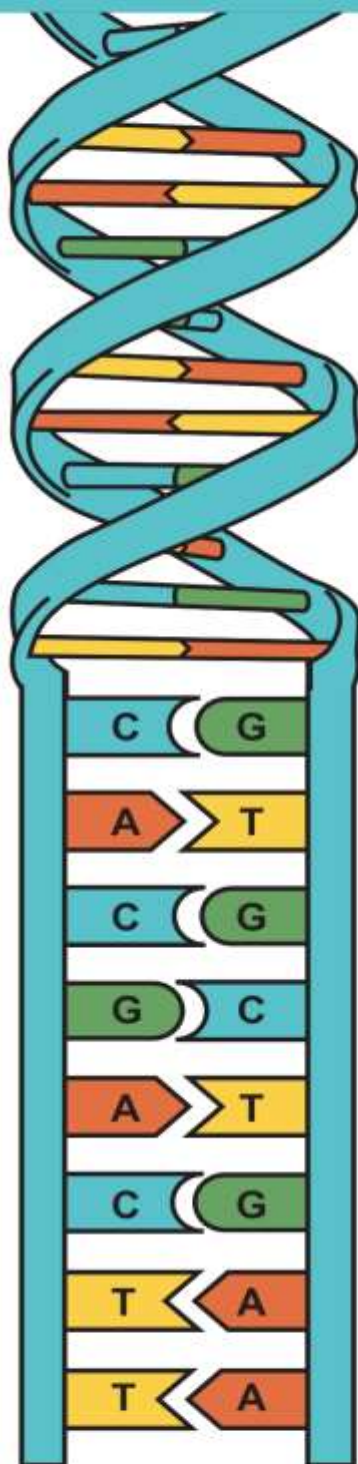




COMPENDIO

FARMACOLOGICO SULLE MALATTIE RARE

- [RBG010 NEUROFIBROMATOSI](#)
- [RFG110 RETINITE PIGMENTOSA](#)
- [RN0570 EPIDERMOLISI BOLLOSA](#)
- [RNG070 ITTIOSI LAMELLARE](#)
- [RNG110 DISCINESIA CILIARE PRIMARIA](#)
- [RN0950 SINDROME DI KARTAGENER](#)
- [RDG010 DREPANOCITOSI](#)
- [RN1300 SINDROME DI ANGELMAN](#)

Rev.3 21.07.2026



Dr. G. Cappello, Dr.ssa S. Dominici, Dr.ssa M.T. Vetrano, Dr. R.Spatola

*Direttore del Dipartimento Interaziendale Farmaceutico,
Dr. Maurizio Pastorello*

Il presente documento ha l'obiettivo di raccogliere i programmi terapeutici personalizzati che sono stati erogati per i pazienti afferenti all'ASP di Palermo ed affetti da malattia rara.

Il compendio raccoglie, pertanto, le terapie autorizzate per il trattamento delle malattie rare ove non esistano terapie alternative e nei casi in cui siano considerato indispensabile ed insostituibile il ricorso a prodotti extra-lea che saranno opportunamente valutati, caso per caso.

- Per ciascun paziente arruolato con le terapie indicate sotto la voce "Programmi terapeutici avviati", dovrà essere presentata apposita istanza alla Direzione Sanitaria dell'ASP di Palermo, per il tramite del Distretto di appartenenza, fornendo la documentazione in calce riportata.
- In particolare, per terapie off-label senza una valida alternativa farmacologica occorre allegare:

1) Codice di esenzione rilasciato da Centro Prescrittore riconosciuto e aggiornamento attestato di esenzione
2) Relazione clinica e programma terapeutico-assistenziale rilasciato del Centro Prescrittore (datato, firmato, durata massima 1 anno chiaramente indicata)
3) Consenso informato aggiornato debitamente firmato dal paziente/caregiver/rappresentante legale insieme al timbro e firma (leggibile) del Prescrittore (consenso informato rinnovato ad ogni rilascio di piano terapeutico) per i farmaci fuori indicazione
4) <i>Modulo richiesta farmaci per malattia rara ai del D.A. 2679/2009</i>
5) Modulistica da sottoporre al CEL (eventualmente richiesta alla prima autorizzazione per una specifica terapia off label se richiesta dalla Direzione Sanitaria
6) Studi clinici a supporto per terapie off label
• Nel caso di dispositivi medici, dichiarazione di dispositivo medico indispensabile, infungibile e insostituibile accompagnato dal rationale che supporta la scelta terapeutica
7) In caso di terapia off-label, dichiarazione da parte del Medico Curante che assiste il/la paziente sul territorio, di essere a conoscenza del trattamento e di impegnarsi per la sicurezza stessa del paziente a tenere sotto controllo i possibili effetti collaterali. (Fornire contatti e riferimenti)

MODELLO RICHIESTA FARMACI MALATTIA RARA

		RICHIESTA FARMACI PER MALATTIA RARA, TRATTAMENTO OFF-LABEL <i>Alla c.a. DIRETTORE SANITARIO</i>							
Presidio Prescrittore									
Centro Prescrittore MR									
Direttore									
Medico Prescrittore									
Recapiti (mail- telefono)									
Paziente									
CF									
Malattia rara- codice	► Cod. esenzione MR		► Cod. Orphanet						
Registro RNMR	☐ SI (allegare copia)		☐ NO perché _____						
Terapia									
Farmaco	Posologia- via somministrazione- Galenico								
Il sottoscritto _____ dichiara che: ☒ Il trattamento prescritto è indispensabile e insostituibile ☒ non c'è una valida alternativa terapeutica ☒ il caso è singolare ☐ in caso di prescrizione off-label ☒ è stato acquisito il consenso informato (<u>allegato all'istanza</u>) ☒ non è possibile acquisire il farmaco ai sensi del D.M. 8.maggio.2003 e succ. (<u>allegare copia comunicazione intercorsa con l'azienda farmaceutica</u>) ☒ l'impiego è conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale e sulla base della disponibilità di dati si può formulare un parere favorevole sull'efficacia e tollerabilità del medicinale in oggetto (<u>studi clinici in allegato</u>) ☐ <u>è stata avviata richiesta accesso Fondo Aifa 5% (allegare copia comunicazione)</u> ☐ <u>è stata rifiutata richiesta Fondo 5%AIFA (allegare copia comunicazione)</u> La terapia verrà prescritta in regime di _____ Il sottoscritto _____ si assume la responsabilità dell'attento monitoraggio clinico della terapia e della segnalazione di eventuali reazioni avverse e/o effetti collaterali secondo quanto previsto dalla normativa vigente (monitoraggio clinico di efficacia e sicurezza). Si impegna, inoltre, a motivare qualsiasi switch e sospensione della terapia, inviando periodica relazione di follow-up. Il sottoscritto si impegna, inoltre, a fornire una relazione al medico curante riportando in particolare i parametri da monitorare periodicamente. OUTCOMES- EFFICACIA, PARAMETRI CLINICI <table border="1"> <tr> <td>Indicatore 1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Indicatore 2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Indicatore 3</td> <td></td> </tr> </table> Data _____ Timbro e Firma _____ Recapito _____				Indicatore 1		Indicatore 2		Indicatore 3	
Indicatore 1									
Indicatore 2									
Indicatore 3									

Sommario

RBG010 NEUROFIBROMATOSI	5
RFG110 RETINITE PIGMENTOSA	7
RN0570 EPIDERMOLISI BOLLOSA.....	10
RNG070 ITTIOSI LAMELLARE.....	14
RNG110 DISCINESIA CILIARE PRIMARIA.....	17
RN0950 SINDROME DI KARTAGENER	18
RDG010 DREPANOCITOSI	25
RN1300 SINDROME DI ANGELMAN.....	29

RBG010 NEUROFIBROMATOSI

ORPHA CODE:636

Codice di esenzione: **RBG010**

➤ **Definizione** (<https://www.orpha.net/it/disease/detail/636>):

