



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**Malattie rare ad indirizzo genetico  
metabolico ad alta complessità: proposta di  
un PDTA-R nella Regione Marche.**

Relatrice: Chiar.ma

**Prof.ssa**

**Maria Gabriella Ceravolo**

Tesi di Laurea di:

**Giulia Benigni**

Correlatrice: Chiar.ma

**Dr.ssa Michela Aringolo**

Anno Accademico  
2021/2022

## INDICE

<b>1. INTRODUZIONE .....</b>	<b>3</b>
1.1 MALATTIE RARE: GENERALITA' .....	3
1.2 PRINCIPALI CRITICITA' .....	10
1.3 DIAGNOSI PRENATALE .....	11
1.4 SCREENING NEONATALE .....	17
<b>2. PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI ASSISTENZIALI (PDTA) .....</b>	<b>22</b>
2.1 GENERALITA' .....	22
2.1.1 Definizione .....	23
2.1.2 Vantaggi .....	23
2.1.3 Gli attori.....	24
2.1.4 Modelli di riferimento per costruire il PDTA.....	26
2.1.5 Come si costruisce un PDTA .....	27
2.2 I PDTA IN PEDIATRIA.....	32
2.3 I PDTA NEL CAMPO DELLE MALATTIE RARE AD ALTA COMPLESSITA' .....	36
2.4 I PDTA PER LE MALATTIE RARE NELLA REGIONE MARCHE.....	42
<b>3. PROPOSTA DI UN PDTA-R PER MALATTIA RARA AD INDIRIZZO GENETICO-METABOLICO AD ALTA COMPLESSITA' .....</b>	<b>47</b>
3.1 INTRODUZIONE.....	47
3.2 DEFINIZIONE DEL PERCORSO DIAGNOSTICO .....	47

3.3	DEFINIZIONE DEL PERCORSO TERAPEUTICO.....	48
3.4	DEFINIZIONE DELLE FIGURE COINVOLTE.....	50
3.5	DESCRIZIONE DELLE MODALITA' DI ACCESSO .....	54
3.6	RUOLO DEL FISIATRA .....	57
3.6.1	Introduzione .....	57
3.6.2	Valutazione clinico funzionale fisiatrica .....	58
3.6.3	Scheda di valutazione .....	60
3.6.4	Misure di outcome .....	63
<b>4.</b>	<b>ANALISI DEL CONTESTO .....</b>	<b>69</b>
<b>5.</b>	<b>MATERIALI E METODI.....</b>	<b>70</b>
<b>6.</b>	<b>RISULTATI.....</b>	<b>71</b>
6.1	DESCRIZIONE DI UN SINGLE CASE .....	84
<b>7.</b>	<b>DISCUSSIONE .....</b>	<b>89</b>
<b>8.</b>	<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>94</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>95</b>
<b>10.</b>	<b>ALLEGATI .....</b>	<b>100</b>

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 MALATTIE RARE: GENERALITA'

Una malattia si definisce "rara" quando la sua prevalenza, intesa come il numero di casi presenti su una data popolazione, non supera una soglia stabilita. In UE (Unione Europea) la soglia è fissata allo 0,05 per cento della popolazione, ossia 5 casi su 10.000 persone. Il numero di malattie rare conosciute e diagnosticate al mondo oscilla tra le 7.000 e le 8.000, ma è una cifra che cresce con l'avanzare della scienza e, in particolare, con i progressi della ricerca genetica.

Secondo la rete Orphanet Italia, in Italia i malati rari sono circa 2 milioni: nel 70% dei casi si tratta di pazienti in età pediatrica. In base ai dati coordinati dal Registro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in Italia si stimano 20 casi di malattie rare ogni 10.000 abitanti e ogni anno sono circa 19.000 i nuovi casi segnalati dalle oltre 200 strutture sanitarie diffuse in tutta la penisola. Il 20% delle patologie coinvolge persone in età pediatrica (di età inferiore ai 14 anni).

In questa popolazione di pazienti, le malattie rare che si manifestano con maggiore frequenza sono le malformazioni congenite (45%), le patologie delle ghiandole endocrine, della nutrizione o del metabolismo e i disturbi immunitari (20%). Per quanto riguarda i pazienti in età adulta, invece, le malattie rare più frequenti appartengono al gruppo delle patologie del sistema nervoso e degli organi di senso (29%) o del sangue e degli organi ematopoietici (18%)<sup>1</sup>.

Le malattie rare devono essere considerate nella loro totalità e non come singole patologie in modo da mettere in luce e riconoscere una serie di comuni problematiche assistenziali al fine di progettare interventi di sanità pubblica mirati e non frammentati, che coinvolgano gruppi di popolazione accumulati da bisogni simili, pur salvaguardandone peculiarità e differenze.

Per aiutare la comprensione sono state prese in considerazione le malattie rare che oggi, in Italia, hanno diritto all'esenzione. La selezione è avvenuta in base ai seguenti criteri generali stabiliti dal Decreto legislativo 124/1998:

- rarità (riferita al limite di prevalenza < 5/10.000 abitanti stabilito a livello europeo);
- gravità clinica;
- grado di invalidità;
- onerosità della quota di partecipazione (derivante dal costo del relativo trattamento).

Si è tenuto conto, inoltre, di due ulteriori criteri specifici: la difficoltà di formulare la diagnosi e la difficoltà di individuare le prestazioni adeguate alle necessità assistenziali spesso complesse. Un'attenzione particolare è stata posta alla difficoltà di diagnosi, a causa della scarsa conoscenza della maggior parte delle MR da parte dei medici che dovrebbero individuare il percorso diagnostico.

Con il decreto del 12 Gennaio 2017, oltre all'inserimento di più di 110 nuove entità, tra singole malattie rare e gruppi che danno diritto all'esenzione, è stata eseguita una revisione sistematica dell'elenco che risponde meglio ai più recenti criteri scientifici. La proposta di aggiornamento è stata elaborata in collaborazione con il Tavolo Interregionale delle Malattie Rare.

L'elenco è stato completamente riorganizzato. In particolare, prevede che i gruppi di MR siano "aperti" in modo da consentire che tutte le MR riconducibili ad un gruppo, anche se non puntualmente elencate, abbiano diritto all'esenzione. Inoltre sono stati mantenuti i codici di esenzione già adottati, al fine di evitare disagi ai pazienti e rendere più fluide le procedure amministrative **2**.

Ecco alcune novità dell'elenco:

- ✓ **creazione di 16 capitoli** distinti per apparato;
- ✓ **definizione di gruppi** in cui poter collocare le malattie rare che, nel futuro, non dovessero trovare accoglienza in gruppi già definiti, in modo da garantire il diritto all'esenzione a tutti gli aventi diritto;

- ✓ **inserimento della sarcoidosi tra le MR** (con esenzione da riconfermare dopo i primi 12 mesi, solo per le forme persistenti);
- ✓ **spostamento tra le malattie croniche di quattro patologie già esenti come MR:**
  - malattia celiaca (059);
  - sindrome di Down (065);
  - sindrome di Klinefelter (066);
  - connettiviti indifferenziate (067);
- ✓ **inserimento tra le MR di due patologie già esenti come malattie croniche:**
  - sclerosi sistemica progressiva (RM0120);
  - miastenia grave (RFG101);
- ✓ per alcune malattie (tumore di Wilms, retinoblastoma, pubertà precoce idiopatica), sono stati **introdotti limiti temporali all'esenzione** che verrà eventualmente rinnovata alla scadenza, in relazione al decorso clinico del singolo paziente.

Solo a titolo di esempio, vengono elencate alcune delle malattie rare presenti nell'elenco, divise per apparato **3**.

### **1.Malattie infettive e parassitarie:**

- malattia di Whipple;
- malattia di Lyme.

### **2.Tumori:**

- tumore di Wilms;
- Retinoblastoma;
- Neurofibromatosi;
- Poliposi familiare;
- Cancro non poliposico ereditario del colon (sindrome di Lynch);
- sindrome di Gardner.

### **3.Malattie delle ghiandole endocrine:**

- deficit di ACTH;
- sindrome di Kallmann;
- deficit congenito isolato di GH;
- iperaldosteronismi primitivi;
- poliendocrinopatie autoimmuni;
- sindrome da resistenza all'ormone della crescita;
- sindromi da neoplasie endocrine multiple (MEN tipo 1, 2A e 2B).

#### **4. Malattie del metabolismo:**

- difetti congeniti del metabolismo e del trasporto degli amminoacidi (Fenilchetonuria, Albinismo, Cistinuria);
- difetti congeniti del metabolismo del ciclo dell'urea e iperammoniemie ereditarie (deficit di N-acetilglutammato sintetasi, deficit di Carbammil-fosfatasi);
- difetti congeniti del metabolismo e del trasporto dei carboidrati, escluso il diabete mellito (Glicogenosi, deficit di fruttosio-1,6-bisfosfatasi, deficit congenito di saccarasi-isomaltasi, deficit congenito di maltasi);
- Iperinsulinismi congeniti;
- difetti congeniti del metabolismo delle lipoproteine (Ipercolesterolemia familiare omozigote tipo IIa e tipo IIb, Ipertrigliceridemia familiare, Ipobetalipoproteinemia);
- deficit congeniti della sintesi dei fosfolipidi e sfingolipidi;
- malattie perossisomiali;
- deficit congeniti del metabolismo delle porfirine e dell'eme (Porfirie);
- deficit congeniti del metabolismo energetico mitocondriale;
- malattie da accumulo lisosomiale;
- difetti congeniti dell'assorbimento e del trasporto di vitamine e cofattori non proteici (Rachitismo vitamina D-dipendente tipo I);
- difetti del metabolismo e del trasporto dei metalli (Emocromatosi ereditaria);
- deficit del metabolismo e del trasporto delle proteine (Amiloidosi sistemiche).

#### **5. Malattie del sistema immunitario:**

- Istiocitosi a cellule di Langherans;

- Sindrome di DiGeorge;
- Agammaglobulinemia.

#### **6. Malattie del sangue e degli organi ematopoietici:**

- anemie ereditarie (Sferocitosi ereditaria, Talassemie esclusa Minor, Anemia falciforme, Anemia di Fanconi);
- difetti ereditari della coagulazione (Emofilia A e B, Malattia di Von Willebrand);
- piastrinopatie ereditarie (sindrome di Bernard-Soulier).

#### **7. Malattie del sistema Nervoso Centrale e Periferico:**

- malattie spinocerebellari (Atassia di Friedreich);
- atrofie muscolari spinali (sindrome di Werdnig-Hoffmann, sindrome di Dubowitz e sindrome di Wohlfart-Kugelberg-Welander);
- sclerosi laterale amiotrofica;
- sclerosi laterale primaria;
- paralisi bulbare progressiva con sordità neurosensoriale;
- neuropatie ereditarie (malattia di Charcot-Marie-Tooth);
- miopatie congenite ereditarie; distrofie muscolari (distrofia di Becker, distrofia di Duchenne);
- distrofie miotoniche (malattia di Steinert);
- distrofie dei cingoli;
- sindrome di Guillan-Barrè;
- sindromi miasteniche congenite e disimmuni (Miastenia Gravis).

#### **8. Malattie dell'apparato visivo:**

- distrofie retiniche ereditarie;
- distrofie ereditarie della coroide;
- degenerazioni della cornea;
- distrofie ereditarie della cornea;
- cheratocono.



### **9.Malattie del sistema circolatorio:**

- malattia di Behcet;
- crioglobulinemia mista;
- endocardite reumatica;
- poliarterite nodosa;
- sindrome di Goodpasture;
- microangiopatie trombotiche (Porpora trombotica trombocitopenica);
- malattia di Takayasu;
- sindrome di Budd-Chiari.

### **10.Malattie dell'apparato respiratorio:**

- sarcoidosi;
- malattie interstiziali polmonari primitive (polmonite interstiziale acuta, fibrosi polmonare idiopatica);
- discinesie ciliari primarie.

### **11.Malattie dell'apparato digerente:**

- colangite sclerosante primitiva;
- colestasi intraepatiche progressive familiari;
- difetti congeniti gravi ed invalidanti del trasporto intestinale.

### **12.Malattie dell'apparato genito-urinario:**

- diabete insipido nefrogenico;
- cistite interstiziale;
- sindrome di Alport;
- tubulopatie primitive (sindrome di Gitelman).

### **13.Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo:**

- pemfigo;
- pemfigoide bolloso;
- discheratosi congenita;

- ittiosi congenite (Ittiosi tipo “Arlecchino”);
- xeroderma pigmentoso;
- sindrome di Sjogren-Larsson.

#### **14.Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo:**

- dermatomiosite;
- polimiosite;
- miosite a corpi inclusi;
- sclerosi sistemica progressiva.

#### **15.Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche:**

- malformazioni del sistema nervoso (sindrome di Arnold-Chiari, sindrome di Dandy-Walker);
- malformazioni dell'apparato visivo;
- malformazioni del cranio e delle ossa facciali (sindrome di Goodman);
- malformazioni isolate degli arti;
- malformazioni del cuore e dei vasi;
- malformazioni della parete addominale;
- malformazioni dell'apparato digerente (malattia di Caroli);
- malformazioni dell'apparato genito-urinario (Malattia renale cistica genetica, Ermafroditismo vero);
- malformazioni dello scheletro (Acondroplasia, osteogenesi imperfetta);
- malformazioni congenite complesse (sindrome di Turner, sindrome di Williams, sindrome del cromosoma x-fragile, sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos, Sclerosi tuberosa, sindrome di Peutz-Jeghers, sindrome di Von Hippel-Lindau, sindrome di Prader-Willi, sindrome di Hutchinson-Gilford, sindrome di Werner).

#### **16.Condizioni morbose perinatali:**

- embrio/fetopatia Rubeolica;
- sindrome alcolica fetale;
- kernittero.

## 1.2 PRINCIPALI CRITICITA'

Fino a 350 milioni di persone in tutto il mondo soffrono di una malattia rara e, sebbene le singole malattie siano rare, nel complesso rappresentano una sfida sostanziale per i sistemi sanitari globali **4**. La fisiopatologia delle malattie genetiche rare è infatti molto complessa. I vari disturbi possono avere dei loro meccanismi unici, ma molti di questi ancora poco chiari o sconosciuti. I sintomi e i segni delle malattie genetiche rare presentano inoltre una grande variabilità, causando spesso difficoltà nel raggiungere una diagnosi. La maggior parte dei pazienti può presentare molteplici anomalie congenite, disordini metabolici, ritardi di crescita e di sviluppo, difetti cognitivi, anomalie neuromuscolari e difetti visivi, uditivi o a carico di altre funzioni d'organo. Tutto questo comporta difficoltà nel prendersi cura di sé e un grande carico assistenziale per i caregivers. Inoltre, molti dei pazienti affetti da malattie rare vengono sottoposti, sin dall'infanzia, a trattamenti che comprendono programmi di riabilitazione e di educazione individuale e sono continuamente monitorati con particolare attenzione alla loro crescita, al loro sviluppo e al loro stato nutrizionale **5**.

Purtroppo, ancora oggi per molte di queste malattie ci sono poche informazioni a disposizione e i medici possono trovare difficoltà nel distinguerle da altre condizioni cliniche simili, con conseguenti problematiche inerenti al counseling genetico e al trattamento. I progressi tecnologici, comprendenti sequenziamento e analisi del DNA insieme a strumenti computerizzati e di ricerca online, stanno consentendo una comprensione più approfondita di queste malattie. Nel dettaglio, i test genetici e genomici sono diventati ormai la spina dorsale dei test diagnostici in questa popolazione di pazienti.

Inoltre, nonostante le malattie rare abbiano nell'insieme un enorme impatto, permane ancora un divario significativo tra la ricerca e gli interventi clinici. Le fondazioni e i centri di ricerca mondiale, infatti, sono sempre più focalizzati su una miglior comprensione di questi disordini rari mentre le industrie farmaceutiche e biotecnologiche più spesso non vedono interesse nell'investire nel trattamento delle malattie rare, sia perché il costo delle terapie è molto alto ma soprattutto perché le sperimentazioni relative al trattamento di queste malattie presentano un tasso di insuccesso più alto rispetto a malattie più diffuse **6**. La terapia sintomatica e quella di supporto, pertanto, rappresentano ancora oggi la

maggior parte dei trattamenti delle malattie rare genetiche, con l'eccezione di formule speciali per le diverse mutazioni congenite delle malattie metaboliche e la terapia enzimatica sostitutiva in alcune malattie da accumulo lisosomiale 5. Trattandosi prevalentemente di malattie genetiche, sono da considerarsi strategie appropriate l'utilizzo della farmacogenetica per sviluppare trattamenti e l'utilizzo del sequenziamento dell'intero genoma per identificare le eziologie di tali malattie. Oggi quindi, abbiamo le opportunità per accelerare lo sviluppo dei farmaci utili al trattamento delle malattie rare genetiche 7.

Infine, la cura multidisciplinare dei pazienti, il counselling genetico e la creazione di reti di supporto giocano un ruolo importante nella gestione familiare. La sensibilizzazione pubblica, la creazione di sistemi sociali appropriati e l'allocazione delle risorse sono obbligatori per un'assistenza adeguata 5.

### **1.3 DIAGNOSI PRENATALE**

Nei 60 anni successivi all'introduzione dello screening prenatale per le malattie genetiche, il campo della diagnosi prenatale è andato ben oltre la puntura uterina rudimentale, capace di fornire materiale fetale per valutare il sesso e interpretare il rischio di anomalie congenite. In concomitanza con i miglioramenti nel campionamento fetale invasivo sono arrivati i progressi tecnologici nella citogenetica e nella biologia molecolare che hanno ampliato, sia la portata dei disordini genetici che possono essere diagnosticati, sia la risoluzione alla quale è possibile interrogare il genoma umano. Al giorno d'oggi, le analisi del sangue di routine disponibili per tutte le donne in gravidanza possono determinare il rischio di anomalie cromosomiche comuni; il campionamento dei villi coriali e l'amniocentesi possono essere utilizzati per diagnosticare quasi tutte le condizioni con una causa genetica nota; e il genoma e/o l'esoma di un feto con anomalie multiple possono essere sequenziati nel tentativo di determinare l'eziologia sottostante 8.

Il tipo di screening offerto a una paziente può dipendere da vari fattori i quali, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, sono: età, storia familiare, reperti fetali, esposizioni e

preferenze della paziente. Lo screening prenatale è oggi disponibile per una varietà di condizioni genetiche tra cui aneuploidia, anomalie congenite e stato di portatore.

Nell'ambito delle indagini diagnostiche impiegate nello screening prenatale possiamo operare una classificazione in base al tipo di tecnica scelta, se invasiva o non invasiva.

Tra i test non invasivi troviamo:

- A. Il **test di screening del siero** detto anche test biochimico, che rimane il tipo di test più utilizzato in gravidanza. Gli esami del siero sono principalmente suddivisi in primo e secondo trimestre e la decisione di procedere con una prova piuttosto che un'altra, nella pratica può dipendere dall'età gestazionale, dalla copertura assicurativa, dalla disponibilità di ultrasonografia e altri fattori. Lo screening del primo trimestre (FTS) è disponibile a partire dalle 11 settimane fino alle 13 settimane più 6 giorni di gestazione e fornisce una valutazione personalizzata del rischio di trisomia 21, trisomia 18 e in alcuni casi di trisomia 13. Questa stima si ottiene combinando una serie di parametri tra cui l'età materna, la misurazione ecografica della translucenza nucale fetale (NT), la valutazione ecografica della presenza/assenza dell'osso nasale fetale (NB) e la misurazione biochimica della gonadotropina corionica beta-umana libera nel siero materno (b-hCG) e della proteina plasmatica A associata alla gravidanza (PAPP-A). Opzioni di screening del siero del secondo trimestre sono disponibili, invece, dalle 15 settimane fino alla 22 settimane più 6 giorni di gestazione. Similmente al test eseguito nel primo trimestre, questi forniscono una valutazione personalizzata del rischio di trisomia 21 e 18 e allo stesso tempo una stima del rischio per i difetti del tubo neurale aperto, dosando MS-AFP materno, estriolo non coniugato, inibina dimerica A, hCG e hCG iperglicosilato.
- B. L'**ecografia** è uno strumento di screening molto potente che ha la capacità di rilevare variazioni nello sviluppo fetale, le quali possono risultare l'espressione di mutazioni cromosomiche o sindromi genetiche sottostanti. Come discusso in precedenza, lo screening ecografico del primo trimestre può valutare sia la misurazione NT che la presenza o assenza del NB. C'è una consolidata associazione, infatti, tra la presenza di una traslucenza nucale crescente e alcuni difetti cromosomici così come aberrazioni genetiche e difetti strutturali, in

particolare difetti cardiaci. Ciò che osserviamo all'ecografia è una tasca piena di liquido situata dietro il collo del feto che aumenta con l'aumentare dell'età gestazionale; le misurazioni che evidenziano valori maggiori del 99° percentile, a qualsiasi età gestazionale, sono associate ad un aumentato rischio per altre malattie genetiche e difetti congeniti cardiaci e, quando rilevati, richiedono ulteriori test di consulenza genetica. Mentre la maggior parte dei risultati degli ultrasuoni aiuta a modificare il rischio di trisomia, alcuni risultati ecografici potrebbero aiutare a prevedere il rischio di altre anomalie cromosomiche, ad esempio, i feti con trisomia 18 presentano spesso anomalie cardiache, del sistema nervoso centrale, del viso e della mano. Inoltre, specifici risultati ecografici possono aumentare il sospetto per altre condizioni genetiche come mutazioni del singolo gene o microdelezioni e duplicazioni. Per esempio, l'incurvamento e le fratture ossee fetali possono essere compatibili con la displasia scheletrica **9**. In conclusione, il rilevamento ecografico prenatale delle anomalie fetali consente una gestione perinatale ottimale, fornendo ai genitori in attesa, l'opportunità di ulteriori test genetici e di imaging che possano fornire informazioni sulla prognosi e sulle opzioni di gestione. I progressi tecnologici negli ultimi due decenni continuano a supportare il ruolo degli ultrasuoni come modalità di imaging primaria in gravidanza e la sicurezza di questi per il feto in via di sviluppo è ben consolidata. Con l'aumento delle capacità e dell'esperienza, è possibile l'esame dettagliato del sistema nervoso centrale e del sistema cardiovascolare, con esami dedicati come il neurosonogramma fetale e l'ecocardiogramma fetale, ormai ampiamente eseguiti nei centri terziari. Partendo dal sospetto ecografico, abbiamo poi la possibilità di effettuare ulteriori approfondimenti diagnostici attraverso la risonanza magnetica (MRI), la quale è ben riconosciuta per il suo ruolo nella valutazione delle anomalie cerebrali fetali; altre potenziali indicazioni per la risonanza magnetica fetale includono la misurazione del volume polmonare (in caso di ernia diaframmatica congenita) e la pianificazione pre-chirurgica prima della riparazione della spina bifida fetale. Nel primo trimestre, quindi, è ora possibile rilevare circa la metà di tutte le principali anomalie strutturali, inclusi acrania/anencefalia, difetti della parete addominale, oloprosencefalia ed igromi cistici **10**.

C. Il **NIPT** o test prenatale non invasivo consiste nel prelievo di sangue materno, partendo dal presupposto che ogni donna in gravidanza ha il 5-20% di DNA fetale fluttuante, cioè non avvolto in una cellula, DNA placentare circolante nel siero materno. Il DNA privo di cellule placentari (cfDNA) è il risultato di un'apoptosi e più spesso risulta costituito da frammenti molto piccoli di base <450 coppie; questo DNA placentare di solito è identico al DNA fetale e quindi può essere valutato per la rilevazione di disturbi genetici fetali, anche se sono stati riportati casi di mosaicismo placentare (genotipo diverso tra il feto e la placenta). Il NIPT test viene eseguito nel primo trimestre, dopo le prime 9-10 settimane di gestazione.

Presenta un elevato valore predittivo positivo e negativo e, come tale, risulta migliore rispetto ad altri test di screening; tuttavia, non è considerato un test diagnostico definitivo e non può sostituire il campionamento dei villi coriali o l'amniocentesi.

Questo tipo di test è più frequentemente utilizzato per lo screening della trisomia 13, 18 e 21, nonché per le aneuploidie dei cromosomi sessuali, come la monosomia X (sindrome di Turner). Attualmente, sono disponibili test per le seguenti sindromi da microdelezione: sindrome da delezione 22q11.2 (sindrome di DiGeorge), Sindrome da delezione 1p36, sindrome da delezione 4p (Wolff Hirschorn), sindrome da delezione 5p (Cri-du-chat), delezione 8p sindrome (Langer-Gideon), sindrome da delezione 11q (Jacobson) e la sindrome da delezione 15q (Angelman/Prader Willi).

E' importante sottolineare che la stragrande maggioranza dei campioni di cfDNA prelevati restituirà un risultato mentre una piccola percentuale di questi inviati al laboratorio potrebbe non essere in grado di riportare un risultato (circa il 5%). Ciò può verificarsi a causa di una bassa percentuale di quella che viene chiamata la "frazione fetale" o la quantità di DNA privo di cellule derivato dalla placenta e presente nel sangue materno. La maggior parte dei NIPT richiede, infatti, una frazione fetale minima del 2%–4% per un risultato refertabile. Una frazione fetale bassa può derivare da un corpo materno con elevato indice di massa corporea, un'età gestazionale precoce, uso di farmaci come eparina a basso peso molecolare, mosaicismo fetale o aneuploidia fetale.

D. Lo **screening del portatore** (carrier screening) differisce dallo screening sierico e dal cfDNA in quanto non controlla il feto, ma ha come scopo quello di identificare le coppie che sono portatrici della stessa condizione genetica a trasmissione autosomica recessiva. Dato che i portatori di condizioni autosomiche recessive in genere non hanno alcun sintomo e non hanno una storia familiare positiva, è opportuno verificare questa possibilità dato che la maggior parte di questi non è consapevole del proprio stato di vettore. Lo screening del portatore è tradizionalmente basato sulla valutazione della storia familiare e degli antenati. Le attuali linee guida professionali raccomandano che a tutte le donne incinte e in età riproduttiva, indipendentemente dall'ascendenza, dovrebbe essere offerto uno screening del portatore per la fibrosi cistica e l'atrofia muscolare spinale, data la loro maggiore prevalenza tra tutte le popolazioni.

E' doveroso, però, specificare che la maggior parte dei test diagnostici in medicina prenatale richiede l'analisi di un campione "fetale" che si ottiene con una procedura invasiva, la quale può comportare un piccolo rischio per la gravidanza.

Queste procedure comprendono:

- E. Il **prelievo dei villi coriali o villocentesi** consente la valutazione del cariotipo fetale campionando la placenta in via di sviluppo all'inizio della gestazione, senza penetrare direttamente nel sacco amniotico. La procedura viene generalmente eseguita tra le 11 e le 14 settimane di gestazione, sotto guida ecografica continua, per via transaddominale se la placenta si trova anteriormente o transcervicale se è posizionata posteriormente. La decisione su quale approccio utilizzare può anche basarsi sulla formazione e preferenza dell'operatore o su quella della paziente.
- F. L'**amniocentesi** viene invece effettuata a metà trimestre, tra le 16 e le 20 settimane di gestazione, ma può essere eseguita anche più tardi. La procedura viene eseguita sotto guida ecografica continua, posizionando l'ago lontano da parti fetali come placenta o grandi vasi, e rimuovendo circa 20-30 cc di liquido amniotico che saranno poi inviati per l'analisi. Il campione contiene infatti cellule fetali che sono desquamate dalla pelle del feto riversandosi nel liquido amniotico. Durante la procedura viene monitorata la frequenza cardiaca fetale e le complicazioni sia per la madre che per il feto sono rare.



G. Il **prelievo di sangue fetale o funicolocentesi**, noto anche come prelievo di sangue ombelicale percutaneo, comporta l'aspirazione di sangue fetale dalla vena ombelicale vicino al sito di inserimento placentare, a causa della stabilità della vena. In genere viene eseguito nel secondo o terzo trimestre di gravidanza ma poiché gli approcci di cui sopra sono tecnicamente più facili e sicuri, questo campionamento diretto viene utilizzato raramente.

