per erogare prestazioni diagnostiche e terapeutiche.
 - che i Presidi Regionali della Rete per le malattie rare devono essere individuati tra quelli in possesso di documentata esperienza di attività diagnostica o terapeutica specifica per i gruppi di malattie o per le malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedono, servizi per l’emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico molecolare;
- c) che la Giunta Regionale con D.G.R. n. 190 del 24/5/2011 ha approvato l’istituzione di un Gruppo Tecnico di Lavoro costituito da esperti in Malattie Rare con il compito di individuare sul territorio regionale i Presidi di Riferimento specifici per le malattie o per gruppi di malattie rare sulla base dei criteri proposti dal Ministero e di definire e organizzare il flusso informativo per il Registro Nazionale delle Malattie Rare;
- d) con il D.C.A. n. 48/2017 è stato approvato il Primo Piano Regionale per le Malattie Rare ed il Documento Percorso Diagnostico Assistenziale generale comune a tutte le patologie rare (All.1);
- e) con D.G.R.C. n. 556 del 10/10/2023 è stato Recepito l’Accordo Stato – Regioni del 24 maggio 2023 relativo al “Piano Nazionale per le Malattie Rare 2023-2026”;
- f) con la D.G.R.C. n.29/2024 è stato approvato il Piano Regionale per le malattie rare 2023-2026 e il Documento di Riordino della Rete Regionale delle Malattie Rare;
- g) con la D.G.R.C. n.13/2025 è stata rimodulata la rete campana delle Malattie Rare alla luce delle Osservazioni Ministeriali;
- h) che la Giunta Regionale con D.G.R. n. 459 dell’11/7/2025 e con D.G.R. n. 204 del 03/10/2025 ha integrato e modificato la composizione del suddetto Gruppo Tecnico di lavoro costituito da Esperti in Malattie Rare;

PRESO ATTO che:

- a) il D.C.A. n.48/2017 e ss.mm.ii, ha stabilito che il Gruppo Tecnico di Esperti in Malattie Rare della Regione Campania, in accordo con il Centro di Coordinamento Regionale e la Direzione Generale Tutela della Salute, potesse proporre prioritariamente nuovi modelli assistenziali intra e interaziendali;
- b) il D.C.A. n. 48/2017 e ss.mm.ii. ha, altresì, disposto che sarebbero stati identificati gruppi di lavoro, per definire protocolli condivisi relativamente ai percorsi diagnostico terapeutici assistenziali per le malattie rare, costituiti da personale operante presso il Centro di Coordinamento Regionale, personale operante presso i presidi della rete regionale coinvolti nell’assistenza alla specifica malattia, da operatori delle

aziende sanitarie locali, sia presso gli ospedali che nei distretti, e da una rappresentanza di pediatri di famiglia, medici di medicina generale e di associazioni di malati rari specifiche per la patologia in esame;

c) con il successivo D.C.A. n.61/2018 ad integrazione del Percorso Diagnostico Assistenziale del paziente raro di cui al DCA n. 48/2017, è stato approvato il Documento integrativo al Percorso Diagnostico Assistenziale del Paziente Raro (All.1);

d) con il Decreto Dirigenziale n. 446 del 29/12/2020 è stato approvato il Documento “Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la Malattia della Retinite Pigmentosa (RFG110)” in Regione Campania,

e) con il Decreto Dirigenziale n. 182 del 09/05/2022 è stata approvata la revisione del suddetto Documento “Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la Malattia della Retinite Pigmentosa (RFG110)” in Regione Campania,

f) con il Decreto Dirigenziale n. 402 del 26/10/2022 è stato approvato il Documento “Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la Malattia del Cheratocono (RF0280)” in Regione Campania;

g) con il Decreto Dirigenziale n. 1022 del 19/11/2024 è stato approvato il Documento “Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la Malattia di Pompe (RCG060)” in Regione Campania;

CONSIDERATO che:

a) il Gruppo Tecnico di Esperti in Malattie Rare della Regione Campania, con il Centro di Coordinamento Regionale e la Direzione Generale Tutela della Salute, ha ritenuto di procedere alla elaborazione del Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per le seguenti malattie:

- AMILOIDOSI SISTEMICA (AL, ATTR wild-type) CODICE RCG130, AMILOIDOSI EREDITARIA DA TRANSTIRETINA (ATTR variant) CODICE RFG060 in Regione Campania,
- ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA) DI TIPO I, II E III CODICE RFG050 e CODICE RN0570 in Regione Campania

b) il Gruppo Tecnico di Esperti in Malattie Rare della Regione Campania, con il Centro di Coordinamento Regionale e la Direzione Generale Tutela della Salute, ha ritenuto di procedere:

- alla revisione del “*Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia di Pompe (RCG060)*” in Regione Campania,
- alla revisione dell'allegato A del “*Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia del Cheratocono CODICE RF0280*” in Regione Campania e del “*Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia della Retinite Pigmentosa CODICE RFG110*” in Regione Campania;

c) alla stesura del documento “*Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per l'Amiloidosi*”, del “*Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la SMA*”, alla revisione del “*Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia di Pompe*”, alla revisione dell'allegato A del “*Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia del Cheratocono*” e del “*Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia della Retinite Pigmentosa*” hanno partecipato i gruppi di lavoro costituiti, ai sensi del DCA 48/17, da personale operante presso il Centro di Coordinamento Regionale, personale operante presso i presidi della rete regionale coinvolti nell'assistenza alla specifica malattia, da operatori delle aziende sanitarie locali, sia presso gli ospedali che nei distretti, e da una rappresentanza di pediatri di famiglia, medici di medicina generale e di associazioni di malati rari specifiche per la patologia in esame;

d) che nella definizione del *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per l’Amiloidosi”* e del *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la SMA”*, nella revisione del *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia di Pompe”*, nella revisione dell’allegato A del *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia del Cheratocono”* e dell’allegato A del *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia della Retinite Pigmentosa”* è stato pienamente rispettato quanto stabilito con D.C.A n.32 del 25/3/2019 che approva il “Documento tecnico di indirizzo sulla metodologia di stesura dei PDTA in Regione Campania”;

e) che i documenti *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per l’Amiloidosi”*, *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la SMA”* e *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia di Pompe”* sono stati preventivamente condivisi con le Direzioni aziendali dei presidi della rete e delle ASL con nota prot. N.0713598/2025 del 16/12/2025;

f) che i documenti *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia del Cheratocono”* e *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia della Retinite Pigmentosa”* sono stati preventivamente condivisi con le Direzioni aziendali dei presidi della rete e delle ASL con nota prot. N.0724048/2025 del 19/12/2025.

RITENUTO, pertanto, di dover procedere:

- a) all'adozione del *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per l’Amiloidosi”* e del *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la SMA”*, che sono allegati al presente Decreto (Allegato 1 e 2) e che ne formano parte sostanziale ed integrante;
- b) all'adozione della revisione del *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia di Pompe”* che è allegato al presente Decreto (Allegato 3) e che ne forma parte sostanziale ed integrante;
- c) all'adozione della revisione dell’allegato A del *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia del Cheratocono”* e del *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia della Retinite Pigmentosa”* che sono allegati al presente Decreto (Allegato 4 e 5) e che ne formano parte sostanziale ed integrante;

VISTO

- a) il DM 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 decreto legislativo 29 aprile 1998, n° 124”*;
- b) il DPCM del 12 gennaio 2017 *“Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all’articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502”*;
- c) il DCA n. 34 del 18/5/2016;
- d) il DCA n. 48 del 27/10/2017;
- e) il DCA n.61 del 5/7/2018;
- f) il DCA n.32 del 25/3/2019;
- g) la DGRC n. 29 del 25/1/2024;
- h) la DGRC n.13 del 16/1/2025;
- i) il Documento *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia dell’AMILOIDOSI SISTEMICA (AL, ATTR wild-type) CODICE RCG130 e dell’AMILOIDOSI EREDITARIA DA TRANSTIRETINA (ATTR variant) CODICE RFG060”* in Regione Campania, il Documento

“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia dell’ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA) DI TIPO I, II E III CODICE RFG050 e CODICE RN0570” in Regione Campania e il Documento revisionato “Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia di Pompe codice RCG060” in Regione Campania approvati nella seduta dell’11 novembre 2025 dal Gruppo di Esperti in Malattie Rare;

- j) *il Documento revisionato “Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia del Cheratocono CODICE RF0280” in Regione Campania e “Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia della Retinite Pigmentosa CODICE RFG110” in Regione Campania approvati nella seduta del 17 dicembre 2025 dal Gruppo di Esperti in Malattie Rare;*

Alla stregua dell’istruttoria compiuta dal responsabile del procedimento e delle risultanze e degli atti tutti richiamati nelle premesse, costituenti istruttoria a tutti gli effetti di legge, nonché dell’espressa dichiarazione di regolarità della stessa resa dal Dirigente del Settore Assistenza Territoriale

per quanto sopra esposto in premessa e che qui si intende integralmente riportato:

DECRETA

per tutto quanto espresso in premessa che qui si intende integralmente riportato:

- a) di adottare i seguenti Documenti:

a.1 *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia dell’AMILOIDOSI SISTEMICA (AL, ATTR wild-type) CODICE RCG130 e dell’AMILOIDOSI EREDITARIA DA TRANSTIRETINA (ATTR variant) CODICE RFG060”, in Regione Campania, approvato nella seduta dell’11 novembre 2025 dal Gruppo di Esperti in Malattie Rare, che è allegato al presente Decreto (ALLEGATO 1) e che ne forma parte sostanziale ed integrante;*

a.2 *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia dell’ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA) DI TIPO I, II E III CODICE RFG050 e CODICE RN0570” in Regione Campania, approvato nella seduta dell’11 novembre 2025 dal Gruppo di Esperti in Malattie Rare, che è allegato al presente Decreto (ALLEGATO 2) e che ne forma parte sostanziale ed integrante;*

a.3 *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia di Pompe codice RCG060” in Regione Campania, approvato nella seduta dell’11 novembre 2025 dal Gruppo di Esperti in Malattie Rare, che è allegato al presente Decreto (ALLEGATO 3) e che ne forma parte sostanziale ed integrante;*

a.4 *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia del Cheratocono CODICE RF0280” in Regione Campania, approvato nella seduta del 17 dicembre 2025 dal Gruppo di Esperti in Malattie Rare, che è allegato al presente Decreto (ALLEGATO 4) e che ne forma parte sostanziale ed integrante;*

a.5 *“Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la malattia della Retinite Pigmentosa CODICE RFG110” in Regione Campania, approvato nella seduta del 17 dicembre 2025 dal Gruppo di Esperti in Malattie Rare, che è allegato al presente Decreto (ALLEGATO 5) e che ne forma parte sostanziale ed integrante;*

- b) di inviare il presente decreto a tutte le Aziende Sanitarie della Regione Campania, ai Presidi di riferimento Regionale delle Malattie Rare, nonché al BURC e alla Casa di Vetro per tutti gli adempimenti in materia di pubblicità e trasparenza.

AVV. ANTONIO POSTIGLIONE

Firmato digitalmente ai sensi del CAD e normativa connessa



Giunta Regionale della Campania
Direzione Generale per la Tutela della Salute e
il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale
Settore Assistenza Territoriale

Alle Direzioni Generali delle AA.SS.LL.

Ai Presidi di riferimento Regionale delle Malattie Rare

E p.c. al Centro di Coordinamento Malattie Rare

OGGETTO: trasmissione D.D. n. 120 del 23 dicembre 2025

Si trasmette il D.D. n. 120 del 23 dicembre 2025 avente ad oggetto “Adozione Percorsi Diagnostico-Terapeutici-Assistenziali per le malattie dell’AMILOIDOSI SISTEMICA (AL, ATTR wild-type) CODICE RCG130, dell’AMILOIDOSI EREDITARIA DA TRANSTIRETINA (ATTR variant) CODICE RFG060 , dell’ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA) DI TIPO I, II E III CODICE RFG050 e CODICE RN0570, di Pompe codice RCG060, del Cheratocono CODICE RF0280 e della Retinite Pigmentosa CODICE RFG110” con i relativi allegati, pubblicato sul Burc numero 91 del 29/12/2025.

Il Dirigente

Dott. Pietro Buono



Dirigente
PIETRO
BUONO
REGIONE
CAMPANIA
30.12.2025
12:47:46
GMT+01:00



**Percorso Diagnostico Terapeutico
Assistenziale**
ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA)
DI TIPO I, II E III
Malattia Rara

CODICE
RFG050

CODICE
RN0570

Versione 1 del 12/12/2025

*Giunta Regionale della Campania Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il
Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale*

INDICE

| | |
|---|----|
| 1. SMA DI TIPO I, II, III: DATI EPIDEMIOLOGICI, CLINICI E TERAPEUTICI | 3 |
| 2. OBIETTIVI DEL PDTA | 7 |
| 3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI | 9 |
| 4. PERCORSO DIAGNOSTICO: ITER DIAGNOSTICO, CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO..... | 10 |
| 5. PERCORSO TERAPEUTICO | 19 |
| 6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA / URGENZA | 24 |
| 7. TELEMEDICINA | 28 |
| 8. TRANSIZIONE | 28 |
| 9. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA E INDICATORI DI PROCESSO | 29 |
| 10. ESENZIONE | 29 |
| 11. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA | 30 |
| 12. GRUPPO DI LAVORO PER STESURA PDTA ATROFIA MUSCOLARE SPINALE I, II, III | 30 |
| 13. GRUPPO DI VALIDATORI PDTA | 32 |
| 14. BIBLIOGRAFIA | 33 |
| 15. SITOGRAFIA | 34 |
| ALLEGATO A: PRESIDI DELLA RETE (PDR) – CENTRI CERTIFICATORI | |
| ALLEGATO B: PROTOCOLLO DI TERAPIA | |

1. SMA DI TIPO I, II, III: DATI EPIDEMIOLOGICI, CLINICI E TERAPEUTICI

DEFINIZIONE

Il termine "atrofia muscolare spinale" (SMA) si riferisce ad un gruppo relativamente eterogeneo di malattie geneticamente determinate, a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzate dalla degenerazione del secondo neurone di moto (o motoneurone spinale) situato nelle corna anteriori della sostanza grigia midollare.

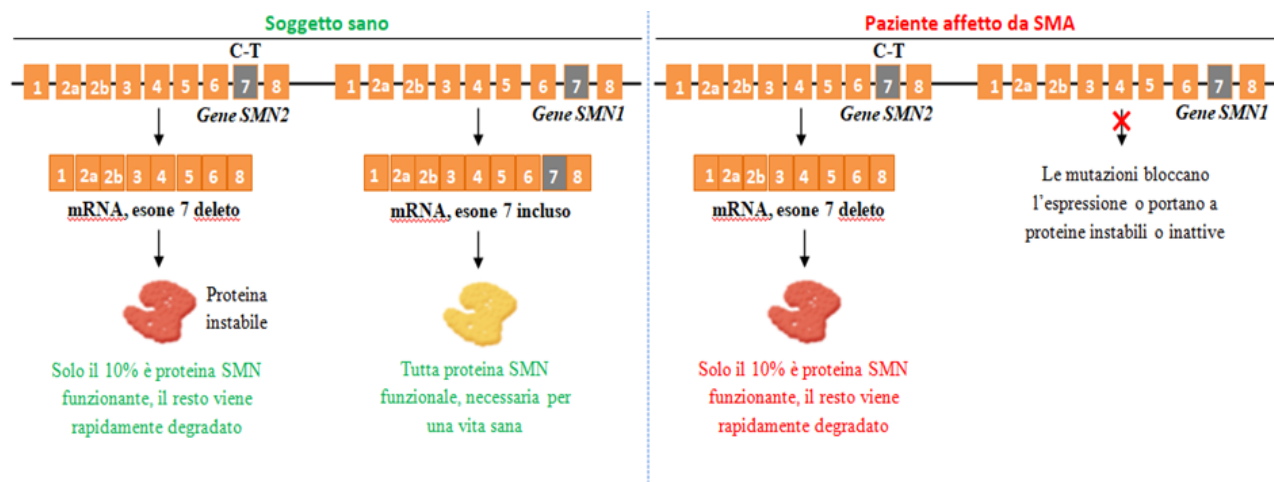
Le caratteristiche cliniche comuni sono atrofia muscolare neurogena e debolezza dei distretti muscolari coinvolti, in assenza di disturbi della sensibilità, e possono esordire a tutte le età. In alcune forme può coesistere il coinvolgimento di alcuni nervi cranici motori (forme bulbari) [1], [2].

In circa il 96% dei pazienti la SMA è causata dalla delezione in omozigosi degli esoni 7 e 8 (in alcuni casi solo del primo) del gene SMN1 (Survival Motor Neuron 1), porzione telomerica del gene SMN, localizzato sul cromosoma 5 (5q11.2-q13.3) [1], [2].

Il locus SMN, oltre all'SMN1, nella porzione centromerica, contiene il gene omologo SMN2, che differisce dal primo per 11 nucleotidi. Solo il 10% del gene SMN2 subisce uno splicing corretto, con produzione di proteina funzionante. Il gene SMN1 è invece responsabile della produzione di oltre il 90% di proteina funzionante, essenziale per la normale attività dei motoneuroni, rappresentandone la primaria fonte fisiologica.

La delezione in omozigosi del gene SMN1 determina una produzione estremamente ridotta della proteina, con conseguente degenerazione dei motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale [3], (Fig. 1).

Figura 1: Meccanismo patogenetico SMA



Il fenotipo SMA è correlato, seppur non in maniera univoca, al numero di copie del gene SMN2 presenti [4]. Quest'ultimo varia nella popolazione generale ed è inversamente associato alla gravità della malattia, dal momento che avere più copie SMN2 assicura una maggiore produzione di proteina SMN [5]. Nei pazienti affetti da SMA, in cui è sempre presente almeno una copia, l'SMN2 è intatto.

Esistono diverse forme di SMA, che vengono distinte in base alla gravità della malattia, all'età di esordio e alle modalità di trasmissione. In genere, prima compaiono i sintomi, tanto più severa è la prognosi (Tab.1).

SMA di tipo 0: E' la forma più grave, a esordio prenatale, che si manifesta come diminuzione del movimento fetale nella tarda gravidanza e grave debolezza e ipotonia alla nascita. I neonati affetti presentano diplegia facciale, areflessia, difetti cardiaci e spesso artrogriposi. Il decesso, causato nella maggior parte dei casi da insufficienza respiratoria, si verifica entro i primi 6 mesi di vita.

SMA di tipo I (Malattia di Werdnig-Hoffmann): La SMA di tipo I ha un esordio precoce, intorno al terzo - sesto mese di vita, e in alcuni casi si può evidenziare prima della nascita con una diminuzione dei movimenti fetali nel terzo trimestre. Benché vigili, i bambini affetti da questo tipo di malattia risultano deboli e flaccidi (ipotonia) e assumono una posizione molto caratteristica, a rana, con arti flessi e la faccia esterna delle ginocchia che tocca la superficie su cui sono sdraiati. Il pianto è flebile e, alla prova dei riflessi, questi risultano assenti. La debolezza dei muscoli intercostali si manifesta inizialmente durante il pianto e in seguito con gravi difficoltà respiratorie.

In genere la malattia progredisce in modo piuttosto rapido e purtroppo in molti casi può portare a morte per insufficienza respiratoria o infezioni broncopolmonari.

SMA di tipo II (forma cronica infantile o Malattia di Dubowitz): La SMA tipo II inizia nell'infanzia, con sintomi simili alla SMA I, ma progredisce più lentamente. La gravità e la sopravvivenza dei malati sono variabili e difficilmente prevedibili. In molti casi, soprattutto se le funzioni respiratorie non sono compromesse, i pazienti affetti da SMA II possono sopravvivere fino ad oltre l'età adulta, anche se la maggior parte di essi presenta gravi handicap motori. In altri casi i sintomi sono più gravi; la comparsa di infezioni polmonari può risultare letale.

SMA di tipo III (Malattia di Kugelberg-Welander): La SMA tipo III viene denominata anche atrofia muscolare spinale benigna perché l'insorgenza è in età giovanile e la malattia progredisce in modo lento; rispetto alle altre forme la prognosi è quindi meno grave. I primi sintomi possono essere l'andatura incerta e segni simili a quelli della distrofia muscolare, come il segno di Gowers positivo, che in un primo momento possono falsare la diagnosi. L'interessamento dei muscoli è spesso asimmetrico e la faccia è di solito risparmiata. In generale la progressione è così lenta che molti pazienti camminano anche in età adulta. Un rischio sempre presente è però quello di infezioni polmonari.

I sintomi delle SMA si manifestano a livello dei muscoli volontari. La debolezza muscolare si manifesta inizialmente nei muscoli più vicini al tronco, per poi progredire più lontano, rendendo difficile compiere attività come correre, camminare, deglutire; nei casi più gravi rende difficile la respirazione e la stazione eretta. Qualunque sia la forma di SMA, i pazienti ad ogni età mostrano intelligenza e sensibilità normali e, a volte, superiori alla media.

SMA di tipo IV: Ha insorgenza in età adulta. Acquisisce e conserva la deambulazione autonoma. Ha un decorso simile alla SMA di tipo III, con il graduale manifestarsi di debolezza muscolare, tremori e retrazioni a partire dalla tarda adolescenza fino all'età adulta.

Tabella 1: Classificazione clinica delle varie forme di SMA

| Tipo di SMA | Età di esordio | Miglior prestazione motoria acquisibile | Età media decesso | Caratteristiche cliniche |
|---|----------------|---|-------------------|---|
| Tipo 0 (<i>forma gravissima</i>) | Prenatale | - | - | Riduzione dei movimenti fetali negli ultimi mesi di gestazione |
| Tipo I o <i>non sitters</i> (<i>forma grave</i>) S. di Werdnig-Hoffman Si possono ulteriormente distinguere: - Tipo 1a (esordio neonatale, con precoce ed importante compromissione respiratoria) - Tipo 1b (< 3 mesi di vita) - Tipo 1c (3°- 6° mese di vita) | 0 – 6 mesi | Non raggiunge la posizione seduta in autonomia | < 2 anni | Scarso controllo del capo; Tosse debole; Pianto flebile; Progressiva debolezza dei muscoli utilizzati per masticare e deglutire; Basso tono muscolare; Posizione “rana” degli arti inferiori (<i>frog-leg</i>); Grave debolezza muscolare su entrambi i lati del corpo; Debolezza progressiva dei muscoli che aiutano nella fase respiratoria (muscoli intercostali) |
| Tipo II o <i>sitters</i> (<i>forma intermedia</i>) Malattia di Dubowitz | 7 – 18 mesi | Non raggiunge la posizione eretta e la deambulazione autonoma | > 2 anni | Debolezza muscolare; Possono manifestarsi disturbi nella deglutizione, tosse e disturbi respiratori, ma sono generalmente meno comuni; Dolori muscolari e sintomi di rigidità articolare. I bambini possono sviluppare problemi alla colonna vertebrale, quali ad esempio la scoliosi (curvatura della colonna vertebrale), che possono richiedere l'utilizzo di un busto o chirurgia spinale |
| Tipo III (<i>forma lieve</i>) Malattia di Kugelberg-Welander Si possono ulteriormente distinguere: - Tipo 3a (prima dei 3 anni) - Tipo 3b (dopo i 3 anni) | >18 mesi | Acquisisce la deambulazione autonoma | Età adulta | Scoliosi; Difficoltà di deglutizione; I muscoli delle gambe sono in genere più gravemente colpiti rispetto a quelli delle braccia; Dolori muscolari; Sintomi da uso eccessivo delle articolazioni |
| Tipo IV | Età adulta | Deambulazione acquisita | Età adulta | I sintomi fisici sono simili a quelli dell'atrofia muscolare spinale a insorgenza giovanile, con il graduale manifestarsi di debolezza, tremori e contrazioni muscolari, che cominciano a manifestarsi in tarda adolescenza o in età adulta |

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza dell'atrofia muscolare spinale, considerando tutte le sue forme, varia da 5,1 a 16,6 su 100.000 nati vivi. La prevalenza è di 2,6 su 100.000 persone. In base ai dati

attualmente a disposizione, si stima una prevalenza in Regione Campania di circa 130 pazienti affetti da Atrofia muscolare spinale, 22 dei quali affetti da SMA di tipo 1 ed i rimanenti da SMA di tipo 2 e 3 (abitanti Regione Campania: 5.593.906 al 01 gennaio 2024 - fonte ISTAT).