La neurofibromatosi tipo 1 (NF1) è una malattia genetica neurocutanea, clinicamente eterogenea, caratterizzata da macchie caffè-latte, noduli iridei di Lisch, lentiggini a livello delle ascelle o dell'inguine e neurofibromi multipli. I segni clinici sono estremamente variabili, anche all'interno di una stessa famiglia. Le macchie caffè-latte sono presenti in pressoché tutti i pazienti (alcune alla nascita e molte entro l'anno di vita). Le lentiggini intertriginose si sviluppano a partire dai 5 anni. Negli adulti, si sviluppano neurofibromi cutanei e sottocutanei multipli. Nei pazienti più grandi, i neurofibromi continuano ad aumentare di numero e dimensioni. I neurofibromi cutanei non diventano maligni. I neurofibromi plessiformi (che si diffondono lungo il nervo e le sue ramificazioni) possono provocare deformazioni, dolore e problemi funzionali; sono di solito presenti alla nascita e possono diventare maligni nell'arco della vita del paziente. I segni oculari comprendono i gliomi delle vie ottiche e gli amartomi dell'iride (noduli di Lisch). I gliomi delle vie ottiche si sviluppano di solito prima dei 6 anni e raramente progrediscono successivamente. Possono essere presenti osteopenia, osteoporosi, iperaccrescimento scheletrico, bassa statura, macrocefalia, scoliosi, displasia scheletrica (a livello delle vertebre, dell'ala dello sfenoide), e pseudoartrosi. Altri segni comprendono l'ipertensione, la vasculopatia, i tumori intracranici, il tumore maligno della guaina dei nervi periferici (MPNST; si veda questo termine) e, raramente, le convulsioni o l'idrocefalo. Lo sviluppo cognitivo non è di solito compromesso in modo grave, anche se sono frequenti il deficit cognitivo e i disturbi dell'apprendimento (50-75%). Il rischio complessivo di sviluppare un tumore maligno è superiore a quello della popolazione generale (il rischio nell'arco della vita del paziente è 10-12% per il MPNST, per lo più nella fascia di età 20-40 anni; è aumentato il rischio di carcinoma della mammella prima dei 50 anni). Sono state descritte forme segmentali e spinali familiari di NF1. La sindrome di Watson rientra nello spettro della NF1. La sindrome di Noonan-neurofibromatosi è una variante della NF1 nel 99% dei casi (si vedano questi termini).

➤ **Red flag utili per indirizzare la diagnosi in contesti non specialistici:**

Il MMG/PdL, o lo specialista non afferente al Centro di diagnosi e cura della Rete delle Malattie rare, valutando anamnesticamente o clinicamente il paziente, rileva la presenza di segni e sintomi come:

- più di cinque macchie caffè-latte
- due o più neurofibromi o un neurofibroma plessiforme
- glioma ottico
- lentiggini
- due o più noduli di Lish
- displasie scheletriche specifiche
- un consanguineo di primo grado affetto
- osteopenia
- osteoporosi
- macrocefalia
- scoliosi
- ipertensione
- vasculopatia
- convulsioni
- idrocefalo

➤ **Riferimenti bibliografici**

https://www.orpha.net/it/disease/detail/636
<i>Cassina M, Frizziero L, Opocher E, Parrozzani R, Sorrentino U, Viscardi E, et al. Optic Pathway Glioma in Type 1 Neurofibromatosis: Review of Its Pathogenesis, Diagnostic Assessment, and Treatment Recommendations. Cancers (Basel). 2019 Nov 14;11(11).</i>
<i>Ruggieri M, Pascual Castroviejo I, Di Rocco C. Neurocutaneous disorders. Springer-Verlag Wien 2008.</i>
<i>Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of Neurofibromatosis type 1. Semin Ped Neurol 2006; 13: 2-7.</i>

A seconda del risultato della valutazione clinica, il paziente è inviato ad un Centro di Diagnosi e cura delle Rete Nazionale delle malattie rare specifico.

➤ **Programmi terapeutici avviati:**

TERAPIA	POSOLOGIA	CLASSE	NOTE
Octreotide 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile 1sir. Prer.	1 volta/mese	Classe H	Off label

➤ **Studi clinici a supporto**

doi:10.1200/JCO.2008.16.7858 Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study
doi:10.1016/S0140-6736(11)61742-X. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study

➤ **Follow up**

È importante valutare periodicamente invece alcuni dati di laboratorio per monitorare le severe complicanze; in particolare occorre controllare la funzionalità surrenalica, effettuando catecolamine urinarie e acido vanilmandelico al fine di diagnosticare precocemente la presenza di un feocromocitoma.

➤ **Riferimenti bibliografici**

Ferner RE, Huson SM, Thomas N. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet 2007; 44: 81-8.
Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. Pediatrics. 2019 May;143(5).
Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of Neurofibromatosis type 1. Semin Ped Neurol 2006; 13: 2-7.

RFG110 RETINITE PIGMENTOSA

ORPHA CODE:791

Codice di esenzione: RFG110

➤ **Definizione** (<https://www.orpha.net/it/disease/detail/791>):

La retinite pigmentosa (RP) è una distrofia retinica ereditaria, causata dalla perdita dei fotorecettori e caratterizzata da depositi retinici di pigmento visibili all'esame del fondo dell'occhio. La prevalenza della RP non sindromica è circa 1/4.000. La forma più comune è la distrofia tipo bastoncelli-coni, che insorge con cecità notturna, seguita dalla perdita progressiva della vista diurna, del campo visivo periferico, che può portare a cecità dopo diverse decadi. Alcuni casi estremi possono avere una rapida evoluzione in due decadi o una lenta progressione che non porta mai a cecità. In alcuni casi, la presentazione clinica è una distrofia tipo coni-bastoncelli, nella quale la riduzione dell'acuità visiva predomina sulla perdita del campo visivo. Generalmente, la RP non è sindromica anche se sono note diverse forme associate a sindromi, la più frequente delle quali è la sindrome di Usher (si veda questo termine). Sono stati identificati circa 50 geni/loci responsabili della RP non sindromica (forme autosomiche dominanti, autosomiche recessive, legate all'X e digeniche). La diagnosi clinica si basa sulla presenza di cecità notturna e sui difetti del campo visivo periferico, sulle lesioni nel fondo dell'occhio, sul tracciato elettroretinografico ipovoltato e sul progressivo peggioramento di questi segni. La diagnosi molecolare è possibile per alcuni geni, ma, di regola, non viene eseguita a causa dell'estrema eterogeneità genetica della malattia. La consulenza genetica è sempre indicata. Al momento, non è disponibile una terapia in grado di arrestare la progressione della malattia o di restituire la vista; pertanto, la prognosi è infausta. L'approccio terapeutico permette di rallentare il processo degenerativo e consiste nella protezione dalla luce solare e nella terapia vitaminica, nel trattamento delle complicanze (cataratta e edema maculare) e nell'aiutare i pazienti a fare fronte ai problemi sociali e psicologici correlati alla cecità. Tuttavia, stanno emergendo nuove strategie terapeutiche dalla ricerca (terapia genica, neuroprotezione, protesi retiniche).

➤ **Red flag utili per indirizzare la diagnosi in contesti non specialistici:**

Il MMG/PdL, o lo specialista non afferente al Centro di diagnosi e cura della Rete delle Malattie rare, valutando anamnesticamente o clinicamente il paziente, rileva la presenza di segni e sintomi come:

- movimenti oculari anomali (nistagmo, sguardo erratico, assenza di fissazione);
- segni oculari/digitali (pressione/sfregamento del bulbo oculare);
- difficoltà di adattamento alle variazioni di luminosità ambientale (fotofobia, cecità notturna);
- alterazioni del campo visivo;
- alterazioni della percezione dei colori;
- alterazioni retiniche sospette (pigmentazione retinica, aspetto distrofico del fondo, anomalie maculari), evidenziate nell'ambito di una visita specialistica oculistica;
- eventuale presenza di forme eredo-degenerative già diagnosticate nell'ambito familiare.

➤ **Riferimenti bibliografici**

https://www.orpha.net/it/disease/detail/791
Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. Lancet 2006 Nov 18; 368(9549):1795-809
Fahim A. Retinitis pigmentosa: Recent advances and future directions in diagnosis and management. Curr Opin Pediatr 2018 Dec;30(6):725-733.

A seconda del risultato della valutazione clinica, il paziente è inviato ad un Centro di Diagnosi e cura delle Rete Nazionale delle malattie rare specifico.