Una volta prelevato il campione fetale, a prescindere dalla procedura utilizzata, questo potrà essere studiato attraverso differenti tecniche in grado di fornire quanti più dettagli relativi al DNA del feto. Le più utilizzate ad oggi sono il cariotipo (analisi quantitativa e strutturale dei cromosomi), la FISH o ibridazione fluorescente in situ (studio di specifiche sequenze di DNA attraverso il legame complementare con sequenze create in laboratorio), l'analisi microarray (tecnica di ibridazione inversa capace di fissare tutti i segmenti di DNA su un unico supporto, marcando l'acido nucleico come *target*) e il sequenziamento in parallelo o SNG (sequenziamento dell'intero esoma o dell'intero genoma)<sup>9</sup>.

Sebbene i test prenatali si siano storicamente concentrati sull'opzione per l'interruzione della gravidanza, oggi sono disponibili per un numero crescente di trattamenti prenatali e perinatali.

Man mano che aumenterà la possibilità di intervenire direttamente in utero con differenti tipi di trattamento, i test prenatali saranno sempre più incentrati sull'individuazione di disturbi che potrebbero trarre beneficio da una terapia mirata, prenatale o neonatale, immediata.

I test genetici prenatali, sia diagnostici che di screening, dovrebbero infatti avere l'obiettivo comune di migliorare gli esiti perinatali sia per i pazienti che le loro famiglie, tuttavia, questo obiettivo, il "miglioramento degli esiti perinatali", è sfaccettato e altamente complesso.

Una delle domande più frequenti che le pazienti pongono durante il colloquio con il medico è se l'informazione ottenuta dal test di screening potrà aiutare il loro bambino. Per molte malattie genetiche, maggiori informazioni non cambieranno comunque la

prognosi mentre per altre sono stati dimostrati vantaggi nel conoscere una diagnosi genetica prima della nascita.

Per alcuni pazienti una diagnosi prenatale può significare scegliere di interrompere la gravidanza mentre, per altri, può significare prepararsi alla nascita di un bambino con esigenze mediche specifiche. Una diagnosi genetica specifica, infatti, permetterà alla famiglia di avere l'occasione di comprendere meglio il significato di quella condizione genetica e di conoscere le esigenze e le possibilità di cura del bambino prima della nascita. Quando si sospetta o si diagnostica un'anomalia, la consulenza sulle opzioni riproduttive dovrebbe iniziare con l'educazione del paziente. Tale istruzione può comportare l'incontro con uno specialista in medicina fetale materna, un genetista e/o un consulente genetico e/o sottospecialisti pediatrici, o il collegamento con un gruppo di sostegno familiare.

In conclusione, l'incremento dei test di screening prenatale sposterà l'attenzione dal cercare principalmente di diagnosticare gravi disturbi non curabili per consentire l'interruzione della gravidanza, all'identificazione di feti con condizioni che potrebbero avere esiti migliori con una diagnosi precoce **11**.

## **1.4 SCREENING NEONATALE**

In Italia lo screening neonatale per le malattie rare genetiche, gratuito e obbligatorio, è stato introdotto nel 1992 per tre malattie: ipotiroidismo congenito, fibrosi cistica e fenilchetonuria. Nel corso degli anni lo sviluppo delle tecnologie di laboratorio ha semplificato le analisi di screening ed è stato possibile estendere lo screening neonatale ad un ampio spettro di malattie congenite, definito Screening Neonatale Esteso (SNE).

Lo SNE attualmente comprende oltre 40 malattie metaboliche ereditarie e la Legge di bilancio 2019 (art.1 c. 544) ha esteso lo screening neonatale alle malattie neuromuscolari genetiche, alle immunodeficienze congenite severe e alle malattie da accumulo lisosomiale, stabilendo inoltre l'aggiornamento periodico dell'elenco delle malattie da sottoporre a screening **12**.

Lo scopo dello screening neonatale è quello di rilevare, già alla nascita, le condizioni potenzialmente fatali o invalidanti, prima che il bambino mostri i segni o i sintomi di una malattia. Una diagnosi precoce, infatti, permette di iniziare immediatamente il

trattamento terapeutico che riduce o in alcuni casi elimina gli effetti della patologia. Molte delle condizioni rilevabili dallo screening neonatale, se non trattate, causano sintomi ed effetti gravi, come danni permanenti al sistema nervoso, disabilità intellettive, fisiche e dello sviluppo, e in alcuni casi anche la morte.

Non tutte le malattie però, possono essere inserite nel pannello di screening neonatale in quanto esistono dei precisi criteri di ammissibilità. Nel 1968 l'Organizzazione Mondiale della Sanità pubblicò i Criteri di Wilson e Jungner, che sono tuttora universalmente riconosciuti, anche se in parte discussi e in via di aggiornamento.

Di seguito vengono riportate le caratteristiche che una condizione deve avere per essere inclusa nel pannello:

- 1) La malattia costituisce un problema importante di salute pubblica (prevalenza, gravità, costi);
- 2) È disponibile un trattamento efficace;
- 3) Sono disponibili strutture per la diagnosi e il trattamento;
- 4) La condizione è riconoscibile in uno stadio pre-sintomatico o precoce;
- 5) Esiste un test appropriato (semplice, riproducibile, affidabile, non dannoso, a basso costo);
- 6) Il test di screening è accettabile per la popolazione;
- 7) La storia naturale della malattia è conosciuta;
- 8) Il protocollo di trattamento è chiaro;
- 9) Il costo dello screening (conferma diagnostica e trattamento) è bilanciato dai costi complessivi della patologia;
- 10) Lo screening è un processo sistematico e non una tantum.

Il test di screening viene effettuato presso il centro nascita prima della dimissione del neonato, fra le 48 e le 72 ore di vita e consiste in un vero e proprio processo. In primo luogo, il personale ospedaliero compila una scheda con tutte le informazioni essenziali del bambino: nome, sesso, peso, data e orario di nascita, data e orario del prelievo di sangue, dati e contatti dei genitori. Una parte della scheda è costituita da una speciale carta assorbente utilizzata per raccogliere il campione di sangue. Dopo aver riscaldato e attentamente sterilizzato il tallone del bambino, il personale sanitario esegue una piccola puntura, facendo uscire dal tallone alcune gocce di sangue, che vengono messe a contatto con la carta assorbente, fino a quando tutti i cerchi stampati sulla scheda conterranno un campione di sangue (per questo chiamato “spot”). La scheda viene quindi inviata al laboratorio di riferimento, dove il sangue viene testato per le varie condizioni che compongono il pannello dello screening neonatale. In presenza di un’alterazione al test di screening neonatale sono comunque necessari ulteriori accertamenti che confermino la diagnosi della malattia, come ad esempio esami biochimici o genetici. Nel caso di conferma della diagnosi, il neonato viene preso in carico presso il Centro Clinico di Riferimento per iniziare tempestivamente il trattamento specifico e seguire il follow-up previsto per la malattia.

Una menzione speciale va all’introduzione della Spettrometria di Massa Tandem (MS/MS) che ha rivoluzionato lo scenario dello screening neonatale in Italia, questa metodica ha infatti consentito di estendere lo screening ad un ampio gruppo di malattie metaboliche. Le malattie metaboliche ereditarie (MME), denominate anche errori congeniti del metabolismo, costituiscono una categoria importante di malattie genetiche rare, causate dall’alterato funzionamento di una specifica via metabolica. Esse rappresentano un gruppo eterogeneo di oltre 700 diverse patologie che, prese singolarmente, sono rare ma nel loro insieme presentano un’incidenza cumulativa che varia da 1 su 500 a 1 su 4.000 nati vivi. Ad oggi è quindi possibile, con lo stesso prelievo di sangue essiccato su cartoncino utilizzato per lo screening dell’ipotiroidismo e della fibrosi cistica, identificare quasi 50 errori congeniti del metabolismo **13**.

Segue l’elenco delle malattie rare metaboliche incluse nello screening neonatale:

1. Fenilchetonuria;

2. Iperfenilalaninemia benigna;
3. Deficit della biosintesi del cofattore biopterina;
4. Deficit della rigenerazione del cofattore biopterina;
5. Tirosinemia tipo I;
6. Malattia delle urine a sciroppo d'acero;
7. Omocistinuria (difetto di CBS);
8. Omocistinuria (difetto severo di MTHFR);
9. Acidemia glutarica tipo I;
10. Acidemia isovalerica;
11. Deficit di beta-chetotoliasi;
12. Acidemia 3-idrossi3-metilglutarica;
13. Acidemia propionica;
14. Acidemia metilmalonica (Mut);
15. Acidemia metilmalonica (Cbl-A);
16. Acidemia metilmalonica (Cbl-B);
17. Acidemia metilmalonica con omocistinuria (deficit di Cbl-C);
18. Acidemia metilmalonica con omocistinuria (deficit di Cbl-D);
19. Deficit di 2-metilbutiril-CoA deidrogenasi;
20. Aciduria malonica;
21. Deficit multiplo di carbossilasi;
22. Citrullinemia tipo I;
23. Acidemia argininosuccinica;
24. Argininemia;
25. Deficit del trasporto della carnitina;
26. Deficit di carnitina palmitoil-transferasi I;
27. Deficit di carnitina-acilcarnitina traslocasi;
28. Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga;
29. Deficit della proteina trifunzionale mitocondriale;
30. Deficit di 3-idrossi-acil-CoA deidrogenasi a catena lunga;
31. Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media;
32. Deficit di 3-idrossi-acil-CoA deidrogenasi a catena media/corta;
33. Galattosemia;

34. Difetto di biotinidasi;
35. Deficit di glicina N-metiltransferasi;
36. Deficit di metionina adenosiltransferasi;
37. Deficit di S-adenosilomocisteina idrolasi;
38. Acidurie 3-metil glutaconiche;
39. Deficit di 3-metilcrotonil-CoA carbossilasi;
40. Deficit di 2-metil 3-idrossibutiril-CoA deidrogenasi;
41. Deficit di isobutiril-CoA deidrogenasi;
42. Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta;
43. Acidemia glutarica tipo II;
44. Deficit di carnitina palmitoil-transferasi tipo II;
45. Citrullinemia tipo II;
46. Tirosinemia tipo II;
47. Tirosinemia tipo III.

La genomica pediatrica è un campo ancora immaturo ma in rapida evoluzione che affronta questo problema incorporando tecnologie di sequenziamento di nuova generazione, in particolare il sequenziamento dell'intero esoma (ES) e dell'intero genoma (GS)<sup>14</sup>. Negli ultimi 10 anni, queste tecnologie hanno consentito di testare contemporaneamente più geni della malattia, GS sta rapidamente diventando un pratico test di primo livello, poiché i costi diminuiscono e le prestazioni migliorano. Un numero crescente di studi dimostra che GS può rilevare una gamma senza precedenti di anomalie patogene in un unico flusso di lavoro di laboratorio. GS ha il potenziale per fornire diagnosi molecolari imparziali, rapide e accurate ai pazienti, attraverso diverse indicazioni cliniche e presentazioni complesse <sup>15</sup>.

Inoltre, è importante sottolineare che per le famiglie colpite, una migliore comprensione delle basi genetiche delle malattie rare si traduce in prognosi, gestione, sorveglianza e consulenza genetica più accurate, stimola la ricerca di nuove terapie e consente di fornire un supporto migliore <sup>14</sup>.

Nell'ultimo decennio, la ricerca di mutazioni patogene in rare malattie genetiche umane ha comportato enormi sforzi per sequenziare le regioni codificanti o l'intero genoma,

utilizzando sequenziatori a lettura corta massicciamente paralleli. Tuttavia, l'attuale tasso diagnostico approssimativo è <50%, quindi utilizzando questi approcci rimangono molte malattie genetiche rare con causa sconosciuta. Una spiegazione plausibile è che le mutazioni responsabili si trovino in regioni del genoma che sono difficili da sequenziare utilizzando tecnologie convenzionali (ad esempio, espansione ripetuta in tandem o complesse aberrazioni strutturali cromosomiche). Nonostante gli svantaggi dei costi elevati e la carenza di metodi analitici standard, diversi studi hanno analizzato i cambiamenti patogeni nel genoma utilizzando sequenziatori a lettura lunga. I risultati di questi studi forniscono la speranza che un'ulteriore applicazione di sequenziatori a lettura lunga, per identificare le mutazioni causali in malattie genetiche irrisolte, possa ampliare la nostra comprensione del genoma umano e delle malattie. Tali approcci possono essere applicati anche alla diagnosi molecolare e alle strategie terapeutiche per i pazienti con malattie genetiche in futuro **16**.

## **2. PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI ASSISTENZIALI (PDTA)**

### **2.1 GENERALITA'**

La complessità di un sistema come quello sanitario può creare condizioni favorevoli alla variabilità, i difetti di congruità, di continuità e scarsa integrazione nella cura, tutte condizioni che facilitano la possibilità di errore. Per decenni si è stati abituati ad un'analisi per "funzioni", che nel mondo sanitario, corrisponde per lo più ad un'analisi per "struttura" (SOC/UO) alla quale si attribuisce la responsabilità clinica ed organizzativa dello specifico momento clinico. Risultava pertanto necessario identificare uno strumento metodologicamente standardizzato che migliorasse l'operatività di tutte le strutture definendone gli obiettivi singoli e quelli comuni, i ruoli di ciascuno, i tempi di intervento, gli ambiti di intervento e i compiti degli operatori. I percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) nascono come interventi complessi basati sulle migliori evidenze scientifiche e caratterizzati dall'organizzazione del processo di assistenza per gruppi

specifici di pazienti, attraverso il coordinamento e l'attuazione di attività consequenziali standardizzate da parte di un team multidisciplinare **17**.

### **2.1.1 Definizione**

Il termine "percorso" sta a definire sia l'iter del paziente - dal primo contatto con il mondo sanitario alla diagnosi e terapia - che l'iter organizzativo che si realizza nella realtà aziendale dal momento della presa in carico del paziente. I termini "diagnostico", "terapeutico" e "assistenziale" invece vengono utilizzati per definire la presa in carico totale - dalla prevenzione alla riabilitazione - della persona che ha un problema di salute e gli interventi multiprofessionali e multidisciplinari rivolti in diversi ambiti come quello psico-fisico, sociale e delle eventuali disabilità **17**. I PDTA sono quindi tecnologie di gestione che formalizzano il lavoro di gruppo multidisciplinare e consentono ai professionisti coinvolti di esaminare e affrontare il modo in cui si articolano i rispettivi ruoli, responsabilità ed attività. Forniscono un punto focale di riferimento, una risorsa comune alla quale i vari membri possono fare affidamento per capire dove si inserisce il loro ruolo nel più ampio insieme e determinare quali azioni sono necessarie e quando. Tracciano inoltre il percorso di un paziente e mirano ad avere: "le persone giuste, che fanno le cose giuste, nell'ordine giusto, al momento giusto, nel posto giusto, con il risultato giusto" **18**.

### **2.1.2 Vantaggi**

Da diversi anni, i PDTA vengono utilizzati per migliorare la qualità ed efficienza delle cure, ridurre la variabilità nelle cure e garantire cure appropriate al maggior numero di pazienti. Sono efficaci nel supportare l'attuazione tempestiva degli interventi clinici e la mobilitazione delle risorse intorno al paziente, senza incorrere in aumenti della durata della degenza. Hanno anche valore nel supportare l'implementazione delle linee guida e dei protocolli delle migliori pratiche, traducendoli in un formato adatto all'uso quotidiano da parte di professionisti sanitari impegnati, migliorando così il consenso inter e intraprofessionale e riducendo le variazioni inaccettabili nella pratica clinica. Poiché funzionano come dispositivi di accumulo e distribuzione, i PDTA possono anche apportare miglioramenti nella documentazione, aumentando i loro effetti di coordinamento.



Inizialmente sono stati introdotti nel contesto sanitario negli anni '80 negli Stati Uniti, l'entusiasmo ora si estende in tutto il mondo. Rappresentano uno strumento tecnico-gestionale il cui standard è sempre in progressione e che si propone di garantire la riproducibilità delle azioni, l'uniformità delle prestazioni erogate, una riduzione dell'evento straordinario, lo scambio di informazioni e la comprensione dei ruoli; allo stesso tempo, consente un costante adattamento alla realtà specifica, una costante verifica degli aggiornamenti e dei miglioramenti. Pertanto, ad oggi si registra una forte implementazione per una varietà di scopi in una vasta gamma di contesti organizzativi **18**.

Agire sull'appropriatezza degli interventi terapeutico-assistenziali, riorganizzando e standardizzando i processi di cura e monitorandone l'impatto non solo clinico ma anche organizzativo ed economico, consente non solo di migliorare la qualità delle cure ma anche di affrontare il tema generale della limitatezza delle risorse, attraverso una razionalizzazione dell'offerta e non solo una loro riduzione. Il PDTA, in quanto sistema integrato di servizi e prestazioni erogate da una équipe multidisciplinare in differenti contesti organizzativi (cure primarie, intermedie e ospedaliere), richiede perciò il superamento del modello concettuale di valutazione clinico-assistenziale ed economica per singola unità di offerta, al quale gli attuali modelli di osservazione e controllo sono prevalentemente, se non esclusivamente, orientati. I PDTA possono essere considerati strumenti locali di governo clinico che permettono di delineare, rispetto a una patologia o un problema clinico, la migliore sequenza temporale e spaziale possibile degli interventi necessari a risolvere i problemi di salute di una tipologia di pazienti, sulla base delle conoscenze tecnico-scientifiche e in relazione alle risorse organizzative, professionali e tecnologiche disponibili **17**.

### **2.1.3 Gli attori**

Chi si prende la responsabilità di portare avanti il percorso?

1. Lo **staff di coordinamento** funge da gruppo di supporto che si assume la responsabilità complessiva, sia scientifica sia organizzativa, di tutti i progetti aziendali relativi ai PDTA e PIC (progetto integrato di cura), in stretta

collaborazione con le Direzioni Sanitarie di Presidio o Direzioni dei Distretti. Fornisce supporto metodologico ed organizzativo al gruppo di lavoro specifico che svilupperà il PDTA/PIC e si occupa della facilitazione dell'avvio del progetto e della sua gestione, del reperimento e valutazione delle Linee Guida, dell'organizzazione degli incontri del gruppo di lavoro, della predisposizione di documenti e moduli, dell'elaborazione dei dati, della produzione dei reports e loro diffusione, della tenuta del dossier di riferimento, del coordinamento di gruppi di lavoro e del coinvolgimento e formazione dei professionisti impegnati in azienda.

2. Il **promotore** corrisponde al soggetto dal quale è derivata la decisione di scrivere il PDTA/PIC. Può corrispondere alla Direzione Generale d'Azienda, alla Direzione di Presidio o Direzione di Distretto, al Direttore di Dipartimento o di Struttura, oppure può identificarsi in un gruppo di professionisti che promuovono un'iniziativa di miglioramento della qualità.
3. Il **committente** è il soggetto che definisce la modalità con cui intende recepire il PDTA/PIC da attuare. In linea generale dovrebbe coincidere con la massima funzione gestionale. Può corrispondere alla Regione, alla Direzione Generale Aziendale, alla Direzione Sanitaria di Presidio o Direzione di Distretto, ecc.
4. Il **gruppo di lavoro** è un gruppo costituito ad hoc per sviluppare il PDTA o PIC identificato. I membri sono competenti, ciascuno per la propria parte, rispetto al processo di diagnosi, cura e assistenza della patologia prescelta, motivati e in grado di motivare gli altri operatori. Deve comprendere la presenza di un rappresentante dello staff di coordinamento. Le caratteristiche essenziali che deve avere il gruppo di lavoro sono la multidisciplinarietà e la multiprofessionalità, pertanto comprende operatori sanitari, ma anche amministrativi e/o esperti in organizzazione. E' raccomandabile sia composto da un numero piccolo di componenti che abbiano la facoltà e l'obbligo di avvalersi di ulteriori risorse, quando necessarie, alla progettazione ed alla verifica del percorso. Deve essere anche verificata l'opportunità di partecipazione di un rappresentante degli utenti o di specifiche associazioni **17**.

**Segue uno schema riassuntivo a titolo esemplificativo.**

1. Il PROMOTORE analizza i bisogni e identifica il PDTA su cui lavorare.
2. Il COMMITTENTE valida l'iniziativa.
3. Si identifica uno STAFF DI COORDINAMENTO.
4. Si istituisce un GRUPPO DI LAVORO.
5. Lo STAFF ed il GRUPPO DI LAVORO effettuano un'ANALISI DELL'ESISTENTE.
6. Gli stessi analizzano le FONTI DI EVIDENZE CLINICHE IN LETTERATURA.
7. Evidenziano un PERCORSO IDEALE.
8. Tracciano un PERCORSO DI RIFERIMENTO.
9. Definiscono i CRITERI DI INCLUSIONE OD ESCLUSIONE dei pazienti oggetto del PDTA/PIC.

### **2.1.4 Modelli di riferimento per costruire il PDTA**

Il processo di adattamento del percorso generale (aspecifico e valido per ogni contesto) allo specifico contesto e poi ancora al singolo paziente può essere schematizzato considerando la presenza di quattro diversi livelli concettuali di PDTA:

- **Model Pathway:** il Percorso Modello è il livello più aggregato e generale di PDTA. È basato sulle evidenze scientifiche che vengono selezionate da team di esperti ed organizzate in forma di processo assistenziale non specifico per le strutture sanitarie. È, quindi, una sorta di PDTA "ideale" che deve essere adattato a livello locale.
- **Operational Pathway:** il Percorso Operativo viene sviluppato da un'organizzazione tenendo presenti sia le evidenze riportate nel Percorso Modello, sia le peculiarità organizzative locali (risorse, competenze disponibili, ecc.). È ancora un PDTA ideale, nel senso che è costruito per un gruppo di pazienti

ideali, ma è specifico per l'organizzazione che si occupa della sua implementazione;

- **Assigned Pathway:** il Percorso Assegnato è la contestualizzazione ai bisogni specifici di ogni singolo paziente reale del Percorso Operativo dell'organizzazione in cui il paziente si viene a trovare. È un PDTA specifico e personalizzato ed è, in parte, ancora un PDTA ideale in quanto di guida prospettica al percorso reale del paziente che deve essere ancora effettuato.
- **Completed Pathway:** il Percorso Realizzato è il percorso reale che il paziente ha sviluppato, consiste nell'effettiva esperienza del paziente **19**.

### **2.1.5 Come si costruisce un PDTA**

La costruzione di un percorso di cura segue lo schema generale dei progetti MCQ - Miglioramento Continuo di Qualità **20**.

Le varie tappe si possono così sintetizzare:

- A. Scelta del problema;
- B. Costituzione dei gruppi di lavoro per il problema prescelto;
- C. Analisi del processo in corso;
- D. Stesura del nuovo percorso di cura;
- E. Applicazione sperimentale del percorso modificato;
- F. Valutazione dell'applicazione e degli esiti del percorso;
- G. Miglioramento del percorso di cura;
- H. Revisione sistematica dell'applicazione del percorso.

#### **Scelta del problema (tappa A)**

La prima tappa operativa è ovviamente rappresentata dalla selezione del problema su cui costruire il percorso di cura. I criteri di scelta possono essere numerosi ma tra questi non vanno mai dimenticati:

- Frequenza (incidenza e prevalenza);
- Gravità dei casi;
- Variabilità dei processi in atto (comportamenti sia professionali che organizzativi);
- Disponibilità di evidenze scientifiche sull'esistenza di interventi efficaci;
- Entità dei possibili benefici per i pazienti derivanti dal miglioramento del processo;
- Fattibilità degli interventi di miglioramento;
- Entità dei possibili risparmi (riduzioni dei tempi di lavoro, eliminazione di sprechi).

È importante precisare il livello "istituzionale" in cui tale scelta viene effettuata: nella realtà italiana abbiamo i livelli regionali o aziendali. Se la scelta viene effettuata a livello regionale dovranno essere costituiti: il Comitato Scientifico Regionale (uno per ciascuna delle patologie individuate, generalmente nei piani sanitari regionali, in riferimento alle indicazioni dei Piani sanitari nazionali) e i Gruppi di Lavoro Operativi Aziendali per lo sviluppo dei Percorsi assistenziali a livello delle Aziende. Se la scelta viene invece effettuata a livello aziendale, dovranno essere costituiti i GdL Aziendali di progetto e i GdL Operativi Dipartimentali.

### **Costituzione di un gruppo di lavoro (Tappa B)**

I Comitati Scientifici Regionali e i Gruppi di Lavoro Operativi Aziendali sono gruppi di lavoro multidisciplinari, multiprofessionali e multisettoriali (in caso di coinvolgimento dei servizi sociali) costituiti da esperti e/o rappresentanti di società scientifiche delle patologie oggetto del profilo. Le funzioni di questi gruppi sono:

- Sistematizzare/sintetizzare le linee guida (Raccomandazioni di comportamento clinico elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni degli esperti, con lo scopo di aiutare i medici ed i pazienti a

decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche);

- Esplicitare la qualità delle informazioni utilizzate (livello di evidenza), l'importanza, rilevanza/fattibilità/priorità della loro implementazione (forza delle raccomandazioni) attraverso una revisione sistematica della letteratura e l'entità delle conseguenze (rilevanza delle decisioni);
- Esplicitare gli indicatori di monitoraggio e di outcome;
- Produrre i report per la fase di valutazione dei GdL operativi;
- Aggiornare con regolarità le Raccomandazioni prodotte.

I GdL Operativi Aziendali o Dipartimentali per lo sviluppo dei percorsi assistenziali (anch'essi multidisciplinari, multiprofessionali e multisettoriali) sono composti da tutti gli operatori coinvolti sul campo nel trattamento della condizione in questione, nei diversi setting operativi (ospedali, residenzialità, assistenza domiciliare, ecc.). Dovrebbero essere coinvolti anche operatori tecnici non sanitari (es. informatici), operatori amministrativi e non da ultimo rappresentanti degli utenti, per avere le loro opinioni per quanto riguarda gli aspetti di educazione sanitaria e sull'impatto delle decisioni sulla qualità percepita. La funzione di questi gruppi di lavoro è quello di adattare le Raccomandazioni per la pratica clinica alle caratteristiche della specifica realtà organizzativa (risorse umane, tecnologiche, organizzative, economiche).

### **Stesura del nuovo percorso di cura (Tappa D)**

Il gruppo di lavoro ridefinisce gli interventi delle varie fasi del processo (ad esempio primi giorni di ricovero, giorni intermedi, giorni finali, follow up) in accordo con gli obiettivi di utilizzare la pratica clinica migliore, massimizzare la qualità, ridurre il consumo di risorse, ottimizzare i tempi e quindi il nuovo processo viene schematizzato in una flow-chart.

Alla luce di quanto osservato nella letteratura e nella pratica clinica il team identifica l'outcome atteso (fase del "patient focus") per ogni giornata/periodo di assistenza. Per i percorsi assistenziali di "breve periodo" all'interno di uno stesso setting assistenziale (es.

ospedale) le attività da sviluppare per gestire il paziente possono essere inquadrare all'interno di una delle "categorie dell'assistenza", che rappresentano una sorta di "etichetta" per identificare la valenza principale di ciascuna attività:

1. *Valutazione del paziente*: raccolta dati del paziente (anamnesi; esame obiettivo, ecc.);
2. *Educazione del paziente e/o della famiglia*: istruzioni di routine date al paziente e/o ai familiari riguardo la cura di sé (es.: posizione di busto e arti, precauzioni e limitazioni nelle attività, esercizi, l'uso degli strumenti, l'automedicazione, ecc.);
3. *Pianificazione della continuità assistenziale*: include tutte le azioni e collaborazioni necessarie a garantire la continuità dell'assistenza e a promuovere l'indipendenza del paziente dopo la dimissione (es.: trasferimento in una residenza, supporto alla famiglia, supporto al reinserimento nella comunità, fornitura di apparecchiature mediche, fornitura assistenza domiciliare, ecc.);
4. *Esami diagnostici*: (esami di laboratorio, esami strumentali invasivi e non invasivi; ecc.);
5. *Farmaci*: questa sezione è quella relativa a tutti i trattamenti farmacologici;
6. *Interventi/procedure*: tutti i trattamenti e procedure che potenzialmente soddisfano i bisogni del paziente (ad esclusione dei farmaci);
7. *Consulenze*: tutti i consulti interdisciplinari di tipo medico specialistico, dietologico, fisioterapico, sociale, ecc.;
8. *Nutrizione* (es.: stato nutrizionale del paziente, presenza di nutrizione parenterale, particolari necessità nutrizionali, ecc.);
9. *Attività del paziente*: pianificazione dell'attività giornaliera del paziente (es: mobilizzazione attiva e passiva, progressione del paziente dal letto alla poltrona, uso del bagno, deambulazione con o senza assistenza ecc.);
10. *Sicurezza del paziente*: le misure precauzionali per garantire la sicurezza del paziente (protocolli di prevenzione delle cadute, limitazioni, protocolli antidecubito, ecc.).