DIAGNOSI - DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Lo screening neonatale per la SMA rappresenta un valido strumento di diagnosi precoce che possa consentire l'accesso a protocolli terapeutici innovativi.

I test genetici sono fondamentali per effettuare una diagnosi differenziale; essendo la malattia trasmessa con modalità autosomico-recessiva, i soggetti nati manifestano fenotipicamente la malattia solo se entrambi i genitori sono portatori asintomatici del difetto genetico. Una coppia di genitori portatori sani presenta una probabilità:

- del 25% di generare un bambino affetto, indipendentemente dal sesso;
- del 50% di avere figli sani, ma portatori del difetto;
- del 25% di avere figli sani e non portatori, ad ogni concepimento.

Occasionalmente per la SMA di tipo III sono state descritte famiglie con trasmissione legata al cromosoma X, ma sono molto rare. La frequenza dei portatori è di 1:25 individui nella popolazione generale.

Attualmente la ricerca dello stato di portatore/portatrice è effettuata solo nelle famiglie in cui si siano già verificati casi della malattia attraverso un'idonea consulenza genetica.

2. OBIETTIVI DEL PDTA

L'obiettivo del PDTA è di fornire una descrizione degli steps necessari al fine di:

- Definire il percorso diagnostico
- Garantire una diagnosi precoce
- valutare i fattori di rischio e i fattori di severità;
- valutare l'iniziale condizione clinica della patologia, il suo stato ed eventuali complicanze, in base agli esiti dei principali esami diagnostici;
- specificare la presenza di un coinvolgimento multisistemico e le potenziali comorbidità;
- valutare la possibilità di un'indagine molecolare per un inquadramento genetico ai fini di un'accurata diagnosi e prognosi;

PDТА ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA) DI TIPO I, II, III REGIONE CAMPANIA

- indicare le terapie farmacologiche e le modalità di accesso alle stesse;
- garantire una gestione appropriata del paziente con SMA.

Quest'ultimo aspetto clinico - assistenziale è fondamentale in un'ottica di appropriatezza, gestione del rischio ed efficienza di utilizzo delle risorse, e si realizza attraverso la:

- valutazione e classificazione clinica delle SMA in base all'età di esordio e alle caratteristiche cliniche;
- definizione e classificazione delle SMA basate sulle condizioni funzionali dei pazienti;
- definizione di un chiaro Algoritmo Diagnostico e Terapeutico per le SMA (I-III);
- riduzione dello stress da ospedalizzazione ed orientamento del paziente pediatrico e non, e dei suoi familiari;
- ottimizzazione della relazione Ospedale -Territorio sviluppando e potenziando in rete i diversi servizi già esistenti, favorendo l'assistenza a domicilio e la possibilità di un ricovero facilitato in caso di riaccutizzazione o di necessità di intervento specialistico;
- definizione di criteri di appropriatezza, efficacia ed efficienza nella gestione delle consulenze specialistiche necessarie quali: Neurologica Pediatrica, Neuropsichiatria infantile, Neonatologia, Pneumologica, Fisiatria, Fisioterapia, Neuropsicomotoria, Psicologica, Epatologica, Immunologica, Gastroenterologica, Cardiologica, Ortopedica, Nutrizionale, Foniatria/Logopedica, Otorinolaringoiatria, Radiologica/Neuroradiologica, Chirurgica, Genetica, Anestesiologica Rianimatoria.

Agli obiettivi sopra elencati si associano gli obiettivi della stesura dei PDТА come da allegato A del Decreto n. 32 del 25/03/2019 Regione Campania:

- Eliminare/contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare inappropriatezza nell'offerta assistenziale;
- Assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;
- Ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
- Migliorare gli esiti delle cure;
- Eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI

Sulla scorta di quanto rappresentato (prevalenza 2,6 affetti per 100.000 abitanti) si può stimare in Regione Campania la presenza di circa n. 155 pazienti affetti da SMA.

Dato il numero di pazienti e date le possibili sequele legate alla patologia, è indispensabile:

1. Creare una rete tra i diversi distretti (inter- e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti. Poiché vi è la necessità di specifici esami per la diagnosi, nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate delle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale/ pediatri di libera scelta, che potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante i contatti riportati nel sito dedicato del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania (www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania.it; www.malattierarecampania.it). Nei Presidi della Rete è prevista la presenza di personale dedicato al coordinamento dei passaggi diagnostico- terapeutici per l'inquadramento del paziente (disease manager). I nominativi dei disease manager sono consultabili nel sito sopra riportato. Inoltre sarà cura del disease manager informare il medico di medicina generale/pediatra di libera scelta nonché lo specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura.
2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi. Ogni Presidio della Rete conta su un team multidisciplinare (vedi paragrafo successivo) i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (es. presenza di comorbidità, complicanze, supporto psicologico).
3. Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up. Nel Presidio della Rete, il disease manager si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare, se necessario, i professionisti del team multidisciplinare, di mantenere i contatti con i medici di medicina generale/pediatri di libera scelta e con gli specialisti del territorio.
4. Rafforzare i rapporti con le associazioni dei pazienti, anche trasmettendo il presente PDTA in maniera capillare ed informando il maggior numero di persone possibile.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

1. Risorse logistiche: ambulatori dedicati, indicazioni precise per accedere all'ambulatorio; accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali;
2. Risorse tecnologiche: supporto e sistema informatico per la prenotazione e collegamento con il registro regionale malattie rare per la certificazione del paziente;
3. Risorse umane: personale medico e infermieristico specializzato e dedicato, per ogni presidio della rete, già dipendente a tempo indeterminato dell'Azienda, ovvero da reclutare nell'ambito delle facoltà assunzionali già autorizzate nei Ptfp 2023 - 2025.

4. PERCORSO DIAGNOSTICO: ITER DIAGNOSTICO, CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO

Il CASE MANAGER è rappresentato dal Pediatra di libera scelta (PLS) o dal Medico di Medicina Generale (MMG) del paziente che, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della Regione Campania, “sarà informato degli esiti e condividerà con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico”. Il DISEASE MANAGER è rappresentato dal neurologo o dal neuropsichiatra infantile del Presidio di Riferimento (PDR) che si occupa della specifica patologia.

L'iter diagnostico prevede:

A) Pazienti sottoposti a screening neonatale

A partire dal 01.04.2023 è attivo gratuitamente in tutta la regione Campania lo Screening Neonatale per l'Atrofia Muscolare Spinale (SMA), che coinvolge tutti i Centri Nascita e i reparti di Terapia Intensiva Neonatale presenti nelle strutture sanitarie del territorio regionale (approvato con DGRC n. 303 del 21/06/2022). Allo stato attuale si contano in Campania 49 punti nascita, di cui 28 pubblici e 21 privati accreditati

Il progetto, denominato NEOSMA, consiste in un protocollo sperimentale ad adesione volontaria da parte delle famiglie ed è un ampliamento dello Screening Neonatale Esteso (SNE) effettuato a tutti i neonati della Campania, come previsto dalla legge italiana (167/2016). Una volta ottenuto il consenso informato genitoriale, che deve essere proposto in tutti i centri nascita regionali, tra le 48 e le 72 ore di vita del neonato vengono prelevate piccole gocce di sangue dal tallone al fine di effettuare il test genetico per la diagnosi di SMA 5q. Il cartoncino viene ritirato e recapitato al CEINGE dove viene estratto dalle gocce di

sangue il DNA sufficiente ad eseguire la diagnosi di SMA. Se il test è POSITIVO, il Presidio di Riferimento regionale per la cura della SMA in età pediatrica, AORN Santobono – U.O.C. Neurologia convoca la famiglia per visitare il piccolo. Viene eseguito un test diagnostico più specifico (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA), per confermare la diagnosi e valutare il numero di copie di SMN 2 per decidere l'iter terapeutico più adeguato. Il Centro clinico di riferimento prende in carico il paziente ed assiste la famiglia nel percorso clinico da affrontare, per tutto il tempo necessario.

B) Pazienti non sottoposti a screening neonatale

1. Prima visita presso il PLS/MMG o il medico specialista non appartenente al PDR o Pronto Soccorso (PS) (come da figura algoritmo diagnostico) che, valutando anamnesticamente o clinicamente il paziente, rilevano la presenza di segni e sintomi come:

- ipotonia muscolare;
- ritardo delle acquisizioni motorie;
- mancato controllo del capo.

2. Previo contatto del MMG/PLS o PS o dello specialista che ha posto il sospetto di malattia, il paziente accede al PDR con visita specialistica. Se confermato il sospetto di malattia rara, attraverso valutazione anamnestica e clinica del paziente, il disease manager prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi e management del paziente come da PDTA con codice R99.

3. Il disease manager provvederà a:

- a. effettuare esame obiettivo neurologico
- b. eseguire indagine genetica; prescrivere e valutare esami di laboratorio (funzionalità epatica, emocromo completo e troponina I, ricerca anticorpi anti AAV9) ed eventuali indagini strumentali (esami neurofisiologici EMG, VCM-VCS) e valutazione Cardiologica, Epatologica e Immunologica.

Il gold standard per la diagnosi di SMA è rappresentato dal test genetico mediante l'analisi quantitativa di entrambi i geni SMN1 e SMN2 ed utilizzando le metodiche: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA), Quantitative Polymerase Chain Reaction (qPCR) o Next Generation Sequencing (NGS). L'identificazione di una delezione in omozigosi dell'esone 7 del gene SMN1 (associato o meno a delezione dell'esone 8) conferma la diagnosi di SMA (SMA associata a SMN, SMA-5q).

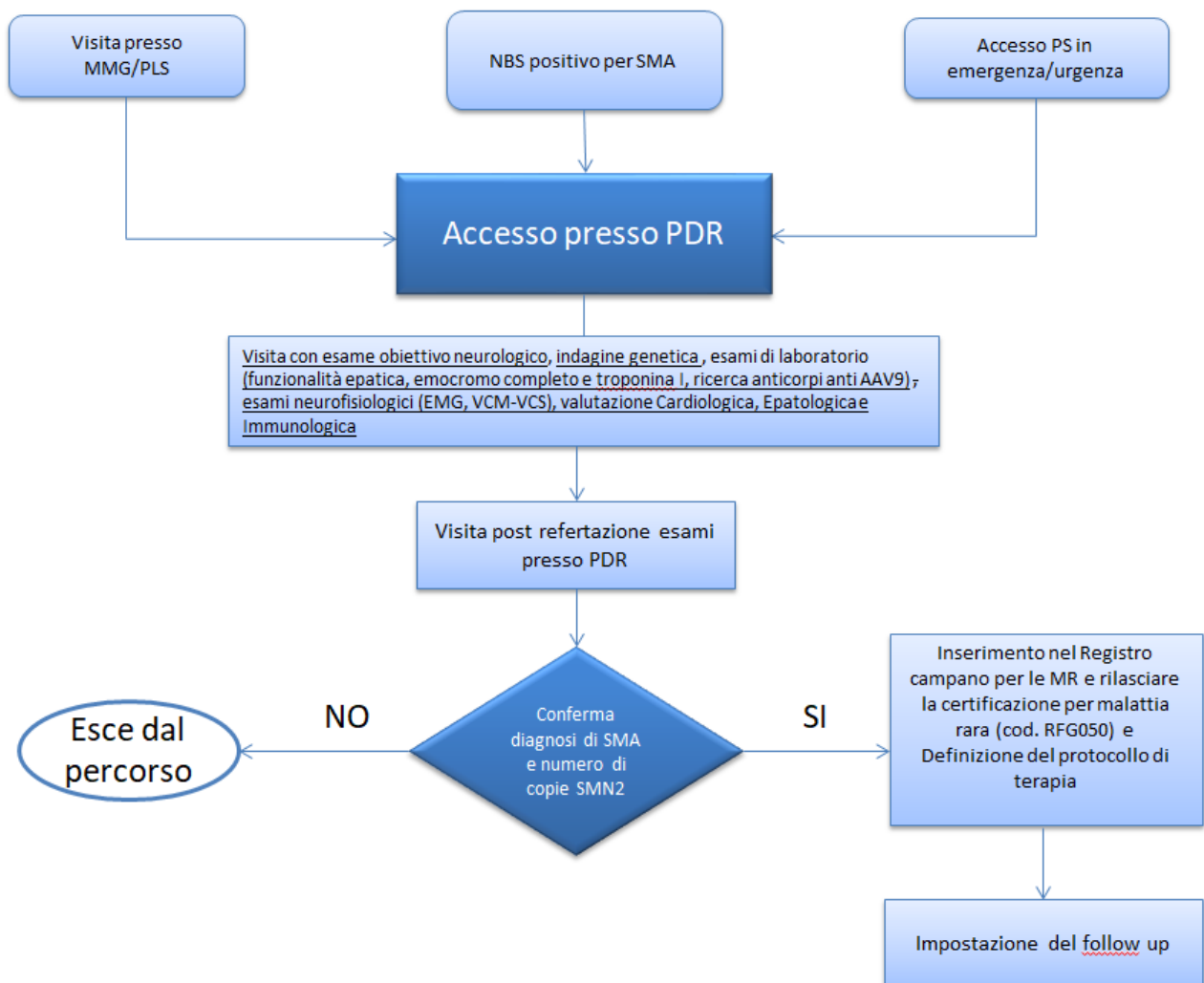
PDTA ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA) DI TIPO I, II, III REGIONE CAMPANIA

In caso di delezione in eterozigosi (presente su un solo allele) e fenotipo clinico compatibile con la patologia, il gene SMN1 dovrebbe essere sequenziato per cercare l'altra mutazione. In caso di assenza di delezioni, una diagnosi di SMA è altamente improbabile, ma è comunque consigliabile richiedere il sequenziamento del gene in presenza di fenotipo fortemente suggestivo o in caso di consanguineità. Il reperto, anche dopo sequenziamento, di un gene SMN1 intatto deve indirizzare verso altre patologie neuromuscolari.

Il numero di copie del gene SMN2 rappresenta un importante fattore in grado di influenzare la gravità del fenotipo clinico [4]. Tuttavia, il numero di copie del gene SMN2 non deve essere inteso rigidamente, data la elevata variabilità genetica della patologia e dell'inizio d'insorgenza dei sintomi nel paziente.

L'elettromiografia (EMG) può essere utile nelle forme con fenotipo atipico. Rispetto allo studio di neuroimaging, la Risonanza Magnetica encefalo-spinale dà generalmente risultati negativi.

Figura 2: Algoritmo diagnostico



Come riportato dal “Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy” [8] è importante utilizzare una classificazione dei pazienti basata sulle loro condizioni funzionali, dividendoli in:

- “non sitters”, ovvero le forme più gravi, nelle quali i pazienti non acquisiscono la capacità di stare seduti da soli;
- “sitters”, vale a dire quei pazienti che invece possono stare seduti da soli;
- “walkers”, cioè le forme lievi, che consentono l’acquisizione della deambulazione autonoma.

4. Se confermata la diagnosi di malattia rara, si procederà a:

- a. inserire il paziente all’interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione per malattia rara (cod. RFG050);
- b. contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico multi-sistemico;
- c. definire protocollo di terapia (Allegato B);
- d. impostare il follow-up.

5. Successivamente il paziente o il caregiver (genitori, rappresentante legale), recandosi presso l’ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato di Malattia Rara, potrà ottenere il codice di esenzione. I codici di malattia rara garantiscono l’accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

6. Il follow-up potrà essere eseguito presso il centro di riferimento, o, laddove indicato, nei centri di prossimità con specifica expertise collegati al Presidio di riferimento.

CRITERI DI ENTRATA: sospetto clinico di SMA

Il paziente, dopo valutazione specialistica con sospetto di Atrofia muscolare spinale viene indirizzato al Presidio della Rete, dove, a seconda della complessità, verrà seguito con una gestione interna (Day hospital o regime di ricovero ordinario) ed esterna (ambulatoriale per i follow-up), dal team multidisciplinare della struttura.

Il team comprende i seguenti specialisti:

PDTA ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA) DI TIPO I, II, III REGIONE CAMPANIA

- neurologo pediatrico o neuropsichiatra infantile
- neurologo
- neonatologo
- medico genetista
- psicologo
- fisiatra
- ortopedico
- fisioterapista
- neuropsicomotricista
- pneumologo
- nutrizionista
- anestesista / rianimatore
- gastroenterologo e epatologo
- logopedista
- radiologo/ neuroradiologo
- foniatra
- cardiologo
- immunologo
- chirurgo
- otorinolaringoiatra
- ginecologo

In base alle condizioni cliniche del paziente il Neurologo/Neuropsichiatra Infantile ne definirà le necessità assistenziali ed eventuali terapie immediate, secondo i seguenti criteri:

- bassa intensità assistenziale: pazienti asintomatici o sintomatici con necessità di interventi riabilitativi ad esclusiva gestione ambulatoriale/domiciliare;
- media intensità assistenziale: pazienti che necessitano, in aggiunta a interventi riabilitativi ambulatoriali/domiciliari, dell'utilizzo di ausili di supporto o sostitutivi della deambulazione, di sostegno posturale, di supporto ventilatorio (macchina per la tosse e/o ventilazione non invasiva) o di supporto per la nutrizione (SNG, PEG);
- alta intensità assistenziale: pazienti con grave compromissione dell'autonomia e delle funzioni vitali cardiorespiratorie o neurologiche per i quali sia necessario attivare

un'assistenza domiciliare continuativa, o che utilizzino presidi invasivi per il supporto della ventilazione.

Valutazione neurologica e neuropsichiatrica

Tutti i pazienti con SMA devono effettuare una valutazione neurologica o neuropsichiatrica infantile, con supporto di ulteriori figure professionali (psicologo e neuropsicomotricista dell'età evolutiva).

La valutazione deve comprendere:

- esame obiettivo neurologico;
- somministrazione di scale funzionali motorie (in base al fenotipo clinico CHOP INTEND, Children Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, HINE, esame neurologico infantile di Hammersmith; HFMSE, Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; MRC Score, Medical Research Council score; RULM, Revised Upper Limb Module; 6MWT, Six Minutes' Walk Test).

Interventi:

a) presa in carico psicologica del paziente e del sistema familiare già a partire dal momento della comunicazione di malattia e per tutto l'iter assistenziale. Durante il primo incontro è importante dare alcune informazioni riguardo:

- aspetti generali della malattia e del suo decorso;
- processo patogenetico alla base della malattia;
- classificazione clinica delle diverse forme di SMA;
- prognosi nelle diverse forme di SMA;
- contatti con l'associazione delle famiglie e dei pazienti affetti da SMA;
- rischio di ricorrenza di altri casi SMA all'interno della famiglia;
- counseling psicologico.

b) intervento abilitativo e riabilitativo neuropsicomotorio che comprenda anche parent training genitoriale, finalizzato alla acquisizione o al recupero di competenze motorie e adattive adeguate all'età cronologica.

CRITERI DI USCITA: stabilizzazione del quadro clinico

Il paziente completerà il suo percorso di presa in carico presso il Presidio della Rete in caso di stabilizzazione del quadro clinico.

L'atrofia muscolare spinale è una patologia degenerativa il cui andamento, in termini di velocità di progressione, non è prevedibile. Resta inteso che il paziente è tenuto a seguire il calendario di follow-up stabilito dal disease manager. Il follow-up potrà essere svolto presso il centro di riferimento, o, laddove indicato, nei centri di prossimità con specifica expertise collegati al Presidio di riferimento

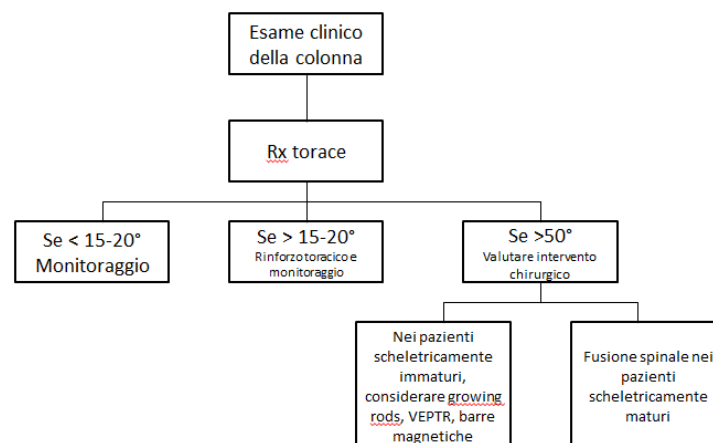
Valutazione riabilitativa

Nei pazienti affetti da SMA è indicata una valutazione riabilitativa (che può essere effettuata dal fisiatra e/o neuropsichiatra infantile) ogni 3 mesi, a meno che non vi siano circostanze speciali che richiedano un follow-up diverso. Nei primi 6 mesi, tuttavia, è consigliato un follow-up mensile.

La valutazione deve comprendere:

- misurazione della forza e della gamma di movimento articolare;
- valutazione di controllo posturale, scoliosi, lussazione dell'anca, tolleranza alla posizione seduta, deformità toraciche (Fig. 3).

Figura 3. Gestione delle deformità della colonna vertebrale



Valutazione delle complicanze respiratorie

Sono previsti anche dei follow-up per le complicanze respiratorie, che sono la principale causa di morbidità e mortalità nelle SMA, in particolare nella SMA di tipo 1 [9]. Una disfunzione dell'apparato orofaringeo, con perdita del riflesso orofaringeo e conseguente

difficoltà di deglutizione, gioca un ruolo importante nella determinazione delle complicanze respiratorie.