➤ **Programmi terapeutici avviati**

TERAPIA	POSOLOGIA	CLASSE	NOTE
Vitamina A palmitato	15.000U.I. /due per os	Off-label	Preparazione galenica soluzione orale L'integratore in gocce o compresse non è concedibile
Luteina 30 mg	20mg- 30mg /die	Off-label	Preparazione galenica compresse di luteina al 20% L'integratore in gocce o compresse non è concedibile
Acidi grassi polinsaturi <i>con DHA non inferiore a 1000 mg)</i>	1000 mg/die per os	Off-label	Specialità medicinale con acidi grassi polinsaturi Classe A fuori nota 13, off-label
• Nessuna strategia terapeutica specifica • Possibile utilizzo di collirio antinfiammatorio in casi particolari			

➤ **Studi clinici a supporto**

Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol 1993; 111(6): 761-72
Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-Di Franco C, Moser A, Brockhurst RJ, et al. Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. Arch Ophthalmol 2004 Sep; 122 (9): 1306-14
Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. Arch Ophthalmol 2004; 122: 1297-305.
Chucair et al. Lutein and zeaxanthin protect photoreceptors from apoptosis induced by oxidative stress: relation with docosahexaenoic acid. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007, nov; 48 (11): 5168-77.
Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. Arch Ophthalmol. 2010 Apr;128(4):403-11.
Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. ω-3 Intake in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. JAMA Ophthalmol. 2013 Feb;131(2):267-8.
Hoffman, Dennis R., et al. "Docosahexaenoic acid slows visual field progression in X-linked retinitis pigmentosa: ancillary outcomes of the DHAX trial." Investigative ophthalmology & visual science 56.11 (2015): 6646-6653.
Bernstein, Paul S., et al. "Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin: The basic and clinical science underlying carotenoid-based nutritional interventions against ocular disease." Progress in retinal and eye research 50 (2016): 34-66.

➤ **Follow up**

Controllo clinico oculistico generale ogni 6 mesi con esame del visus, esame completo dell'occhio (segmento anteriore e posteriore), tonometria
Controllo strumentale ogni 6-12 mesi: esame del campo visivo, esami elettrofunzionali, OCT, fluorangiografia
Monitoraggio annuale ORL in pazienti con compromissione uditiva.

➤ **Riferimenti bibliografici**

Fahim A. Retinitis pigmentosa: Recent advances and future directions in diagnosis and management. Curr Opin Pediatr 2018 Dec;30(6):725-733.
Jackson H, Garway-Heath D, Rosen P, Bird AC, Tuft SJ. Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol 2001; 85:936-8.

RN0570 EPIDERMOLISI BOLLOSA

ORPHA CODE:304

Codice di esenzione: **RN0570**

➤ **Definizione** (<https://www.orpha.net/it/disease/detail/304>):

L'epidermolisi bollosa semplice (EBS) fa parte del gruppo delle malattie ereditarie dell'epidermolisi bollosa (EEB,) caratterizzate da fragilità cutanea, che causa la comparsa di bolle intraepidermiche e di erosioni che si formano sia spontaneamente che a seguito di traumi. Esordisce di solito alla nascita o subito dopo, anche se nelle forme localizzate le lesioni bollose possono comparire nella tarda infanzia o prima età adulta. Oltre alle bolle e alle erosioni, in forma localizzata o generalizzata (nel gruppo erpetiforme), le altre caratteristiche cutanee comprendono distrofia ungueale con perdita delle unghie e, di rado, lesioni miliari. Spesso la cicatrizzazione è assente o minima (lieve atrofia rugosa e depigmentazione). Altre caratteristiche sono l'agenesia congenita della cute e il cheratoderma palmoplantare localizzato o confluyente. Il segno non cutaneo più comune è la formazione di bolle nella cavità orale. Possono insorgere altre complicazioni extracutanee correlate con l'età, a esordio e rischio cumulativo di occorrenza dipendenti dal sottotipo dell'EB. Molti sottotipi sono classificati in base alla localizzazione intraepidermica delle bolle. In molti casi, le bolle insorgono nello strato basale dell'epidermide (EBS autosomica recessiva; tipo Dowling-Meara; tipo Köbner; EBS - distrofia muscolare; tipo Ogna; EBS - atresia pilorica; EBS localizzata; con eritema migrante circinato; con pigmentazione a chiazze). Tuttavia, tre sottotipi presentano le bolle in sede soprabasale (EBS da deficit di placofilina, superficialis e EB acantolitica letale).

➤ **Red flag** utili per indirizzare la diagnosi in contesti non specialistici:

Il MMG/PdL, o lo specialista non afferente al Centro di diagnosi e cura della Rete delle Malattie rare, valutando anamnesticamente o clinicamente il paziente, rileva la presenza di segni e sintomi come:

- Sviluppo di lesioni bollose dopo traumi cutanei anche molto ridotti, possono essere associate alterazioni ungueali (distrofia o assenza delle stesse)
- Milia
- Palmo plantare
- Fotosensibilità
- Poichilodermia
- Cicatrici
- Aplasia cutanea
- A tali manifestazioni si possono accompagnare complicazioni principalmente infettive, nutrizionali, digestive e bucco-dentali.

➤ **Riferimenti bibliografici**

Vahidnezhad H, Youssefian L, Saeidian AH, Uitto J. Phenotypic Spectrum of Epidermolysis Bullosa: The Paradigm of Syndromic versus Non-Syndromic Skin Fragility Disorders. J Invest Dermatol. 2019 Mar;139(3):522-527.
Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes. Exp Dermatol. 2019 Oct;28(10):1146-1152.
Tadini G, Brena M, Gelmetti C, Pezzani L. Chapter 1 – Epidermolysis bullosa. In: Tadini G, Brena M, Gelmetti C, Pezzani L. Atlas of Genodermatoses, Second edition. 2015 CRC Press, Taylor & Francis Group. ISBN 9781466598355. https://www.orpha.net/it/disease/detail/304

A seconda del risultato della valutazione clinica, il paziente è inviato ad un Centro di Diagnosi e cura delle Rete Nazionale delle malattie rare specifico.

➤ **Programmi terapeutici avviati:**

TERAPIA	POSOLOGIA	CLASSE	NOTE
Mupirocina crema 2%	1 volta/die	Classe C	Azione antibiotica
Acido ialuronico sale sodico 0,2% crema dermatologica	2 volte/die	Classe C	Azione cicatrizzante
Eosina 2% soluzione cutanea	1 volta/die	Classe C	Disinfezione delle piccole ferite
Eosina, cloroxilenolo e propilenglicole soluzione cutanea	1-2 vlt/die	Classe C	Disinfezione delle piccole ferite
Sodio ipoclorito 0,05% soluzione cutanea	Al bisogno	Classe C	Disinfezione e pulizia della cute non gravemente lesa (ferite superficiali di piccole dimensioni, piaghe da decubito con interessamento limitato all'epidermide, ustioni di I grado); disinfezione dei genitali esterni
Estratto acquoso di triticum vulgare	2 applicazioni/die	Classe C	Trattamento di erosioni cutanee superficiali e di piaghe da decubito con interessamento limitato all'epidermide.
Acido fusidico 20 mg/g crema 30 g	Al bisogno	Classe C	Azione antibiotica
Idrogeno perossido 25 g crema dermatologica	Al bisogno	Classe C	Applicazione topica nel trattamento di infezioni cutanee superficiali primitive e secondarie causate da organismi sensibili al perossido di idrogeno.
Diflucortolone + josamicina 1,2 mg/ml + 5,34 mg/ml soluzione per mucosa orale	Al bisogno	Classe C	Per lesioni del cavo orale
Dimetindene maleato 1mg/ml gtt	20-40 gtt 3 vlt/die	Classe C	Trattamento sintomatico del prurito di varie origini

➤ **Preparato galenico da concordare con il clinico:**

TERAPIA	POSOLOGIA	CLASSE
Polydecene, Tocopheryl acetate spray orale	Al bisogno	Prodotto ad uso dermatologico
Vitamina E acetato lipogel	Al bisogno	Prodotto ad uso dermatologico
Vitamina E acetato olio idratante	Al bisogno	Prodotto ad uso dermatologico

TERAPIA	POSOLOGIA	CLASSE	CND	NOTE
Vaselina crema	1-2 volte/die	Dispositivo medico Classe IIa	M9002 - dispositivi protettivi, lubrificanti e lenitivi (spray, gel, liquidi e creme)	Crema dermoprotettiva per xerosi
Macrogol 3350	2 volte/die	Dispositivo medico Classe IIa	G0401 - dispositivi a somministrazione orale per la terapia dei disturbi gastro-intestinali oppure G99 - dispositivi per apparato gastro-intestinale - altri	Trattamento della stipsi

➤ **Studi clinici a supporto**

https://journals.lww.com/aswcjournal/fulltext/2013/04000/epidermolysis_bullosa_and_chronic_wound_s_a_model.7.aspx

➤ **Follow up**

Esami ematochimici di routine
Sideremia e ferritinemia
Screening nutrizionale e metabolico
Vitamina D
Rx esofago ed EGDS
Tamponi cutanei
Ecografia addome completo
Rx segmenti ossei e MOC
Ecocardiografia ed ECG

➤ **Riferimenti bibliografici**

Tadini G, Brena M, Gelmetti C, Pezzani L. Chapter 1 – Epidermolysis bullosa. In: Tadini G, Brena M, Gelmetti C, Pezzani L. Atlas of Genodermatoses, Second edition. 2015 CRC Press, Taylor & Francis Group. ISBN 9781466598355.