Nei casi in cui il percorso di cura si sviluppa su un arco temporale prolungato (settimane/mesi), coinvolgendo più setting assistenziali (es.: ospedale, residenzialità, domiciliarità) e allargandosi al coinvolgimento dei servizi sociali e della comunità (es. volontariato) è chiaramente improponibile (e insostenibile) una progettazione puntuale “giorno per giorno”. Andranno quindi individuati i principali “snodi critici del percorso” (es.: l’esecuzione – tempi e modi - degli interventi a più forte evidenza di efficacia; il passaggio da un regime assistenziale all’altro; ecc.) e i risultati di salute attesi per definiti periodi del processo assistenziale, i quali andranno sottoposti a monitoraggio continuo per adattare in itinere il percorso ai bisogni del paziente.

**AUDIT CLINICO: la valutazione dell’applicazione e degli esiti del percorso (tappa F) e miglioramento del percorso di cura (tappa G)**

Per questa tappa va predisposto un report con l’analisi degli indicatori (di processo e di esito), l’analisi degli scostamenti descritti dai professionisti, gli eventuali risultati delle indagini di soddisfazione dei pazienti e familiari. Il report va discusso con tutti gli operatori che hanno partecipato alla implementazione del percorso. A questa fase segue quella di individuazione e implementazione delle attività per il miglioramento del percorso di cura, fase senza la quale, l’Audit clinico non assume un valore innovativo **20**.

Una fase essenziale dei PDTA è infatti la revisione, fondamentale per testare la qualità del percorso, la quale può essere effettuata tramite momenti estemporanei ed informali ma soprattutto attraverso la valutazione sistematica condotta secondo uno specifico modello di lavoro, quello dell’**AUDIT** sia esso clinico od organizzativo. Il modello dell’Audit in sanità consiste nella “analisi critica e sistematica della qualità dell’assistenza medica (o sanitaria) che valuta le procedure clinico/organizzative utilizzate per la diagnosi e il trattamento, l’uso delle risorse, gli outcomes risultanti e la qualità di vita per i pazienti”. L’audit si concretizza in un’iniziativa condotta da professionisti che cerca di migliorare la qualità e gli outcomes dell’assistenza attraverso una revisione strutturata tra pari, per mezzo della quale i professionisti stessi esaminano la propria attività ed i propri risultati, in confronto a standard espliciti, e la modificano se necessario. L’analisi professionale della qualità dell’assistenza possiede un valore formativo per il professionista, in quanto educa ad un atteggiamento di auto valutazione, facilita



l'individuazione dei fattori di criticità, obbliga a misurare ed allena a confrontare ed interpretare i dati.

La verifica tramite Audit non deve essere confusa però con l'attività corrente di raccolta di dati di attività o con la ricerca clinica. La ricerca scientifica tende a definire le caratteristiche della buona pratica su terreno ignoto, mentre l'audit verifica la buona qualità della pratica corrente, in questo caso dell'attuazione del percorso, rispetto a indicatori e standard noti. Ad un livello di base esso consiste in un incontro o in una serie di incontri fra operatori per discutere della progettazione e revisione metodologica generale del percorso, degli indicatori attivati e dell'analisi degli scostamenti, dei casi clinici relativi ai percorsi attivati. I casi vengono frequentemente scelti per accordo raggiunto fra i membri del team interessato. Volendo verificare l'attuazione generale del percorso tipo si possono analizzare tutti i casi incidenti più frequentemente, oppure i casi conclusi con esito inatteso oppure ancora i casi con outcome insoddisfacente. L'analisi, di solito retrospettiva, viene effettuata sulla base di dati amministrativi o mediante l'esame delle cartelle cliniche o di altra documentazione sanitaria **17**.

## **2.2 I PDTA IN PEDIATRIA**

La mancanza di percorsi di cura preconfigurati nelle malattie rare in ambito pediatrico porta spesso a lunghe odissee diagnostiche con una durata media di 5-6 anni e un enorme fardello legato a un complesso coordinamento assistenziale che grava sulle spalle dei pazienti e delle loro famiglie, imponendo molte difficoltà nella vita personale, professionale e sociale, riducendo in questo modo la qualità di vita. I pazienti con malattie rare e i loro caregiver spesso diventano “esperti per esperienza”: nei loro lunghi viaggi verso la diagnosi e il trattamento, affiancati da professionisti della salute spesso poco preparati e/o con conoscenze limitate, i pazienti e i loro caregiver sono “costretti” ad accumulare conoscenze da soli. Inoltre, i genitori di bambini affetti da malattia rara si trovano spesso di fronte a sfide difficili arrivando ad acquisire abilità eccezionali nella gestione domiciliare complessa (ad es. nutrizione parenterale, ossigeno e terapie inalatorie, monitoraggio e adeguamento di trattamenti dietetici complessi) **21**.

Per diagnosticare e curare efficacemente le malattie rare in età evolutiva occorre quindi “fare rete”, collaborare per ottimizzare le esperienze di gestione dei pazienti con malattia rara. La collaborazione tra centri di cura specialistici ha lo scopo principale di far viaggiare la conoscenza, anziché il paziente, realizzando un sistema integrato di assistenza sanitaria Europea per le malattie rare che devono sempre essere gestite presso Centri riconosciuti per l’alta qualificazione. Molte sono congenite e si manifestano precocemente, spesso sono croniche, potenzialmente mortali o con serie conseguenze a lungo termine, che compromettono la qualità di vita dei bambini e delle loro famiglie; per questo motivo una diagnosi precoce è essenziale per la corretta terapia, per ridurre o prevenire le complicanze a lungo termine e per migliorare la qualità di vita. Riconoscerle è fondamentale in quanto per alcune esistono opportunità di cura, ad esempio nella Sindrome di Turner e nella sindrome di Noonan, per la quale AIFA ha approvato nel 2021 la terapia con l’ormone della crescita, o nella sindrome di Prader-Willi, in cui la diagnosi precoce e la terapia con ormone della crescita migliorano la prognosi e la qualità di vita dei pazienti. L’attività assistenziale di diagnosi e cura delle malattie rare, fondamentale per tutti questi pazienti, richiede tuttavia molte risorse per le professionalità, gli spazi di lavoro e le strumentazioni. Pertanto, è necessario richiamare l’attenzione sulla necessità di creare Percorsi diagnostici e terapeutici assistenziali specifici e di aumentare i fondi dedicati alla ricerca nelle malattie rare, (altrimenti chiaramente svantaggiate rispetto alle altre) e stanziati per le terapie **22**.

Negli ultimi anni si sono fatti progressi in merito alla gestione complessa di queste malattie e ad oggi sono diversi i PDTA regionali e nazionali approvati in Italia per le malattie rare in età evolutiva, specialmente in ambito endocrinologico. La Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) nel corso degli ultimi cinque anni ha infatti redatto numerosi PDTA per malattie rare in età evolutiva applicabili a livello nazionale:

- PDTA ipotiroidismo congenito primario (2018);
- PDTA sindrome di Turner (2019);
- PDTA sindrome di McCune-Albright (2018);
- PDTA sindrome di Prader Willi (2018).

Nel 2018 la SIEDP ha approvato il PDTA sulla sindrome di Prader-Willi (PWS), causa più frequente di obesità genetica. Questa sindrome si caratterizza per un quadro clinico notevolmente complesso, poiché i segni e i sintomi che la contraddistinguono presentano una particolare cronologia nell'epoca di comparsa ed una diversa evoluzione nel tempo. Inoltre, pur con la stessa alterazione genetica, ciascun sintomo può avere una gravità variabile e ciò non sembra influenzare l'entità delle altre manifestazioni cliniche. La PWS è una malattia rara geneticamente determinata legata ad alterazioni di varia origine nella regione del cromosoma 15q11-q13. E' caratterizzata da anomalie ipotalamo-ipofisarie e grave ipotonia in epoca neonatale e nei primi due anni di vita. L'ipotonia è responsabile delle difficoltà di alimentazione nelle prime fasi della vita, ma tende generalmente a migliorare con l'età, se viene intrapreso un trattamento fisioterapico precoce. Sono altresì presenti un ritardo delle tappe dello sviluppo psicomotorio e un ventaglio variabile di disturbi psicologici e psichiatrici. Dopo la fase iniziale, si assiste ad un viraggio verso l'iperfagia, responsabile di quadri di obesità grave, importante causa di morbidità e mortalità dei pazienti. Le più frequenti anomalie endocrine associate alla PWS contribuiscono a un quadro clinico caratterizzato da bassa statura, iposurrenalismo, ipotiroidismo e sviluppo puberale incompleto. Se da un punto di vista terapeutico non esistono ad oggi trattamenti specifici, è tuttavia da sottolineare come la diagnosi precoce, il trattamento con ormone della crescita (GH) e la riabilitazione neuromotoria a partire dai primi mesi di vita, nonché le misure di prevenzione dell'eccesso ponderale abbiano consentito negli ultimi due decenni di cambiare sensibilmente la storia clinica dei soggetti con PWS **23**.

A distanza di un anno la SIEDP ha approvato il PDTA per la sindrome di Turner. La sindrome di Turner è una cromosomopatia causata da una monosomia parziale o totale del cromosoma X. Questo disordine interessa 1/2.000-1/2.500 neonati di sesso femminile. La ST presenta caratteristiche peculiari tanto da essere definite "turneriane" quali: bassa statura, dismorfismi facciali e scheletrici, anomalie di alcuni organi interni e disgenesia gonadica. La bassa statura è presente nel 95% delle pazienti affette. La causa del ritardo di crescita non è nota ma tra i fattori causali si considera un difetto primitivo dell'osso e l'aploinsufficienza del gene SHOX (short stature homeobox-containing gene) localizzato sul braccio corto del cromosoma X (Xp22) e Y (Yp11) che provoca un alterato sviluppo scheletrico con ridotta sensibilità all'azione del GH endogeno. La disgenesia gonadica è

frequente, solo il 5-10% delle pazienti entra spontaneamente in pubertà e una quota ancora minore di bambine hanno mestruazioni spontanee, che peraltro persistono per un periodo di tempo limitato. L'assistenza a questa patologia richiede un coinvolgimento multidisciplinare e la presa in carico delle pazienti dall'età pediatrica fino alla vita adulta. Il PDTA per la sindrome di Turner ha lo scopo di supportare il clinico nell'iniziale management e nel follow-up della patologia in questione. Questo comprende sia le problematiche relative alle diverse età sia gli interventi multidisciplinari rivolti in diversi ambiti come quello psico-fisico, sociale e delle eventuali disabilità. La finalità è di fornire uno strumento metodologicamente standardizzato che migliori l'operatività di tutti i centri italiani di Endocrinologia Pediatrica definendo: gli obiettivi singoli e comuni, i ruoli di ciascuna figura professionale e i tempi di intervento **24**.

Nel 2017 in Piemonte è invece entrato in vigore il PDTA per i disturbi dello spettro autistico, disturbi cronici dello sviluppo del sistema nervoso centrale ad esordio precoce che determinano una disabilità complessa che coinvolge l'ambito sociale, comunicativo e comportamentale. Le caratteristiche del deficit sensoriale e cognitivo, come la sintomatologia clinica, sono eterogenee in termini di complessità e gravità e possono presentare espressioni variabili nel tempo. L'obiettivo del PDTA per l'autismo è quello di dare massima priorità alla diagnosi precoce ed agli interventi abilitativi tempestivi, intensivi e strutturati che modulino gli approcci psicoeducativi alle esigenze individuali e che siano basati su metodologie scientificamente validate con la collaborazione della scuola e della famiglia, come previsto da tutte le linee guida internazionali sull'autismo. Sono stati individuati in ogni ASR uno o più nuclei di operatori formati definiti "Nucleo DPS (Disturbi Pervasivi di Sviluppo)". Il coordinamento del Nucleo è affidato al Neuropsichiatra Infantile, con competenza specifica nell'autismo, del servizio sanitario territoriale di riferimento del minore, mentre tutti gli operatori sono assegnati funzionalmente e stabilmente al Nucleo in relazione all'attività svolta. Il Nucleo DPS istituito con specifico provvedimento in ogni ASR, è composto da tutti gli operatori di riferimento, per ambito territoriale, per la presa in carico di minori con autismo (neuropsichiatra infantile, psicologo, logopedista, terapeuta della neuropsicomotricità, educatore) secondo il principio dell'integrazione multi-professionale (e del superamento del criterio della consulenza) e concorre alla formulazione della diagnosi, alla presa in carico ed alla definizione del progetto personalizzato di trattamento. Ogni Nucleo

individua al suo interno un operatore per ogni paziente con funzioni di case manager che deve coordinare il percorso attivato in accordo con i familiari e garantire un intervento di rete monitorato e verificato nel tempo, anche dopo l'età scolare **25**.

### **2.3 I PDTA NEL CAMPO DELLE MALATTIE RARE AD ALTA COMPLESSITA'**

Negli ultimi anni, una notevole attenzione è stata riservata a livello mondiale alla sfida nella gestione delle malattie rare (MR). Le autorità sanitarie pubbliche si sono concentrate sugli sforzi per stimolare la ricerca, migliorare l'assistenza sanitaria e creare un approccio medico integrativo per queste patologie. Clinicamente, le MR sono condizioni generalmente complesse, croniche e pericolose per la vita, con una grande variabilità nell'esordio, nella gravità dei segni e sintomi clinici, nel decorso temporale e nell'esito individuale, con ampie differenze da caso a caso. La diagnosi, il trattamento e la cura dei pazienti con malattie rare ad alta complessità richiedono una cooperazione multidisciplinare tra le specialità mediche e paramediche e con i pazienti e le famiglie. La diagnostica genetica innovativa come il sequenziamento dell'intero esoma (ES) e dell'intero genoma (GS) ha ampliato il kit di strumenti diagnostici per queste malattie, ma ha anche aumentato la complessità dello sforzo **26**.

Per comprendere meglio quanto esposto e l'importanza della multidisciplinarietà nella gestione di queste patologie, vengono riportati di seguito due esempi di malattie rare ad alta complessità: la sindrome di DiGeorge e la sindrome di Charge per le quali l'impegno del medico non è solo nell'ambito terapeutico ma anche, ed a volte soprattutto, nell'ambito clinico- assistenziale spendendo molte energie nella gestione della presa in carico globale del paziente.

La *sindrome di DiGeorge* è una malattia rara caratterizzata da una grande eterogeneità clinica e le manifestazioni variano a seconda dell'età del paziente. L'incidenza mondiale di questa patologia è di 1/2.000-1/4.000 nati vivi. Tuttavia, comunemente è possibile apprezzare due o più condizioni tra queste:

- disabilità dello sviluppo;
- difficoltà di apprendimento;

- associazione di questi;
- anomalie cardiache (tetralogia di Fallot, arco aortico interrotto di tipo B e difetto del setto ventricolare);
- difetti palatali (labbro leporino, palatoschisi o sequenza di Pierre Robin);
- rigurgito nasale e/o linguaggio ipernasale;
- alterazioni comportamentali;
- alterazioni della sfera psichiatrica;
- immunodeficienza (ipoplasia del timo);
- ipocalcemia (secondaria ad ipoparatiroidismo);
- dismorfismi caratteristici del viso.

Nelle fasi della prima e seconda infanzia oltre ai problemi di alimentazione, infezioni, ipocalcemia e anomalie strutturali cardiache e palatali possono sopraggiungere difficoltà di linguaggio, apprendimento e/o sviluppo che possono inficiare le relazioni con i pari. Questo determina nei genitori un'ulteriore preoccupazione oltre a quella strettamente correlata alla salute del proprio figlio, quella di individuare una scuola che sappia accogliere il/la figlio/a, fornire un'istruzione adeguata alla situazione e capace di promuovere le relazioni tra pari. Un aspetto che va preso in considerazione poiché può generare problemi di ansia e depressione nel genitore, i quali si riflettono poi anche nel/la bambino/a **27**. L'umore negativo, infatti, tende a riflettersi sul comportamento del bambino e si riverbera tra questo e l'ambiente che lo circonda. Ciò può portare a interazioni negative con la famiglia, i coetanei e gli insegnanti. La comorbidità di ansia e depressione, all'interno di una popolazione vulnerabile come quella affetta da delezione 22q11.2, evidenzia la necessità di sviluppare interventi su misura che, se iniziati precocemente, potrebbero ridurre il rischio di sviluppare psicopatologia nell'età adulta, migliorando al contempo l'attuale qualità della vita **28**. Da qui nasce l'importanza di includere la figura dello psicologo nella presa in carico del bambino con patologie complesse come la sindrome di DiGeorge.

In questa stessa fascia d'età la famiglia si trova ad affrontare una varietà di problemi medici come dolori alle gambe non specifici ma limitanti l'attività fisica, scoliosi, malattie autoimmuni e ridotta statura, più spesso causata da carenza dell'ormone della crescita. Le infezioni ricorrenti possono compromettere la frequenza scolastica e potrebbero essere

necessarie procedure cardiache secondarie man mano che il bambino cresce. Infine, in età adolescenziale e in età adulta potrebbero insorgere o recidivare episodi convulsivi, disturbi psichiatrici, o entrambi con necessità di attivare figure professionali diverse per gestire le criticità che di volta in volta si possono presentare **27**.

La gestione di un bambino affetto da sindrome di DiGeorge richiede, pertanto, un approccio multidisciplinare che coinvolga il pediatra, il medico di medicina generale, il chirurgo, lo psichiatra, lo psicologo, il fisiatra per il coordinamento dei terapisti (fisioterapista, terapeuta occupazionale, logopedista e terapeuta della neuro psicomotricità dell'età evolutiva) e la genetista. La presa in carico di una patologia di questo tipo, pertanto, richiede un approccio individualizzato e multidisciplinare con un piano di cura coordinato che tenga conto delle caratteristiche del singolo paziente e del suo contesto di vita. E' necessaria un'ampia prospettiva flessibile che abbracci problemi multisistemici e spesso cronici, i quali richiedono una gestione coordinata longitudinale, nel contesto di un quadro clinico in continua evoluzione e di difficoltà sociali e/o di apprendimento **29**.

La *sindrome di Charge* è una condizione genetica autosomica dominante che viene diagnosticata principalmente sulla base delle caratteristiche cliniche suggestive della patologia e confermata da test genetici attualmente disponibili. L'incidenza di questa patologia varia da 0,1 a 1,2/10.000 nati vivi. L'acronimo CHARGE racchiude alcune delle caratteristiche principali: coloboma, difetti cardiaci (interruzione dell'arco aortico, tetralogia di Fallot, ventricolo destro a doppia uscita e anomalie dell'arco aortico e difetti del setto atrioventricolare), atresia/stenosi delle coane (spesso bilaterale), ritardo della crescita/sviluppo (associate a problemi di linguaggio), anomalie genitourinarie (nei ragazzi micropene/criptorchidismo, nelle ragazze il clitoride di taglia ridotta), e anomalie dell'orecchio (assenza dei canali semicirculari laterali con gradi variabili di perdita neurosensoriale dell'udito). L'ipoattività vestibolare determina scarso equilibrio e provoca in seguito un ritardo nella deambulazione, spesso non raggiunto fino al quarto anno di vita e con un'andatura a base allargata **30**. Frequenti sono le difficoltà di alimentazione e deglutizione, infatti quasi il 90% dei bambini ha bisogno di un'alimentazione artificiale. La disfagia si presenta con riflesso di suzione debole, difficoltà nella masticazione e nella deglutizione, reflusso gastroesofageo e aspirazione cronica. Quasi in tutti i bambini sono presenti, inoltre, difficoltà di alimentazione e deglutizione. Mentre la funzione neuro-

motoria globale nella sindrome di Charge può migliorare nel tempo, l'insorgenza precoce del reflusso e della disfagia con aspirazione è associata a disfagia severa, con necessità di alimentazione artificiale anche per tempi prolungati. Nonostante le attuali opzioni per la riparazione chirurgica delle anomalie strutturali e la gestione farmacologica dell'eccessiva salivazione, del reflusso gastroesofageo, del dolore addominale e della costipazione, persistono alcuni problemi di alimentazione a vita che non sono adeguatamente controllati **31**. Il sonno in questi bambini è in genere disturbato, in parte anche aggravato dallo stato di stress e ansia dei genitori, i principali problemi riguardano l'insonnia iniziale e tardiva, ma soprattutto dalla respirazione. Al contrario alcuni presentano sonnolenza. Un altro problema da gestire è l'iperidrosi. Nella sindrome di Charge è stato inoltre segnalato un quadro di immunodeficienza, dato che non sorprende in quanto la sindrome di Charge presenta una notevole somiglianza fenotipica con la sindrome da delezione 22q11.2. Tutti e due i disturbi sono caratterizzati da un mal sviluppo delle strutture dell'arco faringeo compreso il timo, una struttura vitale per la maturazione dei linfociti T. L'ampia gamma di sistemi interessati indica che la gestione della sindrome di Charge è una sfida, sono infatti più specialisti di solito ad essere coinvolti e i bambini sono spesso destinati ad eseguire frequenti visite ambulatoriali, spesso frammentate, da specialisti differenti per rispondere a tutti i bisogni.

Per questo motivo, la possibilità che i piccoli pazienti siano valutati in un contesto unico, senza fare numerosi e diversi accessi in ospedale sarebbe auspicabile **30**. La complessità che caratterizza alcune delle patologie rare induce i servizi a progettare percorsi dedicati a questi bambini al fine di migliorare da un lato la qualità dell'assistenza, dall'altro la qualità di vita della famiglia. Non è da escludere che questo approccio possa avere nel tempo anche una ripercussione sulla riduzione della spesa sanitaria.

Il PDTA nell'ambito delle malattie rare ad alta complessità ha pertanto lo scopo di strutturare un percorso che, dalla corretta diagnosi all'assistenza domiciliare, possa individuare figure appropriate per la gestione dei soggetti affetti, nel corso delle varie fasi della loro vita. Prevede, infatti, la presa in carico orientata all'efficacia, all'efficienza e all'attenzione dei bisogni "globali", non solo clinici dei pazienti, organizzata secondo un modello con diversi livelli di intensità di cura, a seconda della situazione clinica del paziente **23**.

Conseguenze di un PDTA ben strutturato possono portare a:



- Diagnosi precoce della malattia;
- Modificare la storia naturale della malattia;
- Controllo dei sintomi;
- Favorire lo sviluppo psico-motorio migliore possibile;
- Ottimizzare la qualità di vita del paziente e della sua famiglia;
- Prevenire le complicanze;
- Garantire a tutti i bambini e adolescenti un percorso di cura basato su linee guida condivise, adottate applicando gli standard di cura, ed individuare all'interno della rete dei Centri Regionali per le Malattie Rare.

A tal proposito il progetto TRANSLATE-NAMSE, pubblicato di recente dal comitato federale tedesco, ha dimostrato come in contrasto con l'approccio comune di aggiungere PDTA specifici per le malattie rare alle linee guida specifiche per la malattia, le linee guida disponibili potrebbero essere integrate nel PDTA generico, nel corso della sua applicazione. Questo approccio si estende anche a situazioni in cui una diagnosi rimane irrisolta. La spina dorsale di questo nuovo approccio è un insieme di conferenze strutturate di casi multidisciplinari che proiettano e valutano passaggi diagnostici e/o terapeutici, forzando l'integrazione delle migliori evidenze scientifiche con l'esperienza clinica. Il PDTA è indicato come un diagramma di flusso e una lista di controllo che possono essere utilizzati per registrare e documentare con parsimonia la struttura, il processo e i risultati del percorso di un paziente, ma anche come modello di dati per la ricerca. È stato applicato in un contesto multicentrico con 587 casi, ciascuno con una diagnosi presuntiva di una malattia rara. In 369 casi (62,8%) è stata confermata una diagnosi e sono stati avviati trattamenti e/o cure multidisciplinari. Il tempo mediano del processo, dal primo contatto fino alla conferma della diagnosi, grazie al sequenziamento dell'intero esoma è stato di 109 giorni quindi molto più breve dei ritardi diagnostici riportati in letteratura. Questo modello ha dimostrato di essere uno strumento in grado di trasformare l'odissea diagnostica delle malattie rare in un percorso organizzato e tracciabile e può essere utilizzato anche per informare i pazienti e le famiglie sulle fasi del loro percorso individuale, per aggiornare gli operatori sanitari coinvolti solo in parte

o che partecipano alle cure specialistiche, come il medico di base del paziente o della famiglia, e infine per formare i novizi sul campo **26**.

La responsabilità della gestione clinica, diagnostica e terapeutica in un paziente affetto da malattia rare spetta a diverse figure professionali. Il case manager del team multidisciplinare è generalmente il pediatra della Struttura Ospedaliera, il quale coopera con altri specialisti quali il neonatologo ed il genetista che intervengono prevalentemente nella diagnosi, e il neuropsichiatria infantile (unitamente a fisiatra, fisioterapista e terapeuta della neuropsicomotricità dell'età evolutiva, logopedista e psicologo), lo pneumologo (unitamente all'otorinolaringoiatra e all'odontostomatologo), il nutrizionista, il cardiologo, il radiologo, l'ortopedico, l'oculista, il chirurgo generale e l'anestesista che costituiscono il team multidisciplinare integrato del Centro di riferimento ed intervengono nella presa in carico globale del paziente (Figura 1).

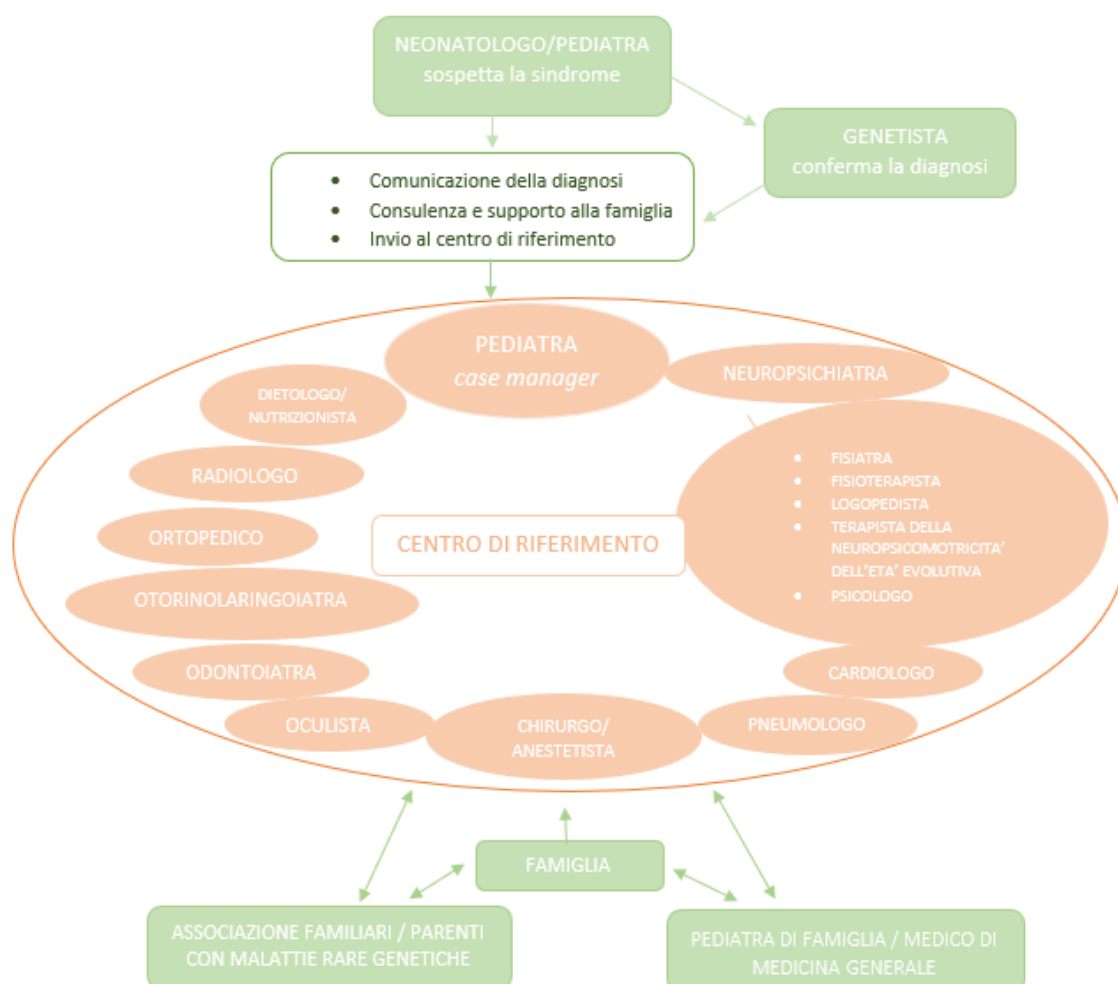
Il Centro è in contatto costante con la famiglia del paziente e in contatto bidirezionale con il Pediatra di famiglia o il Medico di Medicina generale, nonché con l'Associazione dei familiari. Il riscontro di segni suggestivi della patologia in epoca neonatale deve indirizzare il neonatologo a richiedere una valutazione da parte del pediatria-genetista in modo da poter guidare il test genetico e successivamente, in caso di positività dell'esame genetico prendere contatti con il centro specialistico di riferimento. Il responsabile è il dirigente di ciascun punto nascita. Nel caso di sospetto diagnostico in età successive, il contatto con il Centro di riferimento deve essere instaurato prima della programmazione di ulteriori accertamenti ed è compito del Pediatra di famiglia, eventualmente con il supporto del pediatra ospedaliero di zona, valutare il sospetto diagnostico e contattare il Centro di riferimento per gli approfondimenti necessari.

Si evincono, da quanto esposto, due concetti fondamentali:

- i pazienti devono afferire subito dopo la diagnosi al Centro di Riferimento;
- per ogni paziente occorre identificare il "Case Manager", nell'ambito dell'intervento multidisciplinare integrato, che coordini gli interventi e i follow-up. Generalmente il "casa-manager" è il pediatra con competenza specifica per le malattie rare. Nell'età della transizione il centro specialistico pediatrico di riferimento provvede a favorire il

passaggio verso il Centro di riferimento per l'età adulta competente, mettendo in atto procedure precedentemente concordate e condivise **23**.

Figura 1 *Team multidisciplinare*



## 2.4 I PDTA PER LE MALATTIE RARE NELLA REGIONE MARCHE

In Italia il Decreto Ministeriale 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie", indica fra le priorità la "tutela dei soggetti affetti da malattie rare" e, come

risposta istituzionale alle problematiche correlate, la realizzazione di una rete nazionale costituita da Presidi, appositamente individuati dalle Regioni per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia. La Regione Marche è stata tra le prime regioni a recepire il DM 279/2001, dedicando una grande attenzione alle MR e mettendo in atto una serie di azioni volte alla definizione e al consolidamento di un sistema per la diagnosi e l'assistenza ai pazienti con malattia rara. Con DGR 1031 del 18/09/06 è stata individuata l'A.O. "Ospedali Riuniti Umberto I – G.M.Lancisi – G.Salesi" quale presidio della rete regionale per le malattie rare e successivamente, nel 2017, sempre presso l'A.O.U. Ospedali riuniti di Ancona, è stato individuato il Centro di riferimento per le malattie rare (CRMR) **32**.

La Regione Marche ha quindi definito, alla luce della normativa nazionale, le linee di indirizzo della Rete regionale Malattie Rare ed individuato il modello organizzativo regionale ed i nodi della rete **33**. Le reti cliniche, intese come un sistema integrato di setting ospedalieri e territoriali volti a dare una risposta ad una data patologia, sono da considerarsi un macrosistema clinico, ossia un'impalcatura che dovrebbe permettere di far muovere il paziente attraverso le varie prestazioni sanitarie erogate nei diversi microsistemi clinici (i nodi della rete), garantendo equità, appropriatezza ed efficacia senza lasciare soluzioni di continuità. Appare evidente, in assenza di interconnessioni tra i due livelli, la distanza tra la rete (intesa come strutturazione organizzata di risorse, tecnologie e regole di comunicazione tra professionisti) e i diversi microsistemi (attività cliniche e assistenziali) che la compongono. Queste interconnessioni vengono fornite dai PDTA che, guidando il contenuto tecnico ed organizzativo delle prestazioni, forniscono ai microsistemi quegli elementi di guida all'appropriatezza del loro contenuto e alla rete lo strumento operativo in grado di coordinare tra di loro i singoli microsistemi. Quest'azione dei PDTA viene definita di mesosistema clinico, che in una rete costituisce l'impalcatura operativa dei percorsi che consentono di far muovere il connubio team assistenziali-pazienti all'interno di quella struttura che è il macrosistema. I PDTA nella rete vengono, quindi, a configurarsi come un vero e proprio sistema connettivo in grado di veicolare l'Evidence Based Medicine (EBM), insieme alla migliore organizzazione, all'interno della pratica clinica. Basandosi sulla struttura organizzativa esposta, si può dire che il punto di forza attraverso cui le Reti Cliniche apportano miglioramenti nella qualità delle cure risiede nella loro vocazione di portare l'approccio EBM all'interno

dell'attività clinica, e nella loro capacità di ridurre la frammentazione dell'erogazione del servizio **34**.

È grazie ai professionisti che operano all'interno della rete e attraverso il confronto con le associazioni dei pazienti che, nella Regione Marche, si sta implementando la rete stessa attuando le strategie condivise ed orientate al coordinamento di tutti gli aspetti dell'assistenza alle persone con malattia rara **33**.

Attualmente la Regione Marche ha approvato due PDTA nel campo delle malattie rare:

### **1. PDTA per la CISTITE INTERSTIZIALE (2016)**

La cistite interstiziale (CI) è una malattia rara su base infiammatoria cronica ad eziologia sconosciuta con evoluzione lentamente progressiva fino alla perdita della funzione dell'organo. La CI si caratterizza per alterazioni infiammatorie tipiche della parete vescicale, che possono essere identificate mediante il riconoscimento di alterazioni della mucosa e modificazioni istologiche. Il quadro clinico può essere sovrapponibile a sindrome della vescica dolorosa, che si distingue però dalla CI perché non ha prognosi severa e per assenza di lesioni tissutali e istologiche. Il sintomo che caratterizza particolarmente la CI è il dolore che si associa alla distensione vescicale e il fatto che lo stimolo minzionale viene percepito come doloroso anche per minimi riempimenti vescicali. Quindi tutti i sintomi della fase di riempimento vescicale si manifestano costantemente: urgenza, nicturia, pollachiuria. La CI modifica sia la qualità di vita in generale che la sfera urinaria e sessuale ed ha inevitabilmente ripercussioni anche sul rendimento lavorativo. Il sospetto diagnostico di CI è basato innanzi tutto sulla esclusione di altre patologie che possono simulare gli stessi sintomi, successivamente la conferma avviene dopo aver acquisito gli elementi diagnostici (endoscopici ed istologici) che attestino un danno della parete vescicale sia a livello anatomico che funzionale. La CI può spesso associarsi nelle donne a vulvodinia. Infine, i pazienti con CI reagiscono sviluppando malattie psichiche come depressione, ansia e attacchi di panico.

Il Coordinamento regionale malattie rare ha attivato un tavolo tecnico al fine della definizione del PDTA per la diagnosi e il trattamento della cistite interstiziale sulla base delle seguenti motivazioni:

- l'iter diagnostico della patologia è lungo e talvolta la diagnosi è tardiva per la scarsa conoscenza del problema e l'eterogeneità dei criteri diagnostici;
- il sospetto diagnostico e la conferma della diagnosi richiedono competenze multidisciplinari;
- la necessità di rendere appropriati e tempestivi gli accertamenti diagnostici, riducendo il tempo per la diagnosi e l'esclusione di patologie confondenti e patologie associate;
- rendere disponibili i trattamenti riconosciuti come efficaci, facilitandone la distribuzione gratuita e la prescrizione nei centri abilitati.

I pazienti affetti da cistite interstiziale e le Associazioni di Pazienti hanno richiesto e voluto fortemente una risposta a questa problematica consapevoli del fatto che, i pazienti affetti da CI della Regione Marche vengono seguiti in centri extraregionali, e che la carenza di evidenze scientifiche nella terapia e nel monitoraggio hanno spesso lasciato soli i pazienti, non sempre garantendo loro il principio di gratuità delle cure ritenute essenziali. Il PDTA della cistite interstiziale è stato predisposto da un team di lavoro tecnico-scientifico al quale hanno partecipato gli specialisti che, con competenze tecniche specifiche, intervengono nella diagnosi, cura ed assistenza della malattia. In particolare, al team di lavoro hanno partecipato le seguenti figure professionali: Urologo, Ginecologo, Terapista del dolore, Anatomopatologo, Gastroenterologo, Immunologo, Neurologo, Reumatologo, Psicoterapeuta e Medico Dietologo **35**.

## **2. PDTA per le IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE (2019)**

Le Immunodeficienze Primitive (IDP) costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie causate da un difetto dei geni implicati nei normali meccanismi della risposta immunitaria. Dal punto di vista clinico le alterazioni del sistema immunitario sono associate ad una aumentata suscettibilità a contrarre infezioni gravi, frequentemente a localizzazione multipla e sostenute da germi opportunistici o non comuni, ma anche a patologie autoimmuni e neoplasie. Alcune forme sono caratterizzate da esordio precoce (primi due anni di vita), con sintomi tipici quali arresto di crescita, diarrea intrattabile, infezioni severe ricorrenti e resistenti al trattamento, ascessi di organo e cutanei ricorrenti. Altre forme si manifestano con quadri altrettanto severi durante l'adolescenza o nelle epoche successive; nell'età adulta, ad esempio, la forma più frequente è

l'immunodeficienza comune variabile (CVID). Le immunodeficienze primitive (IDP) rappresentano un settore in cui vi è stata una sorprendente evoluzione delle conoscenze nelle ultime due decadi e sono infine profondamente cambiate le modalità terapeutiche oggi a disposizione per questi pazienti.

L'esatta incidenza globale delle PI non è nota perché molte di loro sono tuttora non riconosciute, un aspetto che rende difficile la raccolta sistematica delle informazioni. Vi è accordo comune che le IDP sono delle patologie sotto-diagnosticate. Spesso, infatti, per via di una sintomatologia aspecifica che complica il riconoscimento della malattia da parte dei medici, dall'insorgenza dei primi sintomi alla vera e propria diagnosi passano mediamente 5,5 anni per gli adulti e 2,5 anni per i bambini. L'identificazione precoce nel caso delle forme gravi permette di intervenire tempestivamente e di modificare in maniera significativa la sopravvivenza del paziente. Nelle forme con sintomi clinici lievi o moderati, una diagnosi precoce e una terapia appropriata prevengono la morbilità e migliorano la qualità della vita dei pazienti, con possibilità di consulenza genetica e diagnosi prenatale.

Al fine di garantire l'integrazione di tutte le attività specialistiche orientate alla diagnosi, terapia, e riabilitazione delle MR, la rete regionale per le immunodeficienze primitive è organizzata sul modello dei centri "Hub & Spoke". Tutte le strutture ed i servizi del Sistema Sanitario Regionale (SSR) concorrono in maniera integrata e ciascuno in relazione alle specifiche competenze e funzioni, alla diagnosi e al trattamento della patologia in oggetto. La rete, si articola in un primo livello organizzativo rappresentato dai Medici di Medicina Generale (MMG) e in un secondo e terzo livello organizzativo, caratterizzati da una complessità assistenziale crescente. Il team multidisciplinare risulta dunque costituito da un medico di medicina generale o un pediatra di libera scelta (a seconda dell'età del paziente), un ematologo, un immunologo e un'internista **36**.

### **3. PROPOSTA DI UN PDTA-R PER MALATTIA RARA AD INDIRIZZO GENETICO-METABOLICO AD ALTA COMPLESSITA'**

#### **3.1 INTRODUZIONE**

Nell'ambito del vasto gruppo delle "malattie rare" si distinguono alcune patologie che fin dal momento della diagnosi necessitano della messa in atto di molteplici interventi, tutti volti al miglioramento della qualità di vita del bambino e della sua famiglia. Da qui l'importanza di un team che sappia integrare, confrontarsi e pianificare gli interventi per rispondere in modo tempestivo ed appropriato ai bisogni dei singoli. Per rispondere alla complessità di queste patologie occorre quindi mettere in atto una multi-interdisciplinarietà.

Attualmente nella Regione Marche esistono PDTA per malattie rare quali la Cistite interstiziale e le Immunodeficienze primitive, già approvati. L'obiettivo di questa proposta è quello di costruire i presupposti per la pianificazione di un Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale-Riabilitativo dedicato a quelle patologie dove la complessità del quadro clinico rappresenta la maggiore criticità nella gestione, al fine di migliorare la qualità di vita dei bambini affetti e delle loro famiglie e di ridurre l'insorgenza di complicanze a breve e lungo termine.

#### **3.2 DEFINIZIONE DEL PERCORSO DIAGNOSTICO**

La diagnosi può essere effettuata già in epoca prenatale attraverso test di screening invasivi come villocentesi o amniocentesi che evidenziano mutazioni specifiche per malattie genetiche oppure può capitare che sia il neonatologo a porre il sospetto diagnostico al momento della nascita. Questo, infatti, attraverso una valutazione clinica, laboratoristica e strumentale (più spesso ecografica, effettuata dal medico radiologo), al momento della nascita può riscontrare possibili anomalie morfologiche o funzionali compatibili con uno spettro sindromico: dismorfismi facciali, mancata pervietà degli orifizi naturali (ano imperforato), malformazioni a carico di arti o appendici (atresia



auris), malformazioni d'organo (difetti cardiaci), disfunzioni endocrine (ipotiroidismo congenito), ipo/ipertonìa agli arti ecc. Posto il sospetto, il neonatologo invia una richiesta di consulenza al pediatra referente per malattie rare il quale, successivamente alla sua valutazione, proporrà un'eventuale indagine genetica. La richiesta per la conferma diagnostica prevede il prelievo di campioni ematici analizzati attraverso il sequenziamento del DNA mediante tecnica FISH o microarray.

In alcuni casi, però, le analisi genetiche possono non essere in grado di individuare specifiche mutazioni portando risultati negativi, questo rende impossibile dare un nome alla malattia che resta pertanto senza diagnosi. Ci sono tuttavia situazioni in cui la diagnosi o il sospetto diagnostico arriva solo negli anni successivi alla nascita. In questo caso sarà il pediatra di libera scelta a porre il sospetto diagnostico inviando il paziente al pediatra referente per malattie rare che valuta il quadro clinico e, nel caso in cui il sospetto diagnostico venisse confermato, avvia la presa in carico sia diagnostica che terapeutico-assistenziale.

### 3.3 DEFINIZIONE DEL PERCORSO TERAPEUTICO

Nella fase successiva, raggiunta la diagnosi o in assenza di questa, si selezionano gli interventi da attivare programmando in prima istanza le correzioni chirurgiche legate alla presenza di malformazioni o disfunzioni d'organo che ne compromettono la funzione.

Tra le priorità chirurgiche ci sono:

- interventi di **cardiochirurgia** finalizzati al trattamento di difetti cardiaci come il DIV (difetto del setto interventricolare), il DIA (difetto del setto interatriale) o il PFO (pervieta del forame ovale);
- il trattamento dei difetti del tubo digerente da parte del **chirurgo gastroenterologo** come l'atresia esofagea/duodenale, il megacolon agangliare (o Malattia di Hirschsprung) o la presenza di ano imperforato;
- interventi di **otorinolaringoiatria** finalizzati alla correzione dei difetti del cavo orale (labio-palatoschisi), del condotto uditivo (atresia auris o ipoacusia neurosensoriale) o delle cavità nasali (atresia delle coane);

- interventi eseguiti dall'**urologo** che interviene sui difetti del tratto genito-urinario come l'idronefrosi, il criptorchidismo, il varicocele, il doppio distretto renale o la pielectasia.

Un' altra criticità è associata all'apporto nutrizionale ed idrico. La presenza di disfagia richiede un approccio al fine di garantire la sicurezza nell'alimentazione nel medio e lungo termine. Il posizionamento del SNG può essere una scelta terapeutica di prima istanza ma la permanenza di una disfagia che comprometta la sicurezza dell'alimentazione ed idratazione per os impone la programmazione del posizionamento chirurgico della PEG. La valutazione della funzione deglutitoria non è sempre presente in cartella alla nascita né nel follow-up.

In presenza di alterazioni laboratoristiche che non correlano con difetti d'organo ma bensì funzionali, si può invece optare per terapie farmacologiche. Questo è il caso dei pazienti affetti da ipotiroidismo, ipoparatiroidismo o ipopituitarismo congeniti (condizioni in cui è spesso sufficiente una terapia ormonale sostitutiva), da insufficienza pancreatica o renale. La gestione di questi quadri patologici è più spesso di pertinenza dell'endocrinologo.

La maggior parte delle malattie rare incluse nello studio è inoltre caratterizzata da un ritardo dello sviluppo psicomotorio per il quale i bambini richiedono una valutazione da parte del neuropsichiatra infantile, mirata alla definizione delle aree cognitive comportamentali coinvolte dal processo patologico. Il ritardo dello sviluppo, le alterazioni neuromotorie sia ad esso correlate sia derivanti da deficit neurologici o malformazioni dell'apparato muscolo-scheletrico, comportano delle limitazioni nella vita quotidiana e nelle autonomie, che coinvolgono la deambulazione, e per le quali è necessaria una presa in carico riabilitativa. L'interessamento della deglutizione comporta una valutazione mirata alla verifica delle competenze deglutitorie e alla relativa gestione del pasto. Nell'ambito della presa in carico riabilitativa, pertanto, è necessario prevedere il trattamento logopedico che se da un lato ha il compito di sostenere il linguaggio e la comunicazione, dall'altro deve poter favorire la gestione delle secrezioni, unitamente alla fisioterapia respiratoria e una maggior sicurezza nell'assunzione del pasto.

Nei follow up, la cui cadenza è definita sulla scorta del quadro clinico e della sua evoluzione, gli specialisti monitorano le condizioni cliniche e definiscono le criticità per le quali è necessario un determinato intervento, al fine di contenerne le eventuali complicanze. L'approccio multidisciplinare è quindi costante nel corso della presa in carico.

### **3.4 DEFINIZIONE DELLE FIGURE COINVOLTE**

Sulla base dei dati raccolti sono state identificate le figure indispensabili del team multidisciplinare attualmente coinvolte presso il presidio Salesi per la gestione delle malattie rare ad alta complessità, ma sono state identificate dall'analisi della letteratura, altre figure professionali che dovrebbero essere coinvolte in un percorso di cura (tabella 1). Di seguito si elencano le figure coinvolte e i rispettivi ruoli:

- Pediatra (case manager);
- Amministrativo;
- Infermiere;
- Neonatologo;
- Genetista;
- Anestesista;
- Chirurgo;
- Cardiologo;
- Radiologo;
- Neuropsichiatra infantile;
- Fisiatra;
- Fisioterapista;
- Ortopedico;
- Pneumologo;
- Otorinolaringoiatra;
- Oculista;
- Gastroenterologo;

- Urologo;
- Endocrinologo;
- Logopedista;
- Psicologo;
- Assistente sociale;
- Amministrativo.

Tabella 1 *Figure coinvolte nel team multidisciplinare e loro competenze*

<b>FIGURA PROFESSIONALE</b>	<b>COMPITI</b>
<b>Pediatra specialista in malattie rare (CASE MANAGER)</b>	Svolge la prima valutazione del paziente inviato dal pediatra di libera scelta o da altro specialista e pone il sospetto diagnostico per malattia rara. Avvia la richiesta per test genetico ed eventuale counseling genetico. Avvia la presa in carico e attiva le diverse figure professionali da coinvolgere in relazione ai bisogni identificati
<b>Infermiere</b>	Accoglie il paziente e la sua famiglia. Condivide il Progetto terapeutico-Assistenziale, somministra terapie farmacologiche, esegue prelievi ematici, rileva parametri vitali.
<b>Neonatologo</b>	Esegue valutazione alla nascita e può porre il sospetto diagnostico alla nascita, apporta le cure necessarie ai bisogni emergenti. Sulla base del sospetto diagnostico attiva il pediatra e/o il genetista.
<b>Genetista</b>	Effettua esame genetico su campioni ematici con tecniche di sequenziamento mediante FISH o microarray alla ricerca

	di mutazioni specifiche per singola patologia
<b>Anestesista Rianimatore</b>	Esegue il sostegno alle funzioni vitali, supporto respiratorio alla nascita o in situazioni di emergenza.
<b>Chirurgo</b>	Interviene per la correzione di eventuali malformazioni d'organo e difetti funzionali.
<b>Cardiologo- Cardiochirurgo</b>	Valuta la presenza di difetti cardiaci monitorando la funzione cardiaca nel tempo. Indica eventuali terapie per sostenere la funzione cardiaca, pianifica ed esegue eventuali interventi chirurgici.
<b>Otorinolaringoiatra</b>	Valuta ed interviene chirurgicamente sulle malformazioni. Monitora nel tempo la funzione uditiva.
<b>Chirurgo maxillo-facciale</b>	Valuta ed interviene chirurgicamente sulle malformazioni del massiccio facciale.
<b>Oculista</b>	Valuta ed interviene per la correzione di eventuali difetti visivi.
<b>Endocrinologo</b>	Valuta e gestisce eventuali disfunzioni dell'apparato endocrino.
<b>Gastroenterologo</b>	Valuta e gestisce il trattamento dei difetti del tubo digerente, interviene nella risoluzione di eventuali complicanze e provvede alla definizione di modalità di nutrizione enterale o parenterale.
<b>Radiologo</b>	Esegue esami strumentali quali Eco, TC e RMN che contribuiscono alla definizione della diagnosi di eventuali difetti

	d'organo o al monitoraggio delle malformazioni scheletriche e d'organo.
<b>Ortopedico</b>	Valuta e monitora le malformazioni dell'apparato scheletrico. Interviene nella correzione chirurgica delle malformazioni scheletriche.
<b>Urologo</b>	Valuta e monitora i difetti del tratto genitourinario ed eventuali complicanze e indica eventuali terapie da svolgere per ottimizzare la funzione escretoria.
<b>Neuropsichiatra infantile</b>	Valuta e monitora il ritardo dello sviluppo psicomotorio. Valuta e monitora le alterazioni comportamentali e provvede a gestire l'eventuale terapia farmacologica. Valuta e gestisce farmacologicamente l'eventuale quadro epilettico.
<b>Fisiatra</b>	Esegue una Valutazione funzionale globale e disegna il Progetto Riabilitativo Individuale. Indica il setting riabilitativo territoriale. Provvede all'identificazione e prescrizione di eventuali di ausili, ortesi e protesi.
<b>Fisioterapista</b>	Condivide gli obiettivi del Progetto Riabilitativo Individuale ed eroga il trattamento riabilitativo.
<b>Logopedista</b>	Condivide gli obiettivi del Progetto Riabilitativo Individuale ed eroga il trattamento riabilitativo per disturbi della comunicazione e della deglutizione.

<b>Psicologo</b>	Fornisce supporto alla genitorialità nell'accettazione della diagnosi.
<b>Assistente sociale</b>	Fornisce informazioni sulla legislazione a sostegno della disabilità.

### 3.5 DESCRIZIONE DELLE MODALITA' DI ACCESSO

Attualmente un bambino con sospetta malattia rara o con diagnosi di malattia rara può accedere al Presidio Ospedaliero "G. Salesi" di Ancona attraverso diverse modalità:

- PRONTO SOCCORSO per la comparsa di un evento acuto (episodio infettivo, insufficienza respiratoria, ecc), una volta stabilizzata la condizione clinica emergente, può essere disposto il ricovero presso la Pediatria per la definizione diagnostica;
- AMBULATORIO MALATTIE RARE su richiesta del pediatra di libera scelta o altro specialista che pone il sospetto di malattia rara, con la prenotazione mediante CUP. Il pediatra di libera scelta indica il livello di priorità.

Altre STRUTTURE OSPEDALIERE: neonatologia, rianimazione, attraverso una consulenza eseguita nel corso del ricovero o programmata a seguito dei 30 giorni previsti per il post-ricovero.

Durante la prima visita lo specialista per malattie rare esegue dapprima l'anamnesi familiare, mirata alla ricerca di eventuali malattie genetiche presenti tra i parenti di primo grado, seguita poi dall'anamnesi fisiologica che indaga: il decorso della gravidanza, eventuali terapie farmacologiche seguite dalla madre durante la gestazione, esami effettuati in epoca prenatale come villocentesi o amniocentesi. Si acquisiscono informazioni relative alla nascita: eventuale presenza di prematurità e punteggio all'indice di Apgar, possibili complicanze emerse durante il periodo perinatale, parametri auxologici alla nascita (peso, lunghezza e circonferenza cranica), la tipologia di allattamento (artificiale o al seno), il periodo del divezzamento, le vaccinazioni e le tappe dello sviluppo psicomotorio. Nel corso dell'anamnesi patologica cerca di conoscere la

storia clinica del paziente, concentrando l'attenzione su episodi rilevanti precedenti alla prima visita, quali condizioni infettive, problemi di crescita, deficit intellettivi, ritardi nello sviluppo, comorbidità ed accertamenti clinici e strumentali effettuati fino al momento della prima valutazione.

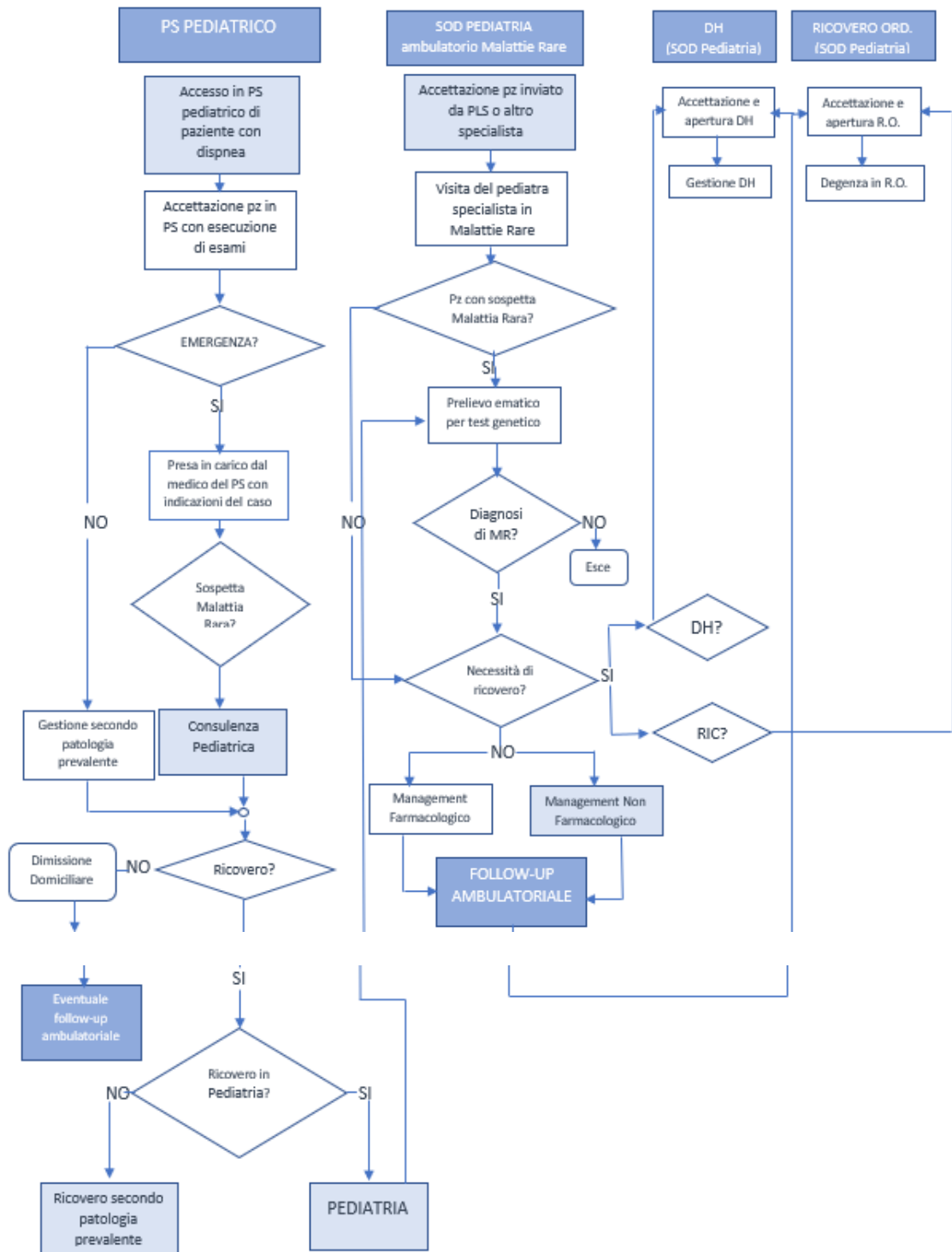
Terminata la raccolta dei dati anamnestici il pediatra passa all'esame obiettivo che può essere differente a seconda dell'età del bambino, ad esempio durante i primi 18 mesi di vita comprenderà anche la ricerca dei riflessi e la motilità spontanea oltre alla rilevazione dei parametri auxologici (altezza e peso) riportati su apposite curve di crescita, a riconoscere note dismorfiche, malformazioni scheletriche o atteggiamenti insoliti. La valutazione eseguita dallo specialista in Malattie Rare più spesso coincide con l'inizio dell'iter diagnostico, in quanto è questi a stabilire quali ulteriori indagini sono da eseguire: strumentali, genetiche o cliniche.

Attualmente le visite di follow-up sono programmate con una cadenza semestrale e servono a consentire il monitoraggio del quadro clinico del paziente. Il pediatra specialista delle malattie rare programma le visite di follow-up e le valutazioni specialistiche da svolgere. Al fine di limitare il numero di accessi in ospedale si cerca di programmare i follow-up in modalità mediante PAC o Day Hospital. Ad ogni visita di follow up si ripetono anamnesi, esame obiettivo ed esami di laboratorio. Si annotano aggiornamenti relativi al quadro clinico e si ricercano episodi infettivi recenti. Si valuta la presa in carico territoriale al fine di verificare la necessità di sostegno scolastico, trattamenti riabilitativi, supporto educativo.

La flow chart proposta nel PDTA-R per le malattie rare ad alta complessità (Figura 2) descrive la prima fase dell'iter diagnostico-terapeutico-assistenziale nei pazienti affetti da queste patologie, con duplice modalità di accesso presso il presidio ospedaliero "G. Salesi" di Ancona. Il percorso, ad oggi, si conclude con l'inizio del follow-up ambulatoriale in quanto non sono ancora state definite le tappe successive che verranno analizzate in dettaglio prossimamente.



Figura 2 Flow chart riassuntiva



## **3.6 RUOLO DEL FISIATRA**

### **3.6.1 INTRODUZIONE**

Le Malattie Rare sono generalmente condizioni clinicamente complesse, croniche e disabilitanti. La rappresentazione fenotipica è molto variabile ed ampia, e complessa è la variabilità delle criticità che possono presentarsi nel decorso temporale. Attualmente la maggior parte delle malattie rare non ha terapie farmacologiche atte a modificare l'evoluzione clinica, pertanto la gestione clinica-assistenziale-riabilitativa sembra essere l'unica prospettiva per migliorare la qualità della vita correlata alla salute in questi bambini.

Le conoscenze su queste patologie a volte sono "rare", così come "rare" erano le considerazioni sulle disabilità incontrate dai bambini con malattie rare e "rari" sono i programmi e gli interventi riabilitativi condivisi dalla comunità scientifica. Oggi sappiamo che molti bambini con malattia rara convivono quotidianamente con una condizione cronica; in alcuni di loro la condizione patologica inficia la prognosi *quod vitam* mentre per la maggior parte di questi significa vivere costantemente e quotidianamente con una complessità che può determinare un'importante disabilità. Dal momento che per molte malattie rare, ad oggi, non ci esistono trattamenti terapeutici specifici, l'intervento riabilitativo, volto a contenere la disabilità può costituire un valido supporto per migliorare la qualità di vita di questi bambini oltre che per ottimizzare l'attività e la partecipazione sociale.

Ad oggi però non esistono un consenso univoco e linee guida per il trattamento riabilitativo nella maggior parte delle malattie rare. In relazione alla Classificazione Internazionale del Funzionamento (ICF), il funzionamento e la disabilità compongono una dinamica interazione tra condizioni di salute e fattori contestuali, sia personali che ambientali. L'obiettivo dell'approccio abilitativo-riabilitativo può essere quello di raggiungere e mantenere un funzionamento ottimale nell'interazione con l'ambiente, per contenere la disabilità del singolo (OMS, 2001). Una riabilitazione che guarda alla

“persona” nella sua interezza e complessità con le sue possibilità e le sue potenzialità di partecipazione.

Riabilitare un bambino con malattia rara significa affrontare molte sfide: la presenza di disabilità complesse, la presenza o la comparsa nelle diverse fasi di sviluppo del bambino di numerose comorbidità (problematiche internistiche, neuropsichiatriche, ortopediche, cardiache, endocrinologiche.) che possono inficiare la compliance al trattamento o la continuità del programma riabilitativo; significa dover rispondere non solo ai bisogni del singolo paziente ma anche alle necessità della famiglia al fine di ridurre il carico assistenziale. Queste premesse rendono ancor più importante la pianificazione di un Progetto Riabilitativo Individuale ed Integrato in cui il coinvolgimento di più figure professionali è condizione “sine qua non” per rispondere ai bisogni del piccolo paziente e della sua famiglia **37**.

### **3.6.2 VALUTAZIONE CLINICO FUNZIONALE FISIATRICA**

La valutazione eseguita dal fisiatra prevede la definizione del profilo funzionale del bambino affetto da malattia rara, comprende la descrizione della disabilità, possibilmente la misurazione del deficit neuro-motorio, la valutazione delle autonomie compatibili per età, possibilmente mediante scale di misura internazionali validate, standardizzate e condivise nella comunità scientifica.

Nella raccolta anamnestica è opportuno considerare anche il contesto familiare evidenziando le eventuali risorse della rete familiare che possono costituire i punti forti del progetto riabilitativo, è importante anche conoscere gli ambienti di vita del bambino e della sua famiglia che possono contribuire a definire possibili ambiti di intervento **38**.

Il fisiatra valuta il bambino da un punto di vista clinico-funzionale, collabora con i membri del team interdisciplinare, e con essi condivide il percorso terapeutico-assistenziale. Al fisiatra spetta la definizione del Progetto Riabilitativo Individuale in cui si definisce la prognosi funzionale nel breve-medio periodo, si identificano gli obiettivi perseguibili in ambito riabilitativo. Il Progetto Riabilitativo Individuale va condiviso con l'equipe riabilitativa anche territoriale.

Nell'ambito del progetto riabilitativo individuale si interviene al fine di sostenere lo sviluppo psicomotorio, contenere le possibili complicanze oltreché ridurre il carico assistenziale da parte del caregiver, questo sia attraverso opportuni interventi sia mediante la prescrizione di ausili e ortesi **37**.

La valutazione clinico funzionale eseguita dal fisiatra prevede i seguenti punti:

1. valutazione della forza degli arti superiori e inferiori secondo la scala MRC (Medical Research Council);
2. valutazione della coordinazione degli arti superiori e inferiori durante il cammino, e l'osservazione dello schema del passo;
3. valutazione del controllo del tronco e del capo attraverso la TCT (Trunk Control Test);
4. valutazione dell'equilibrio in posizione seduta o in posizione ortostatica (Pediatric Balance Scale);
5. valutazione della sensibilità a carico di arti superiori e inferiori;
6. valutazione dei ROM e di eventuali alterazioni scheletriche;
7. valutazione di eventuali alterazioni posturali;
8. valutazione della deglutizione attraverso prove funzionali con studio del riflesso deglutitorio;
9. valutazione delle competenze comunicative.

Tali valutazioni devono essere ripetute con cadenza regolare, con una frequenza proporzionale alla severità e alla progressione della compromissione funzionale. La compromissione della comunicazione verbale necessita di una valutazione specialistica, finalizzata all'avvio di progetti di Comunicazione Aumentativa Alternativa e l'individuazione di eventuali ausili dedicati a tale scopo.

Nel caso in cui si riscontrasse un quadro di disfagia ai test di screening, il fisiatra dispone per una valutazione clinica strutturata della deglutizione ed eventualmente pone l'indicazione per eseguire un approfondimento diagnostico mediante indagine strumentale. Sulla scorta della valutazione vengono fornite le indicazioni specifiche per

la gestione del pasto anche attraverso l'addestramento a mettere in atto opportune strategie educative

### **3.6.3 SCHEDA DI VALUTAZIONE**

Nel progetto di realizzazione del PDTA regionale per le malattie rare è stata proposta una scheda in cui riportare tutte le informazioni relative al paziente, da condividere con i servizi territoriali per favorire la presa in carico territoriale nel più breve tempo possibile e promuovere la continuità del percorso di cura tra ospedale e territorio, creando così una rete clinica.

La scheda è composta di 5 elementi (Figura 3):

- A. ANAGRAFICA che include le generalità del paziente (nome, cognome, data di nascita, età, residenza, nome dei caregivers, numero di telefono, nome del pediatra di famiglia, diagnosi, comorbilità);
- B. RACCORDO ANAMNESTICO che consente di conoscere la storia clinica del paziente (anamnesi familiare, anamnesi fisiologica, anamnesi patologica remota e prossima) e nel quale va specificata la presenza di ausili e/o ortesi in dotazione;
- C. VALUTAZIONE CLINICO-FUNZIONALE comprensiva di scale di outcomes, definizione degli obiettivi e di indicazioni terapeutiche-riabilitative;
- D. DESCRIZIONE DELL'EQUIPE di specialisti di cui si è resa necessaria la specifica competenza, fino a quel momento (pediatra ospedaliero, chirurgo, pneumologo, cardiologo, anestesista, genetista, NPI, ortopedico, fisiatra, logopedista, fisioterapista, ecc) e le figure professionali da coinvolgere per il raggiungimento degli obiettivi prefissati;
- E. ALLEGATI: misure di outcomes somministrate durante la visita.

Figura 3 Scheda di valutazione

**SCHEDA di VALUTAZIONE**

**Nome:** \_\_\_\_\_ **Cognome:** \_\_\_\_\_

**Data di nascita:** \_\_\_\_\_ **Età:** \_\_\_\_\_

**Residenza:** \_\_\_\_\_

**Caregivers:** \_\_\_\_\_

**Numero di telefono:** \_\_\_\_\_

**Pediatra di famiglia:** \_\_\_\_\_

**Diagnosi:** \_\_\_\_\_

**Comorbidità:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**RACCORDO ANAMNESTICO:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Ausili e/o ortesi attualmente in dotazione:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Valutazione clinico-funzionale:**

\_\_\_\_\_

**Indicazioni terapeutiche-riabilitative:**

---

---

---

**Obiettivi:**

---

---

---

**L'EQUIPE:**

pediatra ospedaliero chirurgo cardiologo ortopedico genetista NPI pneumologo  
gastroenterologo endocrinologo urologo oculista otorinolaringoiatra fisiatra  
logopedista fisioterapista TNPEE terapeuta occupazionale altre figure professionali:

**Figure professionali da coinvolgere per il raggiungimento degli obiettivi prefissati:**

fisiatra logopedista fisioterapista terapeuta occupazionale TNPEE psicologo  
altre figure professionali:

**ALLEGATI: MISURE DI OUTCOME somministrate durante la visita:**

Pediatric Balance Scale: .... /56  
Child and Adolescent Scale of Participation: .... /80  
PROMIS Pediatric- Upper Extremity: .... /127  
10-Meter walking test: .....  
Sidney Swallow Questionnaire: .....  
PedsQL: .... /100  
Caregiver Burden Inventory: .....

### **3.6.4 MISURE DI OUTCOME**

#### **SCALE DI VALUTAZIONE**

La valutazione clinico-funzionale fisiatrica nel paziente affetto da malattia rara prevede la quantificazione dei deficit neurologici e della disabilità emergente mediante scale di valutazione validate e conosciute a livello internazionale. Le scale di valutazione sono somministrate dai componenti dell'equipe riabilitativa (fisioterapista, logopedista, terapeuta della neuropsicomotricità dell'età evolutiva, in relazione alla rispettiva competenza), sotto il coordinamento del fisiatra, al quale compete la sintesi prognostica e la stesura del Progetto Riabilitativo Individuale.

Nella pratica clinica sono molte le scale di valutazione di cui il fisiatra può avvalersi per effettuare la valutazione clinico-funzionale del paziente pediatrico. Si riportano in dettaglio le scale che sono state selezionate e inserite nella scheda di valutazione:

- Pediatric Balance Scale (PBS);
- PROMIS Pediatric- Upper Extremity;
- 10-Meter walking test;
- Sidney Swallow Questionnaire (SSQ).

#### **PEDIATRIC BALANCE SCALE (PBS)**

La Pediatric Balance Scale è una versione modificata della Berg Balance Scale che viene utilizzata per valutare le capacità di equilibrio funzionale nei bambini in età scolare. La scala è composta da 14 voci che hanno un punteggio che varia da 0 punti (capacità di eseguire l'esercizio in completa autonomia) a 4 punti (incapacità di eseguire l'esercizio o possibilità di completarlo solo tramite supporto esterno), con un punteggio massimo di 56 punti (FFigura 4- Allegati). La PBS è destinata a bambini in età scolare con disabilità motorie da lievi a moderate **39**.

L'attrezzatura richiesta prevede:

- Panca regolabile in altezza;



- Sedia con schienale e braccioli;
- Cronometro o orologio con lancetta dei secondi;
- Nastro adesivo (largo 1 pollice);
- Sgabello alto 6 pollici;
- Gomma per lavagna;
- Righello o metro;
- Piccolo livello.

### **PROMIS UPPER EXTREMITY**

Il Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) include una banca di elementi Physical Function (PF) e una banca di elementi Upper Extremity (UE), che è composta da un sottoinsieme di elementi della banca PF. La PROMIS Upper Extremity si concentra sulla valutazione delle attività che richiedono l'uso dell'arto superiore, comprese le attività di spalla, braccio e mano. Gli esempi includono la scrittura, l'utilizzo di pulsanti o l'apertura di contenitori **40**. Il questionario testa, nell'arco degli ultimi 7 giorni, la capacità del bambino di eseguire attività che coinvolgono l'arto superiore, attraverso 34 domande che prevedono 5 possibili risposte: senza difficoltà, con poca difficoltà, con qualche difficoltà, con molte difficoltà, incapacità di farlo (FFigura 5- Allegati). Sono sufficienti 5/10 minuti per completare il test.

### **10-METER WALK TEST**

Il 10-Meter Walk Test serve a valutare il livello funzionale, l'equilibrio e la coordinazione di un individuo. E' destinato ad un'ampia popolazione che include bambini in età prescolare (2-5 anni), bambini in età scolare (6-12 anni), adolescenti (13-17 anni), adulti (18-64 anni) e anziani (>65 anni) e può essere utilizzato in aree cliniche diverse, con una gamma di diagnosi tra cui lesione cerebrale acquisita, paralisi cerebrale, disturbi del movimento e lesioni del midollo spinale **41**.

L'esecuzione del test richiede la presenza di un cronometro, di uno spazio adeguato dove l'individuo possa percorrere 10 metri di distanza e del nastro adesivo, coni o altri oggetti per segnare il percorso (FFigura 6- Allegati). L'organizzazione del test consiste nel

misurare con il metro 10 metri di distanza e marcare una linea a 0, 2, 8 e 10 metri. Per completare il test sono necessari 5 minuti.

Istruzioni:

- ✓ L'individuo percorre 10 metri senza assistenza;
- ✓ Si misura il tempo che l'individuo impiega a coprire la distanza intermedia;
- ✓ Si fa partire il cronometro quando il piede del paziente passa la linea dei due metri;
- ✓ Si ferma il cronometro quando il piede passa la linea degli 8 metri;
- ✓ Possono essere utilizzati ausili di vario tipo;
- ✓ L'utilizzo di eventuali ausili deve rimanere costante e deve essere documentato ogni volta che si ripete il test;
- ✓ Il test non è adatto quando l'individuo necessita di assistenza fisica per camminare;
- ✓ Si può effettuare ad una velocità di cammino normale per il paziente o più veloce possibile (questo dovrà essere documentato);
- ✓ Si effettuano 3 ripetizioni e si calcola la media delle 3.

### **SIDNEY SWALLOW QUESTIONNAIRE (SSQ)**

Il Sydney Swallow Questionnaire è uno strumento specifico progettato per la valutazione delle difficoltà di deglutizione in pazienti neuromiogenici, con disfagia orofaringea. Il SSQ è composto da 17 domande ben strutturate mirate alla valutazione e quantificazione delle difficoltà nella funzione deglutitoria, riportate dai pazienti. Lo strumento è specificamente progettato per valutare aspetti importanti della funzione deglutitoria e si concentra in maniera distinta verso alterazioni della fase orale e faringea. Le domande sono mirate a ricercare i sintomi spesso relativi a combinazioni di variabili come la regione anatomica, il tipo di disfunzione e la consistenza del bolo ingerito. E' necessario che siano presenti domande relative alle diverse consistenze del bolo poiché la risposta alle difficoltà di deglutizione varia a seconda della sede anatomica e consistenza del bolo **42**. Il tempo totale richiesto dai pazienti per completare questo questionario è meno di 10 min. I punteggi delle singole domande sono calcolati attraverso una scala analogica visiva di 10 mm e il punteggio totale è ottenuto sommando le singole risposte; un punteggio più

alto indica una più grave compromissione della deglutizione. Tutte le domande ricevono una risposta visiva tramite una scala analogica posta sotto ciascuna di queste, ad eccezione della domanda 12, le cui possibili risposte sono: 15 minuti, 15–30 min, 30–45 min, 45–50 min, 60 min e "incapace di deglutire" (FFigura 7- Allegati).

## **QUESTIONARI**

Unitamente alle scale di misura psico-neuromotorie e alla valutazione delle autonomie è altrettanto importante indagare la qualità di vita del bambino, che in parte è anche correlata al livello del carico assistenziale. Il progetto riabilitativo, infatti, deve favorire la partecipazione nella comunità e contenere le limitazioni della stessa a causa della disabilità. In riferimento alla classificazione ICF l'approccio riabilitativo comprende anche un possibile intervento alla riduzione di quegli elementi "barriera" che derivano dai fattori ambientali e su cui è possibile intervenire, qualora fosse necessario. A tale scopo per questo progetto sono state selezionati tre questionari tra quelli validati in letteratura:

- Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), questionario per la valutazione della qualità di vita che viene somministrato ai genitori per la fascia di età compresa tra i 2 e i 25 anni o autosomministrato per la fascia di età compresa tra 5 e 25 anni;
- Caregiver Burden Inventory (CBI), questionario per quantificare il livello del carico assistenziale;
- Child And Adolescent Scale Of Participation (CASP): questionario per valutare la partecipazione.

### **PEDIATRIC QUALITY OF LIFE INVENTORY (PedsQL)**

Il PedsQL è uno strumento di valutazione breve, standardizzato e generico che valuta sistematicamente le percezioni dei pazienti pediatrici con condizioni di salute croniche e dei genitori utilizzando il cancro pediatrico come modello esemplare. Il PedsQL si basa su un approccio modulare e consiste in una misura centrale di 15 elementi dell'HRQOL

globale e otto moduli supplementari che valutano sintomi specifici o domini di trattamento **43**. Il questionario è suddiviso in fasce d'età: 2-4, 5-7, 8-12, 13-18, 18-25. Per ognuna di queste, le domande sono suddivise in modo da analizzare per blocchi diversi aspetti della vita del bambino potenzialmente condizionati dalla malattia, come la funzione motoria, la sfera emotiva, la sfera sociale ed in ultimo la situazione scolastica. Il punteggio viene ricavato assegnando a ciascuna domanda una risposta dal valore compreso tra 0 (mai) e 4 (sempre), in questo modo si analizza con quale frequenza, nell'arco dell'ultimo mese, il bambino o i genitori riferiscono la presenza del problema in questione. Il punteggio totale massimo è pari a 100. Seguono due tabelle esemplificative e relative a due diverse fasce d'età (FFigura 8- Allegati).

### **CAREGIVER BURDEN INVENTORY (CBI)**

La Caregiver Burden Inventory è uno strumento che permette di valutare il carico assistenziale e in particolar modo di analizzarne l'aspetto multidimensionale, elaborato per i caregiver di pazienti affetti da malattia di Alzheimer e demenze correlate. La CBI è uno strumento self-report, compilato dal caregiver principale, ossia il familiare o l'operatore che maggiormente sostiene il carico dell'assistenza al malato. Al caregiver è richiesto di rispondere a 24 domande barrando la casella che, tra le 5 possibili risposte comprese tra 0 a 4 punti, più si avvicina alla sua condizione o impressione personale (FFigura 9- Allegati). La Caregiver Burden Inventory è uno strumento di rapida compilazione e di semplice comprensione.

Gli item sono suddivisi in 5 categorie:

1. *Dipendente dal tempo* richiesto dall'assistenza (1-5), descrive il carico associato alla restrizione di tempo per il caregiver;
2. *Evolutivo* (6-10), inteso come la percezione del caregiver di sentirsi tagliato fuori, rispetto alle aspettative e alle opportunità dei propri coetanei;
3. *Fisico* (11-14), descrive le sensazioni di fatica cronica e problemi di salute somatica;
4. *Sociale* (15-19), descrive la percezione di un conflitto di ruolo;

5. *Emotivo* (20-24), descrive i sentimenti verso il paziente, che possono essere indotti da comportamenti imprevedibili e bizzarri.

La CBI permette di ottenere un profilo grafico del burden del caregiver nei diversi domini, per confrontare diversi soggetti e per osservare immediatamente le variazioni nel tempo del burden. I caregiver con lo stesso punteggio totale possono presentare diversi modelli di burden. Questi diversi profili sono rivolti ai diversi bisogni sociali e psicologici dei caregiver e rappresentano i differenti obiettivi di diversi metodi di intervento pianificati per dare sollievo agli specifici punti deboli emersi nel test **44**.

### **CHILD AND ADOLESCENT SCALE OF PARTICIPATION (CASP)**

La scala di partecipazione del bambino e dell'adolescente (CASP) quantifica, secondo quanto riportato dai caregivers familiari, in che misura i bambini partecipano alle attività domestiche, scolastiche e comunitarie rispetto ai bambini della stessa età privi di patologie. La CASP misura la partecipazione a casa, a scuola e nella comunità nei bambini e negli adolescenti con danno cerebrale acquisito, secondo un livello adeguato all'età. Il contenuto e i metodi utilizzati nella CASP sono stati validati dalla Classificazione internazionale del funzionamento (ICF, OMS, 2001), una ricerca che ha affrontato la partecipazione di bambini/giovani con una serie di disabilità e fattori legati al bambino, alla famiglia e all'ambiente fisico e sociale che possono sostenere e/o ostacolare la partecipazione **45**.

La CASP è composta da 20 item suddivisi in quattro sottosezioni:

- 1) Partecipazione a domicilio (6 item);
- 2) Partecipazione nella Comunità (4 item);
- 3) Partecipazione scolastica (5 item);
- 4) Attività di vita domestica e comunitaria (5 item).

I 20 item sono valutati su una scala a quattro punti: "Età prevista (partecipazione completa)," "Un po' limitato", "Molto limitato", "Impossibile". Viene invece selezionata

la risposta "Non applicabile" quando l'item riflette un'attività a cui non ci si aspetta che il bambino partecipi a causa dell'età (FFigura 10- Allegati).

La maggior parte degli articoli è applicabile ai bambini di età pari o superiore a cinque anni e pertanto si suggerisce di utilizzare il CASP per i bambini in età scolare (5 anni e oltre) in modo che la maggior parte delle voci e delle sottosezioni possano essere completate. Ogni elemento della CASP è in grado di descrivere la possibilità di svolgere un'ampia varietà di attività della vita quotidiana. Punteggi più alti indicano una maggiore partecipazione, prevista in base all'età. La CASP include anche domande aperte che valutano in che modo la presenza di strategie efficaci, supporti o barriere possano influire sulla partecipazione stessa.

#### **4. ANALISI DEL CONTESTO**

La prima fase per la realizzazione di un PDTA-R prevede la scelta del target a cui rivolgere l'intero percorso di cura. In questo progetto il tema di riferimento sono le malattie rare di tipo genetico-metabolico caratterizzate da un'alta complessità. Per la definizione dell'“*alta complessità*” sono stati identificati alcuni criteri che si elencano di seguito:

- Diagnosi di malattia rara (criterio *sine qua non*);
- Presenza di ritardo mentale o psicomotorio;
- disfagia (lieve, moderata o severa) e/o necessità di alimentazione artificiale (PEG, PEJ, NPT, SNG);
- malformazioni riguardanti almeno due organi o apparati (cardiopatie o nefropatie congenite, difetti neurosensoriali, malattie muscoloscheletriche, anomalie dell'apparato respiratorio).

Per poter accedere quindi al percorso che si vuole definire attraverso il PDTA-R i pazienti devono presentare, oltre al riconoscimento di malattia rara, almeno due delle alterazioni soprariportate.

## 5. MATERIALI E METODI

Al fine di valutare il profilo clinico e funzionale dei possibili utenti del PDTA-R di interesse, e definire lo stato dell'arte dell'assistenza medico-farmacologica e riabilitativa ad essi erogata, sono stati consultati i record relativi ai pazienti afferiti alla Clinica Pediatrica-Malattie Rare dell'Ospedale Pediatrico "G. Salesi" di Ancona nell'arco degli ultimi 5 anni, nel periodo compreso tra il 2017 e il 2022.

Per ciascun soggetto è stata valutata la corrispondenza ai sopracitati criteri di inclusione:

- Diagnosi di malattia rara (criterio *sine qua non*);
- Presenza di ritardo mentale o psicomotorio;
- disfagia (lieve, moderata o severa) e/o necessità di alimentazione artificiale (PEG, PEJ, NPT, SNG);
- malformazioni riguardanti almeno due organi o apparati (cardiopatie o nefropatie congenite, difetti neurosensoriali, malattie muscoloscheletriche, anomalie dell'apparato respiratorio).

e sono state estratte le seguenti informazioni:

- Diagnosi genetica o categoria diagnostica di appartenenza;
- Epoca diagnostica (prenatale, neonatale o epoca successiva);
- Quadro clinico alla nascita (punteggio all'indice di Apgar, presenza di prematurità, necessità di ricovero in TIN per supporto ventilatorio, necessità di alimentazione enterale/parenterale tramite posizionamento di SNG, PET o NPT, presenza di malformazioni multiorgano e/o di facies dismorfica);
- Quadro clinico al follow-up (presenza di alterazioni visive, alterazioni uditive, alterazioni endocrine, difetti cardiaci, malformazioni scheletriche, malformazioni urogenitali, ritardo di crescita, ritardo cognitivo).
- Etnia di appartenenza;
- Numero di accessi ospedalieri avvenuti nell'arco degli ultimi 5 anni (2017-2022);
- Specialisti maggiormente coinvolti nell'iter diagnostico-terapeutico-assistenziale dei pazienti affetti da malattia rara ad alta complessità.

L'indice di Apgar è utilizzato per studiare la vitalità di un neonato. Alla nascita ad ogni bambino vengono valutati i parametri vitali: la frequenza cardiaca e l'attività respiratoria; si valutano poi il tono muscolare, il colore della pelle ed i riflessi. Il punteggio di Apgar racchiude tutte queste voci e attribuisce a ciascuna di esse un punteggio da 0 a 2. L'indice totale si ottiene attraverso la loro somma e può quindi variare da 0 a 10. L'Apgar si valuta al 1° minuto e al 5° minuto dalla nascita e ogni 5 minuti se ritenuto necessario. In base al punteggio è possibile suddividere i neonati in 2 gruppi. Il punteggio da 7 a 10 individua un neonato normale, vitale e sano mentre un punteggio da 0 a 6 identifica una condizione neonatale grave o gravissima.

La prematurità viene definita come la nascita avvenuta prima delle 37 settimane di gestazione, e può essere distinta in lieve, se sopraggiunge tra le 33 e le 37 settimane e grave quando la nascita avviene prima delle 32 settimane.

Un altro parametro che è stato preso in considerazione è l'etnia per verificare se la provenienza geografica potesse avere una qualche influenza sulla prevalenza di patologia rara.

## 6. RISULTATI

Sono state esaminate un totale di 450 cartelle cliniche, di cui 148 corrispondevano ai criteri d'inclusione selezionati.

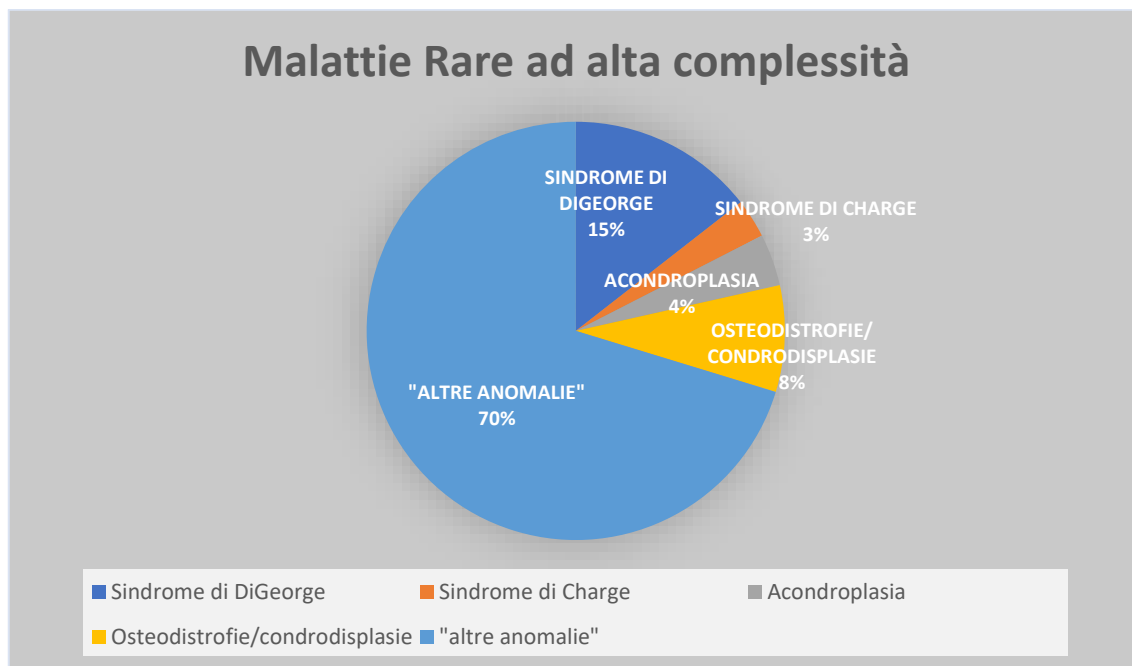
Dalla raccolta dati è emerso che 97 pazienti, corrispondenti al 66% sul totale, ha ricevuto una diagnosi di malattia, sopraggiunta in epoca prenatale (10,3%), neonatale (16,4%) o successiva (73%), mentre il 34% è ancora in fase di accertamenti diagnostici, anche a distanza di molti anni dalla nascita. I pazienti aventi diagnosi codificata di malattia rara con definizione del relativo codice di esenzione sono stati stratificati in 5 gruppi secondo la diagnosi (Figura 11):

- 1- sindrome di DiGeorge (RCG160);
- 2- sindrome di Charge (RN0850);
- 3- acndroplasie (RNG050);
- 4- osteodistrofie/condrodisplasie (RNG060);



5- “altre anomalie” comprendenti sindromi genetiche, cromosomopatie e malformazioni congenite (RNG100).

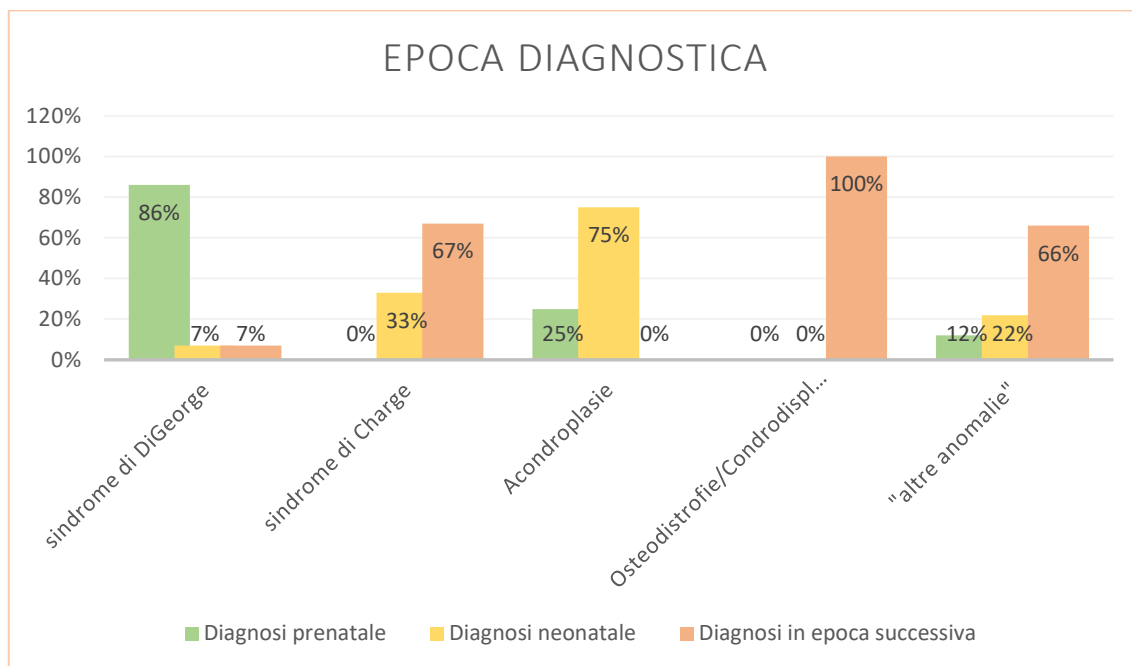
Figura 11 *Malattie Rare ad alta complessità stratificate secondo la diagnosi*



I pazienti affetti da sindrome di DiGeorge sono risultati il 15%, tra questi l'86% ha ricevuto la diagnosi in epoca successiva alla nascita, mediamente tra i 2 mesi e i 2 anni di vita, mentre il 7% in epoca prenatale e il restante 7% in epoca neonatale. Le sindromi di Charge sono risultate il 3% e solo in un caso la diagnosi è stata posta in epoca neonatale, mentre negli altri la genetica è stata possibile solo intorno agli 8 anni di età. Il 4% dei pazienti è risultato, invece, affetto da acondroplasia, di cui il 75% ha ricevuto la diagnosi nel primo mese di vita e il 25% in epoca prenatale. Le osteodistrofie/condrodisplasie rappresentano l'8% del totale dei pazienti con diagnosi di malattia, ricevuta mediamente intorno ai 5/6 anni di vita. Infine, il gruppo denominato "altre anomalie" comprende le principali condizioni ancora non diagnosticate (35%) ed etichettate come "malattie rare sospette". Il 70% restante di questo gruppo rappresenta invece i pazienti che hanno ricevuto una diagnosi precisa di malattia e sono distinte in cromosomopatie (20%), sindromi malformative (68%) e sindromi genetiche (12%). Nel 66% dei casi, i pazienti

inclusi in questa categoria, ha ricevuto la diagnosi in epoca successiva alla nascita, mentre il 12% in epoca prenatale e il 22% in epoca neonatale (Figura 12).

Figura 12 *Epoca diagnostica distinta per malattia*



All'interno di quest'ultimo gruppo, è stato possibile individuare 3 categorie (tabella 2) quali le sindromi malformative (10%), le cromosomopatie (13%) e le sindromi genetiche (77%).

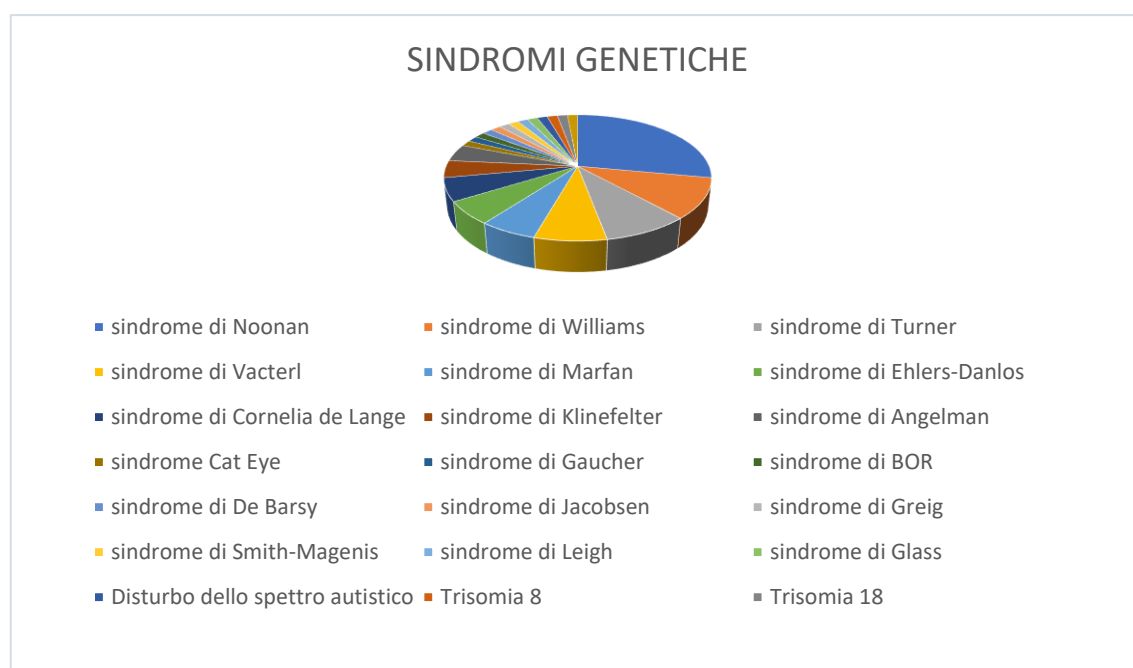
Tabella 2 *"Altre anomalie" diagnosticate*

<b>"ALTRE ANOMALIE" DIAGNOSTICATE (72%)</b>	
<b>SINDROMI MALFORMATIVE</b>	10%
<b>CROMOSOMOPATIE</b>	13%
<b>SINDROMI GENETICHE</b>	77%

Tra le sindromi genetiche, come riportato dalla Figura 13, sono state individuate diverse entità patologiche: sindrome di Noonan (19%), sindrome di Williams (7%), sindrome di Turner (6%), sindrome VACTERL (5%), sindrome di Marfan (4%), sindrome di Ehlers-

Danlos (4%), sindrome di Cornelia De Lange (4%), sindrome di Klinefelter (3%), sindrome di Angelman (3%), sindrome Cat Eye (1%), sindrome di Gaucher (1%), sindrome di BOR (1%), sindrome di De Barys (1%), sindrome di Jacobsen (1%), sindrome di Greig (1%), sindrome di Smith-Magenis (1%), sindrome di Leigh (1%), sindrome di Glass (1%), disturbo dello spettro autistico (1%), trisomia 8 (1%), trisomia 18 (1%) e paralisi cerebrale infantile (1%).

Figura 13 *Sindromi genetiche registrate nello studio*



## QUADRI CLINICI ALLA NASCITA

Nella fase successiva si è passati alla valutazione della complessità dei pazienti dal quadro clinico presente alla nascita a quello rilevato nel follow-up. È stato preso in considerazione il quadro clinico alla nascita o alla diagnosi e quello rilevato nell'ultima visita eseguita presso la Clinica pediatrica. La valutazione della complessità nei due momenti permette di evidenziare possibili evoluzioni favorevoli o sfavorevoli comparse durante il follow up e pianificare eventuali interventi.

Per definire il livello di complessità ed avere un quadro clinico dettagliato della compromissione alla **nascita** sono stati presi in esame diversi parametri.

Tabella 3 *Apgar alla nascita*

<b>APGAR patologico (0-6)</b>	<b>APGAR normale (7-10)</b>	<b>APGAR non segnalato</b>
3,5%	91%	5,5%

Come riportato in tabella 3, il 91% dei pazienti esaminati, al momento della nascita, presentava un punteggio all'indice di Apgar compreso tra 7 e 10, risultando pertanto sano e vitale, mentre il 3,5% aveva un punteggio inferiore o uguale a 6, bisogna però segnalare che nel restante 5,5% non è stato possibile rilevare l'indice di APGAR perché non riportato in cartella clinica.

In merito alla presenza di prematurità (tabella 4) la raccolta ha dimostrato che il 71,5% è nato a termine, tra le 38 e le 42 settimane di gestazione, mentre il 28,5% è nato pretermine, mediamente intorno alle 34 settimane di gestazione. Si può parlare di prematurità lieve (74%) quando la nascita sopraggiunge tra le 33 e le 37 settimane di gestazione, al contrario prima delle 32 settimane si considera la prematurità grave (26%).

Tabella 4 *Pazienti con prematurità lieve o grave*

<b>PREMATURITA' (28,5%)</b>	
<b>lieve (&gt;32 sg)</b>	<b>grave (&lt;32 sg)</b>
74%	26%

Tabella 5 *Pazienti che hanno necessitato del ricovero in TIN per supporto ventilatorio alla nascita*

<b>RICOVERO IN TIN PER SUPPORTO VENTILATORIO</b>		
<b>NON NECESSARIO</b>	<b>DI BREVE DURATA</b> (giorni o settimane)	<b>DI LUNGA DURATA</b> (mesi o anni)
65%	26%	9%

Come riportato dalla tabella 5, è emerso che il 65% dei pazienti non ha necessitato del ricovero in TIN mentre il 35% ha avuto bisogno di supporto ventilatorio, questo ha comportato nei casi più lievi ricoveri della durata di poche settimane (26%) e nei casi più gravi degenze prolungate a un paio di mesi sino ad un anno (9%).

Per quanto concerne l'aspetto nutrizionale (tabelle 6 e 7), è risultato che l'84% dei pazienti non ha presentato problematiche di alcun tipo in merito all'alimentazione alla nascita, mentre il 11% ha avuto necessità di un'alimentazione artificiale, il 17% mediante posizionamento di SNG, il 63% mediante PEG e il 39% mediante NPT. Nel 5% dei bambini veniva segnalata presenza di disfagia o suzione ipovalida, per i quali però non vi è stata necessità, almeno nel periodo perinatale, di un supporto nutrizionale artificiale.

Tabella 6 *Pazienti con problemi di alimentazione presenti alla nascita*

<b>PROBLEMI DI ALIMENTAZIONE</b>		
<b>ASSENTI</b>	<b>CON SUPPORTO</b>	<b>SENZA SUPPORTO</b>
84%	11%	5%

Tabella 7 *Pazienti con alimentazione enterale/parenterale alla nascita, anche con duplice supporto*

<b>PAZIENTI CON ALIMENTAZIONE ENTERALE/PARENTERALE</b>		
<b>SNG</b>	<b>PEG</b>	<b>NPT</b>
17%	63%	39%

Nella tabella 8 sono descritte le malformazioni a carico di differenti organi e apparati evidenziate al momento della nascita e presenti nel 93% dei pazienti. Il 13 % dei casi aveva malformazioni singole mentre nella maggioranza dei casi pari all'88% le malformazioni erano multiorgano, nel 37% dei pazienti interessavano almeno due organi mentre nel 50% un numero maggiore di tre, fino a un massimo di 5. Dall'analisi dei dati si evince che la presenza di malformazioni è frequentemente associata alla presenza di

tratti dismorfici al volto (81%), spesso suggestivi di quadro sindromico. Le principali malformazioni individuate e riportate nella Figura 14 sono distinte in cardiache (63%), scheletriche (61%), urogenitali (31%), dell'apparato digerente (17%), cerebrali (11%), auricolari (7%), dell'apparato respiratorio (5%), oculari (4%), vascolari (1%).

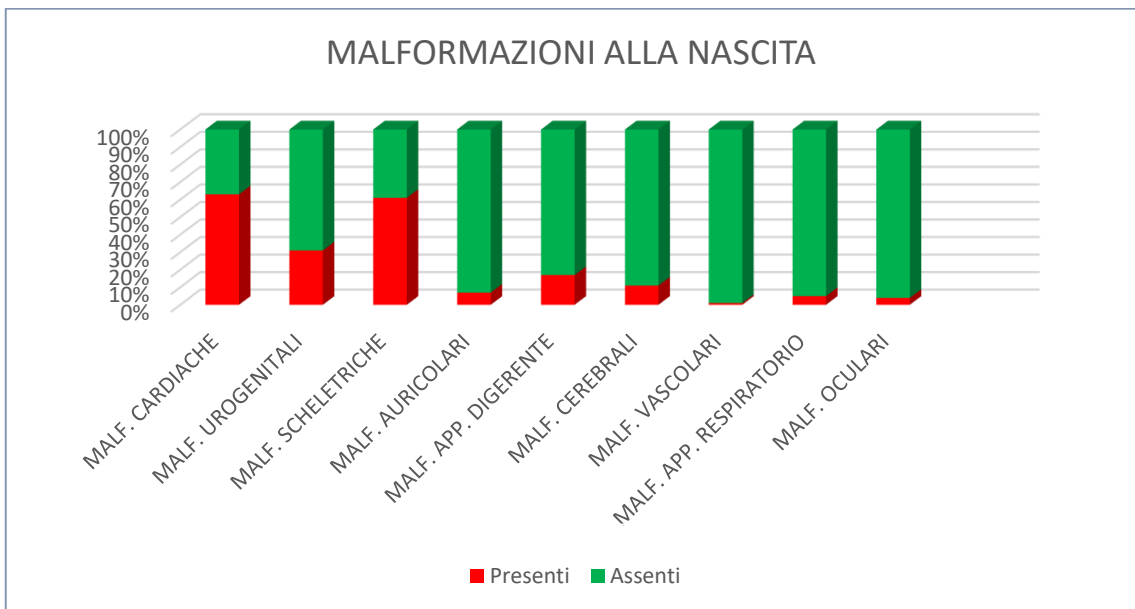
Si riportano più dettagliatamente le caratteristiche delle principali malformazioni d'organo riscontrate:

- malformazioni **cardiache** (DIA, DIV, PFO, stenosi/insufficienza valvolare, cardiopatia ipertrofica/ dilatativa, BBD, tetralogia di Fallot);
- malformazioni **urogenitali** (rene a ferro di cavallo, displasia/ipoplasia renale, ectopia renale, doppio distretto renale, pielectasia ureterale, idronefrosi di IV grado, nefrocalinosi, fimosi, varicocele, criptorchidismo, ipospadia, micropene);
- malformazioni **scheletriche** (macrocrania, plagiocefalia, scafocefalia, disostosi mandibolare, vertebre a farfalla, schisi vertebrale, dismorfismi vertebrali/facciali, platispondilia, scoliosi/rotoscoliosi, cifosi, ipoplasia costale, petto excavatum, sindattilia, camptodattilia, clinodattilia, aracnodattilia, displasia dell'anca, dismetria agli arti inferiori, esostosi multiple, ginocchio valgo, piede torto congenito);
- malformazioni **auricolari** (atresia auris, agenesia dei padiglioni auricolari, fistola preauricolare, ipoplasia cocleare);
- malformazioni **dell'apparato digerente** (fistola sottomandibolare, macroglossia, labio/palatoschisi, dente sovranumerario, atresia esofagea/duodenale, megacolon agangliare, ano imperforato);
- malformazioni **cerebrali** (ipoplasia/agenesia del corpo calloso, cisti cerebrali, microcefalia, ipoplasia verme cerebellare, megacisterna magna, polimicrogiria, poroencefalia);
- malformazioni **vascolari** (coartazione aortica, malformazioni dell'arteria succlavia);
- malformazioni **dell'apparato respiratorio** (atresia delle coane, ugola bifida, laringomalacia, tracheomalacia, displasia/agenesia bronchiale, stenosi bronchiale);
- malformazioni **oculari** (coloboma, microftalmia, blefarofimosi).

Tabella 8 *Malformazioni d'organo presenti alla nascita*

<b>MALFORMAZIONI D'ORGANO alla nascita (93%)</b>	
Singole	13%
Ad almeno 2 organi	37%
A più di 3 organi (max 5)	50%
Facies dismorfica presente	81%

Figura 14 *Tipologie di malformazioni presenti alla nascita*



Il dato relativo all'appartenenza etnica (tabella 9) è stato possibile rilevarlo in una parte dei soggetti, mentre nel 13% delle cartelle analizzate non era specificato. Nel 67% delle cartelle i pazienti avevano origine caucasica e nel 20% l'appartenenza etnica è risultata piuttosto variabile: Tunisia, Brasile, India, Paesi Arabi, Africa, Colombia, Iran, Romania, Pakistan, Ungheria, Cina, Albania. In mancanza di un dato adeguatamente rappresentativo della popolazione selezionata non è possibile eseguire un'analisi di correlazione né di prevalenza.

Tabella 9 *Etnie presenti nello studio*

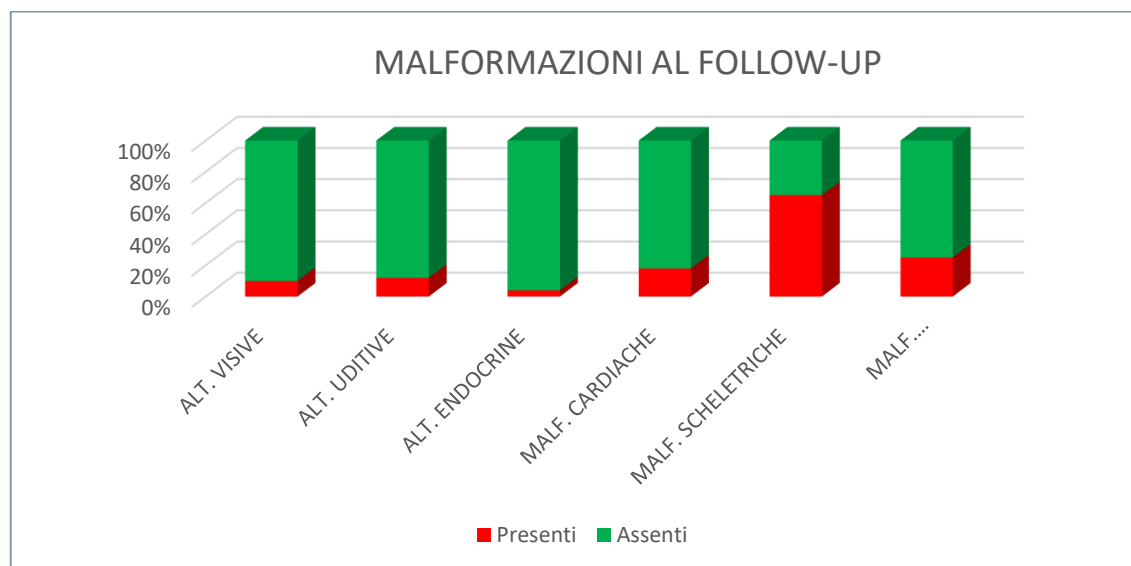
ETNIA		
Non specificata	Caucasica	Straniera
13%	67%	20%

## QUADRI CLINICI AL FOLLOW-UP

Per avere una visione dell'evoluzione clinica dei pazienti è stata fatta una descrizione delle caratteristiche dei quadri clinici dei singoli bambini selezionati nel campione di riferimento. A tale scopo sono state analizzate le cartelle cliniche relative all'**ultima valutazione** del follow-up, per verificare la manifestazione o la modifica dell'interessamento di altri organi o apparati rispetto al momento della nascita, indicativi di una evoluzione del quadro clinico.

Nella Figura 15 si riporta in dettaglio quanto è stato riscontrato.

Figura 15 *Malformazioni presenti al follow-up*





Nel 10% dei pazienti si sono riscontrate alterazioni visive (tabella 10) come:

- lo strabismo (27%), - il coloboma (13%), - la miopia grave (13%), - la ptosi palpebrale (27%), - il nistagmo (7%), - la blefarofimosi (7%), - la microftalmia (7%).

Tabella 10 *Pazienti con alterazioni visive al momento dell'ultima visita*

<b>ALTERAZIONI VISIVE (10%)</b>	
<b>STRABISMO</b>	27%
<b>PTOSI PALPEBRALE</b>	27%
<b>COLOBOMA</b>	13%
<b>MIOPIA GRAVE</b>	13%
<b>NISTAGMO</b>	7%
<b>BLEFAROFIMOSI</b>	7%
<b>MICROFTALMIA</b>	7%

Le alterazioni uditive (tabella 11), presenti nel 12% dei pazienti, sono rappresentate da ipoacusia (76%), spesso bilaterale, e atresia auris (24%).

Tabella 11 *Pazienti con alterazioni uditive al momento dell'ultima visita*

<b>ALTERAZIONI UDITIVE (12%)</b>	
<b>IPOACUSIA</b>	76%
<b>ATRESIA AURIS</b>	24%

Nel 4% dei pazienti sono state individuate alterazioni endocrine (tabella 12) prevalentemente rappresentate da quadri di ipotiroidismo congenito (67%) mentre in una minoranza dei casi (33%) i pazienti presentavano agenesia del timo, quadri di

ipopituitarismo, ipoparatiroidismo, insufficienza renale/pancreatica o deficit vitaminici (vitamina D).

Tabella 12 *Pazienti con alterazioni endocrine al momento dell'ultima visita*

<b>ALTERAZIONI ENDOCRINE (4%)</b>	
IPOTIROIDISMO CONGENITO	67%
AGENESIA DEL TIMO	14%
IPOPITUITARISMO	14%
IPOPARATIROIDISMO	14%
INSUFFICIENZA RENALE	14%
INSUFFICIENZA PANCREATICA	14%
DEFICIT VITAMINICI	14%

I difetti cardiaci, come riportato in tabella 13, solitamente diagnosticati in epoca prenatale o neonatale, al momento dell'ultima visita risultano ancora presenti nel 18% dei pazienti, assenti nel 42% mentre il 40% risulta trattato chirurgicamente in prossimità della nascita, si tratta prevalentemente di difetti del setto interatriale e/o interventricolare.

Tabella 13 *Pazienti con difetti cardiaci al momento dell'ultima visita*

<b>DIFETTI CARDIACI</b>		
<b>PRESENTI</b>	<b>ASSENTI</b>	<b>TRATTATI</b>
18%	42%	40%

Le malformazioni scheletriche riscontrate in epoca neonatale (tabella 14) persistono anche nel follow up (65%).

Tabella 14 *Pazienti con malformazioni scheletriche al momento dell'ultima visita*

<b>MALFORMAZIONI SCHELETRICHE</b>	
<b>PRESENTI</b>	<b>ASSENTI</b>
65%	35%

Le malformazioni urogenitali risultano presenti nel 25%, assenti nel 70% e trattate chirurgicamente solo nel 5% dei pazienti (tabella 15).

Tabella 15 *Pazienti con malformazioni urogenitali al momento dell'ultima visita*

<b>MALFORMAZIONI UROGENITALI</b>		
<b>PRESENTI</b>	<b>ASSENTI</b>	<b>TRATTATE</b>
25%	70%	5%

Il 46% dei pazienti al momento del follow-up presenta un ritardo di crescita e il 62% ritardo cognitivo (lieve nella maggioranza dei casi), mentre il ritardo psicomotorio è presente nel 43% dei pazienti (tabella 16).

Tabella 16 *Pazienti con ritardo di crescita, ritardo cognitivo e/o ritardo psicomotorio al momento dell'ultima visita*

<b>RITARDO DI CRESCITA</b>	46%
<b>RITARDO COGNITIVO</b>	62%
<b>RITARDO PSICOMOTORIO</b>	43%

Sono stati analizzati gli accessi dei bambini selezionati per il campione del PDTA-R in questione presso il presidio ospedaliero universitario Pediatrico "G. Salesi" degli ospedali

riuniti di Ancona, nell'arco degli ultimi cinque anni dal 2017 al 2022. È emerso che nel 77% il n° di accessi risulta uguale o inferiore a 5, mentre nel 23% superiore a 5.

Dall'analisi delle cartelle cliniche fornite dalla Clinica Pediatrica Malattie Rare del Presidio Ospedaliero "G. Salesi" di Ancona, è stato possibile inoltre individuare gli specialisti che attualmente sono maggiormente coinvolti nel percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale dei pazienti affetti da malattie rare ad alta complessità:

- pediatra specialista in malattie rare;
- pediatra di libera scelta;
- neonatologo;
- genetista;
- chirurgo;
- cardiologo;
- otorinolaringoiatra;
- oculista;
- endocrinologo;
- gastroenterologo;
- radiologo;
- ortopedico;
- urologo;
- neuropsichiatra infantile;
- fisiatra;
- fisioterapista;
- logopedista.

Ciascuno di questi specialisti riveste un ruolo preciso nell'iter diagnostico, nella scelta delle terapie e dei trattamenti appropriati per ogni paziente, nel monitoraggio delle condizioni di salute (follow up) dei pazienti nel tempo.

## 6.1 DESCRIZIONE DI UN SINGLE CASE

È stato selezionato un paziente affetto da Sindrome di Charge, tra quelli inclusi nello studio, come modello di riferimento per l'applicazione della scheda di valutazione (Figura 16).

In questo caso specifico la paziente, già in epoca prenatale, presentava segni di sospetta sindrome malformativa, tra cui microftalmia evidenziata all'Eco del secondo trimestre e confermata successivamente dalla RM eseguita nel terzo trimestre. Il sospetto diagnostico è stato ulteriormente confermato al momento della nascita, sopraggiunta in data 30/12/21 a seguito di TC programmato alla trentanovesima settimana di gestazione e avvenuta presso il presidio ospedaliero "G. Salesi" di Ancona. Si sono infatti evidenziati: palatoschisi accompagnata da abbondanti secrezioni, coloboma bilaterale e pielectasia bilaterale. È stato necessario procedere con l'aspirazione e la ventilazione in maschera dal 1° al 3° minuto di vita, sostituita poi da CPAP con PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O in aria medica. È stato richiesto il ricovero presso la TIN dell'ospedale per insufficienza ventilatoria in neonata plurimalformata. A due mesi dalla nascita è stato confermato il quadro malformativo mediante test genetico positivo per l'analisi del gene CDH7, clinicamente compatibile con la sindrome di Charge. In data 21/02 è stata operata per posizionamento di PEG.

È stata richiesta una consulenza neuro-riabilitativa in data 24/01 per disfagia. Dalla valutazione sono emersi: suzione non nutritiva ipovalida, riflesso faringeo presente, innesco deglutitorio presente ma ipovalido, tosse riflessa presente. Nella prova con minime quantità di latte addensato da ciuccio si è riscontrata assente fase orale e caduta pre-deglutitoria. Si sono registrate desaturazioni, presenti già con le deglutizioni delle secrezioni, intorno al 2-3%, per le quali non si indicava alimentazione per OS, ma si suggerivano stimolazioni per favorire la gestione delle secrezioni. Si consigliava, inoltre, la FKT respiratoria per contenere l'accumulo delle secrezioni mediante Free Aspire. In data 28/01 la bambina ha pertanto iniziato la FKT respiratoria con Free Aspire indicata per scialorrea ingravescente e frequenti desaturazioni nel sonno. È stata inoltre evidenziata palatoschisi meritevole di rivalutazione chirurgica in base all'evoluzione clinica e in condizioni generali stabili.

In data 12/05 è stata eseguita la prima valutazione clinico funzionale fisiatrica globale, la quale ha evidenziato irrequietezza e facile irritabilità ai cambi di posizione, senza alcuna interazione con l'adulto. La bambina ha mostrato di adottare essenzialmente la posizione supina, con sporadici tentativi di rotazione sul fianco riferiti dalla madre, e incapacità di sollevamento del capo dalla posizione prona. Si è dimostrata possibile la presa di un oggetto con facilitazione, mantenuta per tempi ridotti e non contro resistenza, l'oggetto viene inoltre afferrato solo se posto sulla linea mediana portando l'arto in posizione anti-gravitaria, alzando quindi la spalla dal piano del letto. Occasionalmente e se facilitata risulta possibile la presa dell'oggetto con entrambe le mani. La presenza di abbondanti secrezioni tracheo-bronchiali, confermata alla visita, richiede frequenti aspirazioni e la necessità di O2-terapia a 1 l/min.

Alla luce della presenza di abbondanti secrezioni il fisiatra raccomanda di implementare la FKT respiratoria con Free Aspire più volte al giorno, la quale potrà essere eseguita dal caregiver, una volta addestrato. Sono stati presi contatti con il fisioterapista che conferma dell'avvenuto addestramento dei genitori e provvederà a supervisionare il trattamento da parte dei caregivers. Il fisiatra raccomanda inoltre di proseguire nel corso del ricovero il trattamento riabilitativo al fine di favorire lo sviluppo delle tappe motorie per età, compatibilmente con la condizione clinica. L'obiettivo è quello di favorire la gestione delle secrezioni e l'espansione della gabbia toracica, aumentando così i volumi polmonari, sostenere le tappe dello sviluppo in relazione all'età, favorire la relazione e uno stato di benessere.

Alla paziente sono stati applicati due dei questionari inseriti nella scheda di valutazione, la Sidney Swallow Questionnaire e la Caregiver Burden Inventory. Questa scelta è avvenuta in ragione del fatto che la disfagia e le complicanze ad essa connesse rappresentano attualmente l'elemento di maggior disagio per la bambina e la sua famiglia e, poiché i questionari selezionati sono destinati a bambini di età superiore ai due anni, sono state compilati dalla mamma. Al Sidney Swallow Questionnaire il genitore ha riferito di riscontrare difficoltà severa in tutti gli item presenti nel questionario, confermando un quadro di disfagia grave, mentre nel Caregiver Burden Inventory il punteggio totale è risultato pari a 40. In quest'ultimo caso non è stato però possibile assegnare un punteggio alle categorie che indagano l'aspetto sociale ed emotivo della

malattia a causa della tenera età della paziente, nonostante questo il risultato ottenuto dimostra un elevato carico assistenziale da parte dei caregivers.

Al momento la principale preoccupazione dei genitori è la gestione domiciliare legata alle aspirazioni, le medicazioni della PEG, la cura e l'igiene della bambina, la gestione dell'emergenza. Questioni difficili da valutare attraverso le scale di misura attualmente disponibili; pertanto, l'analisi dei bisogni di pazienti affetti da malattie rare come questa bambina deve basarsi su altre modalità. La guida che utilizza il fisiatra per l'analisi dei bisogni è la classificazione ICF, la classificazione del profilo di funzionamento del bambino. Attraverso la classificazione ICF il fisiatra descrive le alterazioni delle funzioni e strutture corporee che determinano la disabilità ed individua inoltre quei fattori ambientali che fungono da facilitatori e che saranno i punti forti del progetto riabilitativo e quei fattori invece che si comportano da "barriera" su cui invece è opportuno intervenire. Sulla base di questa analisi dei bisogni può essere impostato un progetto riabilitativo individualizzato appropriato, efficace ed efficiente.

A tale scopo si è discussa la possibilità di avviare la presa in carico territoriale, attraverso contatti con le strutture selezionate dalla famiglia, per ottimizzare la qualità di vita, sostenere lo sviluppo delle tappe motorie e monitorare l'evoluzione funzionale della bambina. Questo step è necessario affinché si possa avviare la presa in carico in tempi brevi e quindi facilitare la condivisione del progetto riabilitativo individuale. È stata eseguita pertanto una prima riunione tra i referenti ASUR del distretto di competenza, l'equipe ospedaliera che ha al momento in cura la bambina e i referenti dell'equipe riabilitativa territoriale al fine di individuare il setting riabilitativo più idoneo alla famiglia, tra la degenza riabilitativa intensiva e la domiciliarizzazione con supporto da parte della struttura riabilitativa e infermieristica territoriale. La famiglia ha scelto la domiciliarizzazione e grazie ad una seconda riunione è stato possibile pianificare il progetto riabilitativo-assistenziale della bambina a domicilio. Si è venuta così a delineare un'equipe multidisciplinare ospedale-territorio che si è presa l'impegno di mantenere incontri di follow-up finalizzati ad una rivalutazione della situazione clinica ed un'eventuale rimodulazione del progetto in atto.

Figura 16 Scheda di valutazione del single case

### SCHEDA di VALUTAZIONE

**Nome:** M.

**Cognome:** M.

**Data di nascita:** 30/12/21    **Età:** 4 mesi e mezzo

**Residenza:** [REDACTED]

**Caregivers:** madre e padre

**Numero di telefono:** [REDACTED]

**Pediatra di famiglia:** [REDACTED]

**Diagnosi:** Sindrome di Charge

**Comorbilità:**

**RACCORDO ANAMNESTICO:** microftalmia ds con cristallino ipoplasico all'eco del 2 trimestre confermato alla RM del 20/10/2021. Sospetto di sdr malformativa. Nata a 39+0 sg da TC programmato. Apgar alla nascita 4 al 1', 8 al 5', 10 al 10'. PN 2.625 gr. Alla nascita riscontro di palatoschisi completa, aspirate abbondanti secrezioni dalle prime vie aeree e stimolata per drive respiratorio inefficace. Eseguita ventilazione in maschera a P positiva dal 1 al 3 minuto di vita. Successivamente in CPAP con PEEP 5 cmH2O in aria medicale. Ricovero in TIN per insufficienza ventilatoria in neonata plurimalformata. Dalla genetica in data 08/02 si conferma quadro malformativo clinicamente compatibile con sdr di Charge confermata dall'analisi del gene CDH7. Scialorrea, desaturazione nel sonno. Dal 28/01 inizia FKT respiratoria con Free Aspire per la gestione delle secrezioni con parziale beneficio. Nutrizione tramite PEG dal 21/02. Fallito il tentativo di rimozione del supporto respiratorio con frequenti desaturazioni e accumulo di secrezioni, pertanto il 18/04 veniva ripreso in modalità HFNC.

**consulenza neuro riabilitativa** del 24/01: valutazione disfagia: suzione non nutritiva ipovalida, riflesso faringeo presente, innesco deglutitorio presente ma ipovalido. Tosse riflessa presente. Nella prova con minime quantità di latte addensato da ciuccio si riscontra assente fase orale e caduta pre-deglutitoria. Desaturazioni, presenti già con le deglutizioni delle secrezioni, intorno a 2-3%, per cui non si indicava alimentazione per OS, ma utili stimolazioni per favorire la gestione delle secrezioni. Utile, inoltre, FK respiratoria per contenere l'accumulo delle secrezioni (free Aspire). Palatoschisi meritevole di rivalutazione chirurgica in base all'evoluzione clinica e in condizioni generali stabili. La madre riferisce di aver preso contatti con la Lega del filo per valutare la riabilitazione post-ricovero.

**Ausili e/o ortesi attualmente in dotazione:** PEG, O2-terapia a 1l/min, Free Aspire.

**Valutazione clinico-funzionale:** la bambina si presenta irrequieta, facilmente irritabile ai cambi di posizione. Non mostra interazioni con l'adulto. Adotta essenzialmente la posizione supina. La madre riferisce che talvolta la bambina prova a girarsi sul fianco, non alza il capo dalla posizione prona. Possibile la presa



di un oggetto con facilitazione che mantiene per tempi ridotti e non contro resistenza, afferra l'oggetto posto sulla linea mediana portando l'arto in posizione anti-gravitaria, alza la spalla dal piano del letto. Occasionalmente e se facilitata afferra l'oggetto con entrambe le mani. Presenza di abbondanti secrezioni tracheo-bronchiali per cui necessita di frequenti aspirazioni. Attualmente in O2-terapia a 1l/min.

**Indicazioni terapeutiche-riabilitative:** alla luce della presenza di abbondanti secrezioni si raccomanda di implementare la FKT respiratoria con Free Aspire più volte al giorno, da eseguirsi dal caregiver, una volta addestrato. Sono stati presi contatti con il fisioterapista che conferma dell'avvenuto addestramento dei genitori e provvederà a supervisionare il trattamento da parte dei caregivers. Si raccomanda di proseguire nel corso del ricovero il trattamento riabilitativo al fine di favorire lo sviluppo delle tappe motorie per età, compatibilmente con la condizione clinica. Si discute della possibilità di avviare la presa in carico territoriale per ottimizzare la qualità di vita, sostenere lo sviluppo delle tappe motorie e monitorare l'evoluzione funzionale. Si prenderanno contatti con le strutture selezionate dalla famiglia per avviare la presa in carico in tempi brevi e condividere il progetto riabilitativo individuale.

**Obiettivi:**

Favorire la gestione delle secrezioni, favorire l'espansione della gabbia toracica e aumentare i volumi polmonari, sostenere le tappe dello sviluppo in relazione all'età, favorire la relazione e favorire uno stato di benessere.

**L'EQUIPE:**

pediatra ospedaliero genetista rianimatore pneumologo gastroenterologo

fisiatra fisioterapista FKT respiratorio

**Figure professionali da coinvolgere per il raggiungimento degli obiettivi prefissati:**

tecnico ortopedico assistente sociale psicologo servizio territoriale

**ALLEGATI: MISURE DI OUTCOME somministrate durante la visita:**

Pediatric Balance Scale:  
Child and Adolescent Scale of Participation:  
PROMIS Pediatric- Upper Extremity:  
10-Meter walking test:  
Sidney Swallow Questionnaire: 1570/1700  
PedsQL:  
Caregiver Burden Inventory: 40/96

## 7. DISCUSSIONE

Questa raccolta dati sistematica è originale e non preceduta da simili iniziative. L'analisi dei risultati consente di evidenziare alcuni punti nodali che supportano lo sviluppo di un PDTA-R dedicato alle malattie rare ad indirizzo genetico metabolico ad alta complessità.

### A) Ritardo diagnostico

Il 35% dei pazienti inclusi nello studio è ancora in attesa di una diagnosi, mediamente a distanza di almeno 5/6 anni dalla nascita, mentre il 72% dei pazienti con diagnosi ha ricevuto la diagnosi in epoca successiva alla nascita. Questo dato conferma, come riportato dalla letteratura, che il ritardo diagnostico nelle malattie rare è piuttosto frequente **4**. Spesso questo risulta essere la conseguenza di una scarsa conoscenza e/o informazione relativa a queste patologie in ambito medico-sanitario, la quale comporta nella maggior parte dei casi un iter diagnostico lungo che impedisce di attuare strategie terapeutiche-riabilitative-assistenziali in modo tempestivo, in grado di incidere sulla qualità di vita del bambino e finalizzate a ridurre il carico assistenziale da parte del caregiver **5**. È risultato inoltre che il 91% dei pazienti inclusi nello studio presentava alla nascita un punteggio all'indice di Apgar compreso tra 7 e 10, quindi non patologico. Un punteggio all'indice di Apgar normale può considerarsi come un ulteriore fattore responsabile del ritardo diagnostico.

Al fine di favorire una diagnosi più precoce è opportuno agire su due fronti: da un lato sulla ricerca scientifica con l'obiettivo di ampliare le conoscenze su quelle alterazioni anatomiche e/o funzionali associate ad uno specifico quadro patologico, dall'altro sulla diagnosi prenatale potenziando i test di screening prenatali. Una diagnosi genetica durante la gestazione, infatti, permetterebbe una più precoce presa in carico da parte dei servizi sanitari, oltre che di pianificare il percorso terapeutico-assistenziale nonché riabilitativo specifico per ciascun paziente. La diagnosi prenatale inoltre consentirebbe alla famiglia di avere tempo di acquisire le conoscenze relative alla patologia e di comprendere le esigenze e le possibilità di cura del bambino prima della nascita **11**.

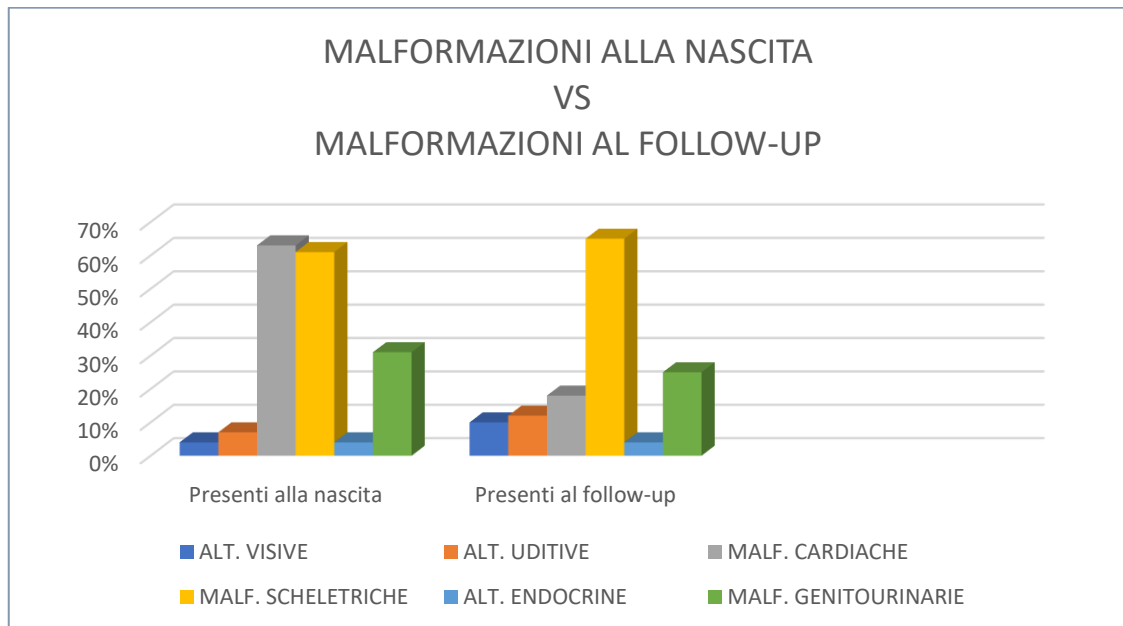
### B) Ritardo nella presa in carico riabilitativa

Dalla raccolta dati è emerso inoltre che, di tutti i pazienti eleggibili al percorso del PDTA-R, solo il 5% ha ricevuto una valutazione clinico funzionale da parte del fisiatra. In letteratura i pazienti affetti da Sindrome di Charge presentano problemi di disfagia nel 90% dei casi (31), in contrapposizione a questo dato nel campione analizzato soltanto nell'1% dei pazienti veniva segnalata in cartella suzione ipovalida e/o innesco deglutitorio ipovalido, verosimilmente in assenza della valutazione specifica. Questo dato fa emergere una delle criticità nell'iter diagnostico-terapeutico-assistenziale di questi pazienti affetti da malattie rare: il percorso attuale può risultare incompleto nella valutazione globale del paziente. La componente riabilitativa che attualmente, in assenza di una cura per la maggior parte di queste patologie, rappresenta l'unica strategia terapeutica valida per ottimizzare la prognosi funzionale e la qualità di vita nei bambini affetti da malattie rare, non è sempre richiesta. La valutazione fisiatrica potrebbe invece contribuire ad avviare precocemente la presa in carico riabilitativa territoriale. Uno dei ruoli del fisiatra è infatti quello di individuare il setting riabilitativo-assistenziale alla dimissione e questo potrebbe, in un progetto di continuità assistenziale tra ospedale e territorio, favorire la riduzione dei tempi di attesa per l'avvio del progetto riabilitativo individuale.

### **C) Caratterizzazione sindromica e ricadute terapeutiche**

È stato possibile effettuare un confronto tra le malformazioni presenti alla nascita e quelle registrate al momento dell'ultima visita (Figura 17): se alla nascita le più rappresentate sono risultate essere le malformazioni cardiache (63%) e quelle scheletriche (61%), durante il follow-up le malformazioni scheletriche si sono confermate come le più frequenti con una percentuale pressoché stabile rispetto alla nascita (65%). Questo dato a ragion del fatto che i difetti cardiaci sono eleggibili ad intervento chirurgico e quindi vengono tendenzialmente operati in prossimità della nascita. Le alterazioni scheletriche congenite permangono invece anche durante il follow-up e considerando che frequentemente queste rappresentano un fattore predisponente alla disabilità, si deduce l'opportunità di prevedere la Figura del fisiatra nel team multidisciplinare delle malattie rare. La pianificazione del Progetto Riabilitativo Individuale permette di identificare le principali criticità del paziente sotto il profilo funzionale e di stabilire i bisogni su cui intervenire per favorire la limitazione della disabilità.

Figura 17 Confronto tra le malformazioni presenti alla nascita e le malformazioni presenti al follow-up



Nel 67% dei pazienti affetti da sindrome di Charge è stata registrata in cartella la degenza presso la TIN per un periodo variabile che conferma quanto riscontrato dalla letteratura. La sindrome di Charge è spesso caratterizzata da malformazioni come la palatoschisi o l'atresia delle coane che comportano difficoltà respiratorie e necessità di un alto livello di assistenza infermieristica sin dalla nascita, condizioni che richiedono pertanto il ricovero presso la Terapia Intensiva **30**.

Alcuni studi presenti in letteratura suggeriscono che alcune etnie siano maggiormente predisposte a sviluppare mutazioni genetiche rare. La variazione genomica nelle popolazioni indiane e asiatiche, ad esempio, è di grande interesse a causa della diversità delle componenti ancestrali, della stratificazione sociale, dell'endogamia e dei complessi modelli di mescolanza **46**. Con una popolazione in espansione di circa 1,2 miliardi, l'India rappresenta dunque un tesoro per catalogare mutazioni rare innocue o clinicamente rilevanti **47**. Dall'analisi dei dati è emerso che il 67% dei pazienti è di origine caucasica mentre il 20% di origine straniera, ma nel 14% dei pazienti questa informazione non viene riportata in cartella, pertanto, per mancanza di una parte dei dati, non è possibile stabilire

una correlazione tra la presenza di specifiche malformazioni multiorgano e la provenienza dei pazienti inclusi nello studio.

#### **D) Caratterizzazione funzionale e implicazioni riabilitative**

Un dato rilevante emerso dall'analisi dei dati è la presenza di deficit cognitivo nel 62% dei pazienti, questo suggerisce l'importanza di una valutazione da parte del neuropsichiatra infantile, mirata alla definizione delle aree cognitive comportamentali coinvolte dal processo patologico. La presenza di una compromissione cognitiva comportamentale influisce inoltre sulla compliance al trattamento, sull'inserimento scolastico e sullo sviluppo della comunicazione, pertanto, diventa importante considerare questi aspetti anche nel progetto riabilitativo. Il fisiatra ancora una volta diviene la Figura di coordinamento dell'equipe riabilitativa, a questo spetta infatti l'attivazione di quelle figure come fisioterapista e/o logopedista, terapeuta della neuropsicomotricità dell'età evolutiva, fisioterapista respiratorio, necessarie a sostenere lo sviluppo psicomotorio del bambino in relazione alla fase di crescita. L'equipe riabilitativa ospedaliera mantiene la relazione con il servizio territoriale e, qualora necessario, con l'ambiente scolastico.

Una considerazione che si evince dall'analisi dei dati riguarda gli specialisti chiamati ad intervenire nell'iter diagnostico-terapeutico-assistenziale nel bambino affetto da malattia rara ad alta complessità. La responsabilità della gestione clinica, diagnostica e terapeutica in un paziente affetto da malattia rara è del Pediatra ma le diverse figure professionali sono co-responsabili della presa in carico. Allo scopo di definire con precisione i ruoli di ciascun specialista è indicata la realizzazione di un PDTA-R che definisce le modalità della presa in carico al fine di ottimizzare l'efficacia e l'efficienza del servizio e di garantire la best practice medicine per rispondere ai bisogni "globali", quindi non solo clinici dei pazienti. Il PDTA-R permette di definire l'organizzazione del servizio secondo un modello con diversi livelli di intensità di cura, in relazione alla situazione clinica del paziente 23.

#### **E) Considerazioni dall'analisi del caso clinico esemplificativo**

La descrizione del single case è la dimostrazione concreta di come il servizio ospedaliero sia in grado di supportare le famiglie con bambini affetti da malattia rara sin dall'inizio del percorso di cura, con possibilità di attivare il setting riabilitativo territoriale prima ancora della dimissione ed evitare in questo modo che sia la famiglia a doversi fare carico di queste scelte in maniera autonoma. Questa modalità di gestione ha consentito infatti di ridurre i tempi della presa in carico territoriale, limitando in questo modo anche la durata della degenza ospedaliera, e di garantire la continuità assistenziale tra ospedale e territorio. Siamo ovviamente in attesa di un feedback che sarà possibile ricevere solo al momento del follow up, durante il quale il genitore potrà esprimere le impressioni e le considerazioni avute in merito al supporto ricevuto e in cui si potranno accogliere eventuali spunti di riflessione al fine di migliorare la comunicazione tra l'ospedale e le strutture riabilitative presenti sul territorio. Il passo successivo sarà condividere la scheda di valutazione sul territorio a tutte le strutture che si renderanno disponibili.

## **8. CONCLUSIONI**

In conclusione, dal lavoro svolto emerge ancora una volta l'importanza della multidisciplinarietà nella gestione delle malattie rare ad alta complessità, la quale all'interno di un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale e riabilitativo si basa sulla conoscenza da parte dei singoli professionisti appartenenti alle diverse discipline (neurologo, fisiatra, pediatra, ecc.), ciascuna operante nei rispettivi campi di competenza. Un approccio ancor più innovativo è quello basato sull'interdisciplinarietà che permette di integrare e armonizzare le informazioni e gli interventi. Questa rappresenta pertanto, in un'ottica futura, il modello operativo sul quale progettare il percorso di cura e su cui proiettarsi per gestire in modo ottimale i quadri patologici complessi come quelli caratterizzanti le malattie rare.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. OMAR, sezione malattie rare, <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare>.
2. Ministero della salute, elenco malattie rare, <https://www.malattierare.gov.it/esenzioni>.
3. Ministero della Salute, allegato n.7 del Decreto ministeriale del 12 Gennaio 2017. <https://www.salute.gov.it/portale/esenzioni/dettaglioContenutiEsenzioni>.
4. Bick D, Jones M, Taylor L S, Taft R.J, Belmont J. Case for genome sequencing in infants and children with rare, undiagnosed or genetic diseases. *J Med Genet* 2019 Dec;56(12):783-791.
5. Chu S, Weng C. Introduction to Genetic/Rare Disease and the Application of Genetic Counseling. *Hu Li Za Zhi* 2017 Oct 64(5):11-17.
6. Pogue R E., Cavalcanti D P, Shanker S, et al. Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment and online resources. *Drug Discov Today* 2018 Jan ;23(1):187-195.
7. Sun W, Zheng W, Simeonov A. Drug discovery and development for rare genetic disorders. *Am J Med Genet A* 2017 Sep;173(9):2307-2322.
8. Levy B, Stosic M. Traditional Prenatal Diagnosis: Past to Present. *Methods Mol Biol* 2019; 1885:3-22.
9. Krstić N, Običan S G. Current landscape of prenatal genetic screening and testing. *Birth Defects Research* 2020 Mar 1;112(4):321-331.
10. Edwards L, Hui L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018 Apr;23(2):102-111.
11. Dukhovny S, Norton M E. What are the goals of prenatal genetic testing? *Semin Perinatol* 2018 Aug; 42(5):270-274. Epub 2018 Jul 26.
12. Istituto superiore di sanità, screening neonatale malattie rare. <https://www.salute.gov.it/portale/saluteBambinoAdolescente/dettaglioContenutiSaluteBambinoAdolescente>.



13. Osservatorio screening neonatale, screening neonatale esteso. <https://www.osservatorioscreening.it/screening-neonatale/>.
14. Wright C F, FitzPatrick D R, Firth H V. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet* 2018 May;19(5):253-268.
15. Bick D, Jones M, Taylor S L, Taft R J, Belmont J. Case for genome sequencing in infants and children with rare, undiagnosed or genetic diseases. *J Med Genet* 2019 Dec;56(12):783-791.
16. Mitsuhashi S, Matsumoto N. Long-read sequencing for rare human genetic diseases. *J Hum Genet* 2020 Jan;65(1):11-19.
17. Sito ufficiale dell'Ospedale Cesare Arrigo di Alessandria, power point sul significato dei PDTA. [https://www.aslal.it/allegati/DESPERATI\\_GANDINI\\_PDTASL.pdf](https://www.aslal.it/allegati/DESPERATI_GANDINI_PDTASL.pdf).
18. Allen D, Gillen E, Rixson L. The Effectiveness of Integrated Care Pathways for Adults and Children in Health Care Settings: A Systematic Review. *JB Libr Syst Rev* 2009;7(3):80-129.
19. Vanhaecht K, Panella M, Van Zelm R, Sermeus W. What about care pathways? In: Ellershaw J, Wilkinson S. *Care of the Dying: A pathway to excellence*. Volume 1. Oxford: Oxford Scholarship Online; November 2011. 1-12.
20. Apicella A, Banchieri G, Di Stanislao F, Goldoni L. Requisiti di qualità nell'integrazione tra sanità e sociale, Raccomandazione SIQUAS VRQ. Milano: FrancoAngeli; 2013.
21. Tumiene B, Graessner H. Rare disease care pathways in the EU: from odysseys and labyrinths towards highways. *J Community Genet* 2021 Apr;12(2):231-239. Epub 2021 Mar 18.
22. Colao A, Salerno M. Malattie rare, così l'Italia eccelle nelle patologie endocrine. Ma servono prevenzione, PDTA e fondi. *Il sole24 ore, medicina e ricerca* 2022. <https://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/medicina-e-ricerca>.

