

Indice generale

ELENCO SISTEMATICO DELLE "PATOLOGIE ESCLUSE" INDIVIDUATE	35
Malattie Infettive e Parassitarie.....	35
Malattie delle Ghiandole Endocrine, della Nutrizione, del Metabolismo e Disturbi Immunitari.....	35
Malattie del Sangue e degli Organi Ematopoietici	36
Malattie del Sistema Nervoso e degli Organi di Senso	36
Malattie del Sistema Circolatorio	37
Malattie dell'Apparato Respiratorio.....	37
Malattie dell'Apparato Digerente.....	37
Malattie dell'Apparato Genito-Urinario	37
Malattie del Sistema Osteomuscolare e del Tessuto Connettivo.....	37
Malattie della Pelle e del Tessuto Sottocutaneo	38
Malformazioni Congenite	38
SCHEDE DESCRITTIVE DELLE PATOLOGIE RARE INDIVIDUATE.....	39
Premessa	39
Malattie infettive e parassitarie	40
Sarcoidosi polmonare persistente o extrapolmonare.....	40
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	41
S. di Laron (resistenza all' ormone della crescita)	41
S. di Albright	41
S. di Refetoff (Resistenza agli ormoni tiroidei).....	41
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	42
Anemia refrattaria	42
Anemia aplastica	43
Sindrome di Shwachman-Diamond	44
Neutropenia cronica idiopatica grave	45
Porpora Trombocitopenica idiopatica cronica.....	46
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS).....	47
Inibitori acquisiti anti Fattore	48
Angioedema da deficit acquisito di C1q inattivatore	49
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso.....	50
CADASIL	50
Malattie dell'apparato respiratorio	51
Premessa	51
Considerazioni iniziali ed analisi dello status quo.....	51
Obiettivi.....	52
Valutazione della situazione epidemiologica in base ai dati disponibili nella letteratura internazionale.....	52
Valutazione della situazione epidemiologica italiana in base ai dati del RIPID (Registro Italiano delle Pneumopatie Infiltrative Diffuse).....	53
Valutazione della situazione relativa all'Ambulatorio delle Interstiziopatie Polmonari operativo presso l'ASO San Luigi (Responsabile : Prof C.Albera).....	53
Individuazione delle patologie dell'apparato respiratorio escluse in base ai criteri di cui ai punti 1. e 2. ed in considerazione dei dati riportati ai punti B e C	54
Individuazione/condivisione delle linee guida/consensus statements disponibili per l'identificazione la gestione clinica delle patologie (inclusi case-definition, flow charts	

diagnostiche, indicazioni terapeutiche, flow-charts di follow-up).....	54
Accertamenti di valenza diagnostica e di follow-up.....	55
Tipologia del trattamento.....	56
Tabelle e figure.....	57
Tabella 1:.....	57
PATOLOGIA.....	57
CODICE.....	57
Tabella 2:.....	58
Tabella 3:.....	58
Tabella 4:.....	58
Tabella 5:.....	59
Tabella 6:.....	59
Tabella 7:.....	60
Tabella 9:.....	62
Tabella 10:.....	63
SARCOIDOSI.....	63
Figura I:.....	64
BIBLIOGRAFIA.....	64
Malattie dell'apparato digerente.....	65
Colestasi progressive familiari (PFIC II e III).....	65
Insufficienza Intestinale Cronica "Benigna".....	65
Malattie del sistema genito-urinario.....	68
Tubulopatie renali congenite.....	68
Premesse sulle tubulopatie.....	68
Che cosa prevede l'attuale legge:.....	70
Quali sono le tubulopatie escluse.....	70
Che cosa si propone.....	71
Diffusione delle tubulopatie renali in piemonte.....	71
Nefropatia ereditaria iperuricemica (nefropatia iperuricemica giovanile famigliare).....	72
Nefrite tubulointerstiziale e uveite (TINU syndrome).....	72
Malattie del sistema osteo-articolare e del tessuto connettivo.....	73
Fibrodisplasia Ossificante Progressiva.....	73
Sindrome di Felty.....	74
Codice ICD9-CM: 714.1.....	74
Malattia di Still.....	75
Sclerosi Sistemica Progressiva.....	76
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo.....	77
Epidermodisplasia verruciforme di Lewandowsky-Lutz.....	78
Pioderma gangrenoso.....	80
Sindrome di Gorlin.....	82
Sindrome di Rothmund – Thomson (Poichiloderma congenita):.....	84
Malformazioni congenite.....	93
Agenesia-ipoplasia del corpo calloso isolata.....	93
Onfalocele.....	93
Sindrome di Sotos.....	93
Gravi anomalie congenite senza ritardo mentale.....	93



Regione Piemonte

INTEGRAZIONE DELL'ELENCO DELLE PATOLOGIE RARE ESENTATE DALLA PARTECIPAZIONE AL COSTO DELLE PROCEDURE DIAGNOSTICHE ED ASSISTENZIALI

ALLEGATO A

Introduzione

Questo documento è stato stilato da un Gruppo di esperti individuati all'interno delle diverse Aziende Sanitarie dai Referenti Aziendali per le Malattie Rare.

I criteri utilizzati per includere le malattie o i gruppi di malattie sono basati primariamente sulla dimensione del problema, il carico assistenziale richiesto o l'insufficiente riconoscimento legislativo.

ELENCO SISTEMATICO DELLE "PATOLOGIE ESCLUSE" INDIVIDUATE

Malattie Infettive e Parassitarie	
PATOLOGIA	EPIDEMIOLOGIA
Sarcoidosi polmonare persistente o extrapolmonare	Incidenza: ≈ 2/10 ⁵ incidenza ¹
Echinococcosi	Dati riguardanti la sola forma polmonare: Incidenza ≈ Europa centrale: (endemia): 1-20 / 100000
Cisticercosi	Casi sporadici
Schistosomiasi	Casi sporadici
Filariosi	Casi sporadici
Tripanosomiasi	Casi sporadici
Malattie delle Ghiandole Endocrine, della Nutrizione, del Metabolismo e Disturbi Immunitari	
PATOLOGIA	EPIDEMIOLOGIA
Complesso CARNEY	338 casi descritti in letteratura
Sindrome di Albright	Prevalenza ≈ 1/1000000
Sindrome di Laron	200 casi descritti (1 in cura a Torino)
Sindrome di Refetoff	347casi descritti
Sindrome da carcinoide	Incidenza ≈ 1/100000
Progeria	

¹La presenza della sarcoidosi fra le malattie infettive è dovuta alla sua classificazione ICD9-CM

Malattie del Sangue e degli Organi Ematopoietici

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi	Cfr. allegato A
Shwachman-Diamond sindrome di Anemia refrattaria	Incidenza: ☞ 0.9/100.000/anno in Piemonte (registro regionale MDS)
Anemia aplastica	Incidenza ☞ 1-8 casi/1.000.000 abitanti
Neutropenia idiopatica cronica grave	
Porpora trombocitopenica idiopatica cronica	
Inibitori acquisiti anti Fattore	Incidenza: ☞ 0.2-1/1.000.000
Angioedema da deficit acquisito di C1q inattivatore	Incidenza: Forma acquisita: 100 casi descritti

Malattie del Sistema Nervoso e degli Organi di Senso

CADASIL	Prevalenza stimata ☞ 1/200000
Paralisi bulbare progressiva	Non si trovano dati di incidenza o prevalenza
Siringomielia e Siringobulbia	☞ Non si trovano dati di incidenza o prevalenza ☞ Spesso sono associate a patologie osteo-articolari malformative o acquisite. ☞ Il 50% delle malformazioni di Arnold Chiari I hanno siringomielia
Eemicrania emiplegica familiare	Prevalenza (dati relativi alla Danimarca): ☞ circa 0,01% ☞ rapporto M:F=1:3
Malattie prioniche	Incidenza: ☞ < 1:1000000
Miastenie disimmuni e congenite	
Malattie neurologiche paraneoplastiche	
Gruppo delle polineuropatie croniche disimmuni (oltre alla CIDP)	

Malattie del Sistema Circolatorio	
Ipertensione polmonare primitiva	
Cardiopatie aritmogene genetiche	
Sindrome SICRET (vasculopatia retino-cocleo-cerebrale)	
Malattie dell'Apparato Respiratorio	
Fibrosi polmonare idiopatica	Prevalenza: ∞ 3-20/100000
Polmoniti da ipersensibilità	Prevalenza: ∞ 10-100/100000
Polmonite eosinofila idiopatica	
Malattie dell'Apparato Digerente	
Colestasi genetiche	Incidenza stimata: ∞ 1/100.000- 500.000
Insufficienza Intestinale Cronica Benigna	Incidenza: ∞ 1.5 pazienti/milione di abitanti/anno ∞ 0.45 pazienti/milione di abitanti/anno (pazienti a lunga sopravvivenza, con insufficienza irreversibile)
Malattie dell'Apparato Genito-Urinario	
Tubulopatie renali congenite	
Nefropatia ereditaria iperuricemica (nefropatia iperuricemica giovanile familiare)	
Nefrite tubulointerstiziale e uveite (TINU syndrome)	130 casi descritti in letteratura
Malattie del Sistema Osteomuscolare e del Tessuto Connettivo	
Sindrome di Felty	∞
Still dell'adulto	∞ 25-50.000 bambini negli USA ∞ Molto più rara nell'adulto
Sclerosi sistemica progressiva	Prevalenza: ∞ 24/100000
Fibrodisplasia ossificante progress.	Prevalenza: ∞ 1/2000000

Malattie della Pelle e del Tessuto Sottocutaneo

Pioderma gangrenoso	Incidenza: ∞ 1/80000
Epidermodisplasia verruciforme	Incidenza ∞ 1/100000
Sindrome di Rothmund-Thomson	2 casi descritti
Sindrome di Gorlin	Incidenza ∞ 1/100000

Malformazioni Congenite

Agenesia-ipoplasia del corpo calloso isolata	Incidenza: ∞ non univoca: da 4:1000 a 1:100000
Onfalocele	Incidenza: ∞ 1: 4000
Sindrome di Sotos	∞ Incidenza non nota. ∞ È la piu' comune sindrome da iperaccrescimento fetale (insieme alla S. di Beckwith).
Gravi anomalie congenite senza ritardo mentale	Patologie di riscontro occasionale

SCHEDE DESCRITTIVE DELLE PATOLOGIE RARE INDIVIDUATE

Premessa

Questo allegato contiene le schede relative a molte delle patologie rare elencate nella "Proposta di integrazione dell'elenco delle patologie rare esentate dalla partecipazione al costo delle procedure diagnostiche ed assistenziali", e permette quindi una più agevole comprensione delle motivazioni che hanno portato il gruppo di lavoro della Regione Piemonte alla loro inclusione.

A causa della numerosità di specialisti coinvolti nella realizzazione di tali schede, il loro stile risulta piuttosto disomogeneo, tuttavia si è ritenuto utile trascriverli nella loro stesura originale che meglio rispecchia le considerazioni che hanno indotto i vari estensori a includere queste patologie nell'elenco.

Malattie infettive e parassitarie

Sarcoidosi polmonare persistente o extrapolmonare

Confronta anche malattie dell'apparato respiratorio

Codice ICD9-CM: 135.

La sarcoidosi è una malattia infiammatoria cronica e sistemica, caratterizzata dalla formazione di granulomi in varie sedi quali i polmoni, l'osso, le giunzioni articolari, i muscoli, i vasi, etc.; tali formazioni, in alcuni casi, sovvertono la struttura del tessuto e ne compromettono la funzione.

Diagnosi: essa deriva dalla presenza di manifestazioni cliniche tipiche in associazione ad alterazioni degli esami bioumorali. Gli esami di laboratorio evidenziano, soprattutto nella fase attiva della malattia, un aumento degli **indici di infiammazione (VES, PCR, alfa2-globuline)**. Alcune volte si riscontra la positività degli **anticorpi antinucleo ed antiDNA**. Si possono inoltre osservare una **riduzione del numero di linfociti (particolare tipo di globuli bianchi) all'emocromo**, aumento delle **gamma-globuline** e dei livelli circolanti di un particolare enzima (**ACE**), della **calcemia** (10-15% dei casi) e della **calciuria**. La **scintigrafia con Gallio 67** permette sia la stadiazione che l'individuazione di sedi extrapolmonari di sarcoidosi. Sono infine molto importanti la **broncoscopia con lavaggio broncoalveolare** ed eventualmente la **biopsia dei polmoni** o degli altri tessuti coinvolti.

Epidemiologia: Negli Stati Uniti la prevalenza della sarcoidosi è approssimativamente di 5 casi su 100.000 abitanti. Insorge prevalentemente durante il terzo, quarto decennio di vita, con una lieve predilezione per il sesso femminile; raramente si manifesta in età pediatrica.

Terapia: Non tutti i pazienti alla diagnosi richiedono una terapia. L'approccio terapeutico di base prevede, in genere, l'utilizzo dei corticosteroidi. Il ricorso a farmaci diversi, quali il metotrexate, l'azatioprina, la ciclosporina è giustificato nei pazienti con sarcoidosi sistemica che non rispondono alla terapia steroidea o che necessitano di dosi di mantenimento troppo elevate. In alcuni casi si ricorre all'associazione dell'immunosoppressore e dello steroide per migliorare il controllo della malattia.

Vi sono segnalazioni in letteratura circa l'utilità dell'Infliximab (anticorpo monoclonale anti-TNF) nel trattamento di pazienti affetti da sarcoidosi che non hanno beneficiato delle terapie convenzionali. Sono inoltre in corso studi per valutare l'efficacia delle tetracicline nel trattamento delle manifestazioni cutanee.

Prognosi: Una remissione spontanea si osserva nei 2/3 circa dei pazienti, nel 10-30% dei casi invece il decorso è cronico e/o progressivo.

Follow-up: date le caratteristiche di cronicità, le potenziali complicanze della patologia, ed i possibili effetti collaterali correlati alla somministrazione di farmaci comunque indispensabili, si impongono stretti controlli dei pazienti con regolari visite mediche ed esami di laboratorio fra i quali sono importanti gli **indici di infiammazione, l'emocromo, le gamma-globuline, l'enzima ACE, la calcemia ed esami strumentali radiologici e la scintigrafia con Gallio 67.**

Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari

S. di Laron (resistenza all' ormone della crescita)

sono noti all'incirca 200 casi nel mondo. In Italia al momento sono in terapia 3 pazienti, dei quali 1 a Torino .

Il trattamento si avvale di un farmaco orfano l'IGF I sintetico, fornito in passato direttamente dall' industria produttrice . La produzione del farmaco è attualmente sospesa

S. di Albright

Essa andrebbe meglio identificata con la dizione di pseudoipoparatiroidismo. La prevalenza è di circa 1 caso ogni milione di abitanti .

S. di Refetoff (Resistenza agli ormoni tiroidei)

La sua incidenza è attualmente ancora sconosciuta. Lo stesso Refetoff nella più ampia review sulla sindrome (“The syndrome of resistance to Thyroid Hormone” di Refetoff S. e Coll. 1993 , Endocrine Reviews) riporta che l'incidenza non è conosciuta. Al 1993 i casi riportati erano 347 nel mondo.

Malattie del sangue e degli organi ematopoietici

Anemia refrattaria

Codice ICD-9-CM: 285.0

Incidenza circa 0.9/100.000 abitanti/anno in Piemonte (registro regionale MDS)

Diagnosi. Per la diagnosi è necessaria l'esecuzione di Aspirato midollare, citogenetica, immunofenotipo e biologia molecolare su midollo, con biopsia ossea all'esordio e tipizzazione HLA del paziente e dei fratelli.

Patogenesi. Si tratta di una malattia clonale a patogenesi sconosciuta.

Terapia. Possibile necessità di trasfusione di emazie con frequenza variabile a seconda della gravità della malattia sino ad un massimo di una-due unità di ECPL alla settimana. Nel 40% dei casi il regime trasfusionale può essere sostituito dalla somministrazione di Epoetina alpha ad alte dosi (circa 30-40.000 U alla settimana). Eventuale trapianto di cellule staminali emopoietiche.

Prognosi. La prognosi è condizionata dalla frequente evoluzione in leucemia.

Esami necessari durante il follow-up: controllo dell'emocromo con frequenza variabile, a seconda dell'andamento della malattia, sino ad un massimo di due volte a settimana. Possibile ripetizione dell' aspirato midollare con citogenetica e biologia molecolare su midollo, specie in caso di sospetto di evoluzione della malattia

Anemia aplastica

L'aplasia midollare è una malattia caratterizzata da una insufficiente produzione emopoietica con conseguente anemia, leucopenia e piastrinopenia. E' dovuta a un danno esogeno o endogeno sulla cellula staminale totipotente che non riesce a sopperire al normale fabbisogno di cellule del sangue.

Codice ICM-9-CM: 284.0 o 284.8 o 284.9

Incidenza: da un minimo di 1-2 casi/1.000.000 abitanti/anno (Br J Haematol 2003; 121: 170, Am J Hematol 2002; 71: 268) a un massimo di 8-10 casi/1.000.000/anno.

Diagnosi. Per la diagnosi è necessaria l'esecuzione di aspirato midollare, citogenetica, immunofenotipo e biologia molecolare su midollo, con biopsia ossea e tipizzazione HLA del paziente e dei fratelli. Inoltre DEB test (in caso di esordio prima dei 20 anni), ferritina, dosaggio vit B12 e Folati, FT3, FT4, TSH, dosaggio eritropoietina, ricerca antigene e Ab CMV, ricerca Ab Parvovirus B1, Ab per epatite C e B. Si tratta fondamentalmente di una diagnosi di esclusione delle forme congenite (anemia di Fanconi), di mielodisplasie o di neoplasie coinvolgenti il midollo emopoietico.

Patogenesi. Nella maggior parte dei casi si tratta di forme idiopatiche a patogenesi verosimilmente autoimmune, ma vi sono forme secondarie a infezioni virali, a esposizione a farmaci, ad agenti tossici o a radiazioni ionizzanti.

Terapia. La malattia richiede una iniziale ospedalizzazione per la somministrazione di terapia immunosoppressiva a dosi elevate con Globulina antilinfocitaria di cavallo e steroidi ad alte dosi. Se c'è la possibilità di uno stretto monitoraggio presso un DH specialistico il p.te può essere dimesso dopo circa 5-7 giorni di terapia immunosoppressiva e proseguire la immunosoppressione con Ciclosporina, steroidi ad alte dosi e supporto di fattori di crescita granulocitari quotidiani con accessi in DH. La frequenza di tali accessi è vincolata dal fabbisogno trasfusionale del soggetto che può essere tale da richiedere anche 3 o più accessi settimanali per trasfondere unità di piastrine e di ECPL. Tutti gli emocomponenti devono essere preventivamente irradiati oltre che filtrati prima della trasfusione. Nel caso sia presente un donatore familiare compatibile, è indicato il trapianto di cellule staminali emopoietiche. Frequentemente necessaria terapia antimicotica e antibiotica ad ampio spettro trattandosi di soggetti immunodeficienti

Prognosi. La prognosi è possibile l'evoluzione in mielodisplasia.