Bruckner-Tuderman L. Newer Treatment Modalities in Epidermolysis Bullosa. Indian Dermatol Online J. 2019 May-Jun;10(3):244-250.

Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling M, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus re-classification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. Br J Dermatol. 2020 Feb 4

RNG070 ITTIOSI LAMELLARE

ORPHA CODE:313

Codice di esenzione: RNG070

➤ **Definizione** (<https://www.orpha.net/it/disease/detail/313>):

L'ittiosi lamellare (IL) è una malattia della cheratinizzazione, caratterizzata dalla presenza di squame di grandi dimensioni su tutto il corpo, in assenza di un'eritrodermia significativa. I neonati sono spesso avvolti da una membrana di collodio (membrana translucida, brillante e tesa che assomiglia a uno strato cutaneo aggiuntivo), con ectropion ed eclabium. Quando la membrana si stacca (dopo 1-2 settimane), diventano evidenti le squame che ricoprono tutto il corpo. Nell'IL classica, le squame sono grandi, scure, simili a placche. Sono possibili forme più sfumate con squame più chiare e sottili. Contrariamente a quanto succede nell'eritrodermia ittiosiforme congenita (CIE), non è presente una significativa eritrodermia. Ciò nonostante, l'IL e la CIE rappresentano i due estremi di uno stesso spettro e la maggior parte dei pazienti presenta fenotipi intermedi. Inoltre, i fenotipi dei pazienti possono cambiare con il tempo o a seguito di terapia. La cute è di solito soggetta a prurito e dolore (crepe cutanee), la mobilità può essere limitata dalla rigidità cutanea e la sensibilità può essere ridotta dall'aumento dello spessore della cute. Altri segni correlati comprendono: ectropion persistente e complicazioni oculari correlate (cheratite, cicatrizzazione corneale), distrofia ungueale, alopecia cicatriziale, cheratoderma palmoplantare, ritardo della crescita, bassa statura, ipoidrosi con intolleranza al calore e sordità (da accumulo di squame nell'orecchio esterno).

➤ **Red flag** utili per indirizzare la diagnosi in contesti non specialistici:

Il MMG/PdL, o lo specialista non afferente al Centro di diagnosi e cura della Rete delle Malattie rare, valutando anamnesticamente o clinicamente il paziente, rileva la presenza di segni e sintomi come:

- Ipercheratosi
- desquamazione e infiammazione cutanea profusa
- prurito
- dolore
- possono essere inoltre presenti alterazioni degli annessi cutanei
- complicazioni principalmente oftalmiche (e.g. lagoftalmo, ectropion)
- complicazioni auricolari (perdita dell'udito)
- complicazioni infettive
- disturbi della crescita e nutrizionali
- deficit di vitamina D
- membrana di collodio (collodion baby) che avvolge il nascituro

Oji V, Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. Am J Clin Dermatol. 2009;10:351-64.

https://www.orpha.net/it/disease/detail/313?name=Ittiosi%20lamellare&mode=name

Hernández-Martin A et al. A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2013;69:54-549.e8.

A seconda del risultato della valutazione clinica, il paziente è inviato ad un Centro di Diagnosi e cura delle Rete Nazionale delle malattie rare specifico.

➤ **Programmi terapeutici avviati:**

TERAPIA	POSOLOGIA	CLASSE
Ketotifene idrogeno fumarato 0,025 mg/ml collirio 20 contenitori monodose	3 gtt la sera	C
Acido fusidico 20 mg/g crema 30 g	1 conf ogni 3 mesi	C

➤ **Preparato galenico da concordare con il clinico:**

TERAPIA	POSOLOGIA	CLASSE
Acefylline + olio di abissinia vasellina/glicerina crema corpo	Secondo schema personalizzato	Prodotto ad uso dermatologico
Sorbitolo, glicerolo, trealosio crema mani	Secondo schema personalizzato	Prodotto ad uso dermatologico
Ethylehexyl sterarate, paraffinum liquidum olio	Secondo schema personalizzato	Prodotto ad uso dermatologico
Polifenoli, isoflavoni di soia, Vit E e Vit C crema viso	applicazione al mattino	Prodotto ad uso dermatologico
Glicerolo crema 500 mg	applicazione al mattino	Prodotto ad uso dermatologico
urea al 30% crema emolliente	Secondo schema personalizzato	Prodotto ad uso dermatologico
urea al 45% crema esfoliante	Secondo schema personalizzato	Prodotto ad uso dermatologico
urea al 30% crema emolliente e cheratonormalizzante	Secondo schema personalizzato	Prodotto ad uso dermatologico

➤ **FOLLOW UP**

Visita dermatologica
Visita oculistica
Visita otorinolaringoiatrica
Visita odontoiatrica
Visita nutrizionale
Visita endocrinologica
Visita diabetologica
Visita genetica
Visita psicologica

➤ **Riferimenti bibliografici**

Hernández-Martin A et al. A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2013;69:544-549.e8.
DiGiovanna JJ et al. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. Dermatol Ther 2013;26:26-38.
Ormerod AD et al. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. Br J Dermatol. 2010;162:952-63.

RNG110 DISCINESIA CILIARE PRIMARIA

Orpha code: 244

Codice malattia rara: RNG110

<https://www.orpha.net/it/disease/detail/244>

DESCRIZIONE CLINICA:

La **discinesia ciliare primitiva** (PCD) è una malattia respiratoria primitiva rara, eterogenea dal punto di vista genetico, caratterizzata dall'interessamento cronico delle vie aeree superiori e inferiori. Circa la metà dei pazienti presenta un'anomalia della lateralità di un organo (situs inverso totale o situsambiguus/eterotassia). I segni clinici della PCD sono congeniti oppure si manifestano nei primi mesi di vita del paziente. Tuttavia, a causa della difficile diagnosi, alcuni pazienti non ricevono una diagnosi fino all'età adulta. La maggior parte dei neonati nati a termine presenta distress respiratorio e tachipnea (sindrome da distress respiratorio acuto infantile) e di solito necessita di una supplementazione di ossigeno per alcuni giorni o, in alcuni casi, per settimane. I segni clinici caratteristici osservati nei neonati e nei bambini comprendono la rinite cronica e la tosse grassa cronica presente tutto l'anno, che esordiscono poco dopo la nascita e si associano a infezioni batteriche delle vie aeree inferiori ricorrenti o croniche. È comune l'otite media cronica, talvolta associata a sordità temporanea o permanente, e alla compromissione del linguaggio. La maggior parte dei pazienti presenta infezioni nasali ricorrenti. Le bronchiectasie correlano con l'età e sono quasi sempre presenti negli adulti. Il 5-10% dei pazienti presenta pectusexcavatum e scoliosi; è raro anche l'ippocratismo digitale. Quasi tutti i maschi affetti da PCD sono infertili, a causa delle anomalie della motilità degli spermatozoi; solo in pochi pazienti la motilità è normale. Le femmine presentano una ridotta fertilità e un'anamnesi positiva per gravidanze ectopiche. Il 40-50% dei pazienti presenta situs inverso totale, una trasposizione speculare di tutti gli organi interni (discinesia ciliare primitiva tipo Kartagener). L'eterotassia (discordanza nel posizionamento destro e sinistro degli organi normalmente asimmetrici) è presente nel 12% almeno dei pazienti, alcuni dei quali presentano un'anomalia congenita della struttura cardiaca. Molto raramente la PCD legata all'X si associa a retinite pigmentosa o deficit intellettivo.