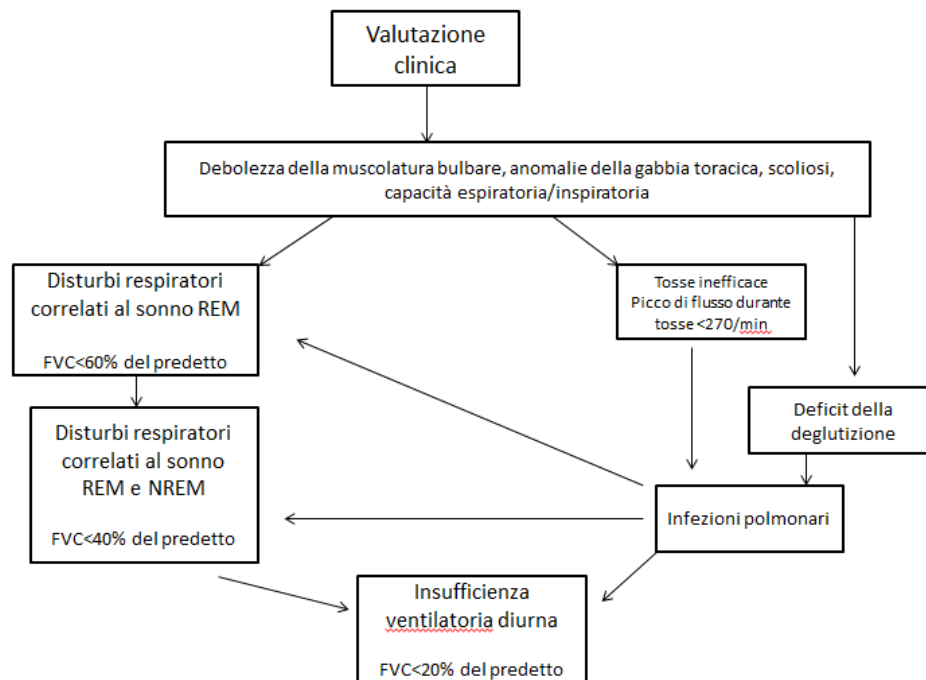
L'interessamento respiratorio ed i sintomi ad esso correlati tendono a progredire nel tempo. Inizialmente si possono manifestare infezioni ricorrenti ed episodi di desaturazione notturna, fino a determinare persistente ipoventilazione notturna con ipercapnia diurna. Un supporto ventilatorio dovrebbe essere garantito durante la notte quando compaiono disturbi del sonno e sintomi di ipoventilazione. Un supporto per la tosse dovrebbe essere fornito se il colpo di tosse risulta ipovalido ed insufficiente nell'eliminazione delle secrezioni.

Per i pazienti affetti da SMA di tipo 1 deve essere effettuata una valutazione pneumologica ogni 2-3 mesi nelle fasi iniziali anche sulla base del farmaco che viene scelto, e successivamente ogni 6 mesi. Per i pazienti affetti da SMA di tipo 2 e 3, in cui la compromissione respiratoria è meno frequente, è indicata una valutazione pneumologica basale e successivi controlli a cadenza variabile su decisione del clinico in base al caso.

Tale valutazione comprende:

- esame clinico generale;
- valutazione dell'ipoventilazione;
- ossimetria notturna (saturimetria) o polisonnografia in tutti i pazienti sintomatici o per determinare se iniziare la NIV (Ventilazione Non Invasiva).

Figura 4: Gestione respiratoria in pazienti con SMA



Valutazione della crescita

I pazienti affetti da SMA, soprattutto con SMA di tipo 1 (non in grado di mantenere la posizione seduta) presentano un ritardo di crescita con scarso incremento ponderale conseguente a iponutrizione [4].

I pazienti che acquisiscono la posizione seduta e i pazienti deambulanti tendono, al contrario, a sviluppare sovrappeso o obesità come conseguenza della scarsa mobilità.

Pertanto, per tutti i tipi di SMA sono importanti valutazioni regolari della crescita e un nutrizionista esperto dovrebbe essere coinvolto per promuovere una dieta appropriata, monitorando non solo il peso ma anche l'assunzione di liquidi e di macro e micronutrienti.

Nei pazienti affetti da SMA la valutazione nutrizionale, effettuata ogni 3-6 mesi nei pazienti più piccoli e annualmente nei più grandi/adolescenti, deve comprendere:

- videofluoroscopia della deglutizione subito dopo la diagnosi nei pazienti con SMA di tipo I e/o quando suggerito da segni clinici suggestivi di disfagia (debole suzione, affaticamento, voce umida, polmoniti);
- valutazione della difficoltà di alimentazione;
- analisi nutrizionale della dieta e del regime alimentare;
- antropometria longitudinale;
- monitoraggio di 25 idrossi-vitamina D, composizione corporea e densità ossea;

- valutazione e trattamento della stipsi.

Interventi:

- se lo studio della deglutizione non mostra alterazioni, va considerato l'invio a uno specialista per le eventuali modifiche dietetiche;
- se viene riscontrato un deficit della deglutizione o un ridotto accrescimento staturo-ponderale può essere posizionato un sondino nasogastrico fino a quando non è possibile intervenire con applicazione di Gastrostomia Endoscopica Percutanea (PEG);
- è opportuno ridurre le ore di digiuno a meno di 6 h, fornire un'adeguata idratazione e un adeguato apporto di vitamina D;
- il livello di elettroliti deve essere monitorato e corretto se necessario;
- la glicemia deve essere monitorata per correggere eventuale ipo/iperglicemia;
- può essere indicato l'uso di farmaci per la regolazione gastro-intestinale.

5. PERCORSO TERAPEUTICO

Trattamenti farmacologici

Gli approcci terapeutici attualmente disponibili sono:

1) **Onasemnogene abeparvovec**: si tratta di una terapia genica progettata per introdurre una copia funzionale del gene di sopravvivenza dei motoneuroni (SMN1) nelle cellule trasdotte al fine di intervenire sulla causa monogenica all'origine della malattia. Fornendo una fonte alternativa di espressione della proteina SMN nei motoneuroni, promuove la sopravvivenza e la funzionalità dei motoneuroni trasdotti. È attualmente rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q (presintomatica, tipo I e II) in pazienti con peso fino a 13,5 kg con diagnosi clinica di SMA di tipo 1 ed esordio dei sintomi nei primi 6 mesi di vita, oppure con diagnosi di SMA 5q (mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2).

2) **Nusinersen e risdiplam**: farmaci in grado di modificare lo splicing del pre-mRNA del gene SMN2 (fattore di sopravvivenza del motoneurone 2). In tal modo, quando l'mRNA di

SMN2 viene prodotto può essere tradotto nella proteina SMN funzionante di lunghezza completa.

Le indicazioni terapeutiche a carico del SSN sono rispettivamente:

a) nusinersen: indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale 5q (presunto fenotipo tipo I, II e IIIa e IIIb).

Viene somministrato per via intratecale. Nell'ottica del team multidisciplinare, c'è una stretta e continua collaborazione tra rianimazione e neurologia per le somministrazioni intratecali che devono avvenire con il supporto di uno specialista rianimatore qualora la procedura di somministrazione richieda sedazione anestesiológica (profonda/anestesia generale) in un ambiente idoneo che rispetti i requisiti tecnici ed organizzativi (dotazioni e sicurezza) propri delle manovre invasive a rischio di infezione e complicanze (disponibilità del carrello per emergenza, fonte di ossigeno, linea di aspirazione, soddisfazione dei requisiti e dotazioni per la sedazione profonda/anestesia generale, monitoraggio strumentale di base) e che permetta il monitoraggio temporaneo dei parametri vitali di base (FC da monitor, SpO2, pressione arteriosa).

b) risdiplam: trattamento dell'atrofia muscolare spinale (spinal muscular atrophy SMA) 5q in pazienti con una diagnosi clinica di SMA di tipo I, tipo II o tipo IIIa e IIIb (presunto fenotipo) o aventi da una a quattro copie di SMN2.

I pazienti potrebbero inoltre necessitare di trattamenti farmacologici di supporto tra cui:

- terapia antiasmatica in pazienti con asma;
- apporti di vitamina D;
- uso di farmaci per regolare la motilità gastro-intestinale.

Sono raccomandate infine, le immunizzazioni consuete e la vaccinazione antinfluenzale ogni anno dopo i 6 mesi di età, in pazienti non deambulanti e/o e/ o con insufficienza respiratoria.

Trattamenti non farmacologici

A) Terapia delle complicanze respiratorie acute e croniche

Per una corretta gestione delle problematiche respiratorie nei pazienti affetti da SMA è fondamentale istruire le famiglie in merito alla gestione delle complicanze respiratorie acute

PDTA ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA) DI TIPO I, II, III REGIONE CAMPANIA

e croniche. I familiari devono ricevere tutte le informazioni necessarie riguardanti le diverse possibilità di trattamento a lungo termine (ventilazione non invasiva, macchina per l'assistenza della tosse e delle secrezioni), gli obiettivi terapeutici, l'aspettativa di vita e di qualità della vita oltre che conoscere le complicanze associate ad eventuali interventi chirurgici.

In particolare:

- la clearance delle vie aeree deve essere supportata mediante aspirazione oronasale;
- la fisioterapia/terapia respiratoria deve essere attuata immediatamente (terapia toracica manuale, assistenza per la tosse in tutti i pazienti con tosse inefficace);
- supporto ventilatorio con NIV bilivello nei pazienti sintomatici o prima di un'insufficienza respiratoria documentata per alleviare la dispnea (Tabella 2).

Tabella 2- Ventilazione non invasiva: indicazioni

| | | |
|---------------------------------|---|--|
| <u>GESTIONE INIZIALE</u> | <p>Ventilazione Non Invasiva con la minima fiO_2 impostata per SpO_2 Target 92%:</p> <ul style="list-style-type: none">• IPAP: 12-20 cmH_2O• EPAP: 3-8 cmH_2O• Delta P: almeno 10 cmH_2O <p>Inizialmente impostare la fiO_2: 21%.</p> | <p>Impostare i livelli di CPAP e di Pressione di Supporto (EPAP – IPAP) in modo da assicurare una escursione toracica adeguata durante l'inspirazione e facilitare una valida espirazione passiva. La Modalità Ventilatoria Preferibile dovrebbe essere a pressione assistita PSV/ST (Pressure Support Ventilation – Spontaneous Timed), impostando una ventilazione di backup con una frequenza adeguata.</p> <p>In alternativa utilizzare la modalità di ventilazione domiciliare.</p> <p>Se il volume corrente è insufficiente prendere in considerazione una modalità a pressione controllata (PC).</p> <p>Mantenere un Delta-P > 10 cmH_2O.</p> <p>Interfacce:</p> <p>Utilizzare l'interfaccia Nasale o quella utilizzata al domicilio.</p> <p>Per ottimizzare la NIV può essere utilizzata la maschera tipo "Full-Face" in acuto.</p> <p>Mantenere i parametri di ventilazione sino al raggiungimento di fiO_2: 21%, solo allora ridurre le pressioni di esercizio.</p> <p>Tosse Assistita:</p> <p>Utilizzare ogni qualvolta sia necessario soprattutto se SpO_2: <92%, per facilitare il drenaggio delle secrezioni ed evitare atelettasie distali.</p> <p>Drenaggio Posturale:</p> <p>Se possibile posizione di Trendelenburg per 15 minuti seguita da tosse assistita, broncoaspirazione solo se fisioterapia respiratoria e tosse assistita non efficaci.</p> |
|---------------------------------|---|--|

PDTA ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA) DI TIPO I, II, III REGIONE CAMPANIA

| | | |
|--|--|---|
| <u>DESATURAZIONE IMPROVVISA</u> | SpO ₂ Target 92%. Proseguire Tosse Assistita almeno due volte al giorno. | Evitare/ridurre al minimo la supplementazione di ossigeno, che sta ad indicare una discrepanza tra Ventilazione e Perfusione (V/Q) e la necessità di un'ulteriore disostruzione delle vie aeree. |
| <u>STABILIZZAZIONE DEL QUADRO CLINICO</u> | Iniziare Trial di weaning dalla NIV | Obiettivo: ripristino della Ventilazione non invasiva solo nelle ore notturne. Per i pazienti ventilati ripristino dei parametri ventilatori sino a supporto per mantenere Target: SpO ₂ :>94%, CO ₂ nei limiti di normalità o consistenti con i valori di base prima dell'episodio acuto. |

Il rianimatore collabora con lo pneumologo nella gestione del supporto ventilatorio sia a livello ospedaliero che domiciliare, soprattutto nella gestione della ventilazione meccanica non invasiva che può essere eseguita sia in ambito intensivo che al domicilio, con l'ausilio di ventilatori portatili domiciliari. Può essere inoltre eseguita in maniera continua o in maniera intermittente.

B) Terapia riabilitativa

Le strategie operative attuate durante il percorso riabilitativo sono riportate di seguito:

| Tipo di intervento | Indicazioni |
|---|---|
| Fisioterapia, terapia occupazionale, psicomotricità | Controllo delle retrazioni, utilizzo della funzionalità motoria residua, educazione posturale. Risulta fondamentale l'intervento di spiegazione e supporto ai familiari per la gestione posturale dei pazienti pediatrici. |
| Logopedia | Per la deglutizione e per permettere la comunicazione. |
| Assistenza protesica | Utilizzo quotidiano di ortesi per arti superiori e inferiori (AFO, KAFO, HKAFO, TLSO), sistemi di seduta, supporti posturali e di posizionamento, tutori toracici e tutori cervicali per poggiatesta. Possono essere consigliati attrezzature per il bagno, letti adattati, dispositivi di assistenza per gli arti superiori, sollevatori e dispositivi di |

| | |
|--|--|
| | assistenza alla comunicazione. I passeggini e le carrozzine elettriche dovrebbero avere sistemi di seduta reclinabili/inclinabili. |
|--|--|

Piano riabilitativo:

Il piano riabilitativo va strutturato sul singolo paziente. Possiamo tuttavia distinguere tre categorie di pazienti:

1. A bassa necessità assistenziale riabilitativa: pazienti paucisintomatici, con un grado di ipotonia lieve, assenza di retrazioni e deformità scheletriche, assenza di disabilità cognitiva, assenza di deficit deglutitori e respiratori. Per questi pazienti le ore di terapia riabilitativa variano da 3 a 5h settimanali, divise nei diversi tipo in intervento (fisioterapia, psicomotricità logopedia, terapia occupazionale) in base alla valutazione specialistica Neuropsichiatria Infantile (per i pazienti in età pediatrica) o Fisiatria (per i pazienti adulti).
2. A moderata necessità assistenziale riabilitativa: pazienti con grado di ipotonia moderato, in grado di mantenere posizione seduta autonoma, livello cognitivo nella norma o lieve disabilità intellettiva, lievi retrazioni e deformità scheletriche non tali da compromettere la funzionalità respiratoria, non deficit deglutitori e respiratori. Per questi pazienti le ore di terapia riabilitativa continuativa variano da 5 a 8h settimanali, divise nei diversi tipo in intervento (fisioterapia, psicomotricità logopedia, terapia occupazionale) in base alla valutazione specialistica Neuropsichiatria Infantile (per i pazienti in età pediatrica) o Fisiatria (per i pazienti adulti).
3. Ad alta necessità di assistenza riabilitativa: pazienti con grado di ipotonia severa, non in grado di mantenere la posizione seduta autonoma per tempi prolungati, presenza di gravi retrazioni e deformità scheletriche anche tali da compromettere la funzionalità respiratoria, deficit bulbari, disabilità cognitiva moderata/severa. Per questi pazienti le ore di terapia riabilitativa variano da 7 a 10 h settimanali, divise nei diversi tipo in intervento (fisioterapia, psicomotricità logopedia, terapia occupazionale) in base alla valutazione specialistica Neuropsichiatria Infantile (per i pazienti in età pediatrica) o Fisiatria (per i pazienti adulti).

Si rimanda all'Allegato B per il Protocollo di terapia.

6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA / URGENZA

I criteri per l'accesso in PS principalmente dovuti a problematiche respiratorie, infettive e disfagiche, dovrebbero includere la gravità dei segni di distress respiratorio (dispnea e saturimetria con valore di SaO₂ inferiore a 94 %), deficit deglutitori con difficoltà di alimentazione e iperpiressia persistente e scarsamente responsiva agli antipiretici

Il mezzo di trasporto dovrebbe essere fornito da personale addestrato al supporto vitale avanzato o certificazione equivalente e che abbia la capacità di fornire ventilazione non invasiva ed eventualmente transtracheale. Il coinvolgimento dell'équipe multidisciplinare del centro di riferimento durante l'assistenza acuta ed il trasporto è fondamentale.

Il trasporto presso la struttura più vicina dovrebbe essere preso in considerazione in base al grado di malattia dell'individuo, alla distanza da una struttura di assistenza di terzo livello, alla disponibilità del team di trasporto pediatrico, alle considerazioni ambientali e agli obiettivi dell'assistenza. La famiglia deve essere invitata a portare l'attrezzatura (ad es. NIV, dispositivo di assistenza per la tosse, interfacce per maschere, aspiratore, ossimetro, adattatori per gastrostomia) da utilizzare durante il trasporto.

I bambini con SMA I o II dovrebbero essere ricoverati in un centro di assistenza di terzo livello. Le considerazioni sull'assistenza in regime di ricovero dovrebbero includere la sede o il livello di cura, il grado di malattia e gli obiettivi dell'assistenza, inclusa la necessità di protocolli specifici per la gestione respiratoria e nutrizionale. In ogni caso l'équipe multidisciplinare di riferimento dovrebbe essere contattata per assistere con i protocolli di gestione dell'emergenza, nonché per facilitare la discussione con il team di terapia intensiva e la famiglia.

1) Gestione del paziente con insufficienza respiratoria acuta

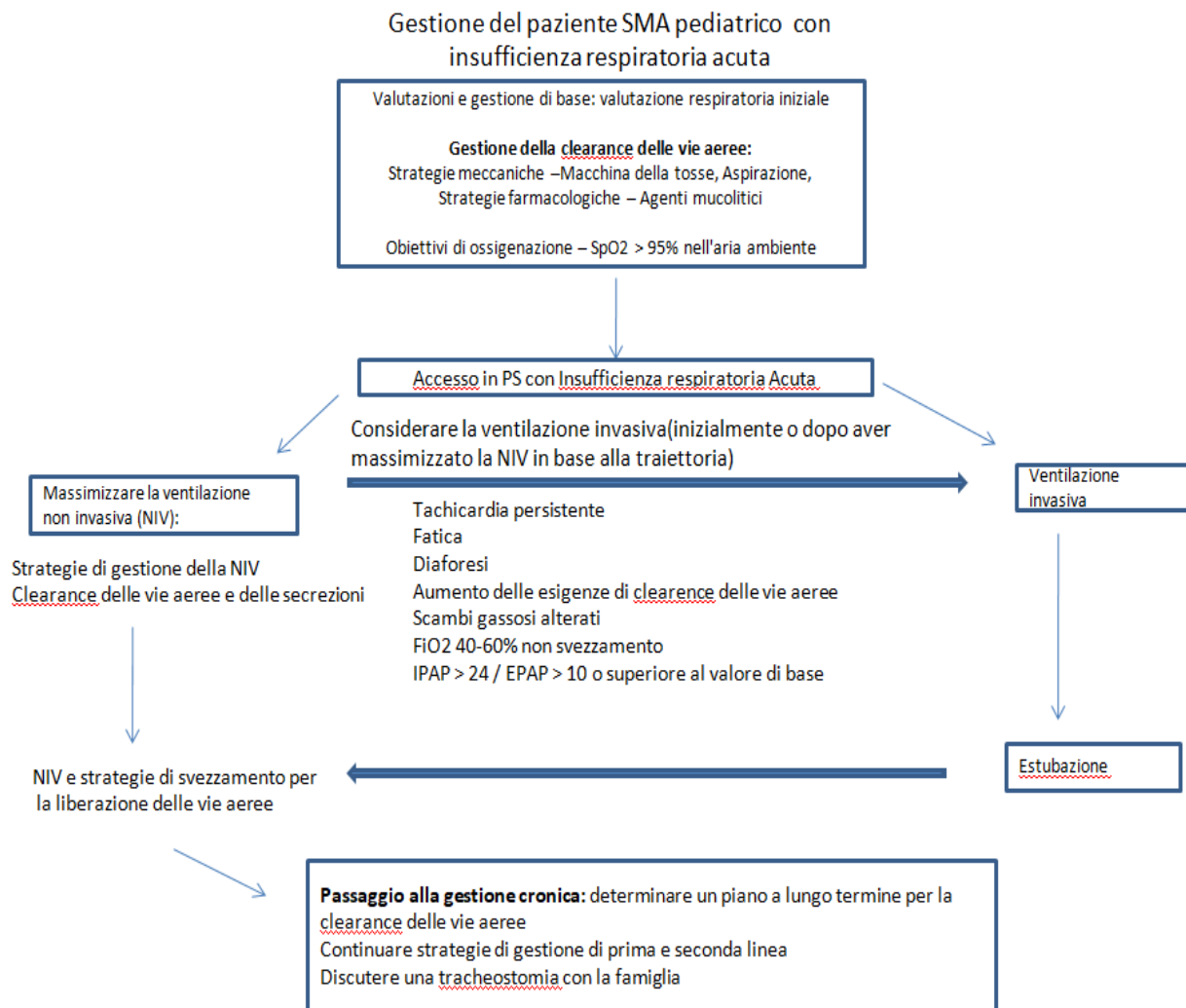


Figura 5: Gestione del paziente pediatrico con insufficienza respiratoria acuta

Protocolli di assistenza respiratoria:

- la valutazione e il supporto respiratorio dovrebbero avere la massima priorità.
- La gestione dovrebbe includere misure proattive, inclusa l'ottimizzazione dell'uso del supporto respiratorio a pressione positiva continua bifasica (NIV, non CPAP) con una frequenza respiratoria di backup (fornita tramite misure non invasive, tracheostomia o tubo endotracheale) e una maggiore clearance della secrezione prima dell'integrazione empirica di ossigeno.
- Aumentare la clearance delle secrezioni dovrebbe essere la priorità durante le malattie respiratorie acute.
- La supplementazione di ossigeno non dovrebbe essere fornita empiricamente in assenza di NIV o senza monitorare lo scambio di gas CO2.

- La supplementazione di ossigeno non deve essere sospesa, ma ridotta al minimo prima dell'estubazione e non deve essere impiegata al posto del supporto ventilatorio a pressione positiva.

In Pronto Soccorso devono essere pertanto implementate le seguenti azioni:

- i supporti respiratori non invasivi devono essere istituiti precocemente.
- I colleghi di PS dovrebbero contattare l'equipe multidisciplinare di riferimento per confrontarsi sulla gestione acuta.
- L'indicazione per l'intubazione endotracheale deve essere già stabilita al momento dell'accesso. Va considerata la possibilità di intubazione complicata da contratture mandibolari, mobilità limitata del collo, restrizioni di posizionamento e altri fattori.
- Se viene dimostrato radiograficamente il consolidamento parenchimale polmonare, la riespansione deve essere stabilita prima dell'estubazione. La NIV dovrebbe essere implementata come supporto transitorio dopo l'estubazione. La supplementazione di ossigeno deve essere ridotta al minimo prima dell'estubazione e mai impiegata al posto della ventilazione a pressione positiva.

I pazienti con SMA ricorrono al reparto di rianimazione nel caso in cui si presentino situazioni di emergenza (es. polmoniti interstiziali) o per supporto ventilatorio non invasivo o invasivo, (Tabella 4) quest'ultimo necessario per pazienti più gravi (Tabella 3).

