

REGIONE TOSCANA

Direzione Generale Diritto alla Salute e Politiche di Solidarietà

Settore Medicina predittiva-preventiva

Deliberazione Giunta regionale n. 139 del 25/02/2008 - allegato 6: "Progetto regionale malattie rare"

SCHEMA DI PROGETTO

Titolo del progetto:

Percorsi assistenziali, Diagnosi patogenetica e follow-up terapeutico di alcune malattie neurologiche rare, in Toscana.

Azienda sanitaria: AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA SENESE

1. RESPONSABILE SCIENTIFICO DI PROGETTO

1.1. Nome e Cognome Prof. FEDERICO ANTONIO

1.2. Qualifica PROFESSORE ORDINARIO

1.3. Indirizzo: U.O. Neurologia e Malattie Neurometaboliche, Policlinico "Santa Maria alle Scotte", Viale Bracci 2, 53100 Siena

1.4. CAP_53100 Città _SIENA Prov. (SI)

1.5. Telefono: 0577585763

1.6. Fax: 057740327

1.7. E-mail: federico@unisi.it

Altre strutture coinvolte:

- Azienda Ospedaliera Meyer, UO Neurologia Pediatrica (Prof. Guerrini)
- Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, UO Genetica Medica (Prof.ssa Renieri,) in collegamento con U.O.C. Neuropsichiatria Infantile (Prof. Hayek) e con ASL 12 Viareggio – U.O. Neuropsichiatria Infantile
- Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Dipartimento di Scienze Neurologiche (Prof.ssa Piacentini)
- Azienda USL 8 Arezzo, Dipartimento di Neuroscienze (Prof. Zolo)
- Azienda USL 11, Empoli, UO Neurologia (Dr. Macucci, Empoli)

2. OBIETTIVO PRINCIPALE e SECONDARIO (max 500 caratteri)

- Implementazione della diagnosi di alcune malattie rare ad ampia diffusione, per alcune delle quali esistono importanti ricadute terapeutiche e preventive.
- Individuazione della frequenza di tali malattie in una determinata area, con particolare riguardo alla Toscana
- Follow-up clinico-terapeutico. Individuazione di segni clinici minori nei portatori sani. Individuazione di percorsi assistenziali
- Formazione di una banca dati che prevede sia una banca dati di neuroimaging ed una banca di dati clinici ed una banca di campioni biologici (fibroblasti in coltura, DNA, urine, leucociti, sieri, etc.)
- Formazione del personale con attenzione alla diagnosi, terapia e prevenzione di tali malattie

3. SINTETICA DESCRIZIONE DEL PROGETTO CON:

3.1. Problema clinico/assistenziale oggetto del progetto (max 800 caratteri)

In alcuni modelli di patologia neuro metabolica o neurodegenerativa rara, in particolare le leucoencefalopatie genetiche,

le miopatie, le atrofie ottiche ereditarie, le malattie cerebrovascolari genetiche implementazione della diagnostica patogenetica, attraverso un iter che prevede l'interazione di varie professionalità.

Professionalità coinvolte:

- a) medici di medicina generale
- b) neurologi
- c) neuropsichiatri infantili e neurologi pediatri
- d) pediatri
- e) internisti
- f) neuroradiologi e radiologi
- g) oculisti
- h) genetisti
- i) riabilitatori.

Nella xantomatosi cerebro tendinea, malattia neuro metabolica caratterizzata da progressiva sintomatologia neurologica, legata ad un disordine del traffico intracellulare del colesterolo, con accumulo di colestano, che è tossico per le cellule, ed in cui una terapia cronica con acido chenodeossicolico risulta in un miglioramento del quadro clinico e se iniziata precocemente, una prevenzione dell'esordio della grave sintomatologia clinica, si prevede il follow-up di tutta la casistica italiana, raccolta e seguita dal nostro gruppo.

3.2. Descrizione del percorso diagnostico terapeutico e/o formativo (max 1 pagina)

- Leucoencefalopatie genetiche

La base di partenza è caratterizzata da una sintomatologia neurologica progressiva ad interessamento della sostanza bianca cerebrale, evidenziata alla RM, in età infantile precoce, tardivo, giovanile o dell'adulto. Con l'attivazione di una rete costituita da pediatri, neuropsichiatri infantili, per le forme in età infantile, e dei neurologi per le forme in età adulta da un lato e dei neuroradiologi dall'altra (per la specificità dei reperti di neuro immagini) si individueranno i pazienti candidati ad essere approfonditi per lo studio patogenetico delle diverse forme di patologia della sostanza bianca, legata ad alterazioni metaboliche del metabolismo lisosomiale, perossisomiale, mitocondriale, utilizzando le metodologie biochimico-molecolari esistenti in laboratori regionali od extraregionali (molte metodologie sono attualmente esistenti presso le UUOO della Azienda Ospedaliera Universitaria Senese).