Esami necessari durante il follow-up: Gli esami da eseguire periodicamente sono emocromo, ciclosporinemia ed esami di funzionalità epatica e renale per monitoraggio eventuale tossicità da ciclosporina con frequenza variabile a seconda delle condizioni del p.te (talora anche 2-3 volte a settimana). L'aspirato midollare, l'immunofenotipo, la citogenetica e la biopsia ossea potranno rendersi nuovamente necessari in corso di follow-up per controllare l'evoluzione di malattia e la risposta alla terapia.

Sindrome di Shwachman-Diamond

La sindrome di Shwachman-Diamond (SDS) è una malattia autosomica recessiva, caratterizzata da alterazioni ematologiche, insufficienza del pancreas esocrino, cui si associano, nel 50% dei casi, malformazioni scheletriche (disostosi delle metafisi delle ossa lunghe e anomalie delle coste). A livello ematologico, la neutropenia compare molto precocemente con andamento talvolta ciclico, cui si associano in molti casi anemia e trombocitopenia.

Diagnosi: si basa sull'associazione dei sintomi ematologici con l'insufficienza pancreatica che non è sempre facile da definire. I metodi meno invasivi e relativamente specifici sono il dosaggio dell'amilasi pancreatica (isoamilasi), del tripsinogeno sierico e dell'elastasi fecale; più variabili sono invece i valori della steatorrea, che in alcuni pazienti risultano quasi normali.

Patogenesi. Non è nota e neppure la recente identificazione del gene SBDS è valsa a chiarirla. SBDS è localizzato sul cromosoma 7q11 e codifica per una proteina molto conservata durante l'evoluzione ma la funzione è completamente ignota.

Terapia. La terapia è sintomatica: enzimi pancreatici e G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) per la neutropenia. Eventuale trapianto di cellule staminali (per complicanze ematologiche).

Prognosi La prognosi dipende dal grado di neutropenia e quindi dal rischio di gravi infezioni e dall'evoluzione del quadro ematologico (aplasia globale, mielodisplasia e leucemia).

Neutropenia cronica idiopatica grave

Si tratta di una neutropenia che perduri oltre i 6 mesi, non dovuta a patologie neoplastiche in atto, spesso con positività per anticorpi anti-granulociti.

Codice ICM-9-CM: 288.9

Dati epidemiologici non disponibili; meno frequente della piastrinopenia, presente in quasi solo nell'infanzia.

All'esordio necessario emocromo, screening immunologico, ricerca autoanticorpi anti-granulociti, striscio sangue periferico. Aspirato midollare.

Diagnosi: si basa sul riscontro di neutropenia e sull'esclusione di patologie neoplastiche coinvolgenti il midollo o mielodisplasie. Sono presenti in 2/3 dei casi anticorpi anti-granulociti neutrofili.

Patogenesi. Nella maggior parte dei casi è una malattia autoimmune.

Terapia. Non esiste terapia specifica; terapia sintomatica per le infezioni. In caso di grave infezione è indicata la somministrazione di fattore di crescita per granulociti (G-CSF, filgrastim o lenograstim), associato alla terapia antibiotica ad ampio spettro.

Prognosi. La malattia nell'età pediatrica è destinata a risoluzione spontanea nella maggior parte dei casi; la durata media della neutropenia in questi casi è di 2,5 anni.

Esami durante il follow-up: emocromo, striscio sangue periferico. Esami per il monitoraggio e la diagnosi di infezioni intercorrenti.

Porpora Trombocitopenica idiopatica cronica

Patologia acquisita, di origine autoimmune, caratterizzata da piastrinopenia di entità variabile e presenza di anticorpi antiplastrine.

Diagnosi: di esclusione; D.D. con mieloftisi da neoplasia, ipoplasia midollare, sequestro splenico, piastrinopatia congenita. Conferma la diagnosi il quadro istologico midollare (necessari puntato sternale e/o biopsia ossea) e la presenza di anticorpi antiplastrine, che peraltro sono identificabili nel siero o adesi alle piastrine solo nei 2/3 dei pazienti; la mancata identificazione degli anticorpi non esclude la diagnosi. Esami consigliati: emocromo, conteggio plts in EDTA ed in citrato, t. di stillicidio sec. Ivy, ricerca autoanticorpi antiplastrine, biopsia ossea e/o aspirato midollare; vista la D.D., può essere necessario eseguire altri accertamenti per escludere le altre possibilità diagnostiche.

Patogenesi: sequestro splenico di piastrine opsonizzate da autoanticorpi specifici

Sintomatologia: diatesi emorragica per lo più muco-cutanea se plts < 10.000; frequente “easy bruising” per plts 10 – 30.000; per lo più assente per plts > 30.000.

Decorso: acuto o recidivante nel bambino; cronico nell’adulto. Necessario quindi in corso di follow-up ripetere sempre emocromo (+AST, ALT, GGT, creatinina, Na, K, glicemia, glicosuria in caso di terapia con farmaci particolari)

Terapia: non necessaria per plts > 50.000 se pz. Asintomatico; a base di steroidi se plts < 50.000 o se diatesi emorragica, per una durata max di tre mesi. Splenectomia alla ricaduta. Nei pz. che recidivano dopo splenectomia, una scelta di steroidi, danazolo, IG ev, rituximab, azatioprina, ciclofosfamide. In fase di piastrinopenia < 20.000 con o senza sanguinamento, Ig ev. Trasfusione di piastrine solo eccezionalmente (plts < 20.000 e sanguinamento in atto)

Prognosi: nell’adulto, risoluzione della piastrinopenia dopo splenectomia nel 85% dei casi circa. Meno del 10% dei pazienti ricade con piastrinopenia così grave da richiedere terapia continua; in questi casi, terapia a vita (“PTI refrattaria”).

Forme da esentare: Forma pediatrica cronica e Forma refrattaria dell’adulto

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS)

Patologia acquisita, definita dall'associazione clinica fra anticorpi antifosfolipidi ed eventi tromboembolici .

Incidenza: Non definibile con certezza. Fra il 12 ed il 35 % dei pazienti con LES ha anticorpi anti-PL, ma solo una piccola percentuale di questi ha la sindrome. Fra i pazienti con malattia tromboembolica venosa (MTEV) spontanea, circa il 10% dei pazienti ha la sindrome. L'incidenza di MTEV è di circa 1 caso/1.000 persone/anno, circa il 20% è spontaneo (idiopatico). Segnalata la presenza di APS anche in una piccola percentuale di IMA e STROKE giovanili.

Diagnosi: Si allega la tabella dei Criteri Diagnostici, elaborata nell'ambito dell' "International Consensus Statement on Preliminary Criteria for the Classification of the Antiphospholipid Syndrome" (9). Viene definita "secondaria" la sindrome se associata ad altra collagenopatia, "primaria" in assenza di tale evidenza.

Patogenesi: Non chiara. Proposte varie ipotesi, che in sintesi propongono un ruolo di attivazione della coagulazione o di inattivazione degli inibitori fisiologici della coagulazione stessa da parte di un ampio spettro di anticorpi piuttosto eterogenei, tutti in grado di interagire con i fosfolipidi coinvolti nei meccanismi coagulativi, spesso allungando tests di laboratorio fosfolipido-dipendenti, come l'aPTT. La sintomatologia è sempre correlata all'occlusione trombotica od embolica non flogistica di un vaso.

Sintomatologia: Prevalentemente poliabortività (in assenza di altra causa), embolismi arteriosi e venosi. Più raramente piastrinopenia. Spesso sintomi aspecifici, ma correlabili a micro lesioni ischemiche o trombotiche venose, che devono essere obiettivate, quando possibile. Ogni organo può essere bersaglio della patologia. Riportata anche ipertensione polmonare non post-embolica.

Quadri particolari: La cosiddetta "sindrome catastrofica" caratterizzata da un rapidissimo e spesso irreversibile danno a più organi.

Terapia: La terapia immunosoppressiva è spesso inefficace. Terapia anticoagulante, prima eparinica e poi con dicumarolici, per il trattamento dell'evento trombotico. Terapia eparinica con o senza ASA durante la gravidanza. Dubbia l'efficacia della terapia antiaggregante. Utilizzati in casi selezionati cicli di IVIG ad alte dosi in associazione o meno con immunodepressori.

Prognosi: Patologia cronica, raramente mortale, spesso invalidante.

Accertamenti esentabili: tests coagulativi necessari alla diagnosi ed alla sua conferma (vedi Tab 1) INR per il monitoraggio della TAO, esami strumentali per la diagnosi ed il follow up dei tromboembolismi e delle complicanze gravidiche.

Inibitori acquisiti anti Fattore

Patologia acquisita, definita dalla presenza, in soggetti non emofilici, di inibitori di fattori della coagulazione.

Incidenza: 0.2-1/1.000.000 abitanti/anno

Diagnosi: allungamento dei test coagulativi. Ridotta attività del fattore e dosaggio dell'inibitore specifico

Patogenesi: la patologia è determinata dalla presenza di autoanticorpi con specificità verso un fattore della coagulazione. Può essere associato a patologia autoimmune, a neoplasie, alla gravidanza e al parto, o di natura idiopatica.

Sintomatologia: Prevalentemente emorragica

Terapia: il controllo dell'emorragia può essere ottenuto con concentrati di fattori della coagulazione, se l'inibitore è a basso titolo, se ad alto titolo con rFVIIa. La soppressione della produzione di autoanticorpi può essere ottenuta con una terapia immunosoppressiva.

Accertamenti esentabili: tests coagulativi necessari alla diagnosi, test di monitoraggio della terapia immunosoppressiva e della coagulopatia.

Angioedema da deficit acquisito di C1q inattivatore

Codice ICD9-CM: T 78.3

Rara malattia potenzialmente letale, caratterizzata da una ostruzione circoscritta dei vasi linfatici o delle vene e che provoca un edema temporaneo di alcune aree della cute o delle mucose e talvolta di organi interni. E' comunemente classificato nella forma ereditaria ed in quella acquisita.

Dal punto di vista clinico le due forme presentano manifestazioni cliniche simili, ma diversa è l'età di comparsa (più precoce nella variante ereditaria e familiare). L'edema colpisce il dorso di mani e piedi, palpebre, labbra e genitali. Da un caso all'altro, gli episodi possono essere anche molto diversi, ma in una persona di solito ricorrono sempre nella stessa sede. La localizzazione degli edemi è variabile: gli arti, orecchie, naso, gola, che sono potenzialmente a rischio per la vita, l'intestino (l'episodio acuto può riprodurre un'emergenza chirurgica) ecc. Gli edemi generalmente non si associano a prurito ed orticaria e compaiono dopo traumi o stress anche di minore importanza; non rispondono abitualmente ai corticosteroidi o agli antistaminici.

Diagnosi: Per la forma ereditaria è importante la presenza di sintomi tipici associati ad una familiarità positiva. Il sospetto diagnostico può essere confermato dal **dosaggio dei livelli plasmatici del C1inibitore** ed eventualmente dal **dosaggio dell'attività funzionale** (entrambi ridotti). A supporto diagnostico è anche utile il **dosaggio del C3 e del C4**. Nelle forme acquisite oltre al dosaggio dei livelli plasmatici del C1inibitore ed eventualmente a quello della sua attività funzionale, è importante la **determinazione degli anticorpi anti-C1inibitore**.

Eziologia: La forma ereditaria è causata dalla carente attività per ridotta concentrazione o malfunzionamento della proteina C1inibitore, che interviene nella regolazione del complemento e di altri sistemi coinvolti nei processi infiammatori. Trattasi di una malattia a trasmissione autosomica dominante determinata da una mutazione nel gene per il C1INH, situato sul cromosoma 11.

La forma acquisita, invece, è distinta nel tipo I (o paraneoplastica) se è associata a disordini emo-linfoproliferativi soprattutto a carico dei linfociti di tipo B e determinata da un accelerato metabolismo della proteina C1inibitore normalmente sintetizzata e nel tipo II, autoimmune, e quindi definita dal riscontro di anticorpi anti-C1inibitore.

Epidemiologia: 1/150.000 nati/abitanti per la forma ereditaria. La variante acquisita sembra essere ancora più rara (in letteratura ne sono stati descritti circa 100 casi).

Terapia: Le forme ereditarie sono trattate con danazolo ed acido tranexanico. Molto utile è anche l'utilizzo di concentrati di C1inibitore (prodotto emoderivato), soprattutto in acuto. Per le forme acquisite è invece fondamentale il trattamento del disordine proliferativo e/o autoimmune sottostante, associato alla terapia acuta ed alla prevenzione dell'angioedema. Anche in questo caso sono stati indicati androgeni attenuati e l'infusione di concentrati di C1-INH negli attacchi acuti. Gli individui resistenti agli androgeni attenuati possono beneficiare di un trattamento con antifibrinolitici.

Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso

CADASIL

Codice ICD9-CM: 290.4

Rara malattia genetica caratterizzata dall'associazione di attacchi emicranici e di una patologia cerebrovascolare con ischemie multiple sottocorticali e sofferenza della sostanza bianca (leucoencefalopatia). L'espressione clinica è ampiamente variabile anche all'interno di una stessa famiglia e si può manifestare con un ampio spettro di disturbi:

- in più dell'80% dei casi sono presenti attacchi ischemici transitori
- decadimento cognitivo ad esordio attorno ai 35 anni con un andamento temporale che può essere sia "a gradini" che progressivo;
- il 40% dei pazienti soffre di attacchi emicranici, nel 90% dei casi con aura;
- nel 30% circa dei pazienti si riscontrano disturbi psichiatrici;
- nel 10% dei casi sono presenti crisi epilettiche.

Diagnosi: La **RMN cerebrale** dimostra la presenza di una sofferenza diffusa della sostanza bianca cerebrale preminentemente in sede periventricolare, associata alla presenza di piccoli infarti nella sostanza bianca, nei nuclei della base e nel tronco encefalico. Tipicamente gli infarti cerebrali interessano anche la capsula esterna. La leucoencefalopatia spesso precede la comparsa dei sintomi; si ritiene che un soggetto di età pari o superiore a 35 anni in cui non sia presente la leucoencefalopatia non sia affetto da CADASIL. A supporto diagnostico è inoltre possibile effettuare una **biopsia cutanea**: la positività di quest'ultima consente di porre diagnosi di CADASIL, mentre non è noto se la negatività della biopsia cutanea consenta di escludere la diagnosi. Le lesioni sono rappresentate da una microangiopatia con accumulo di materiale osmiofilo nella tonaca media dei vasi, visibile in microscopia elettronica.

Patogenesi: La CADASIL è una malattia geneticamente determinata dalla presenza di mutazioni nel gene NOTCH3 (cromosoma 19p) che codifica per una proteina di membrana le cui funzioni non sono note. La mutazione è sempre ereditata da uno o entrambi i genitori (forme familiari) mentre non sono mai state osservate forme sporadiche.

La consulenza genetica è consigliata. Infatti ogni figlio di un soggetto affetto da CADASIL ha il 50% di probabilità di ereditare il gene mutato. E' inoltre possibile effettuare diagnosi prenatale tramite amniocentesi o prelievo dei villi coriali ed analisi del DNA fetale.

La penetranza della malattia è probabilmente del 100% ma l'espressività clinica è ampiamente variabile anche nell'ambito di una stessa famiglia.

Epidemiologia: La prevalenza della malattia non è nota. Data la complessità di tale malattia, è probabile che non sempre si arrivi alla diagnosi.

Terapia: Non sono note terapie preventive o sintomatiche. Molti specialisti consigliano una terapia antiaggregante ed il controllo di altri fattori di rischio (fumo, dislipidemia, diabete, assunzione di estro-progestinici) per ridurre il rischio di eventi cerebrovascolari.

Malattie dell'apparato respiratorio

Premessa

Nel corso di numerosi incontri dell'Associazione Regionale Piemontese sulle Malattie Rare prima e poi durante le riunioni organizzate dall'Assessorato alla Sanità della Regione Piemonte allo scopo di istituire la Rete Regionale per le Malattie Rare così come contemplato nel DM 29.5.99 n 329 Regolamento istituzione Rete e sistema di esenzione , DM18.5.2001n 279 Modificazioni, DM 296/2001 Aggiornamento a cui hanno partecipato i referenti delle ASO e delle ASL Piemontesi sono emerse alcuni aspetti di notevole rilevanza tra cui quello della mancanza nell'elenco sistematico allegato al DM 279 di alcune malattie o gruppi di malattie. Data l'importanza di tale carenza sia dal punto di vista assistenziale che da quello della rilevazione epidemiologica si è unanimemente concordato di costituire gruppi di lavoro con lo specifico obiettivo di analizzare i singoli aspetti in base alle conoscenze attuali e di elaborare proposte operative utili allo scopo di ottimizzare la gestione delle malattie rare in previsione dell'attivazione, in ottemperanza ai DM, di cui sopra della rete regionale nel contesto della rete nazionale per le malattie rare.

Considerazioni iniziali ed analisi dello status quo.

- A) Il DM 279 non prevede l'inclusione delle patologie dell'apparato respiratorio come gruppo di malattie rare.
- B) Tra le patologie comprese nell'elenco allegato al DM 279 alcune possono interessare l'apparato respiratorio e quindi possono essere registrate e conseguentemente esentate dal pagamento del ticket. Questa situazione è accettabile in quanto non discrimina i pazienti, permette di acquisire dati di importanza epidemiologica ma non consente di definire chiaramente l'aspetto epidemiologico relativo all'interessamento specifico dell'apparato respiratorio in quanto la registrazione evidenzia la presenza di malattia ad interessamento sistemico (CFR tabella 1).
- C) Rimangono escluse sia dal rilevamento epidemiologico sia dalla possibilità di esenzione la maggior parte delle patologie rare (cfr dati epidemiologici riportati) di pertinenza dell'apparato respiratorio.
- D) Tali patologie sono per la maggior parte costituite da pneumopatie interstiziali diffuse che se pur rare considerate come singole entità nel loro complesso si calcola costituiscano circa il 15% dell'attività riferita alle prestazioni ambulatoriali di un medico specialista in malattie dell'apparato respiratorio.
- E) Tra le interstiziopatie polmonari diffuse vanno considerate a parte le forme da esposizione professionale in quanto per esse è prevista una legislazione separata.
- F) Anche per le malattie dell'apparato respiratorio come per le patologie rare interessanti altri organi ed apparati esistono forme di difficile classificazione e con casi sporadici o isolati a livello di individuo o famiglia.
- G) Tutte le patologie di cui ai punti D e F sono croniche, la maggior parte sono invalidanti, talune a prognosi infausta, non differente da quella dei tumori polmonari e necessitano di controlli e trattamenti protratti nel tempo (spesso indefinitamente o fino all'exitus).
- H) Per alcune di tali patologie (peraltro quelle più frequenti e/o di maggior impegno) sono disponibili linee guida internazionali diagnostiche, terapeutiche e di gestione clinica)

Obiettivi

1. Valutazione della situazione epidemiologica in base ai dati disponibili nella letteratura internazionale.
2. Valutazione della situazione epidemiologica italiana in base ai dati del RIPID (Registro Italiano delle Pneumopatie Infiltrative Diffuse)
3. Valutazione della situazione relativa all'Ambulatorio delle Interstiziopatie Polmonari operativo presso l'ASO San Luigi (Responsabile : Prof C.Albera) quale dato rappresentativo della realtà epidemiologica piemontese.(l'ambulatorio in funzione dal 1981 funge da centro terziario di riferimento per le pneumopatie interstiziali diffuse ed in genere per le malattie rare dell'apparato respiratorio per buona parte dei pazienti piemontesi).
4. Individuazione delle patologie dell'apparato respiratorio escluse in base ai criteri di cui ai punti 1. e 2. ed in considerazione dei dati riportati ai punti B e C.
5. Individuazione/condivisione delle linee guida/consensus statements disponibili ed utili per la definizione dei casi, la classificazione la gestione clinica delle patologie rare dell'apparato respiratorio(inclusi case-definition, flow charts diagnostiche, indicazioni terapeutiche, flow-charts di follow-up, definizione di tipologia di impegno assistenziale e di tipologia di accertamenti di diagnosi follow-up nonché di trattamento)

Valutazione della situazione epidemiologica in base ai dati disponibili nella letteratura internazionale.