Tabella 3: Indicazioni per la ventilazione invasiva

| |
|--|
| Presenza di Secrezioni che impediscono la corretta applicazione della Ventilazione non Invasiva e richiedono frequenti aspirazioni delle vie aeree. |
| Ipercapnia elevata: PaCO ₂ ≥ 60 mmHg all'emogas arterioso, in assenza di miglioramento dopo le manovre di clearance delle vie aeree. |
| Instabilità Emodinamica: Tachicardia Ipotensione |
| Esaurimento Muscolare |
| Elevate Pressioni di esercizio in Ventilazione non Invasiva: IPAP > 24 cm H ₂ O EPAP > 10 cm H ₂ O |

Tabella 4 - Timing per l'assistenza ventilatoria in terapia intensiva

| | |
|------------------------|--|
| GESTIONE INIZIALE | Interfaccia nasale. Fisioterapia Respiratoria e Tosse Assistita ad intervalli regolari in base alle condizioni cliniche la quantità delle secrezioni. Drenaggio Posturale. |
| Dopo 2 ore | Valutazione dell'adeguatezza della Ventilazione Artificiale: Ventilazione NON-INVASIVA: verificare i parametri Ventilatori e la risposta clinico strumentale. |
| Dopo 24-48 ore | Se presente Atelettasia o Secrezioni dense proseguire Fisioterapia Respiratoria e Tosse Assistita. Aggiungere il Giubbotto Vest per la gestione delle secrezioni se il riflesso della tosse è presente. |
| Dopo 72 ore (3 giorni) | Aumentare la Frequenza della Tosse Assistita e dell'utilizzo del Vest. |
| Dopo 120 ore | Aggiungere Salina Iperotonica. Prendere in Considerazione Broncoscopia nel caso di consolidamenti lobari. |

2) Gestione nutrizionale

Durante la malattia acuta, il digiuno dovrebbe essere evitato per prevenire l'acidosi metabolica, l'iper/ipoglicemia o le anomalie del metabolismo degli acidi grassi. Un'adeguata idratazione e il mantenimento dell'equilibrio elettrolitico sono indispensabili.

3) Altri aspetti

Non ci sono prove chiare a sostegno dell'uso empirico di antibiotici o della rianimazione fluida (ad eccezione della gestione della sepsi nella popolazione generale) durante la malattia acuta.

L'integrazione di terapia fisioterapica, neuro psicomotoria, logopedia può essere presa in considerazione nella gestione. Va considerato che con il progredire della malattia potrebbe essere appropriato valutare cure palliative, specialmente nei pazienti affetti da SMA di tipo I.

7. TELEMEDICINA

Con la Delibera del 12 gennaio 2021 n. 6, la Giunta Regionale ha definito le “Linee di indirizzo regionali sull'attivazione dei servizi sanitari erogabili a distanza (telemedicina) e impiego nell'ambito del sistema sanitario regionale campano”. Con il medesimo provvedimento è stato previsto l'utilizzo della piattaforma SINFONIA, da parte delle aziende sanitarie, per tutte le attività (specialità assistenziali e servizi idonei) di Telemedicina in regione Campania, laddove l'indicazione risulti appropriata. Tale piattaforma non è mai comunque sostitutiva dell'atto medico (visita generale o specialistica).

Nell'applicazione del percorso diagnostico assistenziale specifico per l'Atrofia muscolare spinale 1, 2, 3 (RFG050), le Aziende sanitarie devono definire ed attivare tutti i servizi appropriati ad una pronta diagnosi, presa in carico, trattamento e prescrizioni terapeutiche, monitoraggio in follow-up del paziente, in coordinamento con la Direzione Generale ed il Centro Coordinamento malattie rare, e la struttura tecnica-operativa di So.Re.Sa. in coerenza con l'art. 61, comma 1, lettera a) della legge regionale 29 giugno 2021, n.

8. TRANSIZIONE

Al passaggio dall'età pediatrica all'età adulta (18 anni) deve essere programmato un percorso di transizione dalla medicina pediatrica a quella dell'adulto. L'organizzazione dell'assistenza al paziente deve uniformarsi a quanto già indicato in precedenza dal Disease Manager.

Tale percorso va programmato prima del compimento dei 18 anni, avvalendosi di sedute di ambulatorio a cui partecipano in contemporanea sia il team pediatrico, che quello dell'adulto. Nella Regione Campania sono già attivi PDR sia per l'età pediatrica (reparti pediatrici con expertise nelle malattie metaboliche ereditarie), che per l'età adulta (prevalentemente reparti neuro-miologia).

In aggiunta, relativamente al passaggio per la presa in carico del paziente dal PDR pediatrico al PDR di medicina dell'adulto, limitatamente alle funzioni affidate alla medicina territoriale, va anche programmata una transizione dal PLS al MMG, avvalendosi di sedute ambulatoriali congiunte o del trasferimento delle informazioni relative al paziente. Tale passaggio va supervisionato dal PDR a cui il paziente fa riferimento.

9. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDТА E INDICATORI DI PROCESSO

Sospetto clinico:

Indicatore: numero di pazienti per i quali viene confermato il sospetto di SMA dal disease manager del PDR/ numero totale di pazienti inviati al PDR con sospetto di SMA * 100

Ciclicità: annuale

Obiettivo: verifica del numero di accessi con sospetto di malattia confermato al fine di individuare eventuali limiti dello screening neonatale e/o carenze formative di MMG/PLS/ specialisti nella malattia oggetto di PDТА e porre in essere azioni di formazione.

Processo diagnostico:

Indicatore: differenza del tempo medio (giorni) che intercorre tra la conferma del sospetto di SMA e la diagnosi confermata per l'anno in corso versus l'anno precedente.

Ciclicità: biennale

Obiettivo: verifica se allungamento o riduzione del tempo per arrivare a diagnosi certa al fine di attuare eventuali miglioramenti organizzativi nel processo di diagnosi e presa in carico.

Presa in carico:

Indicatore per la tempestività dell'intervento terapeutico/assistenziale

Percentuale di nuovi casi di SMA sottoposti a terapia farmacologica specifica presso il centro di riferimento entro 30 giorni dalla diagnosi.

Ciclicità: annuale

Obiettivo: verifica della adeguatezza dei tempi di attesa per l'intervento terapeutico/assistenziale

10. ESENZIONE

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del medico curante. Il codice di esenzione per sospetto di malattia rara (R99) può essere attribuito dallo specialista del PDR referente per la patologia dopo visita presso il PDR in caso di sospetto di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici. Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara (codice RFG050) dallo specialista referente del PDR.

11. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA

1. Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi (ambulatori) dedicati;
2. Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi;
3. Criticità/ostacoli organizzativi: continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter- e sovradistrettuale);
4. Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia; formazione e aggiornamento del personale;
5. Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (MMG/PLS, specialista);
6. Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso strutture dedicate, causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

12. GRUPPO DI LAVORO PER STESURA PDTA ATROFIA MUSCOLARE SPINALE I, II, III

Prof. A. Varone, UOC Neurologia AORN Santobono-Pausilipon;

Dott.ssa I. Bitetti, UOC Neurologia AORN Santobono-Pausilipon;

Dott. V. Andreone, Neurologia AORN Cardarelli;

Dott. P. Barone, UOC Neurologia - Università di Salerno;

Dott. G. Coppola, U.O.C di Neuropsichiatria Infantile - Università di Salerno;

Dott. G. Fiorentino, UOC Fisiopatologia e Riabilitazione Respiratoria – Azienda dei Colli – Ospedale Monaldi;

Dott. F. Habetswallner, Neurofisiologia AORN Cardarelli;

Prof. F. Manganelli, U.O.C di Neurologia – Università Federico II;

Dott. V. Palma, UOC Neurologia - Ospedale del Mare;

Prof.ssa L. Politano, Esperta nel campo delle malattie muscolari;

Dott. B. Ronga, UOC Neurologia - CTO - AORN Ospedali dei Colli;

Prof. S. Sampaolo, UOC di Neurologia II – AO Università L. Vanvitelli;

PDTA ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA) DI TIPO I, II, III REGIONE CAMPANIA

Prof.ssa F. Troisi, UOC Neurologia I – AO Università L. Vanvitelli;

Dott.ssa G. Margiotta, UOC Farmacia AORN Santobono;

Dott.ssa G. Di Mauro, UOC Farmacia AORN Santobono;

Dott.ssa Giulia De Marchi, UOC Farmacia Monaldi.

Centro Di Coordinamento Malattie Rare: Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Chiara De Stasio, Dott.ssa Anna Fusco, Dott. Bruno De Rosa, Dott.ssa Francesca Marzullo, Dott.ssa Martina Caiazza.

Tavolo Tecnico Malattie Rare:

Prof. Generoso Andria, Dott. Francesco Bencivenga, Dott.ssa Francesca Futura Bernardi, Dott. Roberto Bianco, Ing. Giuseppe Borriello, Dott. Pietro Buono, Dott.ssa Addolorata Cozzoli, Dott.ssa Maria De Giovanni, Dott. Pierino De Silverio, Dott.ssa Sara Fusco, Dott. Lorenzo Latella, Prof. Giuseppe Limongelli, Prof. Emanuele Miraglia Del Giudice, Dott.ssa Maria Galdo, Dott.ssa Barbara Morgillo, Dott.ssa Monica Pagliaro, Dott.ssa Moira Pardo, Prof. Giancarlo Parenti, Prof. Silverio Perrotta, Dott. Gaetano Piccinocchi, Avv. Antonio Postiglione, Dott.ssa Eliana Raiola, Prof.ssa Margherita Ruoppolo, Dott. Gioacchino Scarano, Prof. Raffaele Scarpa, Prof.ssa Francesca Simonelli, Prof. Massimo Triggiani, Dott. Antonio Varone

Direzione generale Tutela della Salute e Coordinamento del Servizio Sanitario Regionale:

Avv. Antonio Postiglione

204 01 00 - Settore Prevenzione collettiva e sanità pubblica e veterinaria

Dirigente: Michele Valentino Chiara

204 01 01 - UOS Prevenzione ed igiene sanitaria

Dirigente: Francesco Bencivenga

204 02 00 - Settore Assistenza territoriale

Dirigente: Pietro Buono

204 02 01 - UOS Sviluppo dell'assistenza territoriale del SSR, attività consultoriale e assistenza materno-infantile

Dirigente: Pietro Buono (ad interim)

204 02 02 - UOS Assistenza socio-sanitaria

Dirigente: Sara Fusco

204 03 00 - Settore Assistenza ospedaliera

Dirigente: Anna Maria Ferriero

204 03 01 - UOS Qualità delle cure, reti e percorsi

Dirigente: Moira Pardo

204 04 00 - Settore Accreditamento istituzionale, Health Technology Assessment (HTA), rapporti con il mercato

Dirigente: Ugo Trama

204 04 02 - UOS Politiche del Farmaco e dei dispositivi medici – HTA

Dirigente: Francesca Futura Bernardi

204 05 00 - Settore Controllo di gestione del sistema sanitario regionale

Dirigente: Gaetano Patrone

13. GRUPPO DI VALIDATORI PDTA

Direttori Generali e Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere AORN Santobono-Pausilipon; AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; AOU Federico II, Napoli.

Referenti malattie rare aziende ospedaliere: Dott. Daniele De Brasi, referente AORN Santobono-Pausilipon, Prof. Nicola Brunetti Pierri, AOU Federico II, Napoli; Dott.ssa Anna Galdieri, referente AOU Luigi Vanvitelli, Napoli.

Referenti ASL malattie rare: Dott.ssa Nevicella Cardellicchio, referente ASL Avellino; Dott.ssa Tiziana Ciarambino, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Eliana Raiola, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott.ssa Adele Paolino, referente ASL Salerno; Dott. Alessandro Bozza, referente ASL Benevento.

Tavolo tecnico regionale per le malattie rare – malattie neuromuscolari

Coordinatore: Dott. Antonio Varone - Referenti: Dott.ssa Gaetana Cerbone, Dott. Pietro Pisano, Dott.ssa Maria Carmela Addonizio, Dott.ssa Stefania Miniello, Dott. Giuseppe Fiorentino, Dott. Francesco Habetswallner, Prof. Giuseppe De Michele, Prof. Fiore Manganelli, Prof.ssa Francesca Trojsi, Prof. Paolo Barone, Prof. Giangennaro Coppola.

Associazioni: FamiglieSMA, Care.togetherinsma, SMA Europe.

14. BIBLIOGRAFIA

- [1] S. Lefebvre et al., "Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene," *Cell*, vol. 80, no. 1, pp. 155–165, Jan. 1995, doi: 10.1016/0092-8674(95)90460-3.
- [2] B. Wirth, "An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA)," *Human Mutation*, vol. 15, no. 3, pp. 228–237, Mar. 2000, doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200003)15:3<228::AID-HUMU3>3.0.CO;2-9.
- [3] S. Lefebvre et al., "Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy," *Nature Genetics*, vol. 16, no. 3, pp. 265–269, Jul. 1997, doi: 10.1038/ng0797-265.
- [4] E. Mercuri et al., "Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care," *Neuromuscular Disorders*, vol. 28, no. 2, pp. 103–115, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
- [5] I. E. C. Verhaart et al., "Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review," *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 12, no. 1, p. 124, Dec. 2017, doi: 10.1186/s13023-017-0671-8.
- [6] Giunta Regionale e degli Assessori Regione Lazio, Deliberazione 28 gennaio 2020, n. 19 Approvazione dello schema di Protocollo d'Intesa tra la Regione Lazio e la Regione Toscana relativo al Progetto di ricerca no profit denominato "Screening neonatale per l'atrofia muscolare spinale nel Lazio e in Toscana: un progetto pilota di due anni" promosso dall'Università Cattolica del Sacro Cuore. 2020.
- [7] DIREZIONE DIRITTI DI CITTADINANZA E COESIONE SOCIALE, Delibera n.796 del 2 agosto 2021: Estensione del programma di screening neonatale di cui alla DGR n. 420/2018 e DGR 909/2018 per l'Atrofia muscolare spinale (SMA). 2021.

- [8] C. H. Wang et al., "Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy," *Journal of Child Neurology*, vol. 22, no. 8, pp. 1027–1049, Aug. 2007, doi: 10.1177/0883073807305788.
Mar. 2018, doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004.
- [10] E Mercuri, G Baranello, J Kirschner, and L Servais, "SUNFISH Part 1: Risdiplam (RG7916) treatment results in a sustained increase of SMN protein levels and improvement in motor function in patients with Type 2 or 3 SMA," 23rd International Annual Congress of the World Muscle Society, Mendoza, Argentina, 2018.
- [11] L Servais, O Bloespflug-Tanguy, BT Darras, and JW Day, "FIREFISH Parts 1 and 2: 12-month pooled safety and efficacy outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA)," 25th International Annual Congress of the World Muscle Society, 2020.
- [12] G Baranello, O Bloespflug-Tanguy, BT Darras, and JW Day, "FIREFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA)," 25th International Annual Congress of the World Muscle Society, 2020.
- [13] L Servais, G Baranello, R Masson, M Mazurkiewicz-Beldzińska, and K Rose, "FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atro-phy (SMA)".
- [14] G Baranello, L Servais, JW Day, and N Deconinck, "FIREFISH PART 1: 16-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (rg7916) treatment in infants with type 1 spinal muscular atrophy (SMA)," World Muscle Society congress, Copenhagen, Denmark, vol. Poster n. 353, Oct. 2019.
- [15] AIFA, "REPORT TECNICO Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)," https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1028586/Zolgensma_Report_Tecnico_12.07.2021.pdf, Jul. 12, 2021.

15. SITOGRAFIA

- CENTRO DI COORDINAMENTO MALATTIE RARE REGIONE CAMPANIA - AORN DEI COLLI:

www.malattierarecampania.it

www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/

PDTA ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA) DI TIPO I, II, III REGIONE CAMPANIA

- REGIONE CAMPANIA:
www.regione.campania.it
- AIFA:
<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>
- PUBMED:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- MINISTERO DELLA SALUTE:
www.salute.gov.it

ALLEGATO A: PRESIDI DELLA RETE (PDR) – CENTRI CERTIFICATORI

| Età | PRESIDIO DELLA RETE (PDR) | UNITÀ OPERATIVA |
|-----------|---|---|
| Pediatria | AORN SANTOBONO - PAUSILIPON - ANNUNZIATA, NAPOLI * | U.O.C. Neurologia |
| Adulta | AOU UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II, NAPOLI ** <i>ERN NMD</i> | U.O.C. di Neurologia e Centro per epilessia |
| Adulta | AOU UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA "LUIGI VANVITELLI", NAPOLI ** <i>ERN NMD</i> | U.O.C. 2 Neurologia |
| | | U.O.C. Cardiomiologia e Genetica Medica |
| | | U.O.C. 1 Neurologia |

* Il Santobono rappresenta il centro di riferimento per SMA in età pediatrica e per le terapie geniche avanzate e coordina la rete.

** La Federico II e la Vanvitelli sono i centri di riferimento per l'adulto, entrambi parte della rete di riferimento europea ERN NMD.

Il Ceinge rappresenta il laboratorio di riferimento regionale per lo screening neonatale

Di seguito, viene riportato il sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo i medici certificatori e relativi recapiti.

www.malattierarecampania

www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania

ALLEGATO B: PROTOCOLLO DI TERAPIA

(aggiornato a giugno 2025)

Trattamenti farmacologici

| Terapia | Posologia | Note |
|--------------------------|---|---|
| Onasemnogene abeparvovec | 1,1 x 10 ¹⁴ vg/kg. Il volume totale è determinato in base al peso corporeo del paziente. Singola somministrazione ev. | La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione. Fascia H |
| Nusinersen | 12 mg/somministrazione. 4 dosi di carico ai Giorni 0, 14, 28 e 63. Successivamente, una dose di mantenimento deve essere somministrata una volta ogni 4 mesi. Uso intratecale mediante puntura lombare. | La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione. Fascia H |
| Risdiplam | < 2 mesi: 0,15 mg/kg/die Da 2 mesi a 2 anni: 0,20 mg/kg/die ≥ 2 anni(<20kg): 0,25 mg/Kg/die ≥ 2 anni (≥ 20Kg): 5 mg/die. Uso per os. | La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione. Fascia H |
| Lattulosio | Secondo condizioni riportate in RCP del medicinale. | Trattamento di breve durata della stitichezza occasionale. Fascia C |
| Magaldrato | Adulto e adolescenti di età superiore ai 12 anni: 800 mg 4 volte al giorno per os. Non superare la dose massima giornaliera di 6.400 mg. | Trattamento dell'esofagite da reflusso. Controindicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 12 anni. Fascia A |
| Colecalciferolo | Secondo condizioni riportate in RCP del medicinale. | Fascia A Per gli adulti prescrivibile a carico SSN secondo indicazioni riportate in Nota AIFA 96. |
| Terapia antiasmatica | Secondo giudizio clinico in accordo con RCP e documenti regionali di indirizzo. | |

Supplementi nutrizionali

Il nutrizionista può indicare l'utilizzo di integrazione nutrizionale sin dalle fasi iniziali di malattia, a cicli, nell'ambito di un protocollo di nutrizione enterale domiciliare personalizzato.

Assistenza protesica

| Ausili in Allegato 5 al DPCM del 12 gennaio 2017 |
|---|
| 06.03- Ortesi spinali |
| 06.06- Ortesi per arto superiore |
| 06.12- Ortesi per arto inferiore |
| Classe 12- Ausili per la mobilità personale |
| Classe 18- Ausili per adattamento della casa e altri ambienti |
| 04.03 - Ausili per terapia respiratoria |

Note: La prescrizione e l'erogazione debbono avvenire nel rispetto del DPCM del 12 gennaio 2017 oltre che, per gli ausili all'allegato 5, elenco 1, del Decreto del Ministero della Salute del 25 novembre 2024 "Definizione delle tariffe relative all'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica."

PRESCRIZIONE ED EROGAZIONE DEL TRATTAMENTO

Prescrizione SSR

La terapia farmacologica con medicinali in classe di rimborsabilità A è a carico SSR su ricetta MMG/PLS.

Distribuzione territoriale

Per il medicinale risdiplam, il disease manager, procede alla prescrizione e le erogazioni avverranno presso il Servizio Farmaceutico Territoriale dell'ASL di appartenenza del paziente.

I farmaci di fascia C costituiscono un trattamento extra Lea, rimborsati per i soli casi in cui la terapia è ritenuta indispensabile ed insostituibile: il disease manager procede alla compilazione del Piano Terapeutico e l'erogazione avviene presso la farmacia della ASL di appartenenza del paziente, previo rilascio di autorizzazione da parte dell'ASL stessa.

L'erogazione delle prestazioni sanitarie di assistenza protesica avverrà altresì da parte dell'ASL di appartenenza del paziente.

PDTA ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (SMA) DI TIPO I, II, III REGIONE CAMPANIA

La supplementazione nutrizionale sarà a carico SSR secondo le condizioni riportate in DGRC n. 236 del 16 febbraio 2005.

Terapia Ospedaliera

La prescrizione e la somministrazione dei farmaci onasemnogene abeparvovec e nusinersen avvengono presso il Presidio di riferimento ospedaliero.

Segnalazione delle sospette reazioni avverse

Gli operatori sanitari e i cittadini possono segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa da farmaci secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione e inviandola via e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa;
- direttamente on-line sul sito AIFA.



Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
CHERATOCONO
Malattia Rara

CODICE
RF0280

Versione 2 del 17/12/2025

***Giunta Regionale della Campania Direzione Generale per la Tutela della Salute ed
il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale***

INDICE

| | |
|--|----|
| 1. CHERATOCONO: DATI EPIDEMIOLOGICI, CLINICI E TERAPEUTICI | 3 |
| 2. OBIETTIVI DEL PDTA | 7 |
| 3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI | 7 |
| 4. PERCORSO DIAGNOSTICO E CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO | 9 |
| 5. PERCORSO TERAPEUTICO | 12 |
| 6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA / URGENZA | 20 |
| 7. TELEMEDICINA | 20 |
| 8. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA | 20 |
| 9. ESENZIONE | 21 |
| 10. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA | 21 |
| 11. GRUPPO DI LAVORO PER STESURA PDTA CHERATOCONO | 22 |
| 12. GRUPPO DI VALIDATORI PDTA | 24 |
| 13. BIBLIOGRAFIA..... | 25 |
| 14. SITOGRAFIA..... | 34 |
| Allegato A: PRESIDI DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI | |
| Allegato B: PROTOCOLLO DI TERAPIA | |

1. CHERATOCONO: DATI EPIDEMIOLOGICI, CLINICI E TERAPEUTICI

DEFINIZIONE

Il Cheratocono (CHC), la più comune ectasia primitiva non infiammatoria della cornea, è contraddistinto da una progressiva deformazione bilaterale, spesso asimmetrica, la quale determina uno sfiancamento e un assottigliamento che possono evolvere fino a causare una protrusione corneale. L'assottigliamento, di solito localizzato nella zona infero-temporale o in quella centrale, è stato descritto anche con localizzazione superiore. Sebbene questa degenerazione possa provocare variazioni dello spessore e della superficie corneale posteriore, le modifiche rifrattive, come la comparsa di difetti miopici ed astigmatici, sono principalmente secondari alla distorsione della superficie corneale anteriore.

L'età di insorgenza del CHC può variare; classicamente l'esordio avviene durante la prima pubertà e progredisce fino alla terza-quarta decade, per poi arrestarsi. Sono descritte raramente forme ad esordio più tardivo (terza-quarta decade).

L'insorgenza in età adolescenziale è più frequentemente associata all'evoluzione della malattia verso gli stadi più avanzati, con maggiore probabilità di dover ricorrere ad un intervento chirurgico.

Con l'evoluzione delle strumentazioni a disposizione, numerose classificazioni sono state proposte per il cheratocono, a seconda dei parametri utilizzati e delle apparecchiature impiegate.