La casistica raccolta verrà riunita in casi omogenei, alcuni dei quali potranno rientrare tra i sospetti di forme note di leucoencefalopatie, metaboliche o degenerative, la conferma diagnostica delle quali è possibile attraverso metodiche biochimico-molecolari. I casi atipici verranno classificati come forme non note, dopo aver escluso la diagnosi di forme conosciute. La prevalente caratterizzazione di tali forme (omogenee da un punto di vista clinico e di neuroimaging) potrà costituire la base per la identificazione di nuove forme di leucoencefalopatie su cui proporre analisi approfondite di biologia molecolare, con analisi di linkage e analisi genomiche.

Il coordinatore di tale progetto ha applicato tale metodologia partecipando al Second Opinion Committee della United Leucodystrophy Association, associazione americana delle leucodistrofie, che raccoglie numerose segnalazioni di pazienti con leucodistrofie, prevalentemente negli USA, e che ha contribuito a definire alcune nuove forme morbose.

Si arriverà in tal modo all'implementazione della diagnosi patogenetica, alla individuazione degli eterozigoti, alla possibilità di instaurare, dove possibile, impostazioni terapeutiche ed infine ad attivare una programmazione eugenetica nell'ambito delle famiglie con la diagnosi prenatale e la diagnosi dei portatori.

Tali dati costituiranno la base per il registro specifico delle leucoencefalopatie genetiche, che potrebbe essere anche utilizzato per valutare la presenza di sintomi minori nei soggetti portatori sani.

- Miopatie, con particolare riguardo alle miopatie mitocondriali

La base di partenza è costituita dalla raccolta di pazienti affetti da ipostenia muscolare progressiva, ad esordio precoce infantile o tardivo in età adulta, associata o meno ad incremento della CK ed alterazioni

EMG. Verranno attivate le professionalità pediatriche, di medicina di base, dei neurologi ospedalieri ed ambulatoriali, dei neuropsichiatri infantili.

I pazienti candidati verranno sottoposti alle indagini correntemente messe a disposizione dalla good clinical practice (EMG, TAC muscolo, etc.) completati da biopsia muscolare con approfondimenti immunoistochimici, ultramicroscopici, genetico-molecolari età., fino alla definizione patogenetica della malattia. Per alcune forme (deficit di carnitina ed altre), esiste una terapia patogenetica risolutiva. Per altre esistono terapie palliative, i cui risultati vanno validati attraverso un attento monitoraggio del follow-up. L'effetto della riabilitazione va monitorata secondo parametri scientifici. Nell'ambito dell'Area senese, allo scopo di implementare la diagnostica di tali patologie, è stata già attivata una linea guida condivisa dai neurologi territoriali ed ospedalieri sull'approccio diagnostico alle iperCKemie. Questo documento costituirà la base operativa del progetto e sarà un modello per la redazione di linee guida condivise per le altre patologie.

- Malattie cerebrovascolari genetiche

Nell'ambito delle malattie rare, esistono due forme di vasculopatia cerebrale genetica, il CADASIL e la MELAS, la prima caratterizzata da ictus e leucoencefalopatia, emicrania con aura a trasmissione ereditaria dominante, la seconda da ictus e miopatia con ereditarietà matrilineare mitocondriale. La prima legata ad una mutazione del gene NOTCH3, la seconda legata a mutazioni del DNA mitocondriale. La prima legata ad una alterazione dei piccoli vasi, la seconda legata ad una alterazione del metabolismo energetico mitocondriale tissutale, e quindi richiedente un approccio terapeutico diverso rispetto all'ictus tradizionale (arginina, invece che antiaggreganti). Con il coinvolgimento dei neurologi, degli internisti e dei medici di medicina generale oltre che dei pediatri per le forme ad esordio precoce (più rare), si prevede di sviluppare una rilevazione dei casi probabili di tale patologia, da sottoporre ad approfondite indagini strumentali comprese la biopsia di cute e di muscolo e genetiche, per raggiungere una diagnosi patogenetica, presupposto per una impostazione allargata preventiva nell'ambito della famiglia ed una corretta terapia. Sulla casistica raccolta si potranno implementare studi clinici (spiegazione della eterogeneità fenotipica, con variazioni intra-familiari in relazione