RN0950 SINDROME DI KARTAGENER

Sinonimi Orphanet: Destrocardia - bronchiectasia - sinusite, Discinesia ciliare primitiva, tipo Kartagener, Sindrome di Kartagener, Sindrome di Siewert, Sindrome da cilia immobili, tipo Kartagener.

Orpha code: **98861** (Questa malattia è stata rimossa dalla nomenclatura delle malattie rare di Orphanet e trasferita in Discinesia ciliare primitiva) Codice malattia rara: **RN0950**

<https://www.orpha.net/it/disease/detail/98861>

DESCRIZIONE CLINICA:

La **Sindrome di Kartagener** è una patologia geneticamente determinata, che si manifesta sin dai primi mesi di vita. Tipici sono sinusite, bronchiectasie ed anomalie di posizione degli organi interni o situs inversus. Essa è determinata da un'alterazione della funzionalità dell'epitelio ciliato, che riveste anche l'interno delle vie respiratorie. L'immobilità o lo scarso movimento delle ciglia determina un'alterata eliminazione del muco, il cui ristagno favorisce sovrainfezioni e quindi sinusiti croniche, bronchiti ed otiti medie. Il ripetersi delle infezioni bronchiali determina in alcuni casi la formazione di bronchiectasie (dilatazioni dei piccoli bronchi). Potenziale complicanza delle otiti croniche è un calo dell'udito. Problemi cardiologici possono invece derivare dall'inversione degli organi interni. I maschi affetti da questa sindrome possono essere sterili per mancata motilità degli spermatozoi. La sindrome è trasmessa ereditariamente con modalità autosomica recessiva. Sono stati identificati diversi geni causativi, tutti necessari per la funzionalità ciliare.

RED FLAGS: utili per indirizzare la diagnosi in contesti non specialistici

Il MMG/PdL, o lo specialista non afferente al Centro di diagnosi e cura della Rete delle Malattie rare, valutando anamnesticamente o clinicamente il paziente, rileva la presenza di segni e sintomi.

Presentazione clinica nel periodo antenatale

- Storia familiare positiva per DCP o per sintomi respiratori cronico-recidivanti non diagnosticati
- eterotassia viscerale, totale (situs inversus) o parziale (situs ambiguus)
- ventricolomegalia fetale
- cardiopatia complessa

- Presentazione clinica nel periodo neonatale

- distress respiratorio
- idrocefalo idiopatico (secondario a disfunzione delle cellule ciliate endodimali)
- cardiopatie congenite complesse
- l'asplenia/polispnenia
- secrezione nasale mucosa o muco-purulenta, tipicamente cronica. - Presentazione clinica nel bambino

Età pediatrica

- Rinorrea muco-purulenta cronica
- rinosinusite con sintomi più eterogenei, quali rinorrea anteriore e posteriore, ostruzione nasale, febbre, alitosi, cefalea e tosse.
- otiti ricorrenti
- versamento endotimpanico persistente
- riduzione dell'udito
- poliposi
- il coinvolgimento delle vie aeree inferiori è caratterizzato dalla presenza di tosse cronica catarrale
- respiro sibilante e raro
- presenza di catarro bronchiale
- atelettasie ricorrenti
- infezioni respiratorie
- polmoniti.

- Presentazione clinica nell'adolescente e nell'adulto

- Nell'adolescente e nell'adulto le manifestazioni cliniche sono identiche a quelle presenti nel bambino, con intensità maggiore in quanto riflettono la progressione del danno d'organo
- alitosi (per infezione cronica della mucosa nasale),
- ipo/anosmia (per alterata funzione dell'area di percezione olfattiva conseguente al danno flogistico della mucosa)
- ostruzione nasale (dovuta alla poliposi).
- riduzione dell'udito può persistere.
- l'interessamento del polmone è svelato dalla tosse cronica con espettorato mucopurulento.
- frequenti riacutizzazioni infettive a carico delle vie aeree inferiori
- bronchiectasie
- infertilità nel maschio (legata alla immobilità degli spermatozoi)
- sub fertilità o ripetute gravidanze ectopiche nella femmina (legate all'alterato trasporto dell'ovulo attraverso le tube)
- polisplenia
- rene policistico
- fegato policistico
- atresia biliare
- la retinite pigmentosa
- l'atresia esofagea

STUDI BIBLIOGRAFICI A SUPPORTO:

Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. <i>EurRespir J</i> 2017;49.
Kuehni CE, Lucas JS. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. <i>Breathe</i> 2017;13:166-178.
Rubbo B, Lucas JS. Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. <i>EurRespirRev</i> 2017;26:170023.
Dehlink E, Hogg C, Carr SB, Bush A. Clinical phenotype and current diagnostic criteria for primary ciliary dyskinesia. <i>Expert RevRespir Med</i> . 2016 Nov;10(11):1163-1175.
Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. <i>Pediatr Pulmonol</i> . 2015;(51)2.
Werner C, GroßeOnnebrink J, Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. <i>Cilia</i> . 2015;4:2.
Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. <i>Am J RespirCrit Care Med</i> 2013;188:913.
Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. <i>Expert Rev Respir Med</i> . 2012;6:663-82.
Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, Ferkol TW, Dell SD, Davis SD. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome. <i>Genet Med</i> . 2009;11:473-87.
Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. <i>EurRespir J</i> 2009;34:1264.
Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2004;169:459.

PROGRAMMI TERAPEUTICI AVVIATIE AUTORIZZATI:

TERAPIA	POSOLOGIA	NOTE
Colistimetato Sodico 2.000.000 UI fiale per aerosol	1 fl due volte die	Off label e fino ad eradicazione documentata da tre colture escreteo negative in un periodo di almeno 6 mesi. - Fornire consenso informato ed antibiogramma periodico <u>(Verificare sensibilità all'antibiotico)</u> Piano terapeutico non superiore a 6 mesi, rinnovo subordinato ad antibiogramma
Tobramicina 170 mg soluzione per nebulizzazione	1 fl per 2 volte a distanza di 12 ore ogni 28 giorni. Dopo il primo ciclo effettuare una pausa di 28 giorni	Off label e fino ad eradicazione documentata da tre colture escreteo negative in un periodo di almeno 6 mesi. - Fornire consenso informato ed antibiogramma periodico <u>(Verificare sensibilità all'antibiotico)</u> Piano terapeutico non superiore a 6 mesi, rinnovo subordinato ad antibiogramma
Acetilcisteina 600 mg cpr effervescenti	1 cpr die	Fluidificazione delle secrezioni
Retinolo + Tocoferolo alfa 30 compresse rivestite	1 cpr die a giorni alterni	Stati carenziali e disturbi funzionali dei tessuti di origine epiteliale
Salbutamolo gtt e spray	1-2 puff x 2 volte/die oppure 5 gtt x 2 volte/die	Prescrivibili dal MMG
Mometasone furoato spray nasale 140 dosi 50 mcg	2 puff per narice x 2 volte/die	OFF LABEL: - se uso prolungato e se lo schema posologico è difforme da RCP - Fornire consenso informato in caso di off-label
Beclometasone dipropionato/ Formoterolo fumarato diidrato, tiotropio	Il dosaggio varia in relazione alle condizioni cliniche del paziente, se fuori indicazione il trattamento diventa OFF-LABEL e non è prescrivibile dal medico curante <u>*confrontarsi con il Dipartimento</u>	Alcune formulazioni sono prescrivibili dal MMG al di fuori delle indicazioni previste dalla nota 99 La sicurezza e l'efficacia di Beclometasone/Formoterolo nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Sono disponibili dati di utilizzo di Beclometasone/Formoterolo nei bambini tra i 5 e gli 11 anni di età e negli adolescenti tra i 12 ed i 17 anni, ma non possono essere fornite raccomandazioni sulla posologia. Per il tiotropio non sono disponibili dati per pazienti di età inferiore a 18 anni. Qualora l'uso dei principi attivi fosse un off-label è obbligatorio compilare la documentazione comprendente la richiesta di farmaco per uso OFF-LABEL e il modulo di consenso informato.