La classificazione maggiormente utilizzata è quella di Amsler-Krumerich, che prevede 4 stadi:

- **Stadio 1**

- sfiancamento eccentrico;
- cheratometria media inferiore a 48.00 D;
- miopia e astigmatismo inferiori a 5.00 D.

- **Stadio 2**

- cheratometria media compresa tra 48.00 e 53.00 D;
- miopia e astigmatismo compresi tra 5.00 e 8.00 D;
- assenza di cicatrice e strie;
- pachimetria nel punto più sottile maggiore di 400 microns.

- **Stadio 3**

- cheratometria media compresa tra 53.00 e 55.00 D;
- miopia e astigmatismo compresi tra 8.00 e 10.00 D;
- assenza di cicatrice e strie;
- pachimetria nel punto più sottile compresa tra 300 e 400 microns.

- **Stadio 4**

- cheratometria media superiore a 55.00 D;
- rifrazione non misurabile;
- presenza di cicatrice e/o strie;
- pachimetria nel punto più compresa tra 200 e 300 microns.

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza del cheratocono è di circa 1/2.000 per anno, con una prevalenza di 55/100.000. Sebbene la maggior parte dei casi sia sporadica, esistono forme familiari.

EZIOLOGIA

La causa del CHC appare sconosciuta, tuttavia varie osservazioni suggeriscono che lo sviluppo della malattia sia multifattoriale. Sebbene i fattori ambientali siano stati imputati quali responsabili dell'inizio della malattia, vi sono molte evidenze che indicano che è la componente genetica a giocare un ruolo determinante (storia familiare positiva nel 6 - 10% ed elevata frequenza nei gemelli monozigoti). Tuttavia, anche se è stato

dimostrato che la malattia mostra una trasmissione familiare, la maggioranza dei casi si presenta isolata.

Il CHC ereditario presenta una trasmissione dominante o recessiva con penetranza incompleta ed una espressività variabile. In anni recenti, alcuni autori hanno proposto che i geni VSX1 e SOD1 siano la causa del CHC, ma queste ipotesi non sono state dimostrate successivamente. È stato ipotizzato un ruolo delle mutazioni dei geni COL4A3 e COL4A4 nella patogenesi del CHC. L'analisi dei due geni non ha evidenziato mutazioni correlate alla malattia, ma sono stati evidenziati specifici genotipi di sette polimorfismi (P141L, D326Y e G895G nel gene COL4A3 e P482S, M1327V; V1516V e F1644 nel gene COL4A4) che sono significativamente associati al CHC nelle forme dominanti o recessive. Sono descritte, inoltre, differenze nell'espressione del collagene tipo IV in dati già pubblicati sull'instabilità cromosomiale nelle regioni in cui questi geni analizzati erano mappati. I dati ricavati indicano una probabilità di correlazione tra alcuni polimorfismi e CHC.

Pur essendo, nella maggior parte dei casi, il CHC una patologia isolata, è riportata un'associazione con alcune patologie oculari come l'amaurosi di Leber e alcune sistemiche come la sindrome di Down, la sindrome di Turner, la sindrome di Ehlers-Danlos, la sindrome di Marfan, l'osteogenesi imperfetta, il prollasso della mitrale, l'atopia. Numerosi studi, inoltre, hanno dimostrato l'associazione dell'insorgenza della patologia con lo strofinamento oculare.

DIAGNOSI

La diagnosi di cheratocono parte da un sospetto consequenziale ad una visita oculistica completa e può essere confermato attraverso vari esami strumentali.

Tra gli strumenti diagnostici a disposizione, la tomografia corneale è fondamentale per determinare una diagnosi di certezza di CHC, in quanto è in grado di evidenziare sia le anomalie della superficie anteriore, sia di quella posteriore, che dello spessore corneale.

Poiché il cheratocono presenta caratteristiche evolutive, al fine di evitare errori nella diagnosi e la messa in pratica di procedure terapeutiche non appropriate, è necessaria una valutazione nel tempo per la corretta identificazione della patologia. Ciò è

particolarmente importante nei soggetti più giovani, in età prepuberale o adolescenziale, in cui la fisiologica evoluzione legata alla crescita potrebbe mimare alcuni aspetti patologici del CHC.

Per non ritardare la tempestiva applicazione delle procedure terapeutiche disponibili, è opportuno verificare l'evoluzione del quadro clinico entro 3 mesi nei soggetti con età inferiore ai 18 anni ed entro 6 mesi nei soggetti con età superiore ai 18 anni.

E' di notevole importanza inoltre definire il concetto di stabilità e quello di progressione nella gestione del cheratocono.

A causa delle continue e recenti innovazioni tecnologiche, è difficile avere indicazioni unanimemente condivise, ma è possibile stabilire alcuni principi base, ossia se due o più delle circostanze di seguito descritte si verificano entro 6-12 mesi il cheratocono è da considerarsi progressivo:

- aumento di curvatura del meridiano più piatto > di 1 diottria;
- aumento di curvatura del meridiano più curvo > di 1 diottria;
- aumento della cheratometria media > di 0.75 diottrie;
- aumento del potere corneale all'apice > di 1 diottria;
- riduzione dello spessore corneale misurato nel punto più sottile > del 2%.

Nella diagnosi differenziale del CHC rientrano tutte quelle condizioni che determinano anomalie della morfologia corneale e, in particolare, uno sfiancamento e/o assottigliamento del tessuto.

Tali condizioni sono: la degenerazione marginale pellucida, la degenerazione di Terrien, anomalie temporanee della superficie anteriore corneale indotta dalle lentine a contatto (warping corneale), l'astigmatismo irregolare congenito, il cheratocono frustro (non evolutivo), il cheratogloba e le ectasie secondarie della cornea.

2. OBIETTIVI DEL PDTA

Gli obiettivi del PDTA per la patologia comprendono:

- migliorare la capacità di diagnosi del cheratocono, con particolare riferimento alle forme più precoci;
- migliorare la gestione del paziente con cheratocono, attraverso l'indicazione delle terapie più appropriate e delle modalità di accesso alle stesse;
- migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da cheratocono.

Tali finalità si inseriscono nel contesto degli obiettivi comuni a tutti i PDTA come indicati nell'allegato A del Decreto n. 32 del 25/03/2019 Regione Campania:

- eliminare o quantomeno contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare inappropriatezza nell'offerta assistenziale;
- assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;
- ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
- migliorare gli esiti delle cure;
- eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

Il presente PDTA, in assenza di linee guida disponibili sia a livello nazionale che internazionale, è stato elaborato sulla base delle indicazioni prodotte dalle principali società scientifiche di riferimento (Società Oftalmologia Italiana, American Academy of Ophthalmology), tenendo in considerazione le più importanti e recenti evidenze scientifiche pubblicate sulle principali riviste internazionali di oftalmologia.

3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI

Facendo riferimento ai dati epidemiologici disponibili, con una prevalenza approssimativa di 55/100.000 abitanti, si stima che nella regione Campania (5.839.000

abitanti) ci siano più di 3.200 pazienti affetti da cheratocono. In base a questo considerevole dato numerico e, tenendo conto delle potenziali evoluzioni e sequele della patologia, si propone di:

1. Creare una rete tra i diversi distretti (inter- e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti. Poiché vi è la necessità di specifici esami per la diagnosi, nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate delle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio, i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta. Inoltre, sarà cura del disease manager informare il medico di medicina generale/pediatra di libera scelta nonché lo specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura.
2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi. Ogni centro di riferimento conta su un team multidisciplinare, i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente.
3. Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up. Nel PDR, il disease manager si occuperà di informare il paziente dei successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare – se necessario – i professionisti del team multidisciplinare, di mantenere i contatti con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale/ pediatri di libera scelta.
4. Migliorare i rapporti con le associazioni dei pazienti al fine di diffondere il PDTA in maniera capillare, rendendo più informato il maggior numero di persone possibile.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

1. Risorse logistiche: ambulatori dedicati, attrezzati con apparecchiature diagnostiche aggiornate con indicazioni precise per accedere all'ambulatorio.
2. Risorse tecnologiche: supporti e sistemi informatici per le prenotazioni e la registrazione delle stesse e per la comunicazione tra i diversi centri.
3. Risorse umane: personale medico e infermieristico specializzato e dedicato, per ogni presidio della rete, già dipendente a tempo indeterminato dell'Azienda, ovvero

da reclutare nell'ambito delle facoltà assunzionali autorizzate nel PTFP 2020/2022 o da autorizzare per il triennio 2021/2023.

4. PERCORSO DIAGNOSTICO E CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO

Percorso diagnostico

Il CASE MANAGER è rappresentato dal Medico di Medicina Generale (MMG) del paziente, dal Pediatra di libera scelta (PLS) nel caso di prima infanzia o dall'oculista del territorio che, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della Regione Campania, "sarà informato degli esiti e condividerà con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico". Il DISEASE MANAGER è rappresentato dall'oculista specialista del Presidio di Riferimento che si occupa della specifica patologia.

L'iter diagnostico prevede:

1. Prima visita presso il MMG/PLS e/o visita con specialisti non facenti parte della rete malattie rare: raccolta dell'anamnesi, valutazione clinica del paziente e rilevazione della presenza di segni e sintomi come:

- fotofobia;
- riduzione del visus;
- difficoltà di orientamento nello spazio;
- differenza nel visus tra i due occhi.

Posto il sospetto di malattia rara, il paziente accede al PDR con visita specialistica.

2. Il Disease Manager provvederà ad eseguire una visita oculista completa con anamnesi familiare, generale ed oculare.

Prescriverà inoltre, se confermato il sospetto di malattia rara, le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi con codice R99:

- cheratometria manuale o automatica*;

PDTA CHERATOCONO REGIONE CAMPANIA

- autorefrattometria in miosi*;
- valutazione del visus senza correzione;
- valutazione del visus con massima correzione possibile;
- valutazione biomicroscopica della cornea e del segmento anteriore, anche con l'aiuto di coloranti vitali;
- esecuzione di tomografia corneale, esame dirimente per la diagnosi della malattia;
- misurazione dello spessore della cornea, pachimetria;
- valutazione della pressione intraoculare e delle proprietà biomeccaniche della cornea**;
- valutazione della superficie posteriore della cornea con tomografia corneale, se non eseguita durante la visita di primo livello;
- biomicroscopia endoteliale;
- valutazione aberrometrica;
- valutazione diametro pupillare*;
- microscopia confocale***;
- procedure diagnostiche sul film lacrimale propedeutiche alla prescrizione di lenti a contatto o alla valutazione dell'utilizzo delle stesse;
- nei casi di particolare difficoltà di inquadramento clinico e/o di gestione, inoltre, sarà valutata l'opportunità di avvalersi di specifiche consulenze di carattere genetico, immunologico o psicologico.

* La cheratometria manuale ed automatica, l'autorefrattometria in miosi, la valutazione diametro-pupillare sono da ricondurre, ai fini della loro prescrivibilità, alla valutazione del visus, così come da allegato 4 al DPCM 12 gennaio 2017.

** La valutazione della pressione intraoculare e delle proprietà biomeccaniche della cornea sono da ricondurre, ai fini della loro prescrivibilità, alla tonometria così come da allegato 4 al DPCM 12 gennaio 2017.

*** la microscopia confocale è da ricondurre, ai fini della prescrivibilità, alla biomicroscopia confocale, come da allegato 4 al DPCM 12 gennaio 2017.

3. Se confermata la diagnosi di malattia rara, si procederà a:
 - a. inserire il paziente all'interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione per malattia rara (RF0280);
 - b. contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico multisistemico;
 - c. definire protocollo di terapia (Allegato B).
4. Successivamente il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato di Malattia Rara, potrà ottenere il codice di esenzione. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.
5. Il follow-up potrà essere eseguito presso i centri di riferimento, o, laddove indicato, nei centri di prossimità con specifica expertise collegati al centro di riferimento principale.

CRITERI DI ENTRATA: sospetto clinico di Cheratocono

Il paziente con sospetto di cheratocono viene indirizzato al PDR dove verrà seguito dal team multidisciplinare della struttura sia per la prima visita che per i follow up.

I componenti del team sono:

- oculista;
- ortottista;
- infermiere.

CRITERI di USCITA: stabilizzazione del quadro clinico

Il paziente completerà il suo percorso di presa in carico presso il Presidio della rete in caso di stabilizzazione del quadro clinico. Il cheratocono è una patologia degenerativa il cui andamento, in termini di velocità di progressione, non è prevedibile.

Resta inteso che il paziente è tenuto a seguire il calendario di follow-up stabilito dal Disease Manager. Il follow-up potrà essere svolto da specialisti appartenenti al PDR o da specialisti territoriali presenti presso l'area geografica di provenienza del paziente, in stretto contatto con il Disease Manager del PDR. In caso di peggioramento del quadro clinico o di comparsa di complicanze, entrerà nuovamente nel percorso di presa in carico presso il centro.

5. PERCORSO TERAPEUTICO

TRATTAMENTI NON CHIRURGICI

Lenti a contatto

Le forme fruste e lievi di CHC possono essere gestite tramite occhiali o lenti a contatto, migliorando efficacemente il visus del paziente. Anche queste forme, tuttavia, devono essere costantemente tenute sotto controllo per valutarne accuratamente l'evoluzione. È fondamentale, infatti, che il disease manager valuti costantemente la situazione clinica per valutare anche la tollerabilità del paziente alle lenti a contatto.

Le lenti a contatto morbide sono indicate nelle fasi iniziali della patologia o nelle forme non evolutive. Di solito sono tollerate molto bene e, grazie al continuo miglioramento delle geometrie utilizzate, sono in grado di assicurare un visus accettabile anche in occhi con astigmatismo elevato.

Le lenti rigide gas permeabili sono indicate in caso di difetti di curvatura corneale più marcati, sia per un migliore adattamento della lente alla superficie dell'occhio, sia per una migliore performance visiva.

Le lenti a contatto ibride sono una combinazione delle due tipologie appena menzionate: sono costituite da una parte centrale gas-permeabile, che permette una migliore correzione ottica e da una parte periferica idrofilica, che permette una migliore aderenza e tollerabilità.

Lenti sclerali sono lenti che poggiano sulla congiuntiva avvolgendo la cornea senza toccare l'apice corneale. Hanno la caratteristica di mantenere "intrappolata" una piccola quantità di film lacrimale tra la faccia posteriore della lente e la superficie oculare. Questo le rende adatte nei casi in cui ci sia un deficit del film lacrimale che impedisca l'utilizzo di lenti gas-permeabili e nei casi di difetti di curvatura importanti.

La prescrizione della lente a contatto deve essere sempre seguita da un appropriato follow up per evitare che si possano verificare fenomeni di intolleranza e/o infezioni. È importante, quindi, anche verificare il rapporto lente a contatto/ superficie oculare attraverso test strumentali e con coloranti vitali, al fine di evitare problematiche di questo tipo.

Si rimanda all'Allegato B.

TRATTAMENTI CHIRURGICI

Anche se è impossibile prevedere l'evoluzione della malattia, si può affermare che pazienti di età superiore ai 35 anni, che non mostrano variazioni topografiche significative per 2-3 anni, difficilmente presenteranno una progressione tale da necessitare un intervento chirurgico. Tale eventualità potrebbe verificarsi solo per l'insorgenza di intolleranza alle lenti a contatto, nel caso queste rappresentino l'unico presidio in grado di assicurare una correzione soddisfacente del difetto visivo.

Impianto di Anelli intrastromali (Intra corneal stromal rings, ICSR)

Gli anelli intrastromali sono piccoli inserti di materiale sintetico con forma arcuata, che vengono impiantati nella profondità dello stroma corneale per cercare di correggere le anomalie della curvatura e migliorare la rifrazione e il visus. L'utilizzo di questi dispositivi, dunque, non ha lo scopo di bloccare la progressione del CHC ma di migliorare il visus del paziente, anche se per una fase transitoria della patologia. Sono stati sviluppati ed utilizzati diversi tipi di ICSR per profilo geometrico e diametro.

Questa opzione terapeutica è da prendere in considerazione nel caso si verifichino le seguenti condizioni:

- acuità visiva con correzione <0.9;

- pazienti con stabilità refrattiva e topografica confermata negli ultimi 12 mesi;
- allineamento assi refrattivo e cheratometrico. Il meridiano meno curvo della cornea (K1) deve essere allineato con l'asse del cilindro refrattivo (espresso come valore negativo). Quando il meridiano e l'asse formano un angolo compreso tra 0 e 15°, vengono considerati allineati;
- astigmatismo interno < 3 D;
- pachimetria corneale nella zona di impianto;
- assenza di leucoma corneale.

Al termine dell'intervento viene praticata una terapia topica che può comprendere cortisonici, e antibiotici.

Cross-linking del collagene corneale (CXL)

Il cross linking (CXL) del collagene corneale con riboflavina e ultravioletti-A (UVA) è una nuova tecnica di rafforzamento del tessuto corneale che usa la riboflavina come fotosensibilizzatore e gli UVA per aumentare la formazione di legami covalenti inter e intra-fibrillari per ossidazione foto-mediata. Il trattamento di CXL ha l'effetto di ridurre la popolazione di cheratociti per apoptosi cellulare fino alla profondità di circa 300 micron, punto in cui è possibile evidenziare la presenza di una linea di demarcazione. Non sono stati evidenziati danni a carico di endotelio corneale e strutture oculari profonde quali cristallino e retina in occhi trattati con cross-linking, in cui la cornea aveva uno spessore minimo di 400 micron.

Lo scopo principale del CXL è quello di inibire la progressione dell'ectasia corneale caratteristica del CHC. Il primo protocollo di trattamento, ancora valido ed utilizzato, è stato introdotto nel 1997 ed impiegato in maniera standardizzata dal 2007. Più recentemente, sono state introdotte varianti a questo protocollo, ma la loro effettiva superiorità in termini di efficacia è ancora oggetto di studio.

a. Protocollo standard "Epithelium-off" (protocollo di Dresda):

in seguito all'applicazione di anestetico topico, l'epitelio corneale (diametro 8–9 mm) viene rimosso. Lo stroma corneale viene quindi saturato con una soluzione isotonica di riboflavina allo 0,1% e destrano al 20%, instillando una goccia ogni 2 minuti per 30 minuti. Dopo aver verificato con la lampada a fessura che è stata raggiunta la saturazione stromale completa, l'occhio viene quindi sottoposto a radiazione UVA a 5,4 J / cm² (3 mW / cm²) per 30 minuti. Infine, dopo questo trattamento, viene applicata una lente a contatto terapeutica e prescritta terapia con corticosteroidi topici e antibiotici.

Raccomandazioni per le modalità di esecuzione del CXL “Epi off” sono:

Indicazioni elettive al protocollo:

- o Età 12-26 anni
- o Progressione clinica e strumentale negli ultimi 6-12 mesi
- o Spessore corneale > 400 micron in punto più sottile
- o Assenza di opacità corneali
- o Ectasie post LASIK

Indicazioni non elettive:

- o Età 26-36 anni
- o Curvatura corneale > 53-55 D
- o Strie di Vogt
- o Ametropia
- o Intolleranza alle lenti corneali
- o Peggioramento soggettivo non strumentalmente evidenziabile
- o Melting corneale
- o Degenerazione marginale pellucida in evoluzione.

Controindicazioni:

- o Spessore corneale, al punto più sottile, di 400 micron
- o Cicatrici corneali centrali
- o Stabilità clinico strumentale
- o Età > 40 anni
- o Ridotta compliance del paziente
- o Infezioni concomitanti e pregressa infezione erpetica
- o Dry eye severo.

Grazie al continuo progresso tecnologico, è stato possibile sviluppare ulteriori protocolli terapeutici con nuove indicazioni. Tali protocolli prevedono l'utilizzo di apparecchiature in grado di variare la potenza di irradiazione fino ai 30 mW/cm² e la possibilità di scegliere selettivamente la zona da trattare. I nuovi protocolli sono utilizzati con indicazioni diverse rispetto a quello standard e sono selezionati in base alla valutazione complessiva della situazione clinica del paziente, che include non solo le caratteristiche del cheratocono, ma anche quelle relative alla collaborazione del paziente stesso. È compito del disease manager, dunque, selezionare il protocollo di trattamento, tra quelli che abbiano ricevuto una validazione scientifica, più adatto al singolo paziente, dopo aver valutato il quadro clinico.

b. Protocollo transepiteliale "Epi-on":

le interconnessioni tra le cellule epiteliali costituiscono una delle principali barriere alla penetrazione della riboflavina. Per questo motivo, per garantire l'efficacia della tecnica, l'epitelio viene rimosso. Questa procedura, tuttavia, rappresenta anche la causa della maggior parte delle complicanze che possono insorgere in seguito a trattamento CXL: dolore, ritardi nella rigenerazione dell'epitelio, infezione, visione offuscata, melting corneale, ecc. Per evitare queste complicazioni, negli ultimi anni diversi gruppi di ricerca hanno cercato di trovare tecniche alternative che permettessero all'epitelio corneale di rimanere intatto senza compromettere la penetrazione della riboflavina. Tra queste si annoverano:

- o Modifica meccanica (rottura di Daya): si basa sull'utilizzo di uno strumento circolare con un diametro di 9 mm composto da 40 punti sottili equidistanti, con cui si creano piccoli pori nell'epitelio e attraverso i quali la riboflavina può raggiungere direttamente lo stroma corneale.
- o Applicazione diretta: creazione di una tasca corneale attraverso la quale la riboflavina viene instillata nello stroma. Questa idea è stata utilizzata anche creando un tunnel intra-corneale che viene riempito di riboflavina.
- o Iontoforesi: tecnica non invasiva in cui la mobilità degli ioni, indotta da un campo elettrico a bassa tensione, viene utilizzata per accelerare la penetrazione e aumentare le concentrazioni di riboflavina, riducendo così i tempi di trattamento e aumentando l'efficienza.

Anche in questo ambito sono state proposte delle innovazioni rispetto alle tecniche descritte, che comprendono l'utilizzo di riboflavina con diversa concentrazione e di riboflavina formulata in soluzioni ipo-osmolari per trattare cornee molto sottili. Tali innovazioni hanno prodotto risultati incoraggianti, anche se non vi sono unanimi pareri riguardo la maggiore efficacia di un protocollo rispetto agli altri. È, pertanto, compito del disease manager valutare accuratamente il quadro clinico, al fine di selezionare il protocollo che possa fornire i migliori risultati al paziente.

Anche se le indicazioni per il CXL sono state modificate con l'affermarsi di nuove strumentazioni diagnostiche e di innovazioni terapeutiche, è dimostrato che i migliori risultati si ottengono in pazienti con cheratocono in fase progressiva e con buona acuità visiva.

Al termine dell'intervento viene praticata una terapia topica che può comprendere cortisonici e antibiotici.

Combinazione Crosslinking + impianto di anello intracorneale (ICRS):

Le due tecniche possono essere utilizzate in maniera combinata, in soggetti selezionati, al fine di arrestare la progressione della patologia e di assicurare un miglioramento della visione.

Indicazioni elettive al protocollo:

- o Segni clinici di cheratocono progressivo
- o Acuità visiva con correzione uguale o inferiore a 8/10
- o Spessore corneale maggiore di 400 micron
- o Intolleranza o scarsa motivazione a indossare lenti a contatto

Controindicazioni:

- o Gravidanza e allattamento
- o Pazienti con acuità visiva con correzione superiore a 8/10
- o Spessore corneale inferiore a 400 micron
- o Presenza di leucoma corneale.