Occorre premettere che il problema della rilevazione dell'incidenza/prevalenza di una malattia deve prendere in considerazione alcuni aspetti metodologici in grado di influenzare i risultati finali e la loro attendibilità. In primis, in un contesto in cui la registrazione/segnalazione dei casi non costituisce obbligo, la scelta della fonte dei dati è fondamentale. Inoltre, sempre a questo proposito, con riferimento alle tabelle la scelta della fonte da cui attingere i dati per la determinazione delle dimensioni epidemiologiche del problema risulta in grado di influenzare i risultati dell'indagine. Pur non potendosi identificare una scelta metodologica ideale i dati disponibili sottolineano come la scelta di raccogliere i dati utilizzando una definizione del caso/malattia sulla quale esista un ampio e preliminare consenso e l'utilizzo di più fonti possano costituire un valido approccio al problema. Per quanto concerne le pneumopatie interstiziali diffuse i dati disponibili sono pochi e probabilmente limitati dalle caratteristiche delle metodologie di raccolta. (Tabelle 2-7.) In particolare si può notare come siano variabili le scelte metodologiche relative alla fonte di raccolta dei dati, come siano scarsi i dati a livello europeo e come tutte le singole patologie rientrino nel gruppo delle malattie rare in base alla loro prevalenza, anche se nell'esperienza del New Mexico le malattie interstiziali del polmone nel loro complesso raggiungano una prevalenza maggiore di quella indicata nel DM 279 per le malattie rare. Dall'analisi dei dati emerge però che sono state incluse anche le pneumoconiosi e le malattie da esposizione lavorativa, non incluse nelle alte casistiche oggetto dell'analisi dei dati riportata .

Valutazione della situazione epidemiologica italiana in base ai dati del RIPID (Registro Italiano delle Pneumopatie Infiltrative Diffuse)

Il RIPID (Registro Italiano delle Pneumopatie Infiltrative Diffuse) è nato nel 1979.

Tra i suoi scopi oltre a quello di costituire un registro nazionale per le interstiziopatie polmonari anche la promozione della conoscenza di queste patologie attraverso incontri (workshops interdisciplinari periodici con discussione interattiva di casi clinici accreditati ECM) e con la disponibilità di messe a punto e di linee guida. Uno strumento fondamentale per le attività del RIPID è il sito WEB www.pneumonet.it/ripid.

La metodologia di rilevamento include la definizione di casi, ove possibile, in base a documenti (statements) pubblicati a cura delle Società Scientifiche Internazionali, la registrazione estensiva in quanto è prevista la segnalazione del caso da parte di qualsiasi Medico entri in contatto con un paziente nell'esercizio della sua attività assistenziale, includendo quindi tutte le possibili modalità sopra riportate, l'uso di una scheda informatizzata (in precedenza era in uso una scheda cartacea) e della registrazione on line su internet (accorgimento che permette tra l'altro di evitare con assoluta certezza il problema della registrazione multipla dello stesso paziente, l'analisi dei dati in tempo reale. Il numero e l'accuratezza delle registrazioni sono aumentate da quando è attivo il sito WEB.

È opportuno sottolineare quindi come le caratteristiche del registro siano, se non ottimali, per lo meno tali da garantire: a) una corretta classificazione ed identificazione dei casi; b) una registrazione il più estensiva possibile; c) una stima epidemiologica di buona attendibilità.

I dati globali ricavati dal RIPID in grado di definire la prevalenza delle principali pneumopatie interstiziali diffuse e di giustificarne l'inserimento nel conteso delle malattie rare sono riportati nelle tabelle discusse nella sezione precedente. Per quanto concerne la rilevazione numerica di tutti i casi di queste patologie i dati aggiornati al Marzo 2003 sono riportati nelle tabelle 8a e 8b.

Valutazione della situazione relativa all'Ambulatorio delle Interstiziopatie Polmonari operativo presso l'ASO San Luigi (Responsabile : Prof C.Albera)

Viene riportata la casistica di malattie interstiziali del polmone afferente all' Ambulatorio delle Interstiziopatie Polmonari operativo presso l'ASO San Luigi da più di 20 anni. Poiché questo ambulatorio funge in pratica da centro di riferimento per buona parte dei casi (prevalenti ed incidenti) della Regione Piemonte di cui gestisce sia per la diagnosi sia per la terapia ed il follow-up il significato epidemiologico di questi dati può essere considerato valido anche a livello regionale (Cfr Tabella 9) e non risulta fundamentalmente diverso dai dati del registro nazionale (RIPID)

Individuazione delle patologie dell'apparato respiratorio escluse in base ai criteri di cui ai punti 1. e 2. ed in considerazione dei dati riportati ai punti B e C

In conclusione, in base all'analisi dei dati della letteratura internazionale, di quelli ricavati dall'attività del RIPID, e dall'esperienza relativa all'ASO San Luigi, le malattie dell'apparato respiratorio definibili come rare e di cui si auspica l'inserimento nel contesto dell'elenco delle malattie rare a livello regionale e nazionale sono elencate nella Tabella.10 Per ogni malattia (o gruppo di malattie) viene riportata la definizione corrente e, qualora disponibile, quella contenuta nei documenti di consenso internazionali con il codice ICD9 (se disponibile) che le identifica attualmente. Le sei (6) patologie di cui si richiede l'inserimento sono tutte croniche, invalidanti, alcune a prognosi infausta dopo un decorso simile a quello delle neoplasie polmonari (Polmoniti interstiziali idiopatiche) necessitano di trattamento e di follow-up prolungato (talvolta senza limiti di tempo o fino all'exitus). Sono state proposte quelle malattie che così caratterizzate non prevedono ad oggi nessuna forma di esenzione dal pagamento del ticket e che ad oggi discriminano il paziente affetto da tali malattie. Si ritiene opportuno ricordare che un numero non trascurabile di soggetti risulta affetto da patologie a prevalenza assai bassa, tanto da essere presenti sia a livello nazionale che regionale come casi sporadici. Per queste patologie si propone una gestione simile a quella proposta per le altre patologie, cioè la registrazione e la concessione dell'esenzione previa valutazione dei singoli casi da parte di una Commissione ad hoc costituita.

Individuazione/condivisione delle linee guida/consensus statements disponibili per l'identificazione la gestione clinica delle patologie (inclusi case-definition, flow charts diagnostiche, indicazioni terapeutiche, flow-charts di follow-up).

Infine si ritiene opportuno ed utile rendere disponibili in allegato i documenti (statements basati sul consenso raggiunto con dati di buona evidenza) che rappresentano allo stato attuale delle conoscenze i punti di riferimento per la definizione dei casi e per la loro diagnosi; ad oggi sono disponibili gli statements per la Sarcoidosi e per le Polmoniti Interstiziali Idiopatiche che si riportano in allegato (allegati 1 e 2)

Per le localizzazioni polmonari delle malattie collagene vascolari (collagenopatie e vasculiti) la classificazione e i criteri di diagnosi sono utilizzabili linee guida elaborate dalle società reumatologiche ed a cui si fa riferimento.

Protocolli di diagnosi e follow-up (gestione clinica del paziente)

È inoltre possibile ipotizzare un flow-chart diagnostica sulla quale esiste un consenso almeno parziale e che si può considerare come il frutto di una integrazione dei vari diagrammi di flusso pubblicati fino ad oggi (Figura 1) L'esame di questa flow-chart evidenzia come l'approccio diagnostico sia progressivo e multidisciplinare; in questa flow-chart si sintetizzano inoltre la tipologia degli accertamenti diagnostici, la loro sequenza ed, alla sua conclusione, il momento in cui iniziare il trattamento e/o l'osservazione in un follow-up programmato. Ciò è di particolare importanza in quanto la totalità delle patologie polmonari di cui si propone l'inserimento nella lista delle malattie rare è costituita da malattie croniche, molte delle quali con andamento progressivo (con diversa gravità e rapidità di evoluzione) e con sviluppo di insufficienza respiratoria e di cuore polmonare cronico. Il follow up delle stesse deve quindi essere organizzato per monitorare tale

evoluzionee allo scopo cogliere precocemente il peggioramento e quindi per ottimizzare la terapia. Nei casi in cui si giunga alla necessità di utilizzare 'ossigenoterapia domiciliare al ungo termine (cioè nelle forme più gravi ed avanzate in cui le complicanze in specie infettive sono più frequenti) numero e cadenza dei controlli aumentano e, al di là di una programmazione di almeno 4-6 controlli all'anno, è assai frequente la necessità di ricorrere a controlli ancora più ravvicinati e numerosi.

Per quanto concerne il follow-up, facendo riferimento alle due patologie di maggior frequenza per cui gli Statements forniscono indicazioni su cui esiste un unanime consenso, per le polmoniti interstiziali idiopatiche il follow-up è da ritenersi illimitato nel tempo con controlli a cadenza ogni 3-6 mesi. Per la sarcoidosi la frequenza dei controlli è generalmente trimestrale nei primi due anni; per le forme con normalizzazione del quadro radiologico dopo altri due anni di controlli di frequenza ridotta si può sospendere il follow-up fino alla nuova comparsa di sintomi, mentre per le forme in cui, pure in presenza di stabilizzazione della malattia con miglioramento clinico e funzionale i controlli con cadenza di uno-quattro all'anno vanno proseguiti indefinitamente

Accertamenti di valenza diagnostica e di follow-up

L'elenco in calce è utile non solo allo scopo di identificare in modo più particolareggiato l'approccio alla gestione clinica del paziente con pneumopatia infiltrativa diffusa ma può costituire anche un primo standard di riferimento ma anche a fornire la tipologia ideale dei centri specialistici di riferimento per la gestione dei casi.

Tipologia delle prestazioni e delle strutture eroganti le stesse:

- Visita ambulatoriale, day-hospital diagnostico e terapeutico, ricovero diagnostico e terapeutico
- Imaging toracico; metodiche di impiego costante
 - Diagnosi:
 - Radiografia del torace in due proiezioni; Tomografia assiale computerizzata (per la maggior parte con tecnica HRCT senza mezzo di contrasto)
 - Scintigrafia polmonare con ⁶⁷Ga citrato (per la maggior parte con scansione total body)
 - Follow up
 - Radiografia del torace in due proiezioni (2-4 ogni 12 mesi)
 - Tomografia assiale computerizzata (per la maggior parte con tecnica HRCT senza mezzo di contrasto) (1-2 ogni 12 mesi)
- Imaging toracico; metodiche di impiego meno frequente ma comunque non occasionale
 - Radiografia segmenti ossei
 - Scintigrafia ossea total body
 - Ecotomografia di organi profondi e superficiali
 - Angio Tac
 - Scintigrafia polmonare perfusionale
 - Tac cranio
 - Risonanza magnetica encefalo
- Accertamenti endoscopici
 - Fibrobroncoscopia con lavaggio broncoalveolare (BAL) e biopsia trans-bronchiale), formula (conta differenziale e cellularità totale) immunofenotipizzazione cellulare con

citometria di flusso e immunocitochimica; esami batteriologici e di biologia molecolare per micobatteri etc; esame mineralogico del BAL

- Biopsie chirurgiche
 - Biopsia multipla in videtoracosopia o in toracotomia di minima
 - Tecniche immunoistochimiche e biologia molecolare
 - Mediastinoscopia; biopsia epatica a cielo coperto; biopsia di linfonodi superficiali o di cute
- Valutazione cardiologica
 - Elettrocardiogramma , Ecocardiogramma con tecnica colordoppler ;Cateterismo cardiaco destro (1 o 2 in tutto il follow-up)
- Valutazione fisiopatologica polmonare
 - Pulsossimetria; Spirometria con pletismografia, diffusione del CO e gradienti
 - Emogasanalisi arteriosa; Walking test
- Esami di laboratorio
 - Routine di chimica clinica ; valutazione sierologia malattie collagenovascolari ; sierologia virus respiratori; Funzione tiroidea (inclusa autoimmunità) Funzione ipofisaria ed altre eventuali accertamenti relativi alla presenza di particolari esigenze (es: metabolismo del calcio con Vit D3 e PTH, etc)
- Altri accertamenti
 - Elettromiografia (EMG); densitometria ossea (MOC)
- Consulenze neurologica, oculistica, endocrinologia, nefrologica, dermatologica

È quindi chiaro che la presenza e disponibilità delle sotto riportate unità operative risulta indispensabile alla corretta gestione del percorso diagnostico e di buona parte del follow-up dei pazienti

UO di pneumologia; UO di chirurgia toracica; utile la presenza di unità operative di rianimazione e terapia semiintensiva respiratoria. Indispensabile la disponibilità di una struttura in grado di eseguire fibrobroncoscopie con biopsia trans-bronchiale e Lavaggio broncoalveolare (BAL) e di un laboratorio con possibilità di diagnostica immuno-cito-istopatologica e citometria a flusso.

Tipologia del trattamento

- Terapia corticosteroidica orale.
- Citostatici (Ciclofosfamide, Metotrexate) immunosoppressori (Azatioprina).
- Possibilità di impiego di interferone γ 1-b secondo il protocollo CUF per la fibrosi polmonare idiopatica.
- Farmaci di supporto: profilassi-trattamento dell'osteopenia indotta da steroidi; anti H2 come prevenzione-trattamento della patologia gastrica secondaria al trattamento con steroidi-immunosoppressori; terapia antibiotica nei trattamenti delle infezioni intercorrenti; trattamenti dell'ipertensione polmonare secondaria (terapia anticoagulante orale; Bosentan) Ossigeno terapia domiciliare a lungo termine con ossigeno liquido.
- Trapianto polmonare nei casi di progressione della malattia secondo i criteri di inclusione standard per il trapianto di polmone singolo.
- Supporto psicologico: utile non solo nei pazienti in lista di attesa per il trapianto di polmone.

Tabelle e figure

Tabella 1:

malattie rare incluse nell'elenco allegato al DM 279 che interessano anche l'apparato respiratorio e che quindi sono già oggi registrabili e che godono dei benefici relativi all'esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria (ticket)

PATOLOGIA	CODICE
MALATTIA DI BEHCET	RC 0210
ISTIOCITOSI X	RCG 150
AMILOIDOSI PRIMARIE	RCG 130
POLIANGIOITE MICROSCOPICA	RG 0020
POLIARTERITE NODOSA	RG 0030
SINDROME DI CHURG STRASS	RG 0050
SINDROME DI GOODPASTURE	RG 0060
GRANULOMATOSI DI WEGENER	RG 0070
LINFANGIOLEIOMIOMATOSI	RB 0060
NUROFIBROMATOSI	RBG 010
DERMATOMIOSITE	RM 0010
POLIMIOSITE	RM 0020
CONNETTIVITE MISTA	RM 0030
CONNETTIVITE INDETERMINATA	RMG 010
SCLEROSI TUBEROSA	RN 0750
SINDROME DI HERMANSKY-PUDLAK	RN 0920

Tabella 2:

possibili fonti di dati epidemiologici per la rilevazione di incidenza/prevalenza di malattie/gruppi di malattie

FONTI DEI DATI PER STUDI EPIDEMIOLOGICI

- Dati da registri nazionali basati sulle cause di morte
- Dati basati sugli episodi di ospedalizzazione
- Dati da studi sistematici sulla popolazione
- Dati ottenuti dai Medici di base
- Dati da registri di patologie specifiche e da casistiche ampie

Tabella 3:

possibili errori dovuti alle diverse fonti di dati epidemiologici per la rilevazione di incidenza/prevalenza di malattie/gruppi di malattie; i registri nazionali basati sulle cause di morte

REGISTRI NAZIONALI BASATI SULLE CAUSE DI MORTE E SUGLI EPISODI DI OSPEDALIZZAZIONE POSSIBILI FONTI DI ERRORE

- Classificazione non corretta per peculiarità dei codici ICD
- Mancata registrazione della malattia come causa di morte
- Prognosi differente caratterizzante le diverse malattie
- Mancata registrazione per scelta del campo da analizzare a livello di SDO/DRG (diagnosi principale, altre patologie etc.)
- Frequenza delle ospedalizzazioni variabile in funzione delle diverse caratteristiche delle singole patologie
- Possibilità di valutare sia i ricoveri (ordinari ed urgenti) che i day-hospital

Tabella 4:

possibili errori dovuti alle diverse fonti di dati epidemiologici per la rilevazione di incidenza/prevalenza di malattie/gruppi di malattie; studi condotti da Medici di medicina generale, i registri di patologie specifiche, dati da ampie casistiche

DATI RACCOLTI IN BASE A STUDI DI POPOLAZIONE, STUDI CONDOTTI DA MEDICI DI MEDICINA GENERALE, DA REGISTRI DI PATOLOGIE SPECIFICHE E SU AMPIE CASISTICHE POSSIBILI FONTI DI ERRORE

- Disponibilità di supporti tecnico-logistici
- Possibili problemi derivanti dalla scelta del campione
- Sensibilizzazione dei soggetti chiamati alla registrazione
- Classificazione non corretta per peculiarità dei codici ICD (se impiegati)
- Consenso preliminare sulla definizione di caso/malattia

Tabella 5:

Prevalenza delle interstiziopatie polmonari analisi dei dati pubblicati a partire dalle esperienze dei registri attivati.