STUDI CLINICI A SUPPORTO

Ratjen F et al. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. J Antimicrob Chemother. 2006; 57: 306-11
European Pharmacopeia 6.0 2.9.18 e 6.0 2.9.31 4) F. Buttini et al. - Combination of colistin solution and nebulisers for lung infection management cystic fibrosis patients - International Journal of Pharmaceutics - 502(2016) 242-248
A case of Kartagener's syndrome: Importance of early diagnosis and treatment Sanjay Gupta 1, Kumud K Handa, Ravi R Kasliwal, Pankaj Bajpai
Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice Marie-Pierre F Strippoli 1, Thomas Frischer, Angelo Barbato, Deborah Snijders, Elisabeth Maurer, Jane S A Lucas, Ernst Eber, Bulent Karadag, Petr Pohunek, Zorica Zivkovic, Amparo Escribano, Chris O'Callaghan, Andrew Bush, Claudia E Kuehni; ERS Task Force on Primary Ciliary Dyskinesia in Children
Progression of lung disease in primary ciliary dyskinesia: is spirometry less accurate than CT? Marco Maglione 1, Andrew Bush, Silvia Montella, Carmine Mollica, Angelo Manna, Antonietta Esposito, Francesca Santamaria
The emerging genetics of primary ciliary dyskinesia Maimoona A Zariwala 1, Heymut Omran, Thomas W Ferkol
Kartagener syndrome Nedaa Skeik 1, Fadi I Jabr
Polysorbate 80 inhibition of Pseudomonas aeruginosa biofilm formation and its cleavage by the secreted lipase LipA Christine M Toutain-Kidd 1, Samoneh C Kadivar, Carolyn T Bramante, Stephen A Bobin, Michael E Zegans
Paff T. et al. Current and future treatment in primary ciliary dyskinesia. 2021. Int. J. Mol
Sands et al Comparison of two tobramycin nebulizer solutions: Pharmacokinetic, efficacy and safety profiles of T100 and TNS. 2014. JCF
F. Buttini et al. Combination of colistin solution and nebulizer for lung infection management cystic fibrosis patients – International Journal of Pharmaceutics – 502(2016) 242-248
Farmacopea europea monografia 2.9.18 2 2.9.31

DISPOSITIVI MEDICI A SUPPORTO:

TERAPIA	POSOLOGIA	NOTE
Acqua distillata	-	Lavaggio apparecchiature
Ipoclorito di sodio	-	Lavaggio apparecchiature con l'obiettivo di mantenere l'asetticità
Contenitori monouso con tappo a vite - Cod. 0157 - 150 ml	-	Al fine di contenere l'escreato prodotto
soluz. NaCl 7%+ Na ialuronato 0,1% DISPOSITIVO MEDICO R2B - Classe IIB CND R060203 - liquidi per umidificazione in terapia inalatoria	2 fl/die	Fluidificazione delle secrezioni al fine di facilitare l'espettorazione del muco anche a seguito di fisioterapia In caso di carenza soluzione fisiologica all'11,7% da diluire fino al 7% o quando non tollerata al 3%
	Da diluire (in caso di mancata disponibilità del	Fluidificazione delle secrezioni al fine di facilitare l'espettorazione del muco anche a seguito di fisioterapia.

Soluzione NaCl 3%	soluz. NaCl 7%+ Na luronato 0,1%	Da poter ottenere anche con diluizione della sol. Di NaCl al 7% In caso di indisponibilità si suggeriscono le fiale di soluzione fisiologica all'11,7% da diluire e portare al 3 o 7 %. Il prescrittore si assume la responsabilità di formare adeguatamente il caregiver/paziente nella corretta somministrazione e gestione
soluz. Isotonica da 250-500 ml	1-2 volte/die	Lavaggi nasali
Acqua ppi		Diluizione di farmaci. Lavaggi nasali, in alcuni casi si fa ricorso all'associazione con sodio cloruro e polisorbato 80. Il tutto da utilizzare con l'apposito apparecchio per irrigazione

PERCORSO OSSIGENOTERAPIA E TERAPIA AEROSOLICA:

L'Ossigenoterapia Domiciliare a Lungo Termine (OTLT) rappresenta un trattamento indispensabile per i pazienti con Insufficienza Respiratoria Cronica (IRC), in quanto in grado di modificarne favorevolmente l'aspettativa e la qualità di vita.

Il manuale dal titolo **“Ossigenoterapia a lungo termine: dalla prescrizione alla dispensazione”** (link sottostante) indica il percorso autorizzativo per la gestione sia dei concentratori che dei contenitori criogenici per i soggetti eleggibili al trattamento.

https://www.asppalermo.org/amministrazione/unita_organizzativa/dipartimento-interaziendale-farmaceutico/

DESCRIZIONE E CLASSIFICAZIONE DISPOSITIVO MEDICO	DESCRIZIONE
concentratori ossigenoterapia Z120309	I concentratori possono fornire flusso intermittente o flusso continuo di ossigeno per pazienti con bassa saturimetria o bassa pO ₂
apparecchio aerosolterapia Z12159002	Apparecchiature che provvedono a nebulizzare e inalare liquidi e/o medicinali (eventualmente raffreddati o riscaldati) tramite mascherina, boccagli, etc

PERCORSO ASSISTENZA INTEGRATIVA:

Dopo aver eseguito visita specialistica, il Medico Specialista provvederà a caricare i presidi/ausili e protesi necessari, direttamente sulla piattaforma dedicata (SAAP). Solo in caso di visita specialistica domiciliare il paziente dovrà inoltrare all'ufficio caradprotesi di riferimento territoriale, il Modulo B (presente al seguente link:

- https://www.asppalermo.org/documento_pubblico/procedura-per-il-rilascio-delle-autorizzazioni-di-assistenza-protetica-e-integrativa/,
- copia del documento d'identità,
- tessera sanitaria e il certificato rilasciato a domicilio dallo specialista.

b) Successivamente all'autorizzazione da parte del Medico Autorizzatore del Distretto/PTA di appartenenza territoriale, arriverà direttamente all'indirizzo e-mail del paziente l'autorizzazione (con all'interno un codice a barre) di quanto prescritto

c) Quindi il paziente potrà recarsi in farmacia o presso i centri ortopedici per il ritiro del presidio/ausilio, fatta eccezione per i presidi per la stomia e per l'incontinenza che arrivano direttamente al domicilio del paziente.

DESCRIZIONE E CLASSIFICAZIONE DISPOSITIVO MEDICO	POSOLOGIA	DESCRIZIONE
PEP Mask Y030327		La PEP mask (maschera a pressione espiratoria positiva) consiste di una maschera a cui è applicata una resistenza espiratoria variabile, che produce una pressione positiva lungo le vie aeree (da 2 fino a circa 20 cmH ₂ O) per la durata in cui si mantiene lo sforzo espiratorio, contraendo i muscoli espiratori. La pressione positiva è intermittente, cioè si produce solo durante l'espirazione contro una resistenza e non è presente durante l'inspirazione
Aqua, SodiumChloride, Chamomilla Recutita Water, Citric Acid, SodiumBicarbonate, SodiumDehydroacetate, PotassiumChloride, Potassium Sorbate, Disodium EDTA	2-3 spruzzi 3-4 volte/die	Idratazione della mucosa nasale

RDG010 DREPANOCITOSI

ORPHA CODE:232

Codice esenzione: **RDG010**

➤ Definizione della malattia

(<https://www.orpha.net/it/disease/detail/232?name=232&mode=orpha>)