Al termine dell'intervento viene praticata una terapia topica che può comprendere cortisonici e antibiotici.

Combinazione Crosslinking + Laser ad eccimeri:

La possibilità di eseguire correzioni di difetti rifrattivi più complessi con i moderni laser ad eccimeri ha permesso la realizzazione di protocolli che sfruttino i vantaggi di questo tipo di trattamento, in associazione al crosslinking. Arrestare l'evoluzione del CHC, infatti, pur rivestendo un enorme significato dal punto di vista medico, può essere un risultato che non modifica la qualità della vita del paziente, quando è presente un astigmatismo irregolare che impedisce una buona visione. Per questo motivo, sono stati sviluppati protocolli combinati che prevedono di eseguire sia il CXL con lo scopo di "rinforzare" la cornea che un trattamento con laser ad eccimeri customizzato, PTK e/o PRK, per cercare di correggere il difetto di rifrazione. Tale trattamento è possibile solo nelle forme non avanzate della patologia. I risultati osservati in letteratura sono molto interessanti e le prospettive molto incoraggianti, se si esegue una rigorosa selezione del paziente e una stretta osservazione del protocollo adottato.

Al termine dell'intervento viene praticata una terapia topica che può comprendere cortisonici e antibiotici.

Trapianto corneale

a. Cheratoplastica Perforante (CP):

La CP è una procedura ben standardizzata che può essere eseguita in pazienti con forme medie o gravi di CHC con presenza o meno di cicatrici centrali, intolleranti alle lenti a contatto. I pazienti con CHC hanno circa il 10-20% di possibilità di essere sottoposti a trapianto corneale nel corso della propria vita. Per la natura avascolare della cornea, il trapianto ha successo nel 93-96% dei casi. Bisogna ricordare che il trapianto corneale a tutto spessore altera la struttura complessiva e l'immunologia della cornea; tuttavia, grazie ai miglioramenti delle modalità di prelievo e conservazione delle cornee adottate dalle banche degli occhi e nelle tecniche chirurgiche, è possibile eseguire questo intervento con sempre meno disagio per il paziente. Anche se la vita media del lembo trapiantato è aumentata, il rischio cumulativo di rigetto a 10 anni rimane del 21%.

Al termine dell'intervento viene praticata una terapia topica che può comprendere cortisonici e antibiotici.

b. Cheratoplastica lamellare profonda (CLP):

Rappresenta un'opzione chirurgica alternativa al trapianto a tutto spessore (CP).

Questo tipo di trapianto prevede l'innesto di tessuto eterologo costituito da stroma ed epitelio, lasciando lo strato endoteliale autologo in situ e riducendo, così, l'incidenza di rigetto. L'indicazione principale è, come nella cheratoplastica perforante, la progressione del cheratocono con calo del visus non correggibile con lenti a contatto, spessore corneale ridotto e/o presenza di cicatrici stromali, in cui l'endotelio corneale è integro.

Al termine dell'intervento viene praticata una terapia topica che può comprendere cortisonici e antibiotici.

6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA / URGENZA

Il cheratocono non ha un carattere di emergenza/urgenza tale da richiedere accesso al Pronto Soccorso.

7. TELEMEDICINA

Con la Delibera del 12 gennaio 2021 n. 6, la Giunta Regionale ha definito le “Linee di indirizzo regionali sull'attivazione dei servizi sanitari erogabili a distanza (telemedicina) e impiego nell'ambito del sistema sanitario regionale campano”. Con il medesimo provvedimento è stato previsto l'utilizzo della piattaforma SINFONIA, da parte delle aziende sanitarie, per tutte le attività (specialità assistenziali e servizi idonei) di Telemedicina in regione Campania, laddove l'indicazione risulti appropriata. Tale piattaforma non è mai comunque sostitutiva dell'atto medico (visita generale o specialistica).

Nell'applicazione del percorso diagnostico assistenziale specifico per il Cheratocono (codice RF0280) le Aziende sanitarie devono definire ed attivare tutti i servizi appropriati ad una pronta diagnosi, presa in carico, trattamento e prescrizioni terapeutiche, monitoraggio in follow-up del paziente, in coordinamento con la Direzione Generale ed il Centro Coordinamento malattie rare, e la struttura tecnica-operativa di So.Re.Sa. in coerenza con l'art. 61, comma 1, lettera a) della legge regionale 29 giugno 2021, n. 5.

8. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA

Fase 1 – SOSPETTO CLINICO: % esecuzione di visita specialistica secondo le tempistiche del decreto 34, 08/08/2017 Regione Campania, B (Breve): entro 10 gg; D (Differibile): entro 30 gg. (Numero di pazienti con cheratocono diagnosticato dalla struttura / numero di pazienti con sospetto cheratocono afferenti alla struttura).

Fase 2 – PROCESSO/ITER DIAGNOSTICO: Rispetto delle tempistiche dell'esecuzione degli esami secondo il regime di assistenza. (Tempo medio di attesa previsto per

eseguire la visita in accordo con la specifica dell'impegnativa del MMG/PLS / tempo medio effettivo di attesa nell'esecuzione della visita stessa).

Fase 3 – DIAGNOSI: numero di pazienti con diagnosi di cheratocono / totale pazienti afferenti alla struttura per disturbi visivi.

Fase 4 – PRESA IN CARICO: percentuale di pazienti con sospetto cheratocono che vengono inviati presso il centro di riferimento con riduzione dei tempi diagnostici dall'esordio della sintomatologia, per la terapia: pazienti a cui viene prescritto un trattamento terapeutico / pazienti che effettivamente si sottopongono al trattamento terapeutico; per il follow-up: valori dell'acutezza visiva centrale, dell'astigmatismo, dello sfiancamento corneale, dello spessore corneale e della curvatura corneale complessiva prima della presa in carico / stessi valori misurati dopo la presa in carico.

Fase 5 - USCITA DEL PZ DALLA PRESA IN CARICO PRESSO IL PRD: pazienti con cheratocono che rispettano i controlli indicati presso la struttura / pazienti con cheratocono diagnosticato presso la struttura.

9. ESENZIONE

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del medico curante.

Il codice di esenzione per sospetto di malattia rara (R99) può essere attribuito dallo specialista dopo visita presso il PDR quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici.

Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara dallo specialista referente del PDR.

10. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA

1. Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi (ambulatori) dedicati;

2. Criticità/ostacoli di organico: carenza di professionalità dedicate per la gestione dei casi clinici;
3. Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi;
4. Criticità/ostacoli organizzativi: continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter- e sovradistrettuale);
5. Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (oculista); formazione e aggiornamento del personale;
6. Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (MMG, PLS/specialista);
7. Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso strutture dedicate causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

11. GRUPPO DI LAVORO PER STESURA PDTA CHERATOCONO

- Prof.ssa Francesca Simonelli, Direttrice dell'UOC Oculistica dell'AOU Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli di Napoli,
- Prof. Mario Bifani Sconocchia, Responsabile UOSD Servizio di Trapianti Corneali dell'AOU Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli di Napoli,
- Prof. Michele Lanza, UOC Oculistica dell'AOU Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli di Napoli,
- Prof. Fausto Tranfa, Referente UOC di Oftalmologia DAI Testa Collo dell'AOU Federico II di Napoli,

PDTA CHERATOCONO REGIONE CAMPANIA

- Dott. Salvatore Troisi, Dirigente Medico titolare IAS – Patologie della Superficie Oculare UOC di Oftalmologia AORN San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona di Salerno,
- Dott. Attilio Michele Varricchio, Responsabile UOSD Oculistica dell'AORN Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta,
- Dott. Alfredo Venosa, Dirigente Responsabile UOSD Procedure Chirurgiche del Cheratocono dell'AORN dei Colli,
- Dott. Ciro Picardi, Responsabile della UOSD Oftalmologia dell'AORN Santobono – Pausilipon di Napoli.
- Dott.ssa G. De Marchi, UOC Farmacia, AORN dei Colli.

Centro Di Coordinamento Malattie Rare: Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Chiara De Stasio, Dott.ssa Martina Caiazza, Dott.ssa Anna Fusco, Dott. Bruno De Rosa, Dott.ssa Francesca Marzullo.

Tavolo Tecnico Malattie Rare:

Prof. Generoso Andria, Dott. Francesco Bencivenga, Dott.ssa Francesca Futura Bernardi, Dott. Roberto Bianco, Ing. Giuseppe Borriello, Dott. Pietro Buono, Dott.ssa Addolorata Cozzoli, Dott.ssa Maria De Giovanni, Dott. Pierino De Silverio, Dott.ssa Sara Fusco, Dott. Lorenzo Latella, Prof. Giuseppe Limongelli, Prof. Emanuele Miraglia Del Giudice, Dott.ssa Maria Galdo, Dott.ssa Barbara Morgillo, Dott.ssa Monica Pagliaro, Dott.ssa Moira Pardo, Prof. Giancarlo Parenti, Prof. Silverio Perrotta, Dott. Gaetano Piccinocchi, Avv. Antonio Postiglione, Dott.ssa Eliana Raiola, Prof.ssa Margherita Ruoppolo, Dott. Gioacchino Scarano, Prof. Raffaele Scarpa, Prof.ssa Francesca Simonelli, Prof. Massimo Triggiani, Dott. Antonio Varone.

Direzione generale Tutela della Salute e Coordinamento del Servizio Sanitario Regionale:

Avv. Antonio Postiglione

204 01 00 - Settore Prevenzione collettiva e sanità pubblica e veterinaria

Dirigente: Michele Valentino Chiara

204 01 01 - UOS Prevenzione ed igiene sanitaria

Dirigente: Francesco Bencivenga

204 02 00 - Settore Assistenza territoriale

Dirigente: Pietro Buono

204 02 01 - UOS Sviluppo dell'assistenza territoriale del SSR, attività consultoriale e assistenza materno-infantile

Dirigente: Pietro Buono (ad interim)

204 02 02 - UOS Assistenza socio-sanitaria

Dirigente: Sara Fusco

204 03 00 - Settore Assistenza ospedaliera

Dirigente: Anna Maria Ferriero

204 03 01 - UOS Qualità delle cure, reti e percorsi

Dirigente: Moira Pardo

204 04 00 - Settore Accreditamento istituzionale, Health Technology Assessment (HTA), rapporti con il mercato

Dirigente: Ugo Trama

204 04 02 - UOS Politiche del Farmaco e dei dispositivi medici – HTA

Dirigente: Francesca Futura Bernardi

204 05 00 - Settore Controllo di gestione del sistema sanitario regionale

Dirigente: Gaetano Patrone

12. GRUPPO DI VALIDATORI PDTA

Direttori Generali e Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere: AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; AO San Giuseppe Moscati, Avellino; AORN Santobono Pausilipon, Napoli; AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta; AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; AOU Federico II, Napoli; AORN Dei Colli, Napoli; AO San Pio- Rummo, Benevento; ASL Napoli 1 Centro - P.O. San Paolo, Napoli; AORN Cardarelli, Napoli.

Referenti malattie rare aziende ospedaliere: Dott.ssa Anna Galdieri, referente AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; Dott.ssa Gaetana Cerbone, referente AO San Giuseppe Moscati, Avellino; Prof. Paolo Calabrò, referente AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta; Dott. Daniele De Brasi, referente AORN Santobono Pausilipon, Napoli; Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Veronica Diana, referenti AORN Dei Colli, Napoli; Prof. Nicola Brunetti Pierri, referente AOU Federico II, Napoli; Dott.ssa Antonella Maisto, referente AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; Dott. Giuseppe Cerciello, referente AO San Pio-Rummo, Benevento; Dott. Carmelo Piscopo, Dott.ssa Filippina Onofaro, Dott. Gennaro Di Biase, referenti AORN Cardarelli, Napoli.

Referenti ASL malattie rare: Dott.ssa Nevicella Cardellicchio, referente ASL Avellino; Dott. Alessandro Bozza, referente ASL Benevento; Dott.ssa Tiziana Ciarambino, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Eliana Raiola, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott.ssa Adele Paolino, referente ASL Salerno.

Tavolo tecnico regionale per le malattie rare – malattie oculari:

Coordinatore: Prof.ssa Francesca Simonelli. Referenti: Dott.ssa Gaetana Cerbone; Dott. Gaetano Ferrannini; Dott. Attilio Varricchio; Dott. Alfredo Venosa; Prof. Fausto Tranfa; Dott. Ciro Picardi; Prof. Francesco Testa; Prof. Adriano Magli; Dott. Salvatore Troisi.

Associazioni: A.I.CHE., Forum Campano Associazioni Malattie Rare, CRAMCReD Cittadinanza Attiva, UNIAMO.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. Surv. Ophthalmol. 1984; 28:293-322;
2. Romero-Jimenez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. Contact Lens and Anterior Eye 2010; Aug;33(4):157-66 ;
3. Auffarth GU, Wang L., Volcker HE. Keratoconus evaluation using the Orbscan topography system. J. Cataract. Refract. Surg. 2000;26:222-28;
4. Rabinowitz YS. Keratoconus. Surv. Ophthalmol. 1998;42(4):297-319;

5. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2749-2757;
6. Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg* 1989;5:400-408;
7. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1327-1335;
8. Keller PR, van Sarrloos PP. Perspectives on corneal topography: a review of videokeratoscopy. *Clin Exp Optom* 1997;80:1:18-30;
9. Rabinowitz YS, Yang H, Brickman Y, Akkina J, Riley C, Rotter JI, Elashoff J. Videokeratography database of normal human corneas. *Br J Ophthalmol* 1996;80(7):610-616;
10. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmol* 2004;11(3):440-446;
11. Alió JL, Piñero DP, Alesón A, Teus MA, Barraquer RI, Murta J, Maldonado MJ, Castro de Luna G, Gutierrez R, Villa C, et al. Keratoconus-integrated characterisation considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(3):552-568;
12. Stabuc-Silih M, Ravnik-Glavac M, Gkavac D et Al. Polymorphisms in COL4A3 and COL4A4 genes associated with keratoconus. *Mol. Vis.* 2009;15:2848-60;
13. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI et Al. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet.* 2000;93:403-09;
14. Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol.* 2017 Nov-Dec;62(6):770-783;
15. Szczotka-Flynn LB, Patel SV. Menicon Z rigid gas permeable lenses for keratoconus and irregular corneas: a retrospective case series. *Eye Contact Lens.* 2008;34(5):254-6;
16. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of cross-linked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res* 2004 Jul; 29(1):35-40;
17. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D et Al. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 2007;26(4):385-89;
18. Raiskup F, Spoerl E. Corneal cross-linking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. Clinical indications and results. *Ocul Surf* 2013 Apr;11(2):93-108;
19. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal cross-linking. *J Cataract Refract Surg* 2009 Aug;35(8): 1358-1362;

20. Hafezi F, Mrochen M, Iseli H, Seiler T. Collagen cross-linking with ultraviolet. A and hypo-osmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg* 2009 Apr;35(4):621-624;
21. Hafezi F, Iseli HP. Pregnancy-related exacerbation of iatrogenic keratectasia despite corneal collagen cross-linking. *J Cataract Refract Surg* 2008 Jul;34(7):1219-1221;
22. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 Nov 25;52(12):9048-9052;
23. Richoz O, Hammer A, Tabibian D, Gatzoufas Z, Hafezi F. The biomechanical effect of corneal collagen cross-linking (CXL) with riboflavin and UV-A is oxygen dependent. *Transl Vis Sci Technol* 2013 Nov;2(7):6;
24. Hafezi F. Limitation of collagen cross-linking with hypo-osmolar riboflavin solution: failure in an extremely thin cornea. *Cornea* 2011 Aug;30(8):917-919;
25. Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, et Al. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: Ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea*. 2007;26:390-97;
26. Hayes S, O'Brart DP, Lamdin LS, Douth J, Samaras K, Marshall J, Meek KM. Effect of complete epithelial debridement before riboflavin-ultraviolet—a corneal collagen cross-linking therapy. *J Cataract Refract Surg* 2008 Apr;34(4):657-66;
27. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 2007 Mar;26(4): 385-389. 10. Boxer Wachler BS. Corneal collagen cross-linking with riboflavin. *Cataract Refract Surg Today* 2005;1:73-74;
28. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal cross-linking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg* 2009 Mar;35(3):540-546;
29. Kissner A, Spoerl E, Jung R, Spekl K, Pillunat LE, Raiskup F. Pharmacological modification of the epithelial permeability by benzalkonium chloride in UVA/Riboflavin corneal collagen cross-linking. *Curr Eye Res* 2010 Aug;35(8):715- 721;
30. Daxer A, Mahmoud HA, Venkateswaran RS. Corneal cross-linking and visual rehabilitation in keratoconus in one session without epithelial debridement: new technique. *Cornea* 2010 Oct;29(10):1176-1179;
31. Meek KM, Hayes S. Corneal cross-linking—a review. *Ophthalmic Physiol Opt* 2013 Mar;33(2):78-93;
32. Jankov MR, Hafezi F, Beko M et Al. Corneal Cross-linking for the treatment of

keratoconus: preliminary results. *Arq. Bras.Oftamol.* 2008;71:813-18;

33. Ertan A, Karacal H, Kamburoglu G. Refractive and topographic results of transepithelial cross-linking treatment in eyes with intacs. *Cornea* 2009 Aug;28(7):719-723.;
34. Kymionis GD, Diakonis VF, Coskunseven E, Jankov M, Yoo SH, Pallikaris IG. Customised pachymetric guided epithelial debridement for corneal collagen cross-linking. *BMC Ophthalmol* 2009 Aug;9:10;
35. Kaya V, Utine CA, Yilmaz OF. Efficacy of corneal collagen cross-linking using a custom epithelial debridement technique in thin corneas: a confocal microscopy study. *J Refract Surg* 2011 Jun;27(6):444-450;
36. Wollensak G1, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet- A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg* 2003 Sep;29(9):1780-1785;
37. Wollensak G, Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen cross-linking. *Acta Ophthalmol* 2009 Feb;87(1):48-51;
38. Mazzotta C, Caporossi T, Denaro R, Bovone C, Sparano C, Paradiso A, Baiocchi S, Caporossi A. Morphological and functional correlations in riboflavin UV A corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Acta Ophthalmol* 2012 May;90(3):259-265;
39. Wollensak G, Mazzotta C, Kalinski T, Sel S. Limbal and conjunctival epithelium after corneal cross-linking using riboflavin and UVA. *Cornea* 2011 Dec;30(12):1448-1454;
40. Kymionis GD, Diakonis VF, Kalyvianaki M, Portaliou D, Siganos C, Kozobolis VP, Pallikaris AI. One-year follow-up of corneal confocal microscopy after corneal cross-linking in patients with post-laser in situ keratomileusis ectasia and keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2009 May;147(5):774-778;
41. Xia Y, Chai X, Zhou C, Ren Q. Corneal nerve morphology and sensitivity changes after ultraviolet A/riboflavin treatment. *Exp Eye Res* 2011 Oct;93(4):541-547;
42. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin-ultra-violet-A-treatment in the rabbit. *J Cataract Refract Surg* 2003 Sep;29(9):1786-1790;
43. Mazzotta C, Baiocchi S, Denaro R, Tosi GM, Caporossi T. Corneal collagen cross-linking to stop corneal ectasia exacerbated by radial keratotomies. *Cornea* 2011 Feb;30(2):225-228.;
44. Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, Seiler T. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2007 Dec;33(12):2035-2040;
45. Celik HU, Alagöz N, Yildirim Y, Agca A, Marshall J, Demirok A, Yilmaz OF.

- Accelerated corneal cross-linking concurrent with laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2012 Aug;38(8):1424-1431;
46. Kanellopoulos AJ, Binder PS. Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography-guided PRK: a temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. *Cornea* 2007 Aug;26(7):891-895;
 47. Kymionis GD, Portaliou DM, Kounis GA, Limnopoulou AN, Kontadakis GA, Grentzelos MA. Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2011 Nov;152(5):748-755;
 - 48.66. Vega-Estrada A, Alió JL, Plaza Puche AB, Marshall J. Outcomes of a new microwave procedure followed by accelerated cross-linking for the treatment of keratoconus: a pilot study. *J Refract Surg* 2012;28(11):787-793;
 49. Ezzeldin M, Filev F, Steinberg J, Frings A. Excimer laser treatment combined with riboflavin ultraviolet-A (UVA) collagen crosslinking (CXL) in keratoconus: a literature review. *Int Ophthalmol*. 2020 Sep;40(9):2403-2412;
 50. Bardan AS, Lee H, Nanavaty MA. Outcomes of Simultaneous and Sequential Cross-linking With Excimer Laser Surface Ablation in Keratoconus. *J Refract Surg*. 2018 Oct 1;34(10):690-696;
 51. Piñero DP, Alió JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease—a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010 Mar;38(2): 154-167;
 52. Pesando PM, Ghiringhello MP, Di Meglio G et Al. Treatment of keratoconus with Ferrara ICRS and consideration of the efficacy of the Ferrara nomogram in a 5-year follow-up *Eur J Ophthalmol* 2010 Sep-Oct;20(5):865-73;
 53. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg* 2000;26(8):1117-1122;
 54. Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Hafezi F, Atun S, Arslan E, Kymionis GD. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009 Dec;35(12):2084-2091;
 55. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, et al. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2008;145(5):775-779;
 56. Ertan A, Kamburoglu G. Intacs implantation using femtosecond laser for management of keratoconus: comparison of 306 cases in different stages. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(9):1521-1526;
 57. Shabayek MH, Alió JL. Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for keratoconus correction. *Ophthalmol* 2007;114(9):1643-1652;

58. Alió JL, Piñero DP, Söğütlü E, Kubaloglu A. Implantation of new intracorneal ring segments after segment explanation for unsuccessful outcomes in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(8):1303-1310;
59. Miranda D, Sartori M, Francesconi C, Allemann N, Ferrara P, Campos M. Ferrara intrastromal corneal ring segments for severe keratoconus. *J Refract Surg* 2003;19(6):645-653;
60. Peña-García P, Alió JL, Vega-Estrada A, Barraquer RI. Internal, Corneal and refractive astigmatism as prognostic factor for ICRS implantation in mild to moderate keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2014;40(10):1633-1644;
61. Piñero DP, Alió JL, Teus MA, Barraquer RI, Uceda-Montañés A. Modeling the intracorneal ring segment effect in keratoconus using refractive, keratometric, and corneal aberrometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 Nov;51(11):5583-5591;
62. Vega-Estrada A, Alió JL, Brenner LF, Javaloy J, Plaza Puche AB, Barraquer RI, Teus MA, Murta J, Henriques J, Uceda-Montanes A. Outcomes analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive and aberrometric impairment. *Am J Ophthalmol* 2013;155(3):575-584;
63. Bedi R, Touboul D, Pinsard L, Colin J. Refractive and topographic stability of intacs in eyes with progressive keratoconus: five-year follow-up. *J Refract Surg* 2012 Jun;28(6):392-396;.
64. Boxer Wachler BS, Chandra NS, Chou B et Al. Intacs for keratoconus. *Ophthalmology* 2003;110:1031-40;
65. Coskunseven E, Jankov MR, Hafezi F. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 2009;35(12).2084-91;
66. Ing JJ, Ing H, Nelson GR et Al. Ten year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1998;105:1855-65;
67. Fogla R, Padmanabhan P. Results of Deep Lamellar Keratoplasty Using the Big-bubble Technique in Patients With Keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 2006;141(2):256;
68. Anwar M, Teichmann KD. Deep lamellar keratoplasty-surgical techniques for anterior lamellar keratoplasty with and without baring of the Descemet's membrane. *Cornea* 2002;21:374-83;
69. Archila EA. Deep lamellar keratoplasty for dissection of host tissue with intrastromal air injection. *Cornea* 1985 1984-3:217-18;
70. Shimmura AS, Tsubota K. Deep lamellar keratoplasty. *Am. J. Ophtalmol.* 2006;141(2):352-53;
71. Hansen DW. Evaluating the eye with corneal topography. *Contact Lens Spectrum*