PAESE	POPOLAZIONE	ANNI
FIANDRE	~ 6 x 10 ⁶	1992-1996
GERMANIA (*)	~ 80 x 10 ⁶	1995
ITALIA (°)	~ 57 x 10 ⁶	1978-1997 1997 →
NEW MEXICO (^)	~ 480 000	1988-1990

Fonte dei dati:

(*) Medici specialisti in pneumologia

(°) Registro Italiano delle Pneumopatie Interstiziali Diffuse (RIPID)

(^) Medici generici e specialisti in pneumologia, diagnosi di dimissione da ricovero ospedaliero, certificati di morte, referti anatomopatologici

Tabella 6:

Prevalenza ed incidenza delle Interstiziopatie Polmonari in totale e nei gruppi principali raccolti nel Registro della Contea di Bernalillo (New Mexico, USA) dal 1988 al 1990.

Table 5. – Prevalence and incidence of interstitial lung diseases (ILDs) and of several subgroups of ILD in males and females in the Bernalillo County, New Mexico from October 1988 until September 1990

	Prevalence per 10 ⁵		Incidence per 10 ⁵ per yr	
	Male	Female	Male	Female
Total interstitial lung disease	80.9	67.2	31.5	26.1
Idiopathic pulmonary fibrosis (516.3)	20.2	13.2	10.7	7.4
Postinflammatory pulmonary fibrosis (515)	10.1	14.3	3.9	4.1
Sarcoidosis (135/517.8)	8.3	8.8	0.9	3.6
Connective tissue disease (517.0/517.2–8/710/710.1–4/710.9/714.81)	7.1	11.6	2.1	3.0
Drugs and radiation (508.1)	1.2	2.2	1.8	1.1
Occupational/environmental (495.0–9/500–505)	20.8	0.6	6.2	0.8

Between brackets the numbers of the "International Classification of Diseases 1975, 9th revision" (ICD-9) of the World Health Organization [10] are given. Adapted from [12].

Demets M et Al Eur Respir J 2001; Suppl 32: 2s – 16s

Tabella 7:

Prevalenza ed incidenza di alcune delle più frequenti Interstiziopatie Polmonari analisi dei

Table 7. – Summary of estimates of incidences and prevalences of some more frequent interstitial lung diseases

	Incidence	Prevalence	References
Sarcoidosis	10/10 ⁵	10-40/10 ⁵ population	[44, 45]
Idiopathic pulmonary fibrosis		3-6/10 ⁵ population	[76]
	7-11/10 ⁵	13-20/10 ⁵ population	[12]
Farmer's lung		10-200/10 ⁵ population	[54, 55]
		4-170/10 ³ farmers	[59, 77]
Pigeon breeder's lung		1-100/10 ³ breeders*	[78]
Budgerigar fancier's lung		5-75/10 ³ fanciers	[79]
Systemic lupus erythematosus		10% of 40/10 ⁵ population	[80, 81]
Systemic sclerosis		20-65% of 10/10 ⁵ population	[82, 81]
Rheumatoid arthritis		20% of 2/10 ² population	[83]

*: prevalence in Budgerigar fanciers was 3.4% (0.5-7.5%) [79].

dati della letteratura internazionale.

Demets M et Al Eur Respir J 2001; Suppl 32: 2s – 16s

Tabella 8a:

dati epidemiologici italiani ricavati dal registro RIPID, aggiornati al Febbraio 2003; la definizione di Old e New form si riferisce rispettivamente ai casi registrati con scheda

**ITALIAN REGISTER OF DIFFUSE INFILTRATIVE LUNG
DISEASE (RIPID) : registered cases 1997-2003**

Diagnosis	Old form		New form	
	%	N	%	N
IPF	38.4	531	34.2	724
SARCOIDOSIS	29.2	403	31.4	664
HX	6.6	91	3.0	64
OTHER	6.2	85	13.8	262
BOOP	5.0	69	5.2	110
HP	3.7	51	3.4	72
LAM	2.5	35	2.5	52
EOS. PNEUM.	1.9	26	2.5	53
DRUG.INDUCED	1.7	23	1.2	26

cartacea inviata per posta o fax ed ai casi registrati on line sul sito web del RIPID

Tabella 8b:

dati epidemiologici italiani ricavati dal registro RIPID, aggiornati al Febbraio 2003; la definizione di Old e New form si riferisce rispettivamente ai casi registrati con scheda cartacea inviata per posta o fax ed ai casi registrati on line sul sito web del RIPID

**ITALIAN REGISTER OF DIFFUSE INFILTRATIVE LUNG
DISEASE (RIPID) : registered cases 1997-2003**

Diagnosis	Old form		New form	
	%	N	%	N
WEGENER	1.3	18	1.4	29
ALV. PROTEINOSIS	1.1	15	0.4	8
BRONCHIOLITIS (Constr)	0.8	11	0.3	7
MALT	0.6	8	0.4	3
DAH	0.5	7	0.4	8
LYMPH.GRANUL.	0.5	7	0.1	2
Missing	0.1	2	-	-
TOTAL		1382		2114
			3496	

Tabella 9:

elenco delle patologie e numero dei pazienti afferenti all'Ambulatorio delle Interstiziopatie polmonari dell'ASO San Luigi di Orbassano (NB non tutti i pazienti sono stati registrati RIPID) (in grassetto le patologie registrabili ed esentabili in base alle norme vigenti)

MALATTIA	NUMERO DI CASI
ASPERGILLOSI BRONCOPOLMONARE ALLERGICA	4
POLMONITI DA IPERSENSIBILITA'	10
AMILOIDOSI PRIMITIVE	3
POLMONITE CRONICA ORGANIZZATA (BOOP/COP)	25
ALVEOLITE DESQUAMATIVA (DIP)	10
FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA (IPF/UIP)	130
POLMONITE INTERSTIZIALE NON SPECIFICA (NSIP)	10
ISTIOCITOSI X	24
LINFANGIOLEIOMIOMATOSI	2
SARCOIDOSI	320
GRANULOMATOSI DI WEGENER	12
SINDROME DI CHURG-STRAUSS	10
VASCULITI POLMONARI SAI	7
PROTEINOSI ALVEOLARE	1
POLMONITE EOSINOFILA CRONICA (IDIOPATICA)	6
PNEUMOPATIE IATROGENE (farmaci)	8
INTERESSAMENTO POLMONARE IN CORSO DI:	
LES	4
Artrite reumatoide	12
Connettivite mista	6
Polimiosite	1

Nota: si può osservare come su un totale 605 di casi di patologie polmonari diagnosticate e/o seguite e definibili come rare secondo i criteri epidemiologici stabiliti solo 58 pari al 9.5 % siano oggi esentabili e registrabili

Tabella 10:

malattie rare dell'apparato respiratorio non comprese nell'allegato al DM 279 di cui si propone l'inserimento tra le patologie rare

MALATTIA	SINONIMI, PRECEDENTI DEFINIZIONI, PATOLOGIE ASSIMILABILI O COMPRESSE NELLA DEFINIZIONE PRINCIPALE	CODICE ICD 9
SARCOIDOSI		135 (*)
	MALATTIA DI BESNIER BOECK SCHAUMANN	
POLMONITI INTERSTIZIALI IDIOPATICHE		
	FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA	516.3 (§)
	ALVEOLITE FIBROSANTE CRIPTOGENETICA	
	POLMONITE INTERSTIZIALE o COMUNE o USUALE (UIP)	
	POLMONITE INTERSTIZIALE NON SPECIFICA (NSIP)	
	POLMONITE INTERSTIZIALE ACUTA (AIP) già conosciuta come MALATTIA DI HAMMAN-RICH	
	POLMONITE INTERSTIZIALE DESQUAMATIVA (DIP) conosciuta anche come POLMONITE ALVEOLARE MACROFAGICA (AMP)	
	POLMONITE CRONICA ORGANIZZATA (COP) già conosciuta come BRONCHIOLITE OBLITERANTE CON POLMONITE ORGANIZZATA / POLMONITE CRONICA ORGANIZZATA (BOOP/COP)	
	POLMONITE INTERSTIZIALE LINFOCITARIA (LIP) CON INFILTRATO LINFOCITARIO NON MONOCLONALE	
	BRONCHIOLITE RESPIRATORIA CON MALATTIA INTERSTIZIALE POLMONARE ASSOCIATA (RBILD)	
POLMONITI DA IPERSENSIBILITÀ		
	ALVEOLITI ALLERGICHE ESTRINSECHE	495.0
	POLMONE DEL CONTADINO,	495.0
	POLMONE DELL'ALLEVATORE DI UCCELLI	495.2
	POLMONE ALLERGICO DAI FUNGHI,	495.7
	POLMONE DEL LAVATORE DI FORMAGGI	495.8
POLMONITE EOSINOFILA IDIOPATICA		518.3
	POLMONITE EOSINOFILA CRONICA	

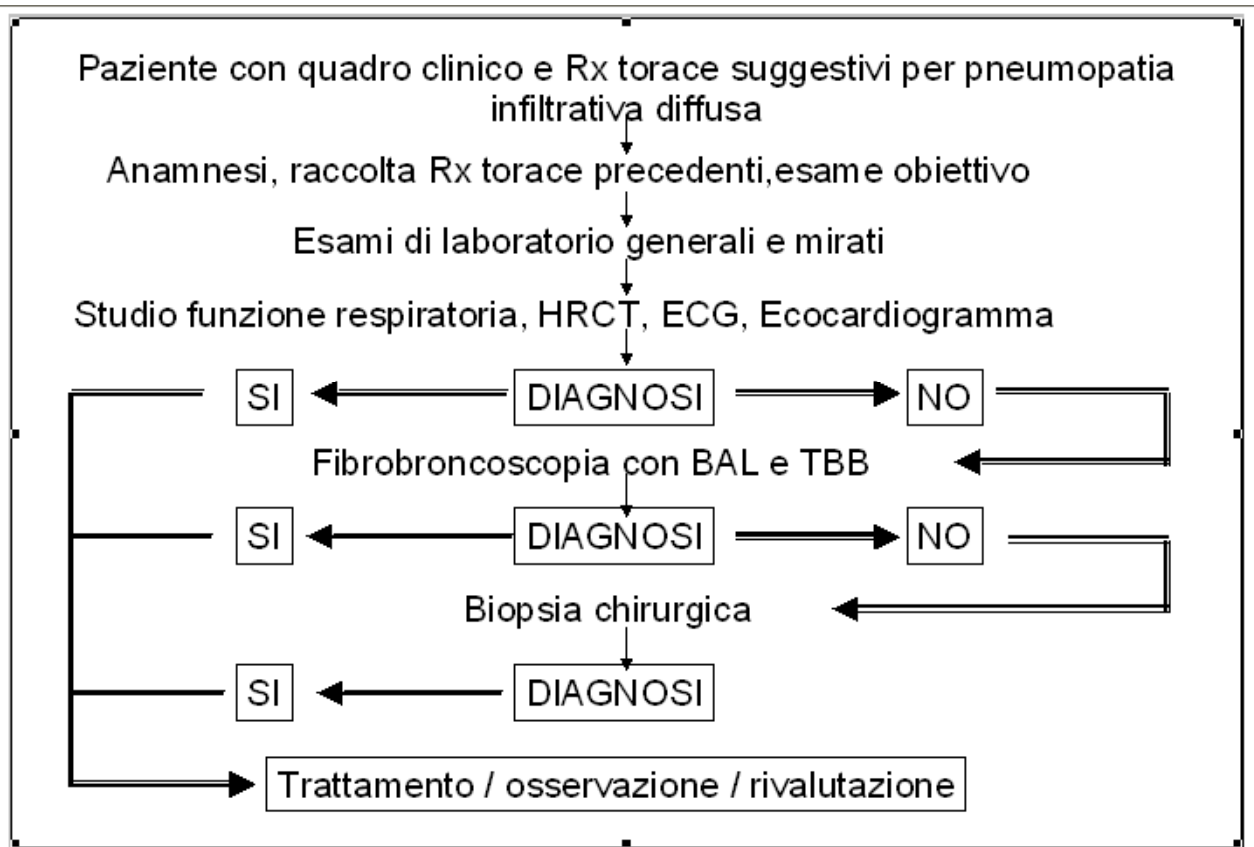
Note:

Sarcoidosi (*): il codice ICD9 135 fa riferimento al gruppo di malattie infettive; la Sarcoidosi è oggi definita come “malattia granulomatosa sistemica ad eziologia sconosciuta ed a patogenesi immunomediata”; il concetto implicitamente sottointeso al gruppo di malattie da cui deriva il codice ICD è relativo ad una interpretazione eziopatogenetica della malattia non sostenuta da dati EBM che considerava la Sarcoidosi come forma ad eziologia infettiva (micobatteri)

Fibrosi polmonare idiopatica (§) il codice ICD9 516.3 fa riferimento ad una definizione superata da quella di Polmoniti Interstiziali Idiopatiche. Anche in questo caso il codice ICD9 può essere mantenuto per tutte le forme incluse come sottotipi delle Polmoniti Interstiziali Idiopatiche.

Figura I:

algoritmo diagnostico suggerito in caso di sospetto clinico di pneumopatia interstiziale diffusa ed



applicabile alla maggior parte delle patologie rare dell'apparato respiratorio.

BIBLIOGRAFIA

Demets M et Al *Eur Respir J* 2001; Suppl 32: 2s – 16s

C Agostini, C. Albera et al

First report of the italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID) *Monaldi Arch Chest Dis* 2001 56,4, 364-368

ATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosis: Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases 1999; 16: 149-173

American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 167, 277-304

Malattie dell'apparato digerente

Colestasi progressive familiari (PFIC II e III)

- Geneticamente determinate;
- Non esistono dati di prevalenza. Dagli scarsi dati di letteratura si possono evincere prevalenze dell'ordine di 1/100.000- 500.000 abitanti.
- La malattia è spesso appannaggio dei pediatri e solo la tipo III si manifesta negli adulti.

Insufficienza Intestinale Cronica "Benigna"

L'insufficienza intestinale cronica "benigna" è definita come una riduzione della massa intestinale funzionante al di sotto del livello necessario a mantenere una sufficiente funzione digestiva ed assorbente. Essa è determinata da quattro condizioni patologiche: intestino corto, disturbi cronici della motilità intestinale, danni estesi della mucosa, fistole.(1)

La terapia di scelta è attualmente rappresentata dalla nutrizione parenterale di lunga durata (domiciliare), NPD, che agisce come sostituzione funzionale d'organo. Il trapianto intestinale è sinora utilizzato esclusivamente nelle situazioni in cui, per complicanze inerenti alla NPD o all'assenza di massa intestinale, il trattamento sostitutivo non può essere continuato (assenza di accessi vascolari) oppure ha determinato insufficienza di altro organo (fegato).

L'incidenza dell'insufficienza intestinale non è chiaramente definita sia a livello internazionale che nazionale. Studi anglosassoni indicano la necessità di nutrizione parenterale in 2 pazienti/milione di abitanti/anno (2). In Italia esiste dal 1986 un Registro della Nutrizione Parenterale Domiciliare (Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale, SINPE), che riporta separatamente i pazienti con patologie tumorali e non tumorali, e che può quindi fornire utili indicazioni sulla ripartizione delle patologie di base e sulle indicazioni. Sono stati registrati n 501 pazienti affetti da insufficienza intestinale cronica benigna con necessità di usufruire del trattamento di nutrizione parenterale domiciliare, dal 1986 al dicembre 1999. Non trattandosi però di Registro obbligatorio, è possibile che i dati di incidenza (0.86 pazienti/milione di abitanti/anno) siano stimati per difetto. L'incidenza della sindrome può essere stimata con maggiore attendibilità dai dati provenienti dalla Regione Piemonte, che ha regolamentato nel 1985 sul territorio regionale la NPD per soggetti non affetti da patologie tumorali (Legge 39/1985). Dall'esperienza piemontese risulta un'incidenza di insufficienza intestinale cronica benigna di 1.5 pazienti/milione di abitanti/anno, che si riduce a 0.45 pazienti/milione di abitanti/anno se si considerano i pazienti a lunga sopravvivenza, con insufficienza irreversibile (3). Tali dati permettono di includere la sindrome da insufficienza intestinale irreversibile nelle patologie rare.

Per quanto riguarda le patologie causa di insufficienza intestinale e le indicazioni al trattamento, e cioè le specifiche situazioni funzionali che determinano la necessità di trattamento, i dati del Registro Nazionale NPD possono essere considerati attendibili. Si rileva che le patologie causa di insufficienza intestinale cronica benigna sono: vasculopatia mesenterica (31%), morbo di Crohn (19%), enterite attinica (18%), disordini della motilità intestinale (7%), altro (21%). Le indicazioni al trattamento NPD sono: sindrome da intestino corto (32%), fistole (13%), disordini della motilità intestinale (8%), sub-occlusione

(7%), riposo intestinale (5%), stenosi (4%), danno parenchimale (2%), altro (29%).

L'insufficienza intestinale può essere irreversibile oppure temporanea. Quando essa si instaura a seguito di resezioni, il tenue residuo va incontro ad "adattamento" strutturale e funzionale, che aumenta l'assorbimento di nutrienti e di liquidi (4, 5). L'entità e il tempo in cui si determinano i fenomeni adattativi sono influenzati dalla nutrizione endoluminale (4) e dall'età del paziente (6); la possibilità che il soggetto raggiunga nel tempo l'autonomizzazione nutrizionale (cioè la possibilità di mantenere l'equilibrio nutrizionale in assenza di nutrizione artificiale) dipende, oltrechè dall'integrità funzionale dell'intestino residuo, dalla lunghezza del tenue residuo, e dalla presenza in transito della valvola ileocecale e del colon (6); il tempo massimo per l'adattamento è considerato di circa 2 anni. Si definisce intestino corto la situazione anatomica in cui il tenue residuo è lungo 50-70 cm, se il colon è in transito, e di 100-150 cm in caso di colectomia, pur con una certa variabilità individuale. Se l'insufficienza intestinale si instaura a seguito di una patologia sistemica intestinale (enterite attinica, sindrome da pseudo-ostruzione intestinale, linfangectasia intestinale, ipogammaglobulinemia, morbo celiaco resistente,...) non vi sono usualmente possibilità di successiva autonomizzazione intestinale.

La terapia sostitutiva (NPD) permette di riportare, o mantenere, in buono stato di nutrizione i pazienti affetti dall'insufficienza d'organo. Nonostante le ovvie restrizioni derivanti dall'utilizzazione di una tecnica nutrizione artificiale (che comunque nella stragrande maggioranza dei casi viene eseguita durante la notte e non interferisce con la possibilità di svolgere attività diurna), la qualità di vita dei pazienti può essere definita soddisfacente, anche se non coincide con quella della popolazione normale (7). L'alimentazione normale per via orale è non solo possibile ma anche auspicabile, in quanto essa rappresenta il maggior stimolo ai fenomeni adattativi intestinali; essa non può essere attuata esclusivamente nei pazienti con gravi turbe della motilità, e va comunque valutata secondo tolleranza individuale: è estremamente raro il caso di controindicazione assoluta all'alimentazione enterale. La Nutrizione Parenterale Domiciliare di lunga durata pone problemi tecnici complessi, legati alla prevenzione sia delle complicanze della tecnica (infezioni, ostruzione della linea venosa, trombosi venose) che delle complicanze metaboliche inerenti sia alla tecnica che alla patologia da assenza d'organo (malattia metabolica dell'osso, epatopatie: colestasi, steatosi, colelitiasi, squilibri), alle complicanze carenziali (vitamine, sali, oligoelementi), e a quelle da tossicità da contaminanti somministrati con le soluzioni nutritive (alluminio, manganese, cromo, vanadio). (8,9) Per quanto riguarda l'intossicazione da Alluminio, l'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con la Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale, sta iniziando uno studio pilota conoscitivo dei reali rischi correlati alla terapia parenterale di lunga durata.

Bibliografia

1. Fleming CR, Remington M. Intestinal failure. Nutrition and the surgical patient. In: Hill GL, ed. Clinical surgery international. Edinburgh: Churchill Livingstone, 219-35, 1981.
2. Mughal M, Irving M. Home parenteral nutrition in The United Kingdom and Ireland. The Lancet, 383-387, 1986.
3. Palmo A, De Francesco A, Costantino A M et al. Potential adult candidates for intestinal transplantation: data from a single institutional experience during a 15-year period. Transplant Proc (in press).
4. Williamson R C N. Intestinal adaptation. N Eng J Med 298: 1393-1402, 1444-1450, 1978.
5. Gouttebel M C, Saint Aubert B, Colette C et al. Intestinal adaptation in patients with short bowel syndrome. Dig Dis Sci, 34: 709-715, 1989.

6. Messing B, Lémann M, Landais P et al. Prognosis of patients with nonmalignant chronic intestinal failure receiving long-term home parenteral nutrition. *Gastroenterology*, 108: 1005-1010, 1995.
7. De Francesco A, Boggio Bertinet D, Fadda M et al. Long-term parenteral nutrition in adults: outcomes and quality of life. *Clinical Nutrition* 2001; S2: 3-5
8. Buchman A L. Complications of long-term home total parenteral nutrition: their identification, prevention and treatment. *Dig Dis Sci*, 46:1-18, 2001.
9. Buchman A L, Neely M, Grossie V B et al. Organ heavy-metal accumulation during parenteral nutrition is associated with pathologic abnormalities in rats. *Nutrition* 17: 600-606, 2001.
10. Commissione ad hoc della Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale (SINPE) e dell'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI). Linee guida per l'accreditamento dei centri di nutrizione artificiale domiciliare. *RINPE* 18: 173-182, 2000 .

Malattie del sistema genito-urinario

Tubulopatie renali congenite

SC Nefrologia Dialisi e Trapianto. Azienda Ospedaliera OIRM S. Anna Torino

Premesse sulle tubulopatie

Il tubulo renale, nel quale avviene il riassorbimento selettivo di elettroliti, aminoacidi e sostanze di basso filtrate dal glomerulo, è la sede di numerose pompe altamente specializzate distribuite specificamente lungo tutta la lunghezza del tubulo.

Numerosi difetti molecolari possono coinvolgere queste pompe determinando una serie eterogenea di malattie, a carattere ereditario, tutte estremamente rare (incidenza sempre <50.000), ad esordio clinico generalmente nei primi anni di vita, definite *tubulopatie primitive*.

Inoltre il tubulo renale è frequentemente danneggiato da eventi genericamente definiti “tossici” o “ischemici” poiché è una zona estremamente attiva dal punto di vista metabolico per l’ elevata densità di pompe e di strutture epiteliali complesse (microvilli, mitocondri, strutture di deposito intracellulare). Il danno tubulare derivante determina una serie di malattie con caratteristiche talora simili alle forme primitive, talora più generalizzate, definite *tubulopatie secondarie*. Le forme secondarie sono quantitativamente molto più frequenti e in gran parte sono reversibili. Le cause di tubulopatia secondaria più frequente sono i danni da farmaci (principalmente i FANS e i chemioterapici), i tumori, la terapia radiante antitumorale, ma anche le vasculiti, le malattie immunologiche e alcune infezioni.

Da un punto di vista diagnostico e assistenziale generalmente sono a carico degli specialisti che seguono la malattia di base e ai fini dell’ esenzione della partecipazione alla spesa sanitaria frequentemente possono essere fatte rientrare nella patologia primitiva.

Tubulopatie primitive

Le *tubulopatie primitive* sono caratterizzate dalla perdita selettiva di una o più sostanze, a seconda della pompa coinvolta, e possono avere manifestazioni cliniche variabili a seconda del tipo di sostanza che viene persa. Globalmente possono variare da quadri clinici modesti a malattie estremamente impegnative per il coinvolgimento di molte pompe con danno multisistemico.

Per semplificare un argomento assai complesso le tubulopatie primitive possono essere suddivise in base alla sede del difetto:

Tubulopatie prossimali: sono la maggior parte. Può venire coinvolta una pompa singola o una serie di pompe a seconda del difetto. Le più frequenti sono

- Deficit di trasporto degli aminoacidi: cistinuria, iminoglicinuria, malattia di Hartnup
- Deficit di trasporto dei fosfati: rachitismo vitamina D dipendente, rachitismo vitamina D resistente
- Deficit di riassorbimento di glucosio: glicosuria renale
- Deficit di riassorbimento di bicarbonato: acidosi tubulare prossimale
- Deficit di riassorbimento di tutte le precedenti sostanze: sindrome di Fanconi

Tubulopatie dell’ansa e del tubulo distale:

- Deficit di riassorbimento di potassio: sindrome di Bartter e sindrome di Liddle

- Deficit di riassorbimento di Calcio: sindrome di Dent
- Deficit di riassorbimento di Magnesio: sindrome di Gitelman
- Deficit di riassorbimento di bicarbonato: Acidosi tubulare distale tipo I e tipo IV
- Deficit di riassorbimento idrico: diabete insipido nefrogenico

Diagnosi

La diagnosi è molto spesso indotta dal riscontro di anomalie elettrolitiche e dell'equilibrio acido base, più raramente da quadri clinici più complessi, come rachitismi, malattie metaboliche con coinvolgimento multisistemico o nefropatie interstiziali.

Nelle forme primitive gli esami diagnostici essenziali sono sostanzialmente basati sulla determinazione degli elettroliti nel siero e nelle urine, sulla valutazione dell'emogasanalisi e degli aminoacidi urinari. Talora si rendono necessari test funzionali, generalmente eseguibili in regime di ricovero per l'impegno medico e infermieristico che richiedono. I sospetti clinici sono attualmente confermabili dall'esame biochimico o molecolare per la maggior parte delle malattie.

Trattamento

Il trattamento per la maggior parte delle tubulopatie primitive è basato sulla reintegrazione della sostanza che viene persa, che dovrà essere mantenuto per tutta la vita con dosaggi che devono essere modulati in base alle richieste dell'organismo e continuamente adeguati in base all'esito dei parametri di controllo.

Gestione medica

Dal punto di vista gestionale si tratta quindi di un gruppo di malattie eterogenee, tutte rare, con coinvolgimento diverso in ogni singolo paziente e con necessità, soprattutto nell'età evolutiva, di monitoraggio continuo dei parametri sierici e/o urinari per il continuo adeguamento della terapia sostitutiva. La terapia sostitutiva nella maggior parte dei casi si basa su pochi farmaci e su un ampio uso di sostanze definite "integratori", attualmente non presenti nella farmacopea ufficiale, o sulla somministrazione orale di sostanze generalmente previste per uso endovenoso (quali il bicarbonato di sodio o i sali di potassio).

Evoluzione

Nella maggior parte dei casi sono malattie ad andamento cronico ma scarsamente evolutive e con esito in insufficienza renale solo per complicanze secondarie. D'altra parte la severità dei disturbi elettrolitici che ne possono derivare, quali gravi ipopotassiemie e acido metaboliche, severe ipofosforemie e ipocalcemie, rendono queste malattie potenzialmente mortali o causa di invalidità e ospedalizzazione.

Che cosa prevede l'attuale legge:

La vigente legge sulle malattie rare (DM 279/2001) non prende in considerazione le tubulopatie come gruppo compatto ma possono essere ritrovate in settori diversi malattie metaboliche o endocrinologiche con coinvolgimento tubulare secondario.

Nei raggruppamenti previsti dal DM 279 infatti vengono prese in considerazione le seguenti tubulopatie:

- **RCG010: iperaldosteronismi primitivi:** vi è in aggiunta la sindrome di Bartter, tubuloptia primitiva congenita, il cui difetto è localizzato nell'ansa di Henle.
- **RCG040: Disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi:** vengono incluse la cistinuria, la malattia di Hartnup, l'omocistinuria, la malattia delle urine a sciroppo d'acero.
- **RCG060: Disturbi del metabolismo e del trasporto dei carboidrati:** considera le glicogenosi, la galattosemia e la fruttosemia, tutte caratterizzate da tubulopatia prossimale tipo Fanconi.
- **RCG070: Alterazioni congenite del metabolismo delle lipoproteine:** include le malattie mitocondriali, che presentano coinvolgimento prossimale tipo Fanconi.
- **RC0150: sindrome di Wilson:** determina una tubuloptia prossimale tipo Fanconi.
- **RC0170: rachitismo ipofosfatemico vitamina D resistente:** viene specificato solo il tipo vitamina D resistente.
- **RFG100: paralisi normokaliemiche ipo e iperkaliemiche:** non vengono date ulteriori specificazioni: verosimilmente si possono catalogare come tali solo le forme con alterazioni del metabolismo del potassio così severe da determinare paralisi o le forme di paralisi periodica.
- **RNG100: altre anomalie congenite multiple con ritardo mentale:** non vengono fatte ulteriori specificazioni. L'aggiunta con ritardo mentale consente forse di fare convergere qui alcune tubulopatie con ritardo mentale associato ma vengono escluse le forme senza ritardo mentale.
- **RJ0010: diabete insipido nefrogenico:**

Quali sono le tubulopatie escluse

La legge 279/2001 non identifica le tubulopatie come gruppo a se' ma comprende nei diversi gruppi analizzati sopra alcune malattie che possono avere danno tubulare.

Da questi gruppi risultano completamente escluse alcune tubulopatie primitive che in nessun modo si possono far afferire ai gruppi affini.

Queste sono soprattutto le tubulopatie primitive, che pur determinando un'alterazione severa dell'equilibrio elettrolitico o acido base non sono evolutive verso l'insufficienza renale cronica, non determinano ritardo mentale ne' altre patologia previste dall'elenco delle malattie croniche invalidanti (DM 329 e successive modificazioni).

Rifacendoci alla classificazione precedente esse sono:

Tubulopatie prossimali:

- Deficit di trasporto degli aminoacidi: cistinuria, e aminoacidurie in genere (sono considerate solo la malattia di Hartnup, la malattia da urine a sciroppo d'acero e la omocistinuria)
- Deficit di trasporto dei fosfati: rachitismo vitamina D dipendente (è considerato solo il vitamina D resistente)
- Deficit di riassorbimento di glucosio: glicosuria renale
- Deficit di riassorbimento di bicarbonato: acidosi tubulare prossimale

- Deficit di riassorbimento di tutte le precedenti sostanze: sindrome di Fanconi idiopatica (sono considerate solo alcune malattie metaboliche tra cui cistinosi, glicogenosi, galattosemia, fruttosemia e malattie mitocondriali)

Tubulopatie dell'ansa e del tubulo distale:

- Deficit di riassorbimento di potassio: sindrome di Liddle (è considerata solo la sindrome di Bartter)
- Deficit di riassorbimento di Calcio: sindrome di Dent
- Deficit di riassorbimento di Magnesio: sindrome di Gitelman
- Deficit di riassorbimento di bicarbonato: Acidosi tubulare distale tipo I e tipo IV

Che cosa si propone

Vista la complessità del capitolo “tubulopatie”, a cui afferiscono malattie tubulari primitive in senso stretto perché dovute a difetti primitivamente tubulari, e malattie con tubulopatia associata a causa di un difetto metabolico che altera il tubulo renale fin dai primi mesi di vita e generalmente fatte afferire alle tubulopatie primitive per la precocità del danno, si propone

- di includere un gruppo definito “**tubulopatie renali congenite**”
- di specificare le singole malattie definite sopra nel gruppo delle malattie afferenti

Questa definizione consentirebbe inoltre di lasciare spazio ad eventuali nuove definizioni di malattie tubulari attualmente in fase di studio, in una materia ancora estremamente in divenire e che certamente nei prossimi anni si gioverà dei recenti progressi di diagnostica molecolare.

Diffusione delle tubulopatie renali in piemonte

Considerando la popolazione piemontese di età inferiore ai 18 anni, periodo in cui queste malattie rappresentano una problematica gestionale per la necessità dei continui adeguamenti terapeutici in funzione della crescita e delle variabili necessità metaboliche si identifica una popolazione afferente per lo più al presidio ospedaliero Regina Margherita rappresentata al 2003 da circa 50-60 soggetti.

Questi bambini sono attualmente spesso seguiti in regime di day Hospital per la necessità di eseguire esami ematochimici per i quali non è prevista l'esenzione della partecipazione alla spesa, di fornire farmaci e integratori non disponibili presso le farmacie e di eseguire modifiche terapeutiche in tempi rapidi.

Il prossimo passo ai fini di assicurare una buona qualità assistenziale e la buona compliance alla terapia, necessarie per assicurare il buon controllo della malattia e un adeguato accrescimento e sviluppo neurologico a questi pazienti sarà inoltre quello di includere sostanze definite attualmente “integratori” nel prontuario farmacologico in modo che la spesa possa essere coperta dal Sistema Sanitario regionale.

Nefropatia ereditaria iperuricemica (nefropatia iperuricemica giovanile familiare)

Malattia autosomica dominante (forse legata ad una mutazione del gene dell'uromodulina) caratterizzata da gotta e/o iperuricemia con progressiva evoluzione verso l'uremia terminale, associata ad ipertensione arteriosa grave.

Il danno parenchimale, ad interessamento tubulo-interstiziale, non parrebbe correlato alla deposizione di urato quanto ad un prevalente meccanismo emodinamico intrarenale in cui elevate resistenze vascolari intraparenchimali ridurrebbero la clearance frazionata renale dell'acido urico. Proprio per questo motivo l'azione terapeutica dell'allopurinolo sembrerebbe marginale.

Puig JG et al. Arch Intern Med 1993;153(3):357-65

Nefrite tubulointerstiziale e uveite (TINU syndrome)

Descritta per la prima volta nel 1975 se ne conoscono circa 130 casi nel mondo. Nella patogenesi paiono coinvolti un difetto dell'immunità cellulo-mediata e fenomeni di ipersensibilità ritardata.

Colpisce per lo più giovani donne.

Non sono note stigmati genetiche o clustering famigliari o geografici ne particolari HLA coinvolti.

Clinicamente febbre, rash cutanei, malessere generale, artralgie, astenia e perdita di peso sono associate all'uveite (prevalentemente anteriore) e al coinvolgimento renale di tipo interstiziale (quasi sempre responsabile della diagnosi).

La diagnosi differenziale si pone nei confronti di sarcoidosi, Sjogren, Behcet e alcune malattie infettive tipo toxoplasmosi e brucellosi.

La progressione verso l'insufficienza renale cronica è di solito efficacemente contrastata dalla terapia steroidea alle dosi di 1 mg/kg/die per 6 mesi - 1 anno, ma sono possibili recidive in virtù delle potenziali basi immunologiche della malattia, con necessità al ricorso di trattamento sostitutivo artificiale.

Sessa A et al. J Nephrol 2000;13:377

Malattie del sistema osteo-articolare e del tessuto connettivo.

Fibrodisplasia Ossificante Progressiva

Codice ICD9-CM: 728.11

Raro disordine genetico, a trasmissione autosomica dominante ad espressione clinica variabile, caratterizzato dalla presenza di malformazioni ossee evidenti sin dalla nascita e dalla progressiva formazione di tessuto osseo nei muscoli scheletrici, nei tendini, nei legamenti. Esordisce nelle prime due decadi con comparsa nel tessuto sottocutaneo delle regioni cervicali e scapolari, di tumefazioni calde, di consistenza solida che tendono ad ingrandirsi diventando sempre più dure. Successivamente il processo coinvolge anche il dorso, l'addome e gli arti. Oltre all'indurimento (a volte doloroso) del segmento interessato, si assiste alla deformazione, alla retrazione, ed alla progressiva immobilizzazione delle articolazioni. Il tronco subisce deformazioni con possibili complicanze respiratorie. È anche possibile la compromissione della masticazione. Possono essere inoltre presenti deficit dell'udito e malformazioni del padiglione auricolare.

Diagnosi: Basata sulla presenza di manifestazioni cliniche tipiche in associazione a malformazioni ossee come l'alluce valgo, molto frequente. In età pediatrica si può evidenziare un incremento della **fosfatasi alcalina**. Utili anche **indagini radiologiche ossee e scintigrafia ossea**.

Patogenesi: Recentemente è stata evidenziata un'anomalia a carico di un gene localizzato sul braccio lungo del cromosoma 4 (4q27-31) codificante per la proteina BMP-4 (Bone Morphogenic Protein), importante per il corretto sviluppo del tessuto osseo.

Epidemiologia: sono stati riportati circa 200 casi (prevalenza pari ad 1 caso ogni 2 milioni di soggetti). Colpisce in ugual misura entrambi i sessi.

Terapia: Non sono disponibili misure terapeutiche specifiche. Le misure normalmente impiegate sono sintomatiche o di supporto. In alcuni casi per controllare il dolore e l'infiammazione durante il flare-up, possono essere impiegati cortisonici e lidocaina. Si ritiene che gli interventi chirurgici, le biopsie muscolari o le iniezioni intramuscolari possano aggravare la sintomatologia. Particolare attenzione deve essere posta per prevenire l'insorgenza di infezioni. E' utile la fisioterapia ed è consigliabile effettuare periodici controlli audiometrici. Può essere consigliato utilizzare materassi ad acqua o ad aria. È particolarmente importante prevenire le cadute accidentali in quanto la ridotta mobilità del capo e del collo possono rendere precario l'equilibrio.

Prognosi: L'evoluzione è progressiva e caratterizzata da un susseguirsi di periodi di attività (flare-up) accompagnati da dolore e febbre, che durano da 6 a 8 settimane intervallati da periodi silenti di durata variabile. Il decorso clinico è molto diverso da caso a caso. La prognosi è infausta soprattutto se vi è un interessamento dei muscoli respiratori con insufficienza respiratoria.

Follow-up: **indagini radiologiche fra cui l'ultrasonografia, l'utilizzo dei raggi x e la scintigrafia ossea possono essere utili nel localizzare e monitorare la crescita e le dimensioni delle calcificazioni muscolari.**

Sindrome di Felty

Codice ICD9-CM: 714.1

Rara variante dell'Artrite Reumatoide caratterizzata da splenomegalia, leucopenia (neutropenia) ed un'incrementata suscettibilità a sviluppare infezioni soprattutto a carico della cute e dell'apparato respiratorio. Non raramente è presente una trombocitopenia ed una colorazione giallo-brunastra delle estremità inferiori. Inoltre si possono manifestare astenia e febbre, ulcere a carico degli arti inferiori, stomatite, anemia, vasculite, linfadenomegalia, noduli reumatoidi, sindrome di Sjogren, fibrosi polmonare.

Perlopiù si sviluppa in individui di sesso femminile di 50-60 anni affetti da un'artrite reumatoide attiva da più di 10 anni.

Diagnosi: Basata sulla presenza delle manifestazioni cliniche tipiche dell'artrite reumatoide in associazione ad una splenomegalia e ad una leucopenia, ed eventualmente infezioni recidivanti. Gli esami bioumorali evidenziano: **VES** elevata, **Fattore Reumatoide** ad alto titolo, riduzione del numero dei **globuli bianchi all'emocromo**. Occasionalmente incremento degli **enzimi epatici**, anemia e riduzione del numero delle piastrine. Nel 67% dei casi è inoltre presente una positività degli **ANA** (anticorpi antinucleo) e nel 77% degli individui si evidenzia una positività degli anticorpi **p-ANCA**. Possono essere presenti **crioglobuline** circolanti. Frequente è l'associazione con una **espansione clonale linfocitaria CD3+, CD8+, CD57+** e non rara è l'associazione con la leucemia a grandi linfociti granulari (**pseudosindrome di Felty**)

Le indagini radiologiche fra cui l'**ecotomografia** e **TC** permettono di meglio definire l'entità della splenomegalia e l'entità della risposta alla terapia.

Patogenesi: Non ancora del tutto chiare sono le cause della malattia. Secondo alcune teorie essa rappresenta un disordine di tipo autoimmune.

Epidemiologia: La malattia colpisce circa l'1-38% degli individui affetti da artrite reumatoide. Più frequentemente compare nel sesso femminile (rapporto uomini:donne= 3:1).

Terapia: la terapia della sindrome di Felty si basa sul controllo dell'artrite reumatoide di base. La terapia immunosoppressiva può determinare una riduzione della splenomegalia ed un incremento dei globuli bianchi. In alcuni casi può essere indicato l'impiego dei fattori di crescita ricombinanti specifici per i polimorfonucleati (G-CSF e GM-CSF). L'intervento di splenectomia è particolarmente indicato negli individui con recidivanti e pericolose infezioni e che non rispondono alla terapia medica convenzionale. Tuttavia nel 25% degli individui splenectomizzati si verifica una recidiva della granulocitopenia.

Prognosi: La prognosi è spesso incerta e dipende da diverse variabili, compreso lo stato di salute del paziente ed i particolari sintomi presenti. Questi individui sono inoltre più predisposti a disordini linfoproliferativi.

Follow-up: date le caratteristiche di cronicità, le potenziali complicanze della patologia, ed i possibili effetti collaterali correlati alla somministrazione di farmaci comunque indispensabili, è importante effettuare uno stretto controllo dei pazienti con regolari visite mediche ed esami di laboratorio fra i quali sono importanti la **VES**, il dosaggio del **FR**, il conteggio dei globuli bianchi dei globuli rossi e delle piastrine con l'**emocromo**, il dosaggio degli **enzimi epatici**, degli **ANA**, degli **ANCA** e la ricerca delle **Crioglobuline sieriche**.

Utile anche l'esecuzione periodica di **ETG** e **TC addominali** e per il controllo della patologia artritica le **indagini di imaging** (radiologia convenzionale, ecografia, RMN)

Malattia di Still

Codice ICD9-CM: 714.30

Rara condizione caratterizzata da poliartrite con interessamento delle piccole e grandi articolazioni, mialgie, febbre elevata persistente, eruzione cutanea maculo-eritemato fugace (a volte papulosa o orticarioide), faringodinia, linfadenomagalìa, splenomegalìa e a volte epatomegalìa. In molti casi evolve verso un'artrite di tipo cronico.

Frequentemente queste manifestazioni cliniche sono severe e si possono associare a pericardite (più raramente da miocardite e endocardite), a pleurite e nel 14% dei pazienti si osservano infiltrati infiammatori polmonari. Manifestazioni più rare sono le manifestazioni oftalmologiche (sindrome secca, episclerite, uveite, retinite, congiuntivite, paniofalmite), neurologiche (sindrome piramidale, meningo-encefalite, meningite asettica, neuropatia periferica), renali (proteinuria transitoria, nefropatia tubulo-interstiziale, glomerulonefrite) La malattia di Still è più frequente in età pediatrica nel qual caso è anche denominata Artrite Reumatoide Giovanile.

Diagnosi: Basata sull'associazione tra le sopradescritte manifestazioni cliniche ed il riscontro di un caratteristico assetto biumorale (**VES** elevata, **globuli bianchi**>10.000, alterazioni degli **enzimi epatici**, **anemia**, aumento della **ferritina**, aumento delle **piastrine**>400.000/mmc, **ANA** e **FR** negativi). Non vi sono test specifici di malattia e nel porre la diagnosi occorre sempre utilizzare, in particolare negli adulti, oltre a criteri diagnostici positivi anche criteri di esclusione

Patogenesi: Non ancora del tutto chiara. Secondo alcune teorie essa è secondaria ad un'infezione microbica. Secondo altre, invece, rappresenta un disordine di tipo autoimmune.

Epidemiologia: La malattia colpisce circa 25-50.000 bambini negli USA ed è molto più rara nell'adulto con esordio fra i 20 ed i 35 anni. La malattia nell'adulto ha presentato una incidenza annuale nelle regioni della Bretagna e della Loira tra i 1987 e il 1991 dello 0.16 per 100.000 abitanti. Nei Paesi Bassi la prevalenza è di 1 paziente per 100.000 abitanti.

Terapia: la terapia della *malattia di Still dell'adulto* prevede l'utilizzo di antinfiammatori non steroidei (FANS) e di cortisonici a dosaggi medio-alti in fase di attacco, e successivamente ridotti fino ad identificare la dose minima efficace. Nei casi resistenti, o nei quali la dose di mantenimento dei cortisonici è troppo elevata, si può ricorrere a immunosoppressori quali il methotrexate, la ciclosporina A o l'azatioprina. Alcuni dati preliminari sembrano indicare l'efficacia dei farmaci biologici (etanercept, infliximab)

La presenza di un quadro poliartritico delle articolazioni prossimali nei primi 6 mesi di malattia ha significato prognostico negativo sul decorso articolare e consiglia il mantenimento di una terapia cronica.

Prognosi: La severità di alcune manifestazioni sistemiche della malattia può mettere in gioco anche la prognosi di vita. Circa la metà degli individui affetti da malattia di Still dell'adulto sviluppa un'artrite di tipo cronico con anchilosi delle articolazioni interessate.

Follow-up: date le caratteristiche di cronicità, le potenziali complicanze della patologia, ed i possibili effetti collaterali correlati alla terapia, è importante effettuare uno stretto controllo dei pazienti con regolari visite mediche ed esami di laboratorio fra i quali sono importanti la **VES**, la **PCR**, il conteggio dei globuli bianchi dei globuli rossi e delle piastrine all'**emocromo**, il dosaggio degli **enzimi epatici**, della **ferritina**, ed esami di laboratorio di "esclusione" come la ricerca degli **ANA** del **FR** degli **ANCA**.

Sclerosi Sistemica Progressiva

Codice ICD9-CM: 710.1

Rara malattia del tessuto connettivo, caratterizzata da ispessimento e indurimento della cute, da alterazioni delle piccole arterie e dei capillari, e da un interessamento viscerale di entità variabile dovuto a fibrosi di organi ed apparati (sistema muscoloscheletrico, polmone, tubo digerente, cuore, rene).

Diagnosi: Basata sulla presenza di manifestazioni cliniche tipiche in associazione ad alterazioni degli esami biochimici. Le alterazioni di laboratorio più importanti sono: aumento degli **indici di infiammazione**, **anemia** ed alterazioni del numero dei globuli bianchi all'**emocromo**, la **cratininemia** e l'**azotemia**, gli **enzimi epatici**, l'**esame delle urine**, gli anticorpi caratteristici: **anticorpi anticentromero**, **anticorpi antitopoisomerasi (Sci70)**. Utili risultano la ricerca di **FR**, **ANA**, **antiENA**, **ANCA**. Utili per la diagnosi

e/o per il follow up risultano la **capillaroscopia**, le **prove di funzionalità respiratoria**, la **radiografia del torace**, la **TAC del torace ad alta risoluzione**, l'**ECG**, l'**ecocardiogramma doppler**, la **monometria esofagea**, la **radiografia del tubo gastroenterico**, la **radiografia articolare** e a volte la **biopsia cutanea**.

Epidemiologia: incidenza stimata di 19 casi/1.000.000 di abitanti; la prevalenza negli USA è di 24/100.000. La sclerodermia colpisce più spesso le donne di 40-50 anni (rapporto femmine: maschi =7-10:1).

Terapia: si consiglia di evitare l'esposizione a freddo, fumo, farmaci vasocostrittori e stress eccessivi; un miglioramento dei sintomi si ottiene in alcuni casi con nitrati ad assorbimento cutaneo (sotto forma di cerotti), più spesso con farmaci vasodilatatori per via orale (calcioantagonisti, antiaggreganti, pentossifillina, inibitori del recettore per l'angiotensina); l'infusione endovenosa lenta di potenti vasodilatatori (prostaciclina e prostaglandine) migliora i parametri circolatori e le lesioni cutanee alle estremità. I farmaci antifibrotici (D-Penicillamina), un tempo il solo trattamento nei casi con impegno viscerale, possono migliorare il quadro clinico solo se somministrati in fase precoce di malattia. Nei casi con interessamento viscerale si ricorre attualmente agli steroidi e agli immunosoppressori (ciclofosfamide, methotrexate e Ciclosporina A), che vengono somministrati per via orale a basso dosaggio, oppure per via endovenosa ad alte dosi (in bolo) in regime di ricovero presso Centri Specializzati. La fisioterapia può essere utile per ridurre le lesioni articolari.

Sono in fase di sperimentazione terapie con immunosoppressori associati a plasmaferesi, o associati tra loro (terapie combinate). In casi selezionati sono stati effettuati trapianti di midollo autologo: i risultati sono incoraggianti, ma non ancora conclusivi. Nei pazienti affetti da ipertensione polmonare è in fase di valutazione un'antagonista del recettore dell'endotelina, il Bosentan.

Prognosi: Malattia a prognosi infausta qualora non venga tempestivamente trattata.

Follow-up: è importante effettuare uno stretto controllo dei pazienti con regolari visite mediche ed esami di laboratorio fra i quali sono importanti gli **indici di infiammazione**, l'**emocromo**, la **cratininemia** e l'**azotemia**, gli **enzimi epatici**, l'**esame delle urine**,

la **ricerca** dei anticorpi caratteristici quali gli **anticorpi anticentromero** e gli **anticorpi antitopoisomerasi (Sci70)**, la **capillaroscopia**, le **prove di funzionalità respiratoria**, la **radiografia del torace**, la **TAC del torace ad alta risoluzione**, l'**ECG**, l'**ecocardiogramma doppler**, la **monometria esofagea**, la **radiografia del tubo gastroenterico** e la **radiologia articolare**.

Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo

Prof.ssa Maria Grazia Bernengo, Direttore 1^a Clinica Dermatologica, Università di Torino e Direttore della Struttura Complessa Dermosifilopatia 2, Presidio Dermatologico – Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino;

Dr.ssa A. Bonvicino, Dirigente Medico I livello presso S.C. Dermosifilopatia 2, Presidio Dermatologico – Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino,

Sono state attualmente individuato almeno quattro quadri sindromici che, per complessità e gravità clinica, sono sembrati meritevoli di inserimento fra le malattie rare soggette a esenzione.

1. EPIDERMODISPLASIA VERRUCIFORME di LEWANDOWSKY-LUTZ
2. PIODERMA GANGRENOSO
3. SINDROME di GORLIN
4. SINDROME di ROTHMUND-THOMSON

Epidermodisplasia verruciforme di Lewandowsky-Lutz

È una patologia che nei trattati specialistici è inserita nosologicamente fra le PRECANCEROSI CUTANEE o fra le MALATTIE INFETTIVE VIRALI.

Definizione. È una genodermatosi rara, caratterizzata da un'infezione cutanea causata da alcuni sierotipi di Human Papilloma Virus (HPV). Tale infezione è disseminata, ad evoluzione cronica e colpisce individui geneticamente predisposti (trasmissione autosomica recessiva). Si riscontra spiccata potenzialità di degenerazione neoplastica (M. di Bowen, ca. spino e basocellulare).

Eziologia. Alcuni particolari tipi di HPV-5, 8, 17, 20 ad alto potenziale oncogeno mostrano elettivo biotropismo per soggetti predisposti, verosimilmente affetti da un deficit congenito dell'immunità cellulomediata. La familiarità è di circa il 20%. Sono necessari 10-20 anni perché le lesioni verrucose evolvano in carcinomi.

Età e sesso. Gli elementi verrucosi compaiono già nella prima decade, mentre le lesioni tumorali insorgono intorno alla terza-quarta decade. Non vi è predilezione di sesso. Mediamente un terzo dei malati sviluppa carcinomi cutanei multipli fin dall'età di 30 anni.

Anamnesi. Elementi verrucosi multipli datanti dall'età infantile, resistenti alle terapie, spesso familiari.

Esame obiettivo. Due tipi di lesione cutanea sono altamente caratteristici della malattia e permettono una diagnosi precoce, prima che insorgano i carcinomi cutanei. Da una parte, un'eruzione persistente di papule leggermente desquamanti o ipercheratosiche, simili a verruche piane, isolate, talora confluenti in chiazze psoriasiformi, in altri casi simili a verruche volgari. Dall'altra, macule eritematose, talvolta atrofiche, pigmentate od acromiche, finemente desquamanti, somiglianti agli elementi della pitiriasi versicolor. Queste lesioni prediligono il dorso delle mani, gli avambracci, il viso, le gambe ed il tronco.

Evoluzione. Cronica, dominata dallo sviluppo di neoplasie maligne (25-30% delle lesioni): malattia di Bowen, carcinomi spinocellulari e basocellulari, soprattutto a fronte e viso (si ipotizza un ruolo promovente degli UV oltre al ruolo del virus).

Esame istologico. È simile a quello delle verruche piane, con più spiccata acantosi, papillomatosi, degenerazione balloniforme dei cheratinociti e caratteristici focolai di cellule displastiche con nucleo vacuolare e citoplasma vitreo.

Indagini virologiche. Prevede l'individuazione di sierotipi HPV specifici.

Indagini immunologiche. Si osserva diminuzione dei CD3 alla tipizzazione linfocitaria e diminuita risposta al DNCB.

Diagnosi differenziale. Verruche piane giovanili, acrocheratosi verruciforme di Hopf, malattia di Darier.

Terapia generale: retinoidi aromatici per os, interferon alpha i.m.

Terapia topica: deludente per le frequenti recidive, si avvale dell'impiego della crioterapia.

L'EV è una malattia rara; tuttavia si incominciano a descrivere nei malati immunodepressi (es. trapiantati renali) sindromi cutanee somiglianti all'EV non familiare, con trasformazione maligna di alcune lesioni e presenza di copie del genoma di HPV 5.

Bibliografia

1. Amerio PL, Bernengo MG, Calvieri S, Chimenti S, Pippione M. Dermatologia e Venereologia. Edizioni Minerva Medica, Torino 2003.
2. Serri F, Giannetti A. Trattato di Dermatologia, Piccin, Padova 2002.
3. Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM. Manuale di dermatologia e venereologia. Masson, Milano 1992.
4. Kanda R, Tanigaki Y, Kitano Y et al. Types of human papillomavirus isolated from Japanese patients with epidermodysplasia verruciformis. Br J Dermatol 1989; 121:463-9.

5. Gross G, Ellinger K, Roussaki A et al. Epidermodysplasia verruciformis in a patient with Hodgkin's disease: characterization of a new papillomavirus type and interferon treatment. *J Invest Dermatol* 1988; 91:43-8.
6. Ostrow RS, Manias D, Mitchell AJ et al. Epidermodysplasia verruciformis. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1511-6.

Pioderma gangrenoso

Inserito nei trattati specialistici nel capitolo delle DERMATOSI NEUTROFILICHE.

Definizione. E' un'afezione rara caratterizzata da ulcerazioni croniche della cute di aspetto tipico; nel 50% dei casi si associa ad una malattia generale.

Obiettività clinica. L'ulcerazione fagedenica: la lesione iniziale può essere sia un nodulo doloroso che si ulcera al centro, sia una grossa pustola. Successivamente si costituisce l'ulcerazione per estensione centrifuga; essa è superficiale, a contorni circolari, nettamente delimitati da un orletto che sembra tracciato col compasso; dura, infiammata, stipata di raccolte purulente, essa si accresce con andamento serpiginoso, addirittura terebrante. Il dolore è variabile, le mucose sono raramente colpite. L'evoluzione tende verso la risoluzione con una cicatrice antiestetica, lentamente, nel corso di mesi od anni.

I quadri clinici sono caratterizzati da polimorfismo per:

- Sede di lesione: tutte le regioni possono essere colpite, ma esiste una predilezione per gli arti inferiori;
- Estensione e Profondità delle lesioni: si possono avere forme ad elemento unico, che può raggiungere i 10-20 cm di diametro; forme multiple, quasi eruttive; forme ad andamento superficiale, molto pustolose (aspetto di passaggio fra il pioderma gangrenoso e la pustolosi subcornea); forme più profonde, nodulari; forme bollose ed emorragiche (a tipo vasculite);
- Manifestazioni di Accompagnamento: talora manca qualsiasi sintomo generale; al contrario, può anche essere presente un autentico stato di intossicazione con iperpiressia durante la formazione delle lesioni.

Diagnosi. E' essenzialmente clinica; l'istologia è aspecifica: si osservano ascessi sterili con denso infiltrato di polimorfonucleati ed alterazioni vascolari (trombosi delle vene e dei capillari, emorragie, necrosi). Possono reperirsi aspetti paragonabili ad una vasculite da ipersensibilità o ad una sindrome di Sweet. Gli studi con l'immunofluorescenza sono raramente eseguiti per lo scarso valore diagnostico.

Diagnosi differenziale

- Infezioni: escludere infezioni batteriche, virali, micotiche e parassitarie.
- Bromodermi e iododermi bollosi.
- Vasculiti: l'istologia permette di escludere le vasculiti necrotizzanti (PAN etc.) e granulomatose (malattia di Wegener). La malattia di Sweet può presentare aspetti di necrosi cutanee simili al pioderma gangrenoso.
- Altre dermatosi neutrofile: esistono forme di passaggio ed associazioni fra pustolosi subcornee, sindrome di Sweet e pioderma gangrenoso.

Diagnosi eziologica. La causa del pioderma gangrenoso è sconosciuta; non si conosce neppure il meccanismo che porta all'estensione centrifuga dell'ulcerazione. La ricchezza di polimorfonucleati neutrofili giustifica l'assimilazione dell'afezione ad una dermatosi neutrofilica.

In oltre il 50% dei casi il pioderma gangrenoso è associato ad una patologia interna. Queste afezioni associate sono numerose e senza relazione patogenetica apparente. Il pioderma a volte rivela la malattia sottostante; in altri casi costituisce un evento intercorrente nel decorso di una patologia già nota; talora può insorgere in occasione di una riaccensione di quest'ultima. Il controllo della malattia associata non sempre porta alla guarigione delle ulcerazioni cutanee. Sono state descritte localizzazioni polmonari.

Affezioni associate al pioderma gangrenoso

- Gastroenteriche
 - Rettocolite ulcerosa
 - Malattia di Crohn
 - Epatite cronica
 - Ulcera duodenale
 - Poliposi intestinale
 - Carcinoide
- Reumatologiche
 - Artrite reumatoide
 - Artriti sieronegative
- Ematologiche
 - Leucemie acute
 - Sindromi mielodisplastiche e mieloproliferative
 - Gammopatie monoclonali, soprattutto ad IgA (con o senza mieloma)
 - Linfomi
- Altro
 - Malattia di Behcet
 - Malattia di Takayasu

Terapia (oltre al trattamento della malattia coesistente): terapie locali con antisettici e steroidi topici.

Terapia generale: Corticosteroidi in bolo, ciclosporina, solfoni, talidomide, infliximab.

Bibliografia

1. Perri AJ 3rd, Hsu S. A review of thalidomide's history and current dermatological applications. *Dermatol Online J.* 2003 Aug;9(3):5.
2. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2003 Aug;98(8):1821-6.
3. Gettler S, Rothe M, Grin C, Grant-Kels J. Optimal treatment of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4(9):597-608.
4. Prystowsky JH, Kahn SN, Lazarus GS. Present status of pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1989;125:57-64.
5. Rook/Wilkinson/Ebling. *Textbook of dermatology.* Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1992.
6. Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM. *Manuale di dermatologia e venereologia.* Masson, Milano, 1992.

Sindrome di Gorlin

Il *carcinoma nevoide basocellulare* è una rara malattia descritta da Jarisch nel 1894 e riesaminata da Gorlin nel 1971, caratterizzata da una ploidisplasia trasmessa con carattere autosomico dominante con alterazioni ossee, cutanee, nervose e viscerali concomitanti a carcinomi basocellulari nevoidi multipli (naevoid basal cell carcinoma syndrome). I tumori cutanei possono essere presenti fin dalla nascita o comparire nella prima infanzia; multipli, simmetrici, di aspetto papuloso di circa 1-1,5 cm, del colore della cute circostante, a carattere invasivo, si accompagnano ad anomalie costali e vertebrali e a cisti mascellari. Inoltre, le cavità o pits palmo-plantari, considerati da Howell come un segno patognomonico della malattia, nella più recente casistica di Rayer avrebbero un'incidenza pari ai carcinomi basocellulari multipli, alle cisti mandibolari, alla calcificazione della lamellare della dura (Bertoldi e Coll.).

Recentemente è stato localizzato il gene responsabile di questa sindrome sul cromosoma 9 e precisamente nel tratto 9q22-31, tramite studi familiari di linkage (cfr. la bibliografia per gli approfondimenti genetico-molecolari, perdita di eterozigotità etc.).

La terapia consiste nella escissione chirurgica delle lesioni in trasformazione (o con crioterapia o con Imiquimod o analoghi) o nella radioterapia per le forme meno aggressive.

Manifestazioni/segni maggiori:

- carcinomi basocellulari multipli in età precoce
- pits palmoplantari
- cisti mandibolari multiple (cheratocisti odontogene) a potenzialità maligna
- ipertelorismo
- medulloblastomi
- fibromi ovarici, carcinomi ovarici, cisti ovariche calcificate
- lipomi
- cisti epidermoidi
- ritardo mentale
- calcificazione della falce cerebrale
- agenesia del corpo calloso
- bozzatura frontale
- mutazioni a carico dei linfociti T
- difetti di riparazione dei fibroblasti da danno da radiazioni ionizzanti

Anomalie scheletriche:

- spina bifida occulta
- anomalie costali
- scoliosi
- quarto osso metacarpale più corto
- prognatismo mandibolare
- anomalie vertebrali
- pectus excavatum

Bibliografia

1. Boutet N, Bignon YJ, Drouin-Garraud V, Sarda P, Longy M, Lacombe D, Gorry P. Spectrum of PTCH1 mutations in French patients with Gorlin syndrome. *J Invest Dermatol.* 2003 Sep; 121(3):478-81.
2. LoMuzio L, Nocini PF, Savoia A, et al: Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Clinical findings in 37 Italian affected individuals. *Clin Genet* 55:34-40,1999.

3. Aszterbaum M, Rothman A, Johnson RL, et al: Identification of mutations in the human PATCHED gene in sporadic basal cell carcinomas and in patients with the basal cell nevus syndrome. *J Invest Dermatol* 0: 885-8, 1998.
4. Goldberg LH, Hsu SH, Alcalay J: Effectiveness of isotretinoin in preventing the appearance of basal cell carcinomas in basal cell nevus syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:144-5.
5. Gutierrez MM, Mora RG: Nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:1023-30.

Sindrome di Rothmund – Thomson (Poichilodermia congenita):

USA: S. di Rothmund – Thomson.

Europa: S. di Rothmund: + cataratta;

S. di Thomson: senza cataratta.¹

Nei trattati è inserita tra le genodermatosi aggravate o rivelate dal sole.

Storia:

La sindrome è stata descritta per la prima volta da Rothmund, un oculista tedesco, nel 1868: egli osservò 10 persone, provenienti da un villaggio isolato delle Alpi Bavaresi dove era frequente il matrimonio tra consanguinei, che presentavano poichilodermia sviluppata in età precoce e una alta incidenza di cataratta giovanile.

Alcuni decenni dopo, nel 1923, Thomson, un dermatologo inglese, descrisse 3 casi simili di pazienti con poichilodermia, due dei quali avevano anomalie ossee; uno morì in età giovanile e gli altri due non ebbero mai cataratta.

La possibilità che le anomalie cutanee descritte dai due autori fossero in realtà le stesse fu per la prima volta suggerita da Carlton nel 1943 e nuovamente da Sexton nel 1954.

Nel 1957 Taylor concluse che le due sindromi descritte erano in realtà la stessa, con l'unica differenza della presenza o meno della cataratta giovanile, tanto più che anche alcuni dei casi originariamente descritti da Rothmund non erano affetti da cataratta.^{4,6}

A partire da quel momento i vari articoli e capitoli di libri riunirono i casi sotto l'unica denominazione di Sindrome di Rothmund-Thomson (RTS).⁸

Tuttavia il dibattito continuò: infatti Marghescu e Braun-Falco, in un articolo del 1965, e David Bloom, in una comunicazione personale, dissentirono da questa unificazione, ritenendo che le lesioni della S. di Rothmund fossero più degenerative ed atrofiche rispetto a quelle della S. di Thomson e che la ridotta o mancata espressività del difetto oculare in alcuni casi della prima non fosse motivo sufficiente per accomunarla alla seconda. A sostegno della loro tesi essi elencarono numerosi altri fattori distintivi (vedi Tabella I).⁸

Tabella I.

Carattere	Rothmund	Thomson
Consanguineità	frequente	infrequente
Espressività	più alta	più bassa
Frequenza	rara	molto rara
Cataratta giovanile	presente (eccetto forme fruste)	assente
Alterazioni cutanee	Atrofia più pronunciata, strie depresse, marcata riduzione degli annessi	lieve atrofia, pits and puncta, annessi meno colpiti (ipotricosi di ciglia e sopracciglia)
Facies	naso a sella, bozze frontali	triangolare: fronte ampia, mento appuntito
Anomalie ossee	acromicria e occasionali distrofie falangee	importanti anomalie congenite: distrofia o assenza della parte distale degli arti; alterazioni cistiche o sclerotiche o rarefazioni ossee
Anomalie endocrine	ipogonadismo frequente	incerte
Sviluppo definitivo	Sovrapponibile alla S. di Werner	Sovrapponibile alla S. di Rothmund

Epidemiologia. Quella di Rothmund-Thomson è una sindrome rara: in letteratura sono

riportati complessivamente circa 200 casi, osservati un po' in tutto il mondo (anche in bambini indiani, orientali, neri ed ispanici).^{1,3,4,6,7}

Alcuni autori riportano una predominanza femminile^{1,7,8,9} (con un rapporto F/M di 2/1⁸ o anche 4/1^{7,9}), ma tale dato viene definitivamente smentito in una più recente e completa revisione di tutta la casistica mondiale, da cui risulta che solo il 51% degli affetti (dei 185 di cui era specificato il sesso!) era di sesso femminile (escludendo perciò una modalità di trasmissione legata al sesso della malattia).⁷

E' riportata una grande variabilità tra i casi.¹ Il che starebbe ben in accordo con la supposta eterogeneità genetica alla base di questa sindrome.⁶

Eziopatogenesi. Rothmund aveva individuato un pattern di trasmissione *autosomico recessivo* per la sua sindrome, e tale dato è poi stato effettivamente confermato da numerosi studi successivi: infatti il 27% (28/105) dei pazienti ha una anamnesi positiva per consanguineità tra genitori o antenati non affetti, e la maggioranza di essi ha parenti, ma non genitori, affetti.^{1,3,4,7,8} Un ulteriore dato a sostegno di questa ipotesi è il riscontro, in soggetti eterozigoti, di specifiche anomalie dentarie che sarebbero un "fenotipo mutante recessivo".⁸

Nel 1915, tuttavia, Hallman e Patiala hanno riportato un caso di possibile trasmissione *autosomica dominante*: essi hanno descritto l'unico esempio di malattia presente in genitore e figlio, in assenza di anamnesi familiare positiva per consanguineità.^{2,7} A nostro avviso questo unico caso può trovare spiegazione anche senza ipotizzare un modello di trasmissione dominante: seppur in assenza di consanguineità il genitore non affetto potrebbe essere portatore sano (per trasmissione parentale o per neomutazione); in tal caso il rischio di avere un figlio affetto per la coppia sarebbe del 50 % per ogni concepimento, pari a quello delle malattie a trasmissione AD. Alternativamente è possibile che sia intervenuta una mutazione somatica a livello gametico nel genitore non affetto che ha reso possibile il concepimento di un figlio omozigote, ma lascia pressochè nullo il rischio di ricorrenza per le gravidanze successive.

Rothmund riteneva che ci fosse una preponderanza femminile tra gli affetti, con un rapporto F/M di 4:1^{7,9}; in altri lavori è stato riportato un rapporto di 2:1⁸, ma abbiamo già detto come ciò non sia risultato confermato ad una revisione completa della letteratura: il rapporto F/M tende a 1. Ciò permette di escludere una modalità trasmissione *sex-linked*.^{7,8}

Il locus genico responsabile di questa sindrome sembra situato sul cromosoma 8 e determinerebbe instabilità genomica spesso associata a riarrangiamenti cromosomici con conseguente mosaicismo somatico acquisito e talora trisomia.^{1,11} I pazienti sia con cataratta sia senza hanno manifestato mutazioni nello stesso sito; il gene sembra essere un RNA elicoidale.¹

Il gene della RTS rimane tuttora sconosciuto.¹¹

I geni responsabili delle sindromi di Werner (WRN) e di Bloom (BLM) sono stati identificati come omologhi del gene E.Coli RecQ, che codifica per una DNA elicasi che separa il DNA a doppio filamento in due monofilamenti, rendendo possibili le successive operazioni di copiatura o riparazione. Sono stati identificati in seguito ulteriori omologhi di questo gene nell'uomo (RECQL) e recentemente un gruppo di ricercatori giapponesi ha clonato due nuovi geni umani che codificano elicasi: RECQL4 al locus 8q24.3 e RECQL5 al locus 17q25. Proprio il primo di questi due, per la sua localizzazione e per il meccanismo supposto alla base della RTS (deficit del DNA repair), è sembrato il candidato ideale per la eziologia della Sindrome di Rothmund-Thomson.¹¹

Lo stesso gruppo di ricercatori ha perciò analizzato il DNA di 7 pazienti RTS (2 di origine

messicana, gli altri di origine europea) arrivando ad identificare quattro distinte mutazioni (negli esoni del gene) che combinandosi a due a due determinavano dei quadri di doppia eterozigosi presenti in tre pazienti (due fratelli messicani ed un europeo). In considerazione di tali risultati e del fatto che nessuna mutazione è stata da loro trovata nei controlli sani etnicamente associati (132 messicani e 114 europei), essi arrivano a concludere che mutazioni nel gene RECQL4 possono essere responsabili almeno di alcuni casi di RTS.¹¹

Tab II: Mutazioni del gene RECQL4 su 8q24.3 codificante per una DNA-elicasi di 133kD.

Messicani (2 fratelli)	mut-1	delezione di 7 basi (GGCCTGC; nt 1,650-1,656) che risulta in un codon di terminazione anticipata (TGA) 14 basi a valle. Dalla madre. Proteina di 60 kD.	proteina troncata
	mut-2	sostituzione C→T al residuo 2,269, che modifica l'originale GAC (Gln) in un codon di terminazione TAG. Dal padre. proteina di 82kD.	
Europei (un caso)	mut-3	Delezione di due basi	frame-shift
	mut-4	sostituzione G→T alla giunzione tra introne 12 ed esone 13 che distrugge un sito di splicing	

Nello stesso studio è stata anche valutata la presenza nei pazienti RTS delle note mutazioni nei geni WRN e BLM, con risultato negativo. Perciò si può dire che tali geni non sono coinvolti nella genesi della RTS e che anche se intatti non sopperiscono al difetto determinato dalla mutazione di RECQL4.¹¹

Per quanto riguarda la patogenesi della RTS, l'ipotesi più diffusa è quella che si tratti di una sindrome da instabilità del DNA legata a deficit di riparazione o ad instabilità cromosomica, ma sono state avanzate anche ipotesi su base ormonale o metabolica.

1. Ipotesi del deficit di riparazione del DNA:

Smith e Paterson hanno proposto che la RTS potesse derivare da una variabile repressione di alcuni geni implicati nella riparazione del DNA, risultando in una aumentata sensibilità ai carcinogeni, e di alcuni geni implicati nello sviluppo che operavano in parallelo con essi.^{6,7}

Mentre distinti *difetti nella riparazione del DNA* dopo esposizione a carcinogeni (irradiazione con raggi UV o gamma) sono stati evidenziati in pazienti con Xeroderma Pigmentosum, Atassia-Teleangectasia, Sindrome di Bloom e Sindrome di Cockayne, gli svariati tests condotti sui pazienti con RTS hanno dato risultati deludenti in tal senso.^{6,7} E' possibile che ciò sia legato al fatto che tali studi mancano di sistematicità: i diversi autori hanno impiegato differenti tecniche, diverse fonti di irradiazione e linee cellulari per le loro indagini.¹⁰ I vari studi condotti si possono così schematizzare:

- Phototesting: per lo più nella norma, a dimostrazione del fatto che una storia clinica positiva per fotosensibilità non è predittiva per un fototest anomalo:
 - Sensibilità all'irradiazione con UVB: normale in tre studi;
 - Sensibilità all'irradiazione con UVA: normale in due studi, alterata in uno studio;
 - Sensibilità all'irradiazione con lunghezza d'onda non specificata: anormale in uno studio;
 - Riparazione del DNA in fibroblasti (sia intatti, sia coltivati) dopo irradiazione con UV: normale in vari studi;
 - Riparazione del DNA in cellule di origine non specificata dopo irradiazione con

UVB: normale in due studi. ^{6,7}

Tuttavia un recente studio ha mostrato una alterazione della sintesi del DNA dopo irradiazione con UVC e non dopo UVB in fibroblasti in coltura. ⁶

- Riparazione del DNA dopo irradiazione con raggi gamma: esistono due studi con risultati discordanti: in uno si evidenzia una riparazione normale in cute intatta biopsiata ed irradiata, nell'altro emerge un deficit di riparazione in fibroblasti di (tre su cinque) pazienti RTS, ma tali pazienti non presentarono alcuna evidenza di neoplasia. Decade quindi la validità della proposta di utilizzare lo screening per il DNA-repair su fibroblasti dopo irradiazione con raggi gamma per identificare i pazienti con aumentata suscettibilità ai tumori. ^{6,7}

Una *instabilità cromosomica* è stata proposta in seguito al rilevamento di frequenti riarrangiamenti cromosomici in fibroblasti in coltura provenienti da pazienti RTS. Tale dato sembra avallato dal fatto che in uno studio su colture di cellule ematiche di pazienti RTS, dopo esposizione a Mitomicina C, le rotture cromosomiche sono risultate incrementate rispetto a colture di controllo. ^{6,7}

In condizioni basali, in vivo, l'analisi del cariotipo risulta normale in molti pazienti RTS, sono tuttavia riportati casi di mosaicismo del cromosoma 8, come anche di monosomia 7 ed altre anomalie cromosomiche (Chromatid gaps, doppia trisomia di cromosomi dei gruppi D e G).^{5,6,7,8} E' stata anche riportata una trisomia 8 presente nel 2,5% dei linfociti periferici del soggetto: questo basso interessamento rende possibile che tale dato sfugga nel corso della routinaria analisi del cariotipo e potrebbe giustificare almeno una parte dei risultati negativi ottenuti. ^{6,7}

2. Ipotesi dell'alterazione ormonale (panipopituitarismo, ipogonadismo primitivo):

Tale ipotesi è stata formulata partendo dall'osservazione che la RTS presenta alcuni tratti clinici comuni anche a certe disfunzioni endocrine. ^{6,7}

In particolare è stato notato che la presentazione clinica di RTS, specialmente le anomalie dentarie, ricordano quella dei pazienti con panipopituitarismo (come anche quella degli animali da laboratorio ipofisectomizzati. ^{6,7}

La sindrome SHORT, associata al deficit di GH, presenta anch'essa bassa statura, ipoplasia centofacciale e naso a sella come la RTS. ^{6,7}

A dispetto di queste considerazioni, le analisi di laboratorio effettuate per esplorare la funzione endocrina nei pazienti RTS non depongono per un ipopituitarismo primitivo e la maggioranza degli studi del GH e del TSH sono risultati nella norma. ^{6,7}