23. PDTA sulla sindrome di Prader-Willi, Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP), sezione allegati. <http://www.siedp.it/pagina/852/pdta+sindrome+di+prader-willi>.
24. PDTA sulla sindrome di Turner, Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP), sezione allegati. <http://www.siedp.it/pagina/1193/pdta+sindrome+di+turner>.
25. PDTA per i disturbi dello spettro autistico, Azienda Sanitaria Locale di Vercelli. [https://www.aslvc.piemonte.it/images/downloads/strutture/NPI/PDPA\\_autismo\\_NPI.PE.2098.00.pdf](https://www.aslvc.piemonte.it/images/downloads/strutture/NPI/PDPA_autismo_NPI.PE.2098.00.pdf).
26. Choukair D, Hauck F, Bettendorff M, et al. An Integrated clinical pathway for diagnosis, treatment and care of rare diseases: model, operating procedures, and results of the project TRANSLATE-NAMSE funded by the German Federal Joint Committee. *Orphanet J Rare Dis* 2021 Nov 12;16(1):474.
27. Bassett A S, McDonald-McGinn D M, Devriendt K, et al. Practical Guidelines for Managing Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Pediatr*. 2011 August; 159(2): 332–9e1.
28. Stephenson D D, Beaton E A, Weems C F, Angkustsiri P K, Tony J. Simon. Identifying patterns of anxiety and depression in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: Comorbidity predicts behavioural difficulties and impaired functional communications. *Behav Brain Res*. 2015 January 1; 276: 190–198.
29. McDonald-McGinn D M, Sullivan K E, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Nov 19; 1:15071.
30. Hsu P, Ma A, Wilson M, et al. CHARGE syndrome: A review. *J Paediatr Child Health*. 2014 Jul;50(7):504-11.
31. Blake K D, Hudson A S. Gastrointestinal and feeding difficulties in CHARGE syndrome: A review from head-to-toe. *Am J Med Genet*. 2017;1–11.
32. Agenzia Regionale Sanitaria-Area territoriale-materiali e documenti-malattie rare. <https://www.regione.marche.it/ars/Aree-di-Attività/Area-Territoriale>.

33. Convegno Malattie Rare SHIRE2-Strumenti di governo della rete MR e modalità di accesso servizi, Ancona 5 Dicembre 2018. [https://www.regione.marche.it/Portals/3/SitoArs/download/IN%20EVIDENZA/Programma%20\\_Convegno%20Malattie%20Rare%20SHIRE2.pdf?ver=2018-11-22-165957-060](https://www.regione.marche.it/Portals/3/SitoArs/download/IN%20EVIDENZA/Programma%20_Convegno%20Malattie%20Rare%20SHIRE2.pdf?ver=2018-11-22-165957-060).
34. Agenzia Regionale Sanitaria- “lo sviluppo delle reti cliniche nella Regione Marche” (2017). <http://www.ars.marche.it/Pubblicazioni.aspx>.
35. PDTA per la Cistite Interstiziale, Regione Marche. [http://www.norme.marche.it/Delibere/2016/DGR1155\\_16.pdf](http://www.norme.marche.it/Delibere/2016/DGR1155_16.pdf).
36. PDTA per le Immunodeficienze Primitive, Regione Marche. [http://www.norme.marche.it/Delibere/2019/DGR0734\\_19.pdf](http://www.norme.marche.it/Delibere/2019/DGR0734_19.pdf).
37. Trabacca A, Russo L. Children's rare disease rehabilitation: from multidisciplinary to the transdisciplinarity approach. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2019 Feb;55(1):136-137.
38. Petkovska A. The role of the special educator and rehabilitator with a child with a rare disease. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2014.
39. Franjoine M R, Gunther J S, Taylor M J. Pediatric balance scale: a modified version of the berg balance scale for the school-age child with mild to moderate motor impairment. *Pediatr Phys Ther.* Summer 2003;15(2):114-28.
40. PROMIS Pediatric Item Bank v2.0 – Upper Extremity. <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/promis-pediatric-upper-extremity>.
41. 10-Meter Walk Test - Physiopedia. [https://www.physio-pedia.com/10\\_Metre\\_Walk\\_Test](https://www.physio-pedia.com/10_Metre_Walk_Test).
42. Dwivedi R C, Rose S, Chisholm E J, et al. Evaluation of Swallowing by Sydney Swallow Questionnaire (SSQ) in Oral and Oropharyngeal Cancer Patients Treated with Primary Surgery. *Dysphagia.* 2012 Dec;27(4):491-7.
43. The Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) - Physiopedia. <https://www.physio-pedia.com/PedsQL>.

44. Novak M, Guest C. Application of a multidimensional caregiver burden inventory. *Gerontologist* 1989 Dec;29(6):798-803.
45. The Child and Adolescent Scale of Participation (CASP). Administration and Scoring Guidelines Gary Bedell, Ph.D, OTR, FAOTA 8/19/2011. <https://www.canchild.ca/en/resources/225-the-child-and-adolescent-scale-of-participation-casp>.
46. Zhang F, Su B, Zhang Y, Jin L. Genetic studies of human diversity in East Asia. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007 Jun 29;362(1482):987-95.
47. Sengupta D, Choudhury A, Basu A, Ramsay M. Population Stratification and Underrepresentation of Indian Subcontinent Genetic Diversity in the 1000 Genomes Project Dataset. *Genome Biol Evol* 2016 Dec 31;8(11):3460-3470.

## 10. ALLEGATI

Si riportano in appendice le scale pediatriche e i questionari citati nel testo.

Figura 4 *Pediatric Balance Scale*

<b>PEDIATRIC BALANCE SCALE</b>		
<u>Name:</u> _____		<u>Date:</u> _____
<u>Location:</u> _____		<u>Examiner:</u> _____
<u>Item Description</u>	<u>Score</u> 0 - 4	<u>Seconds</u> <i>optional</i>
1. Sitting to standing	_____	
2. Standing to sitting	_____	
3. Transfers	_____	
4. Standing unsupported	_____	_____
5. Sitting unsupported	_____	_____
6. Standing with eyes closed	_____	_____
7. Standing with feet together	_____	_____
8. Standing with one foot in front	_____	_____
9. Standing on one foot	_____	_____
10. Turning 360 degrees	_____	_____
11. Turning to look behind	_____	
12. Retrieving object from floor	_____	
13. Placing alternate foot on stool	_____	_____
14. Reaching forward with outstretched arm	_____	
<b>Total Test Score</b>	_____	

### General Instructions

1. Demonstrate each task and give instructions as written. A child may receive a practice trial on each item. If the child is unable to complete the task based on their ability to understand the directions, a second practice trial may be given. Verbal and visual directions may be clarified through the use of physical prompts.

2. Each item should be scored utilizing the 0 to 4 scale. Multiple trials are allowed on many of the items. The child's performance should be scored based upon the lowest criteria, which describes the child's best performance. If on the first trial a child receives the maximal score of 4, additional trials need not be administered. Several items require the child to maintain a given position for a specific time. Progressively, more points are deducted if the time or distance requirements are not met; if the subject's performance warrants supervision; or if the subject touches an external support or receives assistance from the examiner. Subjects should understand that they must maintain their balance while attempting the tasks. The choice, of which leg stand on or how far to reach, is left to the subject. Poor judgement will adversely influence the performance and the scoring. In addition to scoring items 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, and 13, the examiner may choose to record the exact time in seconds.

Figura 5 PROMIS Upper Extremity

### Upper Extremity

Please respond to each item by marking one box per row.

		Without any difficulty	With a little difficulty	With some difficulty	With much difficulty	Unable to do
FFA161	Are you able to carry a heavy object (over 10 pounds /5 kg)? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
FFA161	Are you able to dress yourself, including tying shoelaces and buttoning your clothes? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
FFA17	Are you able to reach into a high cupboard? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
FFA18	Are you able to use a hammer to pound a nail? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
FFA20	Are you able to cut your food using eating utensils? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
FFA28	Are you able to open a can with a hand can opener? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
FFA281	Are you able to pull heavy objects (10 pounds/ 5 kg) towards yourself? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
FFA34	Are you able to wash your back? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
FFA35	Are you able to open and close a zipper....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
FFA36	Are you able to put on and take off a coat or jacket? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
FFA38	Are you able to dry your back with a towel? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1

		Without any difficulty	With a little difficulty	With some difficulty	With much difficulty	Unable to do
FFA03	Are you able to turn a key in a lock?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
FFA031	Are you able to write with a pen or pencil? .....	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
FFA04	Are you able to put on a shirt or blouse?...	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
FFA08	Are you able to peel fruit? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
FFA50	Are you able to brush your teeth? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
FFA54	Are you able to button your shirt?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
FFB11	Are you able to wash dishes, pots, and utensils by hand while standing at a sink?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
FFB13	Are you able to carry a shopping bag or briefcase?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
FFB151	Are you able to change the bulb in a table lamp? .....	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
FFB151	Are you able to press with your index finger (for example ringing a doorbell)? ...	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
FFB18	Are you able to shave your face or apply makeup? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
FFB191	Are you able to squeeze a new tube of toothpaste?.....	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1

		Without any difficulty	With a little difficulty	With some difficulty	With much difficulty	Unable to do
PF0201	Are you able to cut a piece of paper with scissors?.....	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
PF0211	Are you able to pick up coins from a table top?.....	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
PF022	Are you able to hold a plate full of food?..	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PF0231	Are you able to pour liquid from a bottle into a glass .....	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
PF025	Are you able to push open a door after turning the knob?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PF026	Are you able to shampoo your hair? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PF027	Are you able to tie a knot or a bow?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PF0281	Are you able to lift 10 pounds (5 kg) above your shoulder? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PF030	Are you able to open a new milk carton?..	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PF0311	Are you able to open car doors?.....	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
PF033	Are you able to remove something from your back pocket?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PF034	Are you able to change a light bulb overhead? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1



		Without any difficulty	With a little difficulty	With some difficulty	With much difficulty	Unable to do
PF004	Are you able to put on a pullover sweater?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PF007	Are you able to turn faucets on and off? ..	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
PF009	Are you able to reach and get down a 5 pound (2 kg) object from above your head? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PF011	Are you able to trim your fingernails? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PF001	Are you able to lift one pound (0.5 kg) to shoulder level without bending your elbow? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PF003	Are you able to use your hands, such as for turning faucets, using kitchen gadgets, or sewing? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PF008	Are you able to water a house plant? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PF002	Are you able to lift a heavy painting or picture to hang on your wall above eye-level? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PF006	Are you able to pass a 20-pound (10 kg) turkey or ham to other people at the table? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PF008	Are you able to continuously swing a baseball bat or tennis racket back and forth for 5 minutes? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
		<b>Not at all</b>	<b>Very little</b>	<b>Somewhat</b>	<b>Quite a lot</b>	<b>Cannot do</b>
PF005	Does your health now limit you in opening a previously opened jar? .....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1

Figura 6 *10-Meter Walk Test*

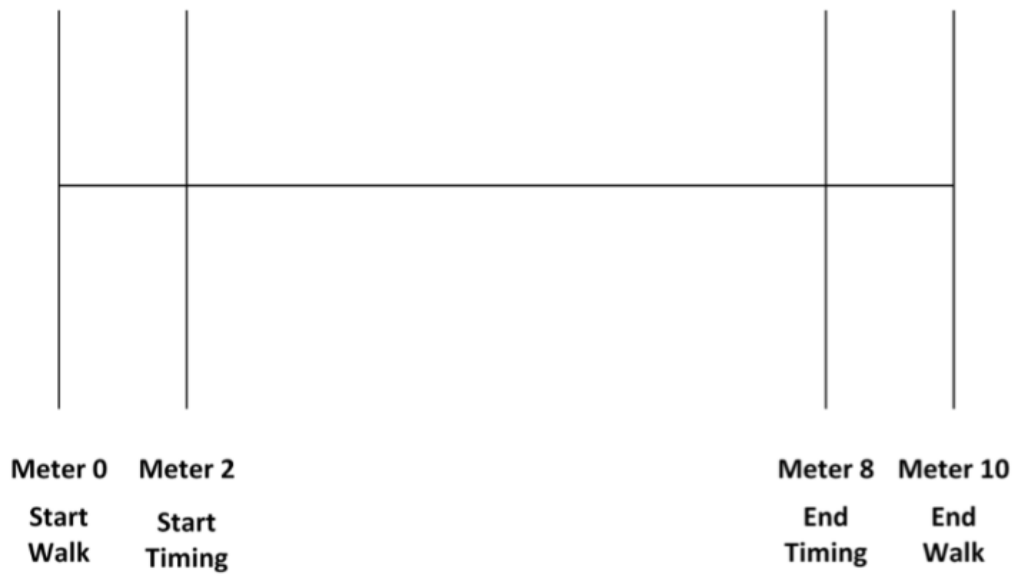


Figura 7 Sidney Swallow Questionnaire



# Sydney Swallow Questionnaire



Name: \_\_\_\_\_

DOB/Sex: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

This questionnaire is designed to help us establish the severity of your swallowing problem. It is quite straightforward and should easily be completed within 10 minutes. All the information given will remain **strictly confidential**.

For each question put an "X" on the line below to indicate how severe your swallowing problem is. For example. Put the "X" towards the **lefthand end** of the line if your problem is only **minor**, in the **middle** if it is **moderate** and at the **righthand end** if you have **severe** difficulty. If you have **NO** problem or difficulty asked about in the question you should place "X" at the **FAR LEFTHAND** end of the line.

1. How much **difficulty** do you have swallowing at **present**?

NO DIFFICULTY  
AT ALL

UNABLE TO SWALLOW  
AT ALL



2. How much difficulty do you have **swallowing THIN liquids**?  
(eg: tea, soft drink, beer, coffee)

NO DIFFICULTY  
AT ALL

UNABLE TO SWALLOW  
AT ALL



3. How much difficulty do you have **swallowing THICK liquids?**  
(eg: milkshakes, soups, custard)

NO DIFFICULTY  
AT ALL

UNABLE TO SWALLOW  
AT ALL



4. How much difficulty do you have **swallowing SOFT foods?**  
(eg: mornays, scrambled egg, mashed potato)

NO DIFFICULTY  
AT ALL

UNABLE TO SWALLOW  
AT ALL



5. How much difficulty do you have **swallowing HARD foods?**  
(eg: steak, raw fruit, raw vegetables)

NO DIFFICULTY  
AT ALL

UNABLE TO SWALLOW  
AT ALL



6. How much difficulty do you have **swallowing DRY foods?**  
(eg: bread, biscuits, nuts)

NO DIFFICULTY  
AT ALL

UNABLE TO SWALLOW  
AT ALL



7. Do you have any difficulty **swallowing your saliva?**

NO DIFFICULTY  
AT ALL

UNABLE TO SWALLOW  
AT ALL



8. Do you have any difficulty **starting a swallow?**

NEVER  
OCCURS

OCCURS EVERY TIME  
I SWALLOW

9. Do you ever have a **feeling of food** getting **stuck** in your throat when you swallow?

NEVER  
OCCURS

OCCURS EVERY TIME  
I SWALLOW



10. Do you ever **cough or choke** when swallowing **solid foods**?  
(eg: bread, meat or fruit)

NEVER  
OCCURS

OCCURS EVERY TIME  
I EAT



11. Do you ever **cough or choke** when swallowing **liquids**?  
(eg: coffee, tea, water, beer)

NEVER  
OCCURS

OCCURS EVERY TIME  
I DRINK



12. How long does it take you to **eat an average meal**?  
Please **TICK ONE.**

- Less than **15** minutes \_\_\_\_\_
- About **15-30** minutes \_\_\_\_\_
- About **30-45** minutes \_\_\_\_\_
- About **45-60** minutes \_\_\_\_\_
- More than **60** minutes \_\_\_\_\_
- Unable** to swallow at all \_\_\_\_\_

13. When you swallow does food or liquid **go up behind your nose or come out of your nose**?

NEVER  
OCCURS

OCCURS EVERY TIME  
I SWALLOW



14. Do you ever need to **swallow more than once** for your food to go down?

NEVER  
OCCURS

OCCURS EVERY TIME  
I SWALLOW



15. Do you ever **cough up or spit out food or liquids** DURING a meal?

NEVER  
OCCURS

OCCURS EVERY TIME  
I EAT OR DRINK



16. How do you rate the **severity of your swallowing problem today?**

NO  
PROBLEM

EXTREMELY SEVERE  
PROBLEM



17. How **much** does your swallowing problem **interfere with your enjoyment or quality of life?**

NO  
INTERFERENCE

EXTREME  
INTERFERENCE



Figura 8 *Pediatric quality of life inventory (PedsQL)*

# **PedsQL™**

## **Pediatric Quality of Life Inventory**

Version 4.0 Short Form (SF15)

**CHILD REPORT** (ages 8-12)

### **DIRECTIONS**

On the following page is a list of things that might be a problem for you. Please tell us **how much of a problem** each one has been for you during the **past ONE month** by circling:

- 0** if it is **never** a problem
- 1** if it is **almost never** a problem
- 2** if it is **sometimes** a problem
- 3** if it is **often** a problem
- 4** if it is **almost always** a problem

There are no right or wrong answers.  
If you do not understand a question, please ask for help.

In the past **ONE** month, how much of a **problem** has this been for you ...

<b>ABOUT MY HEALTH AND ACTIVITIES (problems with...)</b>	Never	Almost Never	Sometimes	Often	Almost Always
1. It is hard for me to walk more than one block	0	1	2	3	4
2. It is hard for me to run	0	1	2	3	4
3. It is hard for me to do sports activity or exercise	0	1	2	3	4
4. It is hard for me to lift something heavy	0	1	2	3	4
5. It is hard for me to do chores around the house	0	1	2	3	4

<b>ABOUT MY FEELINGS (problems with...)</b>	Never	Almost Never	Sometimes	Often	Almost Always
1. I feel afraid or scared	0	1	2	3	4
2. I feel sad or blue	0	1	2	3	4
3. I feel angry	0	1	2	3	4
4. I worry about what will happen to me	0	1	2	3	4

<b>HOW I GET ALONG WITH OTHERS (problems with...)</b>	Never	Almost Never	Sometimes	Often	Almost Always
1. I have trouble getting along with other kids	0	1	2	3	4
2. Other kids do not want to be my friend	0	1	2	3	4
3. Other kids tease me	0	1	2	3	4

<b>ABOUT SCHOOL (problems with...)</b>	Never	Almost Never	Sometimes	Often	Almost Always
1. It is hard to pay attention in class	0	1	2	3	4
2. I forget things	0	1	2	3	4
3. I have trouble keeping up with my schoolwork	0	1	2	3	4

### YOUNG CHILD REPORT (ages 5-7)

Instructions for interviewer:

***I am going to ask you some questions about things that might be a problem for some children. I want to know how much of a problem any of these things might be for you.***




Show the child the template and point to the responses as you read.

***If it is not at all a problem for you, point to the smiling face***

***If it is sometimes a problem for you, point to the middle face***

***If it is a problem for you a lot, point to the frowning face***

***I will read each question. Point to the pictures to show me how much of a problem it is for you. Let's try a practice one first.***

	Not at all	Sometimes	A lot
Is it hard for you to snap your fingers			



<b>PHYSICAL FUNCTIONING (problems with...)</b>	<b>Not at all</b>	<b>Some-times</b>	<b>A lot</b>
1. Is it hard for you to walk	0	2	4
2. Is it hard for you to run	0	2	4
3. Is it hard for you to play sports or exercise	0	2	4
4. Is it hard for you to pick up big things	0	2	4
5. Is it hard for you to do chores (like pick up your toys)	0	2	4

*Remember, tell me how much of a problem this has been for you for the last few weeks.*

<b>EMOTIONAL FUNCTIONING (problems with...)</b>	<b>Not at all</b>	<b>Some-times</b>	<b>A lot</b>
1. Do you feel scared	0	2	4
2. Do you feel sad	0	2	4
3. Do you feel mad	0	2	4
4. Do you worry about what will happen to you	0	2	4

<b>SOCIAL FUNCTIONING (problems with...)</b>	<b>Not at all</b>	<b>Some-times</b>	<b>A lot</b>
1. Is it hard for you to get along with other kids	0	2	4
2. Do other kids say they do not want to play with you	0	2	4
3. Do other kids tease you	0	2	4

<b>SCHOOL FUNCTIONING (problems with...)</b>	<b>Not at all</b>	<b>Some-times</b>	<b>A lot</b>
1. Is it hard for you to pay attention in school	0	2	4
2. Do you forget things	0	2	4
3. Is it hard to keep up with schoolwork	0	2	4

## PARENT REPORT for TODDLERS (ages 2-4)

*In the past ONE month, how much of a problem has your child had with ...*

<b>PHYSICAL FUNCTIONING (problems with...)</b>	Never	Almost Never	Some-times	Often	Almost Always
1. Walking	0	1	2	3	4
2. Running	0	1	2	3	4
3. Participating in active play or exercise	0	1	2	3	4
4. Lifting something heavy	0	1	2	3	4
5. Helping to pick up his or her toys	0	1	2	3	4

<b>EMOTIONAL FUNCTIONING (problems with...)</b>	Never	Almost Never	Some-times	Often	Almost Always
1. Feeling afraid or scared	0	1	2	3	4
2. Feeling sad or blue	0	1	2	3	4
3. Feeling angry	0	1	2	3	4
4. Worrying	0	1	2	3	4

<b>SOCIAL FUNCTIONING (problems with...)</b>	Never	Almost Never	Some-times	Often	Almost Always
1. Playing with other children	0	1	2	3	4
2. Other kids not wanting to play with him or her	0	1	2	3	4
3. Getting teased by other children	0	1	2	3	4

***\*Please complete this section if your child attends school or daycare***

<b>SCHOOL FUNCTIONING (problems with...)</b>	Never	Almost Never	Some-times	Often	Almost Always
1. Doing the same school activities as peers	0	1	2	3	4
2. Missing school/daycare because of not feeling well	0	1	2	3	4
3. Missing school/daycare to go to the doctor or hospital	0	1	2	3	4

Figura 9 *Caregiver Burden Inventory (CBI)*

0= Per nulla    1= Poco    2= Moderatamente    3= Parecchio    4= Molto

<b>Condizioni/Impressioni</b>		<b>Punteggio</b>				
T	1 Il mio familiare necessita del mio aiuto per svolgere molte delle abituali attività quotidiane	0	1	2	3	4
T	2 Il mio familiare è dipendente da me	0	1	2	3	4
T	3 Devo vigilarlo costantemente	0	1	2	3	4
T	4 Devo assisterlo anche per molte delle più semplici attività quotidiane (vestirlo, lavarlo, uso dei servizi igienici)	0	1	2	3	4
T	5 Non riesco ad avere un minuto di libertà dai miei compiti di assistenza	0	1	2	3	4
S	6 Sento che mi sto perdendo vita	0	1	2	3	4
S	7 Desidererei poter fuggire da questa situazione	0	1	2	3	4
S	8 La mia vita sociale ne ha risentito	0	1	2	3	4
S	9 Mi sento emotivamente svuotato a causa del mio ruolo di assistente	0	1	2	3	4
S	10 Mi sarei aspettato qualcosa di diverso a questo punto della mia vita	0	1	2	3	4
F	11 Non riesco a dormire a sufficienza	0	1	2	3	4
F	12 La mia salute ne ha risentito	0	1	2	3	4
F	13 Il compito di assisterlo mi ha resa più fragile di salute	0	1	2	3	4
F	14 Sono fisicamente stanca	0	1	2	3	4
D	15 Non vado d'accordo con gli altri membri della famiglia come di consueto	0	1	2	3	4
D	16 I miei sforzi non sono considerati dagli altri familiari	0	1	2	3	4
D	17 Ho avuto problemi con il coniuge	0	1	2	3	4
D	18 Sul lavoro non rendo come di consueto	0	1	2	3	4
D	19 Provo risentimento verso dei miei familiari che potrebbero darmi una mano ma non lo fanno	0	1	2	3	4
E	20 Mi sento in imbarazzo a causa del comportamento del mio familiare	0	1	2	3	4
E	21 Mi vergogno di lui/lei	0	1	2	3	4
E	22 Provo del risentimento nei suoi confronti	0	1	2	3	4
E	23 Non mi sento a mio agio quando ho amici a casa	0	1	2	3	4
E	24 Mi arrabbio per le mie reazioni nei suoi riguardi	0	1	2	3	4

**Totale punteggio \_\_\_\_\_**

Figura 10 *Child and Adolescent scale of participation (CASP)*

Please select one answer by placing an X in one of the boxes next to each item. If you are not sure, choose your best guess.

Compared to other children your child's age, what is your child's current level of participation in the following activities?					
<b>HOME PARTICIPATION</b>					
1) Social, play or leisure activities with family members at home (e.g., games, hobbies, "hanging out")					
2) Social, play or leisure activities with friends at home (can include conversations on the phone or internet)					
3) Family chores, responsibilities and decisions at home ( <i>For younger children</i> this may be getting things or putting things away when asked or helping with small parts of household chores; <i>For older children</i> this may be more involvement in household chores and decisions about family activities and plans)					
4) Self-care activities (e.g., eating, dressing, bathing, combing or brushing hair, using the toilet)					
5) Moving about in and around the home					
6) Communicating with other children and adults at home					

Compared to other children your child's age, what is your child's current level of participation in the following activities?					
<b>NEIGHBORHOOD AND COMMUNITY PARTICIPATION</b>					
7) Social, play, or leisure activities with friends in the neighborhood and community (e.g., casual games, "hanging out," going to public places like a movie theater, park or restaurant)					
8) Structured events and activities in the neighborhood and community (e.g., team sports, clubs, holiday or religious events, concerts, parades and fairs)					
9) Moving around the neighborhood and community (e.g., public buildings, parks, restaurants, movies) [ <i>Please consider your child's primary way of moving around, NOT his or her use of transportation</i> ]					
10) Communicating with other children and adults in the neighborhood and community					

Answer the following 5 questions if your child attends school or another structured educational program such as an early intervention program or day care center. Please specify the type of program your child is attending here:

Compared to other children your child's age, what is your child's current level of participation in the following activities?  SCHOOL PARTICIPATION	Age expected	Somewhat limited	Very limited	Unable	Not applicable
	11) Educational (academic) activities with other children in his or her classroom at school				
12) Social, play and recreational activities with other children at school (e.g., "hanging out," sports, clubs, hobbies, creative arts, lunchtime or recess activities)					
13) Moving around at school (e.g., to get to and use bathroom, playground, cafeteria, library or other rooms and things that are available to other children his or her age)					
14) Using educational materials and equipment that are available to other children in his or her classroom/s or that have been modified for your child (e.g., books, computers, chairs and desks)					
15) Communicating with other children and adults at school					

Compared to other children your child's age, what is your child's current level of participation in the following activities?  HOME AND COMMUNITY LIVING ACTIVITIES	Age expected	Somewhat limited	Very limited	Unable	Not applicable
	16) Household activities (e.g., preparing some meals, doing laundry, washing dishes)				
17) Shopping and managing money (e.g., shopping at stores, figuring out correct change)					
18) Managing daily schedule (e.g., doing and completing daily activities on time; organizing and adjusting time and schedule when needed)					
19) Using transportation to get around in the community (e.g., to and from school, work, social or leisure activities) [ <i>Driving vehicle or using public transportation</i> ]					
20) Work activities and responsibilities (e.g., completion of work tasks, punctuality, attendance and getting along with supervisors and co-workers)					