2003;18(8):27-32;

72. Tamayo Fernandez GE, Serrano MG. Early clinical experience using custom excimer laser ablations to treat irregular astigmatism. *J Cataract Refract Surg* 2000 Oct;26(10):1442-1450;
73. Carracedo G, González-Méijome JM, Lopes-Ferreira D, Carballo J, Batres L. Clinical performance of a new hybrid contact lens for keratoconus. *Eye Contact Lens* 2014 Jan;40(1)2-6;
74. Schornack MM, Patel SV. Scleral lenses in the management of keratoconus. *Eye Contact Lens* 2010 Jan;36(1):39-44;
75. Tsubota K, Mashima SY, Murata H, Yamada M. A piggy-back contact lens for the correction of irregular astigmatism in keratoconus. *Ophthalmol* 1994 Jan;101(1):134-139;
76. Piñero DP, Alió JL, Barraquer RI, Michael R, Jimenez R. Corneal biomechanics, refraction and corneal aberrometry in keratoconus: an integrated study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1948-1955;
77. Alió JL, Piñero DP, Daxer A. Clinical outcomes after complete ring implantation in corneal ectasia using the femtosecond technology: a pilot study. *Ophthalmol* 2011 Jul;118(7):1282-1290. 75. Rabinowitz YS. INTACS for keratoconus. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46(3):91-103;
78. Ertan A, Kamburoglu G, Akgun U. Comparison of outcomes of 2 channel sizes for intrastromal ring segment implantation with a femtosecond laser in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:648-653;
79. Chan CC, Sharma M, Wachler BS. Effect of inferior-segment Intacs with and without C3-R on keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Jan;33(1):75-80;
80. Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Hafezi F, Atun S, Arslan E, Kymionis GD. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009 Dec;35(12):2084-2091;
81. Vega-Estrada A, Alió JL, Brenner LF, Javaloy J, Plaza Puche AB, Barraquer RI, Teus MA, Murta J, Henriques J, Uceda-Montanes A. Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive and aberrometric impairment. *Am J Ophthalmol* 2013 Mar;155(3):575-584;
82. Vicente LL, Boxer Wachler BS. Factors that correlate with improvement in vision after combined Intacs and transepithelial corneal cross-linking. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1597-1601;
83. Ertan A, Karacal H, Kamburoglu G. Refractive and topographic results of transepithelial cross-linking treatment in eyes with intacs. *Cornea* 2009;28:719-723;

84. Saelens IE, Bartels MC, Bleyen I, Van Rij G. Refractive, topographic, and visual outcomes of same-day corneal cross-linking with Ferrara intracorneal ring segments in patients with progressive keratoconus. *Cornea* 2011;30:1406-408;
85. Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Hafezi F, et al. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:2084-2091;
86. Kanellopoulos AJ, Binder PS. Collagen cross-linking with sequential topography-guided PRK; a temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. *Cornea* 2007 Aug;26(7):891-895;
87. Krueger RR, Kanellopoulos AJ. Stability of simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy and riboflavin/UVA cross-linking for progressive keratoconus: case reports. *J Refract Surg* 2010 Oct;26(10):S827-S832;
88. Kymionis GD, Kontadakis GA, Kounis GA, Portaliou DM, Karavitaki AE, Magarakis M, Yoo S, Pallikaris IG. Simultaneous topography-guided PRK followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg* 2009 Sep;25(9):S807-S811;
89. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 2009 Sep;25(9):S812-S818;
90. Stojanovic A, Zhang J, Chen X, Nitter TA, Chen S, Wang Q. Topography-guided transepithelial surface ablation followed by corneal collagen cross-linking performed in a single combined procedure for the treatment of keratoconus and pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg* 2010 Feb;26(2):145-152;
91. Alhayek A, Lu PR. Corneal collagen crosslinking in keratoconus and other eye disease. *Int J Ophthalmol* 2015 Apr 18;8(2):407-418;
92. Güell JL, Morral M, Malecaze F, Gris O, Elies D, Manero F. Collagen cross-linking and toric iris-claw phakic intraocular lens for myopic astigmatism in progressive mild to moderate keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(3):475-484;
93. Alessio G, L'abbate M, Sborgia C, La Tegola MG. Photorefractive keratectomy followed by cross-linking versus cross-linking alone for management of progressive keratoconus: two-year follow-up. *Am J Ophthalmol* 2013;155(1):54-65;
94. Navas A, Tapia-Herrera G, Jaimes M, Graue-Hernández EO, Gomez-Bastar A, Ramirez-Luquín T, Ramirez-Miranda A. Implantable collamer lenses after intracorneal ring segments for keratoconus. *Int Ophthalmol* 2012 Oct;32(5):423-429;
95. Moshirfar M, Fenzl CR, Meyer JJ, Neuffer MC, Espandar L, Mifflin MD. Simultaneous and sequential implantation of intacs and verisysephakic intraocular lens for refractive improvement in keratectasia. *Cornea* 2011 Feb;30(2):158-163;
96. Denoyer A, Denoyer L, Marotte D, et al. Intraindividual comparative study of corneal

- and ocular wavefront aberrations after biaxial microincision versus coaxial small-incision cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2008;92(12):1679-1684;
97. Mojzis P, Piñero DP, Studeny P, et al. Comparative analysis of clinical outcomes obtained with a new diffractive multifocal toric intraocular lens implanted through two types of corneal incision. *J Refract Surg* 2011;27(9):648-657;
 98. McMahon TT, Anderson RJ, Roberts C, et al. CLEK Study Group. Repeatability of corneal topography measurement in keratoconus with the TMS-1. *Optom Vis Sci* 2005;82(5):405-415;
 99. Vinciguerra P, Munoz MI, Camesasca FI, Grizzi F, Roberts C. Long-term follow-up of ultrathin corneas after surface retreatment with phototherapeutic keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(1):82-87;
 100. Alió JL, Piñero DP, Alesón A, Teus MA, Barraquer RI, Murta J, Maldonado MJ, Castro de Luna G, Gutiérrez R, Villa C, Uceda-Montanes A. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(3):552-568;
 101. Piñero DP, Alió JL, Tomás J, Maldonado MJ, Teus MA, Barraquer RI. Vector analysis of evolutive corneal astigmatic changes in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4054-4062;
 102. Ostacolo C, Caruso C, Tronino D, Troisi S, Laneria S, Pacente L, Del Prete A, Sacchi A. Enhancement of corneal permeation of riboflavin-5'-phosphate through vitamin E TPGS: A promising approach in corneal trans-epithelial cross linking treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, 2013; 440(2): 148-153;
 103. Caruso C, Barbaro G, Epstein RL, Tronino D, Ostacolo C, Sacchi A, Pacente L, Del Prete A, Sala M, and Troisi S. Corneal Cross-Linking: Evaluating the Potential for a Lower Power, Shorter Duration Treatment. *Cornea* 2016 May; 35(5): 659–662;
 104. Caruso C, Epstein RL, Ostacolo C, Pacente L, Troisi S, Barbaro G. Customized Corneal Cross-Linking—A Mathematical Model. *Cornea*: 2017; 36(5): 600-604;
 105. Caruso C, Epstein RL, Troiano P, Ostacolo C, Barbaro G, Pacente L, Bartollino S, Costagliola C. Topography and Pachymetry Guided, Rapid Epi-on Corneal Cross-Linking for Keratoconus: 7-year Study. *Cornea*: 2020; 39(1): 56-62;
 106. Caruso C, Ostacolo C, Epstein RL, Barbaro G, Troisi S, and Capobianco D. Transepithelial Corneal Cross-Linking With Vitamin E-Enhanced Riboflavin Solution and Abbreviated, Low-Dose UV-A: 24-Month Clinical Outcomes. *Cornea*. 2016; 35(2): 145–150.;
 107. Shajari M, Kolb CM, Agha B, Steinwender G, Müller M, Herrmann E, Schmack I, Mayer WJ, Kohnen T. Comparison of standard and accelerated corneal cross- linking for the treatment of keratoconus: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2019 Feb;97(1): e22-e35.

14. SITOGRAFIA

1. AORN dei Colli:

www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/

www.malattierarecampania.it

2. REGIONE CAMPANIA:

www.regione.campania.it/

3. AIFA:

<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>

4. PUBMED:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

5. MINISTERO DELLA SALUTE:

www.salute.gov.it/portale/esenzioni/dettaglioContenutiEsenzioni.jsp?lingua=italiano&id=4773&area=esenzioni&menu=vuoto

Allegato A: PRESIDI DELLA RETE (PDR)- CENTRI CERTIFICATORI
(aggiornato al 12/2025)

| PRESIDIO DELLA RETE (PRD) | UNITA' OPERATIVE |
|--|------------------|
| AOU Università degli studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli | UOC Oftalmologia |
| A.O. Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta | UOC Oculistica |
| A.O.U. S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno | UOC Oculistica |
| AORN dei Colli - Monaldi, Napoli | UOC Oculistica |
| AOU Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli | UOC Oftalmologia |
| AO San Giuseppe Moscati, Avellino | UOC Oculistica |
| AORN Santobono - Pausilipon - Annunziata, Napoli | UOSD Oculistica |
| AO San Pio - G. Rummo, Benevento | UOC Oculistica |
| ASL Napoli 1 Centro - P.O. San Paolo | UOSD Oculistica |
| A.O.R.N. Cardarelli di Napoli | UOC Oculistica |

Di seguito, viene riportato il Sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo ai medici certificatori e relativi recapiti.

www.malattierarecampania.it

www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/

Allegato B: PROTOCOLLO DI TERAPIA**TRATTAMENTI NON CHIRURGICI**

| Dispositivo medico | Note |
|------------------------------------|---|
| Ausili ottici correttivi su misura | Prescrivibili secondo quanto riportato negli allegati 5 e 12 al DPCM del 12 gennaio 2017. Ai sensi della Legge 175/2021 si considerano a carico SSN i dispositivi già oggetto di acquisto attraverso procedure di gara, ferma restando la possibilità della prescrizione di prodotti personalizzati ove ne sia dimostrata la superiorità in termini di benefici per i pazienti. |

TERAPIA FARMACOLOGICA POST TRATTAMENTI CHIRURGICI

| Classe farmacologica e via di somministrazione | Principio attivo | Note |
|---|---|--|
| Cortisonici topici | Betametasone, desametasone, fluorometolone. | Utilizzati generalmente in associazioni precostituite. Classe di rimborsabilità C. |
| Antibiotici topici | Cloramfenicolo, netilmicina, tobramicina, moxifloxacina, levofloxacina. | |

Prescrizione ed erogazione della terapia farmacologicaDistribuzione territoriale

La terapia farmacologica, per i soli casi in cui la terapia è ritenuta indispensabile ed insostituibile, prevede che la distribuzione avvenga presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente secondo le modalità previste dall'Azienda Sanitaria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Tutti gli operatori sanitari e i cittadini dovranno segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione e inviandola al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza via e-mail o fax, oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa.
- direttamente on-line sul sito AIFA.

Prescrizione ed erogazione dispositivi medici

Per ottenere l'erogazione degli ausili ottici su misura è necessario che il medico specialista del PDR (disease manager), formuli il piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato sulla base delle necessità dell'assistito, che dovrà essere presentato presso la Asl di Residenza del paziente stesso.

Segnalazione di incidente con dispositivi medici

Gli operatori sanitari che nell'esercizio della loro attività rilevano un incidente che coinvolga un dispositivo medico sono tenuti a darne comunicazione al Ministero della salute. La comunicazione è effettuata direttamente o tramite la struttura sanitaria ove avviene l'incidente segnalato, attraverso i referenti per la vigilanza.

Fra i compiti in carico all'operatore sanitario vi è anche quello di comunicare al fabbricante o al mandatario ogni altro inconveniente che, pur non presentandosi con le caratteristiche dell'incidente, possa consentire l'adozione delle misure atte a garantire la protezione e la salute dei pazienti e degli utilizzatori.



Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
RETINITE PIGMENTOSA
Malattia Rara

CODICE
RFG110

Versione 3 del 17/12/2025

***Giunta Regionale della Campania Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il
Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale***

INDICE

| | |
|---|----|
| 1. RETINITE PIGMENTOSA: dati epidemiologici, clinici e terapeutici | 3 |
| 2. OBIETTIVI DEL PDTA | 4 |
| 3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI..... | 5 |
| 4. PERCORSO DIAGNOSTICO: ITER DIAGNOSTICO, CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO | 7 |
| 5. PERCORSO TERAPEUTICO | 10 |
| 6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA / URGENZA..... | 10 |
| 7. TELEMEDICINA..... | 11 |
| 8. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA E INDICATORI DI PROCESSO..... | 12 |
| 9. ESENZIONE | 12 |
| 10. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA..... | 13 |
| 11. GRUPPO DI LAVORO PER STESURA PDTA RETINITE PIGMENTOSA | 14 |
| 12. GRUPPO DI VALIDATORI PDTA | 15 |
| 13. BIBLIOGRAFIA | 16 |
| 14. SITOGRAFIA | 17 |
| Allegato A: PRESIDI DELLA RETE - CENTRI CERTIFICATORI | |
| Allegato B: PROTOCOLLO DI TERAPIA | |

1. RETINITE PIGMENTOSA: DATI EPIDEMIOLOGICI, CLINICI E TERAPEUTICI

DEFINIZIONE

Con il termine Retinite Pigmentosa (RP) si indica un gruppo di malattie ereditarie della retina degenerative, progressive, geneticamente determinate che portano, per un danno fotorecettoriale, ad un progressivo deficit visivo, ad una compromissione della visione notturna e del campo visivo periferico. La caratteristica oftalmoscopica principale è, nella maggioranza dei casi, la presenza di una pigmentazione intra-retinica con tipico aspetto ad “osteoblasti”, riduzione del calibro dei vasi sanguigni retinici e pallore del disco ottico. In molti casi la grave perdita dell'acutezza visiva può condurre ad uno stato di ipovisione e progredire, nei casi più severi, alla cecità.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza stimata è di circa 1 caso ogni 3.000-5.000 abitanti nella popolazione mondiale. In base ai dati di prevalenza a livello globale, si può stimare un numero di 20.000 casi nella popolazione italiana e circa 1.800 casi in regione Campania.

Allo stato attuale, la Società Italiana di Oftalmologia Genetica sta lavorando alla preparazione di linee guida e protocolli di riferimento.

DIAGNOSI - DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi di RP richiede la presenza di un quadro clinico e/o esami diagnostici ed elettrofunkzionali compatibili con il danno fotorecettoriale.

Nella diagnosi differenziale rientrano:

Amaurosi congenita di Leber, Atrofia girata della coroide e della retina (deficit di ornitina aminotrasferasi), Atassia da deficit di vitamina E, Sindrome di Bardet-Biedl, Malattia di Bassen-Kornzweig (abetalipoproteinemia), Coroideremia, Deficit congenito della glicosilazione tipo 1a, Distrofia dei coni e distrofia progressiva dei coni, Ceroidolipofuscinosi neuronale, Malattie mitocondriali, Malattia di Refsum, Sindrome di Alström, Sindrome di Dekaban-Arima, Sindrome di Joubert e di Meckel- Gruber, Sindrome di Senior-Løken, Sindrome di Usher, Retinopatie da trauma, Retinopatie infettive ed autoimmuni e Retinopatie da tossicità farmacologica.

2. OBIETTIVI DEL PDTA

Gli obiettivi del PDTA per la patologia comprendono:

- confermare la diagnosi clinica;
- valutare i fattori di rischio e i fattori di severità;
- valutare l'iniziale condizione clinica della patologia, il suo stato ed eventuali complicanze, in base agli esiti dei principali esami diagnostici;
- specificare la presenza di un coinvolgimento multisistemico per le sospette forme sindromiche, le potenziali comorbidità in base alla storia della patologia;
- valutare la possibilità di un'indagine molecolare per un inquadramento genetico ai fini di un'accurata diagnosi e prognosi;
- indicare le terapie farmacologiche e le modalità di accesso alle stesse.

Ad essi si associano gli obiettivi della stesura dei PDTA come da allegato A del Decreto n. 32 del 25/03/2019 Regione Campania:

1. Eliminare/contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare inappropriatezza nell'offerta assistenziale;
2. Assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;
3. Ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
4. Migliorare gli esiti delle cure;
5. Eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

Per la stesura del PDTA sono state utilizzate le evidenze scientifiche di riferimento selezionando quelle più recenti disponibili, in quanto, dopo aver esaminato le principali banche dati e i siti delle società di riferimento, non sono state individuate Linee guida. Attualmente la Società Italiana di Oftalmologia Genetica, con la partecipazione del Centro Studi Retinopatie Ereditarie dell'Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli" di Napoli, sta lavorando all'elaborazione di protocolli di riferimento per la Retinite Pigmentosa e ad una revisione sistematica per la valutazione delle pubblicazioni di riferimento più esaustive ed aggiornate in tema di diagnosi e terapia pubblicate sulle riviste scientifiche internazionali di maggiore impatto, sia per l'inquadramento diagnostico (*criteri diagnostici; esami da richiedere in fase diagnostica e di follow-up; modalità di esecuzione dei test elettrofunkzionali management terapeutico; follow-up*) sia per l'inquadramento terapeutico.

3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI

In base ai dati attualmente a disposizione, si stima una prevalenza in regione Campania di circa 1800 pazienti affetti da Retinite pigmentosa (prevalenza stimata: 1/3.000-5.000; abitanti regione Campania: 5.839.000, dato aggiornato all'anno 2021). Dato il numero rilevante di pazienti e date le possibili sequele legate alla patologia, è indispensabile:

1. Creare una rete tra i diversi distretti (inter- e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti. Poiché vi è la necessità di specifici esami per la diagnosi, nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate delle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale, che potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante i contatti riportati nel sito dedicato del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania (www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania.it; www.malattierarecampania.it). Nei Presidi della Rete è prevista la presenza di personale dedicato al coordinamento dei passaggi diagnostico- terapeutici per l'inquadramento del paziente (*disease manager*). I nominativi dei disease manager sono consultabili nel sito sopra riportato. Inoltre sarà cura del disease manager informare il medico di medicina generale/pediatra di libera scelta nonché lo specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura.
2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi. Ogni Presidio della Rete conta su un team multidisciplinare (vedi paragrafo successivo) i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (e.s. presenza di comorbidità, complicanze, supporto psicologico).
3. Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up. Nel Presidio della Rete, il disease manager si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare, se necessario, i professionisti del team multidisciplinare, di mantenere i contatti con i medici di medicina generale/pediatri di libera scelta e con gli specialisti del territorio.

PDTA RETINITE PIGMENTOSA REGIONE CAMPANIA

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

- 1) risorse logistiche: ambulatori dedicati, indicazioni precise per accedere all'ambulatorio (sia riportate su cartaceo all'interno della struttura stessa che menzionate sul sito web);
- 2) risorse tecnologiche: supporto e sistema informatico per la prenotazione e collegamento con il registro regionale malattie rare per la certificazione del paziente;
- 3) risorse umane: personale medico e infermieristico specializzato e dedicato, per ogni presidio della rete, già dipendente a tempo indeterminato dell'Azienda, ovvero da reclutare nell'ambito delle facoltà assunzionali autorizzate nel PTFP 2020/2022 o da autorizzare per il triennio 2021/2023.

4. PERCORSO DIAGNOSTICO: ITER DIAGNOSTICO, CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO

PERCORSO DIAGNOSTICO

Il CASE MANAGER è rappresentato dal Medico di Medicina Generale (MMG) del paziente o dal Pediatra di libera scelta (PLS) nel caso di prima infanzia, che, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della Regione Campania, “sarà informato degli esiti e condividerà con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico”. Il DISEASE MANAGER è rappresentato dall’oftalmologo specialista del Presidio della Rete che si occupa della specifica patologia.

L’iter diagnostico prevede:

1. Prima visita presso il MMG/PLS o il medico specialista non appartenente al PDR che, valutando anamnesticamente o clinicamente il paziente, rilevano la presenza di segni e sintomi come:
 - movimenti oculari anomali (nistagmo, sguardo erratico, assenza di fissazione);
 - segni oculo/digitali (pressione/sfregamento del bulbo oculare);
 - difficoltà di adattamento alle variazioni di luminosità ambientale (fotofobia, cecità notturna);
 - alterazioni del campo visivo;
 - alterazioni della percezione dei colori;
 - alterazioni retiniche sospette (pigmentazione retinica, aspetto distrofico del fondo, anomalie maculari), evidenziate nell’ambito di una visita specialistica oculistica;
 - eventuale presenza di forme eredo-degenerative già diagnosticate nell’ambito familiare. A seconda del risultato della valutazione clinica, inviano il paziente al PDR per sospetto di patologia rara.
2. Previo contatto del MMG/PLS o dello specialista che ha posto il sospetto di malattia, il paziente accede al PDR con visita specialistica. Se confermato il sospetto di malattia rara, attraverso valutazione anamnestica e clinica del paziente, lo specialista di MR prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi e management del paziente come da PDТА con codice R99.

3. Il disease manager provvederà a:

- a. prescrivere e valutare esami di laboratorio o strumentali;
- b. indirizzare il paziente ad eseguire esami diagnostici;
- c. eseguire esami di primo livello;

Visita oculistica completa con:

- anamnesi familiare, generale e oculare con ricostruzione albero genealogico familiare (eseguita da oftalmologo);
- esame del fondo oculare con documentazione retinografica (eseguito da oftalmologo);
- esame del senso cromatico (eseguito da ortottista);
- esame elettroretinografico standard (eseguito da oftalmologo, ortottista), esame dirimente per la diagnosi della malattia;
- esame del campo visivo manuale di Goldmann (eseguito da ortottista);
- esame OCT (eseguito da oftalmologo);
- esame dell'autofluorescenza retinica (eseguito da oftalmologo);
- esame retinografico (eseguito da oftalmologo/ortottista);
- esame della microperimetria (eseguito da ortottista)

4. Indirizzare il paziente ad eseguire prelievo per indagine genetica.

Se confermata la diagnosi di malattia rara, si procederà a:

- a. inserire il paziente all'interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione per malattia rara (cod. RFG110);
- b. contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico multi-sistemico;
- c. definire protocollo di terapia (Allegato B);
- d. impostare il follow-up.

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

6. Il follow-up potrà essere eseguito presso il centro di riferimento, o, laddove indicato, nei centri di prossimità con specifica expertise collegati al centro di riferimento principale.

CRITERI DI ENTRATA: sospetto clinico di RP

Il paziente, dopo valutazione specialistica con sospetto di Retinite pigmentosa, viene indirizzato al Presidio della Rete, dove, a seconda della complessità, verrà seguito con una gestione interna (Day hospital o regime di ricovero ordinario) ed esterna (ambulatoriale per i follow-up), dal team multidisciplinare della struttura.