Tuttavia potrebbe esserci un deficit ipofisario limitato alle gonadotropine: riguardo ai livelli basali di gonadotropine e alla loro risposta all'LHRH i risultati sono discordanti. Per questo motivo e per la difficoltà tecnica di misurare accuratamente i livelli (pulsatili) di gonadotropine, è necessario effettuare studi controllati prima di poter dare una risposta definitiva. ^{6,7}

E' inoltre possibile che esista un ipogonadismo primitivo, in quanto la somministrazione di gonadotropine esogene a pazienti RTS non è stata in grado di evocare risposte cliniche o biochimiche. ^{6,7}

3. Ipotesi dell'alterazione del metabolismo del tessuto connettivo:

Questa ipotesi si basa sulle similarità tra RTS e Osteogenesis Imperfecta, in termini di alterazioni scheletriche, dentali, oftalmologiche (sclere blu) e cutanee. Tuttavia non ci sono riscontri di incrementi nei livelli dei prodotti di degradazione dell'acido ialuronico nei pazienti RTS. ⁷

Clinica. La S di Rothmund – Thomson è caratterizzata principalmente dalla poichilodermia, cui si associano spesso anomalie ossee e oculari. A seconda degli autori sono poi riportati come più o meno frequenti numerosi altri caratteri associati.²

• **Poichilodermia:**

Nello sviluppo del quadro cutaneo si possono distinguere due fasi successive: una prima fase “attiva”, caratterizzata da manifestazioni eritemato-edematose fotocondizionate, talora con formazione di bolle, che può durare da pochi mesi a molti anni, ed una fase “poichilodermica”, esito delle lesioni precedenti, caratterizzata da atrofia, alterazioni pigmentarie e teleangectasie persistenti.⁶

La cute di solito è normale alla nascita (solo in sei casi sono riportate alterazioni presenti alla nascita), e i primi cambiamenti si rendono evidenti già al terzo-quarto mese; in ogni caso le alterazioni sono sempre evidenti entro i due o tre anni di età. L’esordio precoce non è comunque un segno prognostico negativo (non si associa a aumentata incidenza di fotosensibilità, alopecia, anomalie ungueali, ipogonadismo, ritardo mentale o cataratta), anzi sembra associato con una minore insorgenza di ipercheratosi in età adulta.⁶

Si manifestano segni di fotocondizionamento con transitorie placche eritemato-edematose.^{2,3,6} Tali manifestazioni iniziano caratteristicamente alle guance per poi diffondersi alla fronte, alle orecchie ed al collo; presto le lesioni si presentano anche a livello delle parti distali degli arti ed ai glutei; la maggior parte dei pazienti presenta un risparmio del tronco e delle pieghe.^{1,3,6} A questo punto l’estensione rimane invariata, con soli lievi incrementi negli anni successivi.⁶

La progressione delle lesioni all’interno delle zone inizialmente eritematose può variare con il grado di fotosposizione, ma eruzioni acute da fotosensibilità sono rare.⁶ I pazienti possono anche presentare fotosensibilità.^{1,3,4}

Successivamente, ma ciò è già possibile durante il primo anno di vita, le lesioni eritematose sviluppano un caratteristico pattern reticolato, generalmente con una rete grossolana tipo livedo.¹ Compaiono gradualmente teleangectasie ed atrofie, seguite infine da pigmentazione brunastra puntiforme che si può estendere anche su aree di cute sana, specialmente al collo ed al tronco.^{3,6}

La remissione spontanea del quadro non è mai stata riportata.⁶

La tendenza alla formazione di bolle, quando presente, può essere scatenata dall’esposizione al sole e si verifica di solito prima della insorgenza della poichilodermia, e comunque si attenua con l’età. Studi di immunofluorescenza diretta sono risultati negativi eccetto che per la deposizione di IgM e C3 lungo la membrana basale (pattern aspecifico).^{3,6}

Alcuni possono sviluppare cheratosi acrali, che possono evolvere in carcinomi spinocellulari nell’adolescenza, soprattutto sul dorso delle mani e sulle gambe.^{1,3,4,5} Tali lesioni ipercheratosiche possono essere warty o verrucous, e sono state riportate anche precocemente: all’età di due anni.⁶

Cheratosi attiniche sono state documentate in due casi: una ragazzina di 10 anni ed un uomo di 45 anni.⁶

In quattro casi (età 11-16 anni) è stata riportata la presenza di Calcinosi cutanea, che si presenta come numerose piccole papule gialle alle estremità.^{2,6}

• **Anomalie oculari:**

Circa il 50% dei pazienti RTS sviluppa cataratta, con inizio nella prima infanzia.^{1,2,3,4} Nel 73% dei casi di cataratta essa compare entro i primi 6 anni di età; il più vecchio è stato un ragazzo di 13 anni.⁶

In tutti i casi la cataratta è stata bilaterale, a rapida insorgenza (per lo più due o tre mesi) e del tipo sottocapsulare.⁶

Sono anche riportate numerose altre anomalie oculari: esoftalmo, atrofia corneale, sclerotizzazione corneale, glaucoma congenito bilaterale, coloboma retinico, atrofia corioretinica, strabismo, atrofia retinica, fotofobia, sclere blu e ipertelorismo.^{4,6}

- **Alterazioni ossee:**

Da una recente review, alterazioni ossee risultano presenti nel 68% dei pazienti.⁶

La caratteristica riportata più di frequente è la facies tipica: bozze frontali prominenti, naso a sella (solo nei pazienti con ipogonadismo, anche se non è chiarito il perché) e prognatismo⁶; altri riportano come caratteristico un viso triangolare^{4,5}.

Le mani ed i piedi sono spesso piccoli rispetto al resto del corpo.^{4,5,6}

I pazienti sono tutti di statura bassa.^{1,2,3,4}

Le anomalie delle ossa lunghe includono: assenza o malformazione del radio, pollici assenti o ipoplasici, sindattilia a livello di mani o piedi, piede caprino, anomalie dell'ulna, incurvamento della tibia.^{1,4,5,6}

Ritardata maturazione ossea, con età ossea inferiore all'età cronologica, e osteoporosi con fratture patologiche sono riportate in alcuni casi.^{4,6}

Sono anche riportati: gravi contratture del tendine di Achille, contratture dei tessuti molli, scoliosi, idrocefalo, microcefalia.^{2,6}

- **Anomalie dentali:**

Già nella descrizione originale di Rothmund, e successivamente in molte altre, sono riportate anomalie dentali: denti rudimentali o ipoplastici sono descritti nel 40% dei casi, e l'alterazione più comunemente riportata è una microdonzia con una caratteristica forma conica.^{1,4,5,6}

I denti, anche se normali di forma, possono essere piccoli e soggetti a carie.^{3,6}

Inoltre anomalie dentali poco evidenti sono riportate anche in familiari non affetti di pazienti RTS.⁶

- **Alterazioni degli annessi:**

Le ghiandole sebacee e sudoripare possono essere ridotte o assenti.^{1,4} Sono stati riportati alcuni casi di anidrosi.⁶

I capelli sono sottili e radi; le ciglia, le sopracciglia, i peli pubici e quelli ascellari sono ridotti.^{1,2,3,4,6}

Le prime alterazioni possono consistere nell'assottigliamento di ciglia e sopracciglia, e poi progredire, anche dopo che le lesioni cutanee si sono fermate, fino ad arrivare dopo anni ad alopecia parziale o totale.⁶

In alcuni pazienti si può sviluppare durante l'adolescenza una canizie prematura, che può essere rapidamente progressiva.²

Le unghie possono essere normali o piccole e distrofiche: esse risultano assottigliate o distrofiche nel 32% dei pazienti in cui lo stato ungueale è riportato.^{3,4,5,6}

- **Crescita e sviluppo:**

La maggior parte dei pazienti RTS nasce, dopo una gestazione normale, con basso peso alla nascita.⁶

La maggioranza dei pazienti ha intelligenza normale^{1,5,6}, anche se sono riportati sei casi di ritardo mentale ed altri di intelligenza inferiore alla media.^{3,6}

Essi sviluppano una bassa statura o nanismo.^{1,2,3,4,6} Tutti gli studi sul rilascio dei GH

sono risultati nella norma in pazienti con bassa statura e nanismo, con due sole eccezioni.⁶

Il 28% dei pazienti ha ipogonadismo o ritardato sviluppo sessuale.^{1,2,3,4,6} Gli studi sulla risposta al LH-RH hanno ottenuto risultati discordanti in differenti studi (normale per alcuni, ridotta per altri); in molti lavori sono riportati livelli ridotti di estrogeni, testosterone e 17-cheto steroidi, ma senza menzione di eventuali test di stimolazione con GH o LH-RH. E' anche riportato un insufficiente rilascio di estrogeni e di testosterone dopo stimolazione con gonadotropine; inoltre nessun miglioramento è stato ottenuto dopo somministrazione di ormoni esogeni in tre fratelli adolescenti. Secondo alcuni questi pazienti sarebbero inevitabilmente sterili, ma ciò è contraddetto dal fatto che sono riportate molte gravidanze.⁶

Tutti i dati relativi alla funzione tiroidea, in pazienti con ipogonadismo e nanismo, sono risultati nella norma; solo un ragazzino con sviluppo nella norma è risultato ipotiroideo.⁶

• **Funzione immunologica:**

Diversamente da altre poichilodermie congenite, la funzione immunologica è normale nella maggioranza dei pazienti, ed in effetti in molti lavori è specificato che i titoli immunoglobulinici sono normali.⁶ Sono comunque riportati rari casi con frequenti infezioni, ridotto numero di linfociti T o di globuli bianchi o di neutrofili, ridotta funzione linfocitaria, ridotti livelli sierici di immunoglobuline.^{4,5,6}

• **Neoplasie associate:** (vedi tabella III)

- Neoplasie cutanee: sono riportati otto casi di tumori cutanei di origine epiteliale, tutti in pazienti caucasici, mentre non è mai stato segnalato melanoma. Cinque degli otto pazienti avevano un'età alla diagnosi (del tumore) inferiore o uguale ai 32 anni, cioè molto inferiore a quella della popolazione generale per tale tipo di affezioni.^{4,6}
- Neoplasie ossee: sono riportati nove casi di osteosarcoma (un paziente ne ha sviluppati addirittura tre contemporaneamente), ed in tutti erano precedentemente state rilevate anomalie ossee, per lo più condrodiplosia metafisaria ed alterazioni della trabecolazione.^{1,4,6}
- Altre: fibrosarcoma (o fibroistiocitoma maligno), adenoma delle paratiroidi, "sarcoma" di Hodgkin, carcinoma gastrico e leucemia mieloide acuta.^{4,6} Infine una mielodiplosia è descritta in letteratura in 4 casi (sui circa 200 riportati in letteratura).^{4,5}

Tabella III: Neoplasie in RTS (da: Vennos EM, Collins M, James WD: Rothmund_Thomson sindrome: Review of the World literature. Journal of the American Academy of Dermatology, 1992, 27: 750-762).

Tipo	n° di casi riportati	età alla diagnosi	commento
Carcinoma a cellule squamose	4	32-92	Storia di fotosensibilità
Morbo di Bowen	2	14-49	Storia di fotosensibilità
BCC	1	25	Storia di fotosensibilità
SCC	1	32	
Osteosarcoma	9	5-19	Preesistenti anomalie ossee
Fibrosarcoma dell'osso	1	non specificata	Preesistenti anomalie ossee
Adenoma delle paratiroidi	1	36	Non anomalie paratiroidi preesistenti

Tipo	n° di casi riportati	età alla diagnosi	commento
“Sarcoma” di Hodgkin	1	16	Non anomalie linfoidi o ematologiche preesistenti
Carcinoma gastrico	1	28	Duraturi sintomi G.I. preesistenti
Leucemia mieloide acuta	1	26	Preesistenti anomalie ematologiche

Istopatologia:

Durante la “fase acuta” si osserva un appiattimento delle creste epidermiche ed edema della giunzione dermo-epidermica; ci possono anche essere vasodilatazione con infiltrato perivascolare dermico.⁶

Durante la “fase poichilodermica” si nota atrofia epidermica, accompagnata da ipercheratosi ed iperpigmentazione dello strato basale; il derma mostra una frammentazione delle fibre elastiche, deplezione o scomparsa degli annessi ed incontinenza pigmentaria.⁶

Decorso e prognosi: l’aspettativa di vita è normale se non insorgono neoplasie maligne.^{1,8}

Da una revisione dei casi originariamente pubblicati da Rothmund, effettuata 67 anni dopo da Seefelder, risulta che la sopravvivenza degli affetti può essere lunga, arrivando in alcuni casi anche alla nona decade di età!⁸

Terapia: fotoprotezione e attento monitoraggio, con eventuale escissione di cheratosi e carcinomi cutanei.^{1,3,8}

Per quanto riguarda la poichilodermia cutanea, essa non richiede trattamento se non a fini estetici: trattamenti dermoabrasivi si sono rivelati di scarsa efficacia; le teleangectasie facciali sono state trattate con successo con terapia laser.⁶

Per quanto riguarda le lesioni ipercheratosiche, l’escissione chirurgica, il curettage e il 5-fluorouracile topico si sono rivelati inefficaci, mentre un qualche risultato positivo si è ottenuto con dinitroclorobenzene (DNCB) topico, etetrinato, vitamina A e cheratolitici.⁶

In caso di mielodisplasia: trapianto di midollo osseo.⁴

Complessivamente nel sospetto o nella certezza della diagnosi, dovrebbero essere presi questi provvedimenti:

- il paziente deve evitare l’esposizione al sole e, quando ciò non sia possibile, deve impiegare schermi solari;⁶
- il paziente deve essere sottoposto ad uno stretto monitoraggio per il precoce rilevamento della eventuale insorgenza (segni e sintomi) di neoplasie, sia cutanee sia interne;⁶
- il paziente dovrebbe eseguire un controllo radiologico standard delle ossa lunghe ai tre anni di età e poi, nel caso siano individuate alterazioni displastiche, controlli annuali per le prime due decadi di vita; questo screening dovrebbe essere in grado di identificare i pazienti a maggior rischio di neoplasie ossee in quanto esse spesso insorgono su anomalie ossee preesistenti;⁶
- correzione chirurgica di eventuali malformazioni scheletriche;⁶
- correzione chirurgica di eventuale cataratta;⁶

- trattamento tempestivo di eventuali lesioni dermatologiche con dermoabrasione, DNCB topico, laser, etetrinato e cheratolitici;⁶
- studio approfondito della funzione endocrina;⁶
- i genitori dei pazienti hanno un rischio di avere un figlio affetto pari a $\frac{1}{4}$ ad ogni gravidanza, a meno che una analisi cromosomica non riveli la presenza di un mosaicismo;⁶
- non esistono test specifici per la diagnosi prenatale, ma all'ecografia è possibile rilevare precocemente eventuali anomalie scheletriche;⁶
- uno screening dentale per i sospetti portatori di RTS è stato anche proposto.⁶

Bibliografia.

1. Malattie del tessuto connettivo. In: Dermatologia. Braun-Falco et al. Eds Springer publ, Milano, 2002, pp 767-768
2. Dermatology in general medicine. Fifth edition. Fitzpatrick et al. Eds Mc Grow Hill International publ, pp 547, 806,985, 1831.
3. Du Vivier A: Genodermatosi. In : Testo atlante di dermatologia clinica. Calvieri S eds UTET Publ, Torino, 1997, p 18.31
4. Pianigiani E, De Aloe G, Andreassi A, Rubegni P, Figiani M : Rothmund-Thomson Syndrome (Thomson-Type) and Myelodisplasia. *Pediatric Dermatology* 2001;18 (5), pp 422-425
5. Narayan S, Fleming C, Trainer AH, Craig JA: Rothmund-Thomson Syndrome with Myelodisplasia. *Pediatric Dermatology* 2001;18 (3), pp 210-212
6. Vennos E, James W : Rothmund-Thmson Syndrome. *Dermatologic Clinics*, 1995, 13(1), pp143-150
7. Vennos EM, Collins M, James WD: Rothmund_Thomson sindrome: Review of the World letterature. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1992, 27: 750-762
8. Leider M, Selmanowitz VJ: The Rothmund-Thomson Sindrome(s). In: *Clinical Dermatology*. Demis DJ, Crounse RG, Dobson RL, McGuire JS eds, JB Lippincott Company Publ, Philadelphia, 1990, Ch.4-31

Malformazioni congenite

Agenesia-ipoplasia del corpo calloso isolata

Incidenza non univoca: da 4:1000 a 1:100.000 secondo le varie statistiche e comprendendo le disgenesie e le aplasie parziali. Eziologicamente eterogenea, forme autosomiche recessive, dominanti, X-linked

Onfalocele

Incidenza 1: 4000

Sindrome di Sotos

Incidenza non nota. E' comunque la più comune sindrome da iperaccrescimento fetale insieme alla s. di Beckwith. In letteratura risultano ad oggi più di 300 casi. E' in preparazione una revisione dei casi italiani noti alla quale partecipiamo con i nostri circa 15 casi. E' disponibile un protocollo clinico-assistenziale che prende in considerazione principalmente il rischio neoplastico (3.9%), l'evoluzione auxologica e lo sviluppo psicomotorio. Recentemente e' stato identificato un gene causativo, NSD1 mappato sul cromosoma 5q35 le cui mutazioni sono causa di circa il 50 % dei casi sporadici e familiari. I casi familiari mostrano una ereditarietà dominante.

Gravi anomalie congenite senza ritardo mentale

Si tratta di pazienti affetti da patologie rarissime di riscontro occasionale e quindi non classificabili singolarmente.

L'attuale elenco (Allegato A al DM 279/2001) comprende 200 malformazioni e sindromi polimalformative con specifico codice di esenzione, a fronte delle circa 3000 entità note e incluse nei Database Dismorfologici POSSUM e LDDDB.

Circa 1/3 delle sindromi polimalformative non e' associato a ritardo mentale.

Presso il centro di Genetica operante nel Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza dell'Università di Torino, nell'ambito dell'Azienda Sanitaria materno-infantile S. Anna- Ospedale Infantile Regina Margherita, affluiscono annualmente circa 400-500 nuovi casi pediatrici con patologia malformativa isolata o sindromica, genetica e non genetica. In più della metà dei casi viene raggiunta una diagnosi clinica di certezza che viene, quando possibile, confermata con analisi citogenetica/molecolare. In molti casi la malattia e' di rarissimo riscontro e non trova possibilità di codifica per l'esenzione, neppure nei gruppi di patologia già presenti.

Viene proposto la seguente condizione patologica aggiuntiva "**Gravi anomalie congenite senza ritardo mentale**".

Bibliografia

- Winter R, Baraitser M: London Dysmorphology and Neurogenetics Databases. London Medical Databases 2000
- POSSUM (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations) The Murdoch Institute, Royal Children's Hospital, Melbourne Australia, 1998