Si tratta di una forma grave di malattia a cellule falciformi (SCD), caratterizzata dall'omozigosi per il gene dell'emoglobina falciforme (HbS). In realtà sotto tale definizione rientrano anche le eterozigosi composte con altri difetti dell'emoglobina tipo trait β -thalassemico (β S) o HbC (SC). L'HbS é il risultato di una mutazione puntiforme sul gene che codifica per la β -globina determinante la sostituzione di valina al posto di acido glutammico (β 6Glu→Val o β S) in posizione 6 sulla catena β -globinica. L'HbS ha peculiari proprietà biochimiche, polimerizza quando deossigenata formando catene rigide responsabili della deformazione a falce dei globuli rossi. La ciclica de-polimerizzazione dell'HbS è responsabile di grave danno ossidativo a carico della membrana eritrocitaria con attivazione di sistemi di trasporto ionico e generazione di globuli rossi densi e disidratati. Questi eritrociti giocano un ruolo importante nella patogenesi del danno d'organo acuto e cronico nella SCD. Infatti, i globuli rossi densi tendono più facilmente a rimanere intrappolati nel microcircolo aderendo alla superficie dell'endotelio vascolare attivato con rallentamento del flusso ematico e danno loco-regionale di tipo ipossico. I globuli rossi densi si caratterizzano per una maggiore rigidità di membrana e vengono più rapidamente rimossi dal circolo periferico tramite il sistema macrofagico o distrutti nel compartimento intravascolare (emolisi extra- ed intra-vascolare). In questo scenario è presente a livello plasmatico una quota di Hb libera che permane in circolo essendo saturati i sistemi di binding fisiologico, come l'aptoglobina; l'Hb libera lega con avidità l'ossido nitrico (NO) e genera riduzione della biodisponibilità distrettuale di NO con effetto vasocostrittore in organi target per l'SCD, come rene, cervello e polmone. Questi elementi partecipano alla patogenesi degli eventi vaso-occlusivi acuti (VOCs) propri della SCD insieme con neutrofili, piastrine, fattori solubili, quali citochine, e fattori della coagulazione con formazione di eterotrombi e successivo danno ischemico-riperfusionale. Pertanto le due manifestazioni cliniche principali della SCD sono **l'anemia emolitica cronica** e le **crisi vaso-occlusive acute (VOCs)** i cui triggers possono essere costituiti da condizioni di ipossia-disidratazione, come infezioni, febbre, ipovolemia (es. vomito, diarrea, sudorazione profusa), soggiorni ad alte quote, immersioni, prolungata immobilità, temperature estreme, a stress fisico o psichico, ma anche a traumi, farmaci diuretici, anestetici, cortisonici.

L'anemia emolitica cronica e le **crisi vaso-occlusive acute (VOCs)** contribuiscono, pur in misura differente, sia ai danni acuti d'organo (es. crisi dolorose, crisi toracica acuta - acute chest syndrome e stroke), sia ai danni cronici, dato il carattere reiterante delle **VOCs** nello stesso distretto anatomico (es. l'ipertensione polmonare, danni oculari o danni renali). La malattia non si manifesta in utero e nei primi tre mesi di vita, per i livelli elevati di emoglobina fetale. L'esordio può essere acuto, con anemia grave, predisposizione alle infezioni batteriche gravi ed eventi vaso-occlusivi ischemici (**VOCs**). I segni clinici evolvono con l'età, e variano molto da paziente a paziente. Oltre all'anemia e alle infezioni batteriche, le **VOCs** causano ischemia focale iperalgica (e talvolta infarto) quando si verificano a livello addominale, toracico o scheletrico. Nel tempo, le **VOCs** possono compromettere l'integrità dei tessuti o degli organi.

➤ **Red flag** utili per indirizzare la diagnosi in contesti non specialistici:

Il MMG/PdL, o lo specialista non afferente al Centro di diagnosi e cura della Rete della Malattie rare, valutando anamnesticamente o clinicamente il paziente, rileva la presenza di segni e sintomi quali:

- Anemia emolitica cronica
- Dolore
- Infezioni ricorrenti
- Anomalia della milza
- Dolore al petto
- Malattia renale cronica
- Aumento della conta leucocitaria totale
- Anemia da carenza di ferro
- Ittero
- Osteomielite, Osteoporosi
- Calcoli biliari pigmentati
- Reticolocitosi
- Retinopatia
- Trombocitosi
- Anomalia del sistema nervoso e del sistema vascolare
- Ipossiemia
- Ictus ischemico
- Aumento della concentrazione di lattato deidrogenasi circolante
- Colestasi intraepatica
- Ipertensione arteriosa polmonare
- Ulcera cutanea

A seconda del risultato della valutazione clinica, il paziente è inviato ad un Centro di Diagnosi e cura della Rete Nazionale delle malattie rare specifico.

Inquadramento delle crisi vaso-occlusive acute: Le VOCs con coinvolgimento del sistema muscolo-scheletrico o di organi target della SCD come polmoni, encefalo, reni etc, sono una delle principali manifestazioni cliniche acute delle SCD. Le VOCs acute di grado moderato (VAS 3-7) possono essere gestite a domicilio o in DH presso centro specialistico. In caso di persistenza di VOCs (VAS >7 per più di 48 ore) i pazienti devono recarsi in Pronto Soccorso per eseguire valutazione clinica, esami ematochimici e trattamento analgesico intensivo. Il triage dei pazienti affetti da SCD deve essere tempestivo e deve assicurare un efficace controllo del dolore, sintomo principale degli eventi acuti. Si ritiene indispensabile, per assicurare un corretto Triage, che a tutti i pazienti SCD venga attribuito un codice arancione o azzurro (ex codice giallo), esclusi i casi con compromissione di funzioni vitali (codice rosso). Il trattamento del dolore nei pazienti affetti da SCD deve essere instaurato quanto più rapidamente possibile e comunque entro 30 minuti compreso il Triage, prima di procedere all'identificazione delle cause o delle possibili diagnosi differenziali.

Si considera obiettivo iniziale minimo ridurre del 30% il punteggio VAS- dolore entro le prime 2 ore dall'accesso in PS.

Programmi terapeutici avviati

Opzioni terapeutiche: terapia trasfusionale sia in fase acuta che cronica.

Nell'SCD l'emotrasfusione ha due principali obiettivi: (i) ripristinare i livelli di Hb nei pazienti con anemizzazione acuta (es: anemia aplastica transitoria o sequestro splenico acuto); (ii) ridurre rapidamente la percentuale di HbS al fine di prevenire l'ulteriore falcizzazione in caso di VOCs gravi o in presenza di VOCs con danno d'organo come l'ACS o lo stroke. La gestione della terapia trasfusionale nei pazienti con SCD durante gli eventi acuti richiede il monitoraggio sia dei livelli di Hb totale, sia della percentuale di HbS. Uno degli obiettivi della terapia emotrasfusionale è quello di correggere l'anemia, ma anche di evitare l'iperviscosità, non superando valori di Hb posttrasfusionale di 10-11 g/dl. Un altro obiettivo è trattare o prevenire gli eventi avversi relati all'anemia falciforme stessa, diminuendo la percentuale di HbS <40% o meglio al 30%. Le procedure emotrasfusionali prevedono la trasfusione di concentrati eritrocitari compatibili secondo i gruppi AB0-Rh-Kell (match livello 2) oppure lo scambio eritrocitario automatizzato: per ridurre livelli di HbS a valori ≤30%. Questa procedura è da preferirsi alla trasfusione perché sostituisce in tempi molto rapidi le emazie falcemiche con emazie normali senza rischi di sovraccarico volumetrico e marziale o di iperviscosità.

L'altra opzione è quella farmacologica ed è rappresentata dalla Idrossiurea (HU). L'idrossiurea, induttore dell'HbF, è l'unico farmaco di cui si è dimostrata l'efficacia in termini di riduzione dell'incidenza delle VOCs, dell'ACS, dell'ospedalizzazione e del numero di trasfusioni in soggetti adulti affetti da SCD. Gli effetti benefici dell'HU non si limitano solo all'aumento della sintesi dell'HbF, ma anche alla riduzione del numero, all'attivazione dei leucociti, all'aumento della produzione dell'Ossido Nitrico (NO) ed alla riduzione dell'espressione dei recettori di adesione sulla parete dell'endotelio vasale del microcircolo. Il trattamento con HU ha inoltre ridotto la mortalità e la morbidità dei pazienti adulti affetti da SCD con buona tollerabilità e scarsa tossicità anche se non è stato dimostrato un chiaro effetto sulla prevenzione del rischio per lo stroke, il priapismo o la progressione del danno epatico, renale o polmonare relato all'SCD.

TERAPIA	POSOLOGIA	CLASSE	NOTE
Idrossicarbamide compresse rivestite con film, divisibili, Formulazione da: 100 mg, 1000 mg	Dose iniziale: 15 mg/kg peso corporeo Dose usuale compresa tra 15 mg e 30 mg/kg/die	Classe C	

➤ Sitografia

https://www.orpha.net/it/disease/detail/232?name=232&mode=orpha
https://www.orpha.net/it/disease/sign/232
https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/risultati?query=siklos&spellingCorrection=true

➤ Follow up

La gestione della malattia nel tempo richiede un approccio multidisciplinare e personalizzato, in relazione al tipo di trattamento in atto e ad eventuali cambiamenti fisiologici. Particolare attenzione deve essere posta alle donne in gravidanza, in quanto la malattia può associarsi a un aumentato rischio materno-fetale. Il monitoraggio clinico periodico è necessario per valutare l'andamento di malattia e l'efficacia delle terapie oltre a prevenire la comparsa di complicanze.

Le attività di monitoraggio prevedono:

- Monitoraggio ematologico (compreso dosaggio HbS ed HbF)
- Monitoraggio della funzione cerebrale
- Monitoraggio della funzione cardiaca
- Monitoraggio della funzione polmonare
- Monitoraggio della funzione renale
- Monitoraggio della funzione epatica
- Monitoraggio della funzione gonadica

Gestione clinica

- Gestione delle **VOCs** e del dolore associato e prevenzione del danno d'organo
- Prevenzione delle infezioni
- Gestione di altri fattori di rischio ischemico
- Supporto psicologico

➤ **Sitografia**

Obeagu EI, Adias TC, Obeagu GU. Advancing life: innovative approaches to enhance survival in sickle cell anemia patients. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024 Sep 4;86(10):6021-6036. doi: 10.1097/MS9.0000000000002534. PMID: 39359845; PMCID: PMC11444627.

Shalini Shenoy, Julie Kanter, Adetola Kassim, Courtney Fitzhugh, Elizabeth Stenger, Monica Bhatia, Lydia Pecker, Lakshmanan Krishnamurti, Allison A. King; A road map for uniform, comprehensive long-term follow-up after curative therapy for sickle cell disease. *Blood Adv* 2025; 9 (12): 3090–3103. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013953>

Andra H. James, John Joseph Strouse; How I treat sickle cell disease in pregnancy. *Blood* 2024; 143 (9): 769–776. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2023020728>

Elaborato in collaborazione con l'U.O. Ematologia con Talassemia, ARNAS Civico Di Cristina Palermo

RN1300 SINDROME DI ANGELMAN

ORPHA CODE:72

codice di esenzione: **RN1300**

➤ **Definizione della malattia**

(<https://www.orpha.net/it/disease/detail/72>)

I pazienti appaiono normali alla nascita. Nei primi 6 mesi di vita possono manifestarsi disturbi dell'alimentazione e ipotonia, seguiti da ritardo dello sviluppo tra i 6 mesi e i 2 anni. In genere i sintomi caratteristici della AS si manifestano a partire dal primo anno di vita, con grave ritardo mentale, assenza del linguaggio, crisi di riso associate a movimenti stereotipati delle mani, microcefalia, macrostomia, ipoplasia mascellare, prognatismo e disturbi neurologici con andatura da 'burattino', atassia e attacchi epilettici associati ad anomalie specifiche all'elettroencefalogramma (EEG; attività delta trifasica con picchi nelle regioni frontali). Altri segni clinici comprendono l'aspetto felice, l'iperattività senza aggressività, il basso livello di attenzione, l'eccitabilità, i disturbi del sonno associati ad una riduzione della necessità di dormire, elevata sensibilità al calore e attrazione per l'acqua. Con l'avanzare dell'età, i segni tipici della malattia diventano meno accentuati e si caratterizzano per l'aspetto grossolano del viso, la scoliosi a livello delle vertebre toraciche e i disturbi del movimento. La scoliosi toracica è stata descritta nel 40% dei pazienti con AS (per lo più femmine). L'epilessia persiste nei pazienti adulti, mentre migliorano l'iperattività, il deficit dell'attenzione e i disturbi del sonno. Nei pazienti con delezione nella regione 15q11, è comune l'iperpigmentazione dell'iride e della coroide.

➤ **Red flag utili per indirizzare la diagnosi in contesti non specialistici:**

Il MMG/PdL, o lo specialista non afferente al Centro di diagnosi e cura della Rete delle Malattie rare, valutando anamnesticamente o clinicamente il paziente, rileva la presenza di segni e sintomi quali:

- Difficoltà di alimentazione (rigurgito frequente, rifiuto della suzione o dell'alimentazione e mancato accrescimento)
- Gravi difficoltà cognitive con necessità di aiuto in tutte le attività
- Ritardo globale dello sviluppo con particolare compromissione dell'area comunicativo-linguistica (assenza di parole o uso di pochissime parole, linguaggio espressivo quasi assente)
- Tremori, mioclonie, atassia con disturbi dell'equilibrio e dell'andatura
- Comportamento "felice/sorridente" pressoché costante (risate frequenti e apparentemente immotivate)
- Facile eccitabilità, capacità di attenzione molto breve, scarso interesse per un'attività per più di pochi istanti
- Necessità di sonno ridotta
- Ipopigmentazione di cute, occhi e capelli
- Otite media
- Strabismo
- Ernia inguinale
- Crisi epilettiche ad esordio precoce, inizialmente gravi e difficili da controllare che tendono a diventare più lievi e più facilmente controllabili nella tarda infanzia (crisi atoniche, crisi tonico-cloniche generalizzate, assenze atipiche e crisi parziali complesse)

➤ **Sitografia**

https://www.orpha.net/it/disease/sign/72
https://www.orpha.net/it/disease/detail/72?name=72&mode=orpha

A seconda del risultato della valutazione clinica, il paziente è inviato ad un Centro di Diagnosi e cura delle Rete Nazionale delle malattie rare specifico.

Programmi terapeutici avviati

Il principio attivo niaprazina ha dimostrato un'efficacia significativa nel trattamento a breve termine dei disturbi del sonno nei bambini, determinando un miglioramento della latenza di addormentamento, della durata complessiva del sonno e una riduzione della frequenza e della durata dei risvegli notturni rispetto al placebo. Inoltre, sono migliorati anche la qualità del sonno, l'attività motoria notturna e la necessità dell'intervento dei genitori per l'addormentamento.

TERAPIA	POSOLOGIA	CLASSE
Niaprazina Sospensione 3 mg/ml Formulazione da 250 ml PREPARATO GALENICO	Da 1.5 ml a 15 ml/die	Classe C – off label *Galenico

*Consenso informato ad ogni rinnovo

Follow-up

- Monitoraggio della sonnolenza residua diurna, in particolare il giorno successivo alla somministrazione
- Valutazione di eventuale malessere generale dopo l'assunzione del farmaco
- Monitoraggio della comparsa di alterazioni del tono muscolare, quali ipotonia o ipertonia
- Valutazione di sintomi vertiginosi, soprattutto dopo la prima somministrazione o in caso di incremento della dose
- Monitoraggio della risposta alla titolazione iniziale, con particolare attenzione nei pazienti che iniziano con dosaggi elevati
- Sorveglianza di eventuali segni di sovradosaggio, inclusa la comparsa di eccitazione paradossa o agitazione
- Monitoraggio dello stato di vigilanza e delle capacità psicomotorie
- Valutazione della tollerabilità individuale, con particolare attenzione ai soggetti più sensibili agli effetti sedativi

➤ Sitografia

Qu S, Wang J, Guan X, Song C, Wang Y. Sleep disturbance in Angelman syndrome patients. Orphanet J Rare Dis. 2024 Apr 5;19(1):146. doi: 10.1186/s13023-024-03154-5. PMID: 38580983; PMCID: PMC10996173.
Ascoli M, Elia M, Gasparini S, et al. Therapeutic approach to neurological manifestations of Angelman syndrome. Expert Rev Clin Pharmacol. 2022;15(7):843–850. doi: 10.1080/17512433.2022.2109463
Ottaviano S, Giannotti E, Cortesi E. The effect of niaprazine on some common sleep disorders in children. Child's Nerv Syst. 1991;1991(7):332–5.
https://www.acef.it/Upload/Monografia_Niaprazina.pdf