Il team comprende i seguenti specialisti:

- oculista;
- ortottista;
- genetista molecolare;
- audiologo;
- nefrologo;
- neurologo;
- cardiologo;
- genetista medico.

CRITERI DI USCITA: stabilizzazione del quadro clinico

Il paziente completerà il suo percorso di presa in carico presso il Presidio della Rete in caso di stabilizzazione del quadro clinico.

La Retinite Pigmentosa è una patologia degenerativa il cui andamento, in termini di velocità di progressione, non è prevedibile. Resta inteso che il paziente è tenuto a seguire il calendario di follow-up stabilito dal disease manager. Il follow-up potrà essere svolto presso specialisti appartenenti al Presidio della Rete e, in caso di peggioramento del quadro clinico o di comparsa di complicanze, entrerà nuovamente nel percorso di presa in carico presso il centro. Per il follow-up della patologia, gli appuntamenti verranno dati direttamente in sede tramite prenotazione con agenda interna.

5. PERCORSO TERAPEUTICO

Si rimanda all'Allegato B del presente documento per la visione del protocollo terapeutico.

6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA / URGENZA

I quadri clinici di emergenza che richiedono un intervento immediato nel paziente con Retinite pigmentosa sono il Glaucoma acuto, l'Uveite anteriore e il Distacco di retina.

Il paziente con Retinite pigmentosa richiede generalmente il trattamento presso i centri di riferimento per tali patologie, pertanto alla stabilizzazione del quadro clinico di emergenza il paziente in dimissione va inviato presso il centro di riferimento per le distrofie retiniche ereditarie.

Glaucoma acuto

Il quadro clinico è caratterizzato da dolore violento che si irradia posteriormente nella regione parietale corrispondente all'occhio colpito con cefalea monolaterale, nausea, vomito e talvolta dolori addominali. La diagnosi si basa sull'esame biomicroscopico alla lampada a fessura e sulla tonometria.

La diagnosi differenziale si pone con la cefalea a grappolo, l'emicrania oftalmica o l'ipertensione intracranica acuta. Altre patologie oculari da considerare nella diagnosi differenziale sono rappresentate da alcuni tipi di glaucoma secondario quali il glaucoma neovascolare, i glaucomi facolitici, i glaucomi da effusione uveale o da tumori metastatici. Il trattamento si basa sulla riduzione della pressione oculare con agenti osmotici come il mannitolo o il glicerolo. L'iridotomia laser va eseguita allo scopo di impedire una recidiva per il persistere delle condizioni predisponenti. Nei rari casi in cui l'attacco acuto di glaucoma non è regredito, nonostante la terapia praticata, si impone il trattamento chirurgico mediante una iridectomia basale.

Uveite anteriore acuta

Il quadro clinico è caratterizzato da dolore, fotofobia, visione offuscata, iperemia congiuntivale, iniezione pericheratica, precipitati cheratici, cellule infiammatorie in camera anteriore e nel vitreo anteriore. La diagnosi è essenzialmente clinica e si basa sull'esame biomicroscopico alla lampada a fessura, tuttavia, sono necessari esami ematochimici e strumentali di supporto quali: VES, TAS, PCR, streptotest, transaminasi, anticorpi ANA e fattore reumatoide, test ACE per la sarcoidosi, studio delle sottopopolazioni linfocitarie, complesso TORCH con valutazione quantitativa delle IGM, studio degli antigeni del

complesso di istocompatibilità, intradermoreazione al p.p.d. per la tubercolosi, esami FTA-ABS e VRDL per la sifilide, test Elisa e rast per la toxocariasi.

Il trattamento si basa sull'impiego di colliri midriatici parasimpaticolitici e di agenti simpaticomimetici per rompere le sinechie posteriori e prevenire le complicanze come ipertono e cataratta e l'utilizzo degli steroidi topici (in caso non vi siano segni di grave ipertono), per contrastare rapidamente la gravità della flogosi.

Distacco di retina

Il quadro clinico è caratterizzato da miodesopsie, fotopsie, fino alla presenza di uno scotoma nel campo visivo. La diagnosi di distacco di retina viene effettuata mediante esame del fondo oculare. In base all'eziopatogenesi si osserverà la presenza di rotture retiniche nei distacchi regmatogeni, membrane fibrovascolari nelle forme trazionali, fluido sottoretinico nelle forme essudative.

La diagnosi differenziale va posta con la retinoschisi e con lesioni della coroide che sollevano la retina sovrastante.

Il trattamento varia a seconda della patogenesi. Nel distacco di retina regmatogeno si ricorre alla chirurgia ab-externo (episclerale) e alla chirurgia ab-interno (vitrectomia via pars-plana). Nel distacco di retina trazionale è necessario effettuare un trattamento di vitrectomia via pars-plana. Mentre nel distacco di retina essudativo, le cui cause sono abitualmente di natura infiammatoria, il trattamento è quello della patologia che lo ha determinato.

7. TELEMEDICINA

Con la Delibera del 12 gennaio 2021 n. 6, la Giunta Regionale ha definito le "Linee di indirizzo regionali sull'attivazione dei servizi sanitari erogabili a distanza (telemedicina) e impiego nell'ambito del sistema sanitario regionale campano". Con il medesimo provvedimento è stato previsto l'utilizzo della piattaforma SINFONIA, da parte delle aziende sanitarie, per tutte le attività (specialità assistenziali e servizi idonei) di Telemedicina in regione Campania, laddove l'indicazione risulti appropriata. Tale piattaforma non è mai comunque sostitutiva dell'atto medico (visita generale o specialistica).

Nell'applicazione del percorso diagnostico assistenziale specifico per la Retinite pigmentosa (RFG110) le Aziende sanitarie devono definire ed attivare tutti i servizi appropriati ad una pronta diagnosi, presa in carico, trattamento e prescrizioni

terapeutiche, monitoraggio in follow-up del paziente, in coordinamento con la Direzione Generale ed il Centro Coordinamento malattie rare, e la struttura tecnica-operativa di So.Re.Sa. in coerenza con l'art. 61, comma 1, lettera a) della legge regionale 29 giugno 2021, n. 5.

8. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDТА E INDICATORI DI PRO-CESSO

1. Fase 1 – SOSPETTO CLINICO:

Esecuzione di visita specialistica secondo le tempistiche del decreto 34 del 08/08/2017 Regione Campania *U (Urgente): entro 72 ore; B (Breve): entro 10 gg; D (Differibile): entro 30 gg.*

2. Fase 2 – PROCESSO/ITER DIAGNOSTICO:

Rispetto delle tempistiche dell'esecuzione degli esami secondo il regime di assistenza (ambulatoriale, DH, ricovero ordinario).

3. Fase 3 – DIAGNOSI.

4. Fase 4 – PRESA IN CARICO:

percentuale dei pazienti con sospetta Retinite pigmentosa che vengono inviati presso il centro di riferimento (non solo in caso di conferma, ma anche in caso di sospetto della patologia), riduzione dei tempi diagnostici dall'esordio della sintomatologia, per la terapia: percentuale dei pazienti diagnosticati che assumono la terapia, per il follow-up: percentuale di riduzione dell'acutezza visiva centrale, dell'area del campo visivo Goldmann, dell'ampiezza del tracciato fotopico dell'elettroretinogramma.

5. Fase 5 - USCITA DEL PZ DALLA PRESA IN CARICO PRESSO IL PDR.

9. ESENZIONE

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del medico curante. Il codice di esenzione per sospetto di malattia rara (R99) può essere attribuito dallo specialista del PDR referente per la patologia dopo visita presso il PDR in caso di sospetto di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici. Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara (codice RGF110) dallo specialista referente del PDR.

10. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA

1. Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi (ambulatori) dedicati;
2. Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi;
3. Criticità/ostacoli organizzativi: continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter- e sovradistrettuale);
4. Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (oftalmologo); formazione e aggiornamento del personale;
5. Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (MMG/PLS, specialista);
6. Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso strutture dedicate, causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

11. GRUPPO DI LAVORO PER STESURA PDTA RETINITE PIGMENTOSA

Prof.ssa Francesca Simonelli, Direttore della Clinica Oculistica dell'Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli";

Prof. Francesco Testa, Responsabile del Centro Studi Retinopatie Ereditarie della Clinica Oculistica dell'Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli";

Dott.ssa Valentina Di Iorio, ricercatrice presso la Clinica Oculistica dell'Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli".

Dott.ssa G. De Marchi, UOC Farmacia, AORN dei Colli.

Centro Di Coordinamento Malattie Rare: Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Chiara De Stasio, Dott.ssa Martina Caiazza, Dott.ssa Anna Fusco, Dott. Bruno De Rosa, Dott.ssa Francesca Marzullo.

Tavolo Tecnico Malattie Rare:

Prof. Generoso Andria, Dott. Francesco Bencivenga, Dott.ssa Francesca Futura Bernardi, Dott. Roberto Bianco, Ing. Giuseppe Borriello, Dott. Pietro Buono, Dott.ssa Addolorata Cozzoli, Dott.ssa Maria De Giovanni, Dott. Pierino De Silverio, Dott.ssa Sara Fusco, Dott. Lorenzo Latella, Prof. Giuseppe Limongelli, Prof. Emanuele Miraglia Del Giudice, Dott.ssa Maria Galdo, Dott.ssa Barbara Morgillo, Dott.ssa Monica Pagliaro, Dott.ssa Moira Pardo, Prof. Giancarlo Parenti, Prof. Silverio Perrotta, Dott. Gaetano Piccinocchi, Avv. Antonio Postiglione, Dott.ssa Eliana Raiola, Prof.ssa Margherita Ruoppolo, Dott. Gioacchino Scarano, Prof. Raffaele Scarpa, Prof.ssa Francesca Simonelli, Prof. Massimo Triggiani, Dott. Antonio Varone.

Direzione generale Tutela della Salute e Coordinamento del Servizio Sanitario Regionale:

Avv. Antonio Postiglione

204 01 00 - Settore Prevenzione collettiva e sanità pubblica e veterinaria

Dirigente: Michele Valentino Chiara

204 01 01 - UOS Prevenzione ed igiene sanitaria

Dirigente: Francesco Bencivenga

204 02 00 - Settore Assistenza territoriale

Dirigente: Pietro Buono

204 02 01 - UOS Sviluppo dell'assistenza territoriale del SSR, attività consultoriale e assistenza materno-infantile

Dirigente: Pietro Buono (ad interim)

204 02 02 - UOS Assistenza socio-sanitaria

Dirigente: Sara Fusco

204 03 00 - Settore Assistenza ospedaliera

Dirigente: Anna Maria Ferriero

204 03 01 - UOS Qualità delle cure, reti e percorsi

Dirigente: Moira Pardo

204 04 00 - Settore Accreditamento istituzionale, Health Technology Assessment (HTA), rapporti con il mercato

Dirigente: Ugo Trama

204 04 02 - UOS Politiche del Farmaco e dei dispositivi medici – HTA

Dirigente: Francesca Futura Bernardi

204 05 00 - Settore Controllo di gestione del sistema sanitario regionale

Dirigente: Gaetano Patrone

12. GRUPPO DI VALIDATORI PDTA

Direttori Generali e Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; AO San Giuseppe Moscati, Avellino; AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta; AOU Federico II, Napoli; AO San Pio, Benevento.

Referenti malattie rare aziende ospedaliere: Dott.ssa Anna Galdieri, referente AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; Dott.ssa Gaetana Cerbone, referente AO San Giuseppe Moscati, Avellino; Prof. Paolo Calabrò, referente AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta; Prof. Brunetti Pierri, AOU Federico II, Napoli; Dott. Giuseppe Cerciello, AO San Pio, Benevento.

Referenti ASL malattie rare: Dott.ssa Nevicella Cardellicchio, referente ASL Avellino;

PDTA RETINITE PIGMENTOSA REGIONE CAMPANIA

Dott. Alessandro Bozza, referente ASL Benevento; Dott.ssa Tiziana Ciarambino, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Eliana Raiola, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott.ssa Adele Paolino, referente ASL Salerno.

Tavolo tecnico regionale per le malattie rare – malattie oculari:

Coordinatore: Prof.ssa Francesca Simonelli. Referenti: Dott.ssa Gaetana Cerbone; Dott. Gaetano Ferrannini; Dott. Attilio Varricchio; Dott. Alfredo Venosa; Prof. Fausto Tranfa; Dott. Ciro Picardi; Prof. Francesco Testa; Prof. Adriano Magli; Dott. Salvatore Troisi.

Associazioni: Retina Italia Onlus.

13. BIBLIOGRAFIA

- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-Di Franco C, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol 1993; 111(6): 761-72.
- Ryan S ed., 2001; RetNet, (www.sph.uth.tmc.edu/RetNet/).
- Rotstein NP et al. Protective effect of docosahexaenoic acid on oxidative stress-induced apoptosis of retina photoreceptors. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003, May; 44 (5) 2252-9.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-Di Franco C, Moser A, Brockhurst RJ, et al. Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. Arch Ophthalmol 2004 Sep; 122 (9): 1306-14.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. Arch Ophthalmol 2004; 122: 1297-305.
- Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. Lancet 2006 Nov 18; 368(9549): 1795-809.
- Hamel C., Retinitis pigmentosa. Orphanet J Rare Dis. 2006 Oct 11; 1:40.
- Chucair et al. Lutein and zeaxanthin protect photoreceptors from apoptosis induced by oxidative stress: relation with docosahexaenoic acid. Invest

PDTA RETINITE PIGMENTOSA REGIONE CAMPANIA

Ophtalmol Vis Sci 2007, nov; 48 (11): 5168-77.

- Goodwin, Peter. "Hereditary retinal disease." Current opinion in ophthalmology 19.3 (2008): 255-262.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. Arch Ophthalmol. 2010 Apr; 128(4):403-11.
- Ferreyra HA, Heckenlively JR. Retinitis Pigmentosa. In: Traboulsi EI, editor. Genetic Diseases of the Eye. Oxford-New York: Oxford University Press; 2012. p. 381-92.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. ω -3 Intake in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. JAMA Ophthalmol. 2013 Feb;131(2):267-8.
- Testa F, Rossi S, Colucci R, Gallo B, Di Iorio V, della Corte M, Azzolini C, Melillo P, Simonelli F. Macular abnormalities in Italian patients with retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol. 2014 Jul;98(7):946-50.
- Hoffman, Dennis R., et al. "Docosahexaenoic acid slows visual field progression in X-linked retinitis pigmentosa: ancillary outcomes of the DHAX trial." Investigative ophthalmology & visual science 56.11 (2015): 6646-6653.
- Bernstein, Paul S., et al. "Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin: The basic and clinical science underlying carotenoid-based nutritional interventions against ocular disease." Progress in retinal and eye research 50 (2016): 34-66.
- Verbakel, Sanne K., et al. "Non-syndromic retinitis pigmentosa." Progress in Retinal and Eye Research 66 (2018): 157-186.
- Eliot L. Berson, Carol Weigel-DiFranco, Bernard Rosner, Alexander R. Gaudio, Michael A. Sandberg. Association of Vitamin A Supplementation With Disease Course in Children With Retinitis Pigmentosa. JAMA Ophthalmol. 2018 May; 136(5): 490-495.

14. SITOGRAFIA

- AORN Ospedale dei Colli:
www.ospedaledaicolli.it/malattie-rare-campania
- REGIONE CAMPANIA:
www.regione.campania.it
- AIFA:
<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>

PDTA RETINITE PIGMENTOSA REGIONE CAMPANIA

- PUBMED:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- MINISTERO DELLA SALUTE:
www.salute.gov.it

Allegato A: PRESIDI DELLA RETE – CENTRI CERTIFICATORI

(aggiornato al 12/2025)

| CENTRO DI RIFERIMENTO CERTIFICATORE E PRESCRITTORE | UNITÀ OPERATIVA |
|--|------------------------|
| AOU Università degli studi della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli | UOC Oftalmologia |

| ALTRI CENTRI CERTIFICATORI | UNITÀ OPERATIVA |
|--|------------------------|
| A.O. Sant’Anna e San Sebastiano, Caserta | UO Oculistica |
| A.O. San Giuseppe Moscati, Avellino | UOC Oculistica |
| AOU Università Degli Studi di Napoli Federico II, Napoli | UOC Oftalmologia |
| AO San Pio - G. Rummo, Benevento | UOC Oculistica |

Di seguito, viene riportato il sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo i medici certificatori e relativi recapiti.

www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/
www.malattierarecampania.it

Allegato B: PROTOCOLLO DI TERAPIA

Studi clinici hanno evidenziato che la Vitamina A palmitato ad alti dosaggi (15.000 U.I./die), somministrata in modo continuativo, sembra stabilizzare, in alcuni pazienti affetti da Retinite pigmentosa, la progressione del deficit campimetrico e il quadro dell'Elettroretinogramma. Considerata la possibile epatotossicità è necessario che la terapia venga effettuata sotto stretto controllo degli indici di funzionalità epatica e, in caso di valori alterati, deve essere prontamente sospesa. L'acido docosaesaenoico, DHA, è un acido grasso della classe omega 3 che al dosaggio di 1200 mg/die sembra rafforzare, in alcuni pazienti, l'attività stabilizzatrice della vitamina A palmitato. L'unico trattamento di supporto validato da un trial clinico randomizzato controllato si basa sull'assunzione cronica di Vitamina A palmitato con supplementazione dietetica di integratori ad azione antiossidante, immuno-modulatrice e/o coadiuvante del microcircolo capillare retinico.

| Terapia | Posologia | Note |
|-----------------------------------|-------------------------|---|
| Vitamina A Palmitato ad alte dosi | 15.000 U.I./die per os. | Integratore |
| Acido docosaesaenoico (DHA) | 1200mg/ die per os. | Integratori contenenti almeno 500 mg di DHA/cp-distribuzione Territoriale |
| Luteina | 20 mg/die x os. | Integratore |

Nelle complicanze come l'edema maculare cistoide, si sono dimostrate efficaci:

| Terapia Prima Linea | Posologia | Note |
|---------------------|---|------------------|
| Acetazolamide | 250 mg/die per os. | Prescrizione SSR |
| Dorzolamide | 1 goccia nel sacco congiuntivale dell'occhio o degli occhi affetti BID o TID. | Prescrizione SSR |

PDTA RETINITE PIGMENTOSA REGIONE CAMPANIA

| Terapia Seconda Linea | Via di somministrazione | Note |
|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Farmaci anti: VEGF | Intravitreale | Terapia ospedaliera – (Off Label) |
| Cortisonici | Intravitreale | Terapia ospedaliera – (Off Label) |

TRATTAMENTO DI SUPPORTO AGGIUNTIVO

- Alcuni centri hanno sperimentato l'ossigeno-terapia iperbarica (O.T.I.) ipotizzando che un supplemento di ossigeno potesse rallentare il decorso naturale della Retinite Pigmentosa.
- I filtri anti-fototossici a nanometri controllati sono utili in quanto diminuiscono l'effetto tossico a livello retinico sia delle radiazioni ultraviolette (λ 280-400 nanometri) che della luce blu ad alta energia (λ 400-500 nanometri) migliorando nei pazienti affetti la sensibilità al contrasto e la fotofobia.

TRATTAMENTO DEI PAZIENTI ADULTI E PEDIATRICI CON DISTROFIA RETINICA EREDITARIA CAUSATA DA MUTAZIONI BIALLELICHE CONFERMATE DI RPE 65

Recentemente, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), ha autorizzato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65 la terapia con voretigene neparvovec. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) tuttavia ne ha limitato la rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per il "Trattamento di pazienti adulti e pediatrici (dai 3 anni di età) con perdita della vista (acuità visiva ≥ 0.5 logMAR) dovuta a distrofia ereditaria causata da mutazione bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti retiniche vitali (spessore retinico >100 micronmetro all'OCT). Le distrofie retiniche in cui può essere usato il medicinale a carico del SSN sono la Retinite Pigmentosa early onset (RP) e l'Amaurosi congenita di Leber (LCA).

Voretigene neparvovec è un vettore di trasferimento genico che utilizza un vettore virale adeno-associato con proteine del capsido di sierotipo 2 (AAV2) come veicolo per il

PDTA RETINITE PIGMENTOSA REGIONE CAMPANIA

trasporto verso la retina del cDNA che codifica per la proteina umana dell'epitelio pigmentato retinico di 65kDA (Hrpe65).

Tale terapia, che prevede un'unica somministrazione in ciascun occhio si è dimostrata sicura e capace di migliorare la capacità visiva.

La somministrazione di Voretigene neparvovec dovrà essere preceduta e successivamente seguita da un regime pre e post- operatorio di immunomodulazione con corticosteroidi (prednisone o equivalenti) per ciascun occhio.

| Terapia | Posologia | Note |
|-----------------------|--|---|
| Voretigene-neparvovec | Singola dose di $1,5 \times 10^{11}$ vg nello spazio sottoretinico di ciascun occhio. La procedura di somministrazione individuale in ciascun occhio viene eseguita in giorni separati entro un intervallo ravvicinato, ma almeno non meno di 6 giorni di distanza. | La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione. |
| Prednisone | <u>Schema pre-operatorio:</u> 1 mg/kg/die (massimo 40 mg/die) per 3 giorni prima della somministrazione per os. <u>Schema post-operatorio:</u> 0,5- 1 mg/ kg/ die per os secondo quanto riportato in RCP. | Terapia di immunomodulazione pre e post-operatoria. Prescrizione SSR. |

PRESCRIZIONE ED EROGAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Prescrizione SSR

La terapia farmacologica per il trattamento in prima linea delle complicanze dell'edema maculare cistoide e la terapia di immunomodulazione pre e post-operatoria con prednisone è a carico SSR su ricetta MMG/PLS.

Distribuzione territoriale

La terapia di associazione tra integratori a base di Vitamina A, Omega 3 e Luteina è un trattamento extra Lea per i soli casi in cui la terapia suppletiva è ritenuta indispensabile; pertanto il Centro Certificatore Regionale procederà alla compilazione di un Piano Terapeutico e l'erogazione avverrà presso le strutture farmaceutiche della ASL di appartenenza del paziente.

Terapia Ospedaliera

La distribuzione/somministrazione del farmaco avviene presso il Centro di riferimento

PDTA RETINITE PIGMENTOSA REGIONE CAMPANIA

ospedaliero. Ad oggi, il trattamento Farmaci anti-VEGF e Cortisonici somministrati per via intravitreale non è a carico SSR, pertanto per i singoli casi di pazienti affetti da retinite pigmentosa con complicanza per l'edema maculare cistoide in seconda linea, quando non c'è una valida alternativa terapeutica previo redazione di Piano Terapeutico e consenso informato, avverrà secondo le modalità che ogni Azienda ha previsto per la gestione dei farmaci off-label, favorendo laddove possibile, le richieste di accesso al fondo AIFA 5% per malattie rare.

La somministrazione di Voretigene neparvovec avviene presso il Centro di riferimento ospedaliero, che viene riconosciuto Centro Prescrittore e Somministratore del farmaco se sussistono le condizioni organizzative e strutturali di cui alla determina del 23 luglio 2019 (Determina n. 84805/2019) pubblicata in G.U. n° 180 del 2/8/2019 e alla determina del 22 dicembre 2020 (Determina DG/1344/2020) pubblicata in G.U. n° 6 del 9/1/2021.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Agli operatori sanitari e ai cittadini è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la compilazione della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa che dovrà essere inviata al Responsabile Locale di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza nel caso di operatori sanitari o di residenza nel caso di cittadini.

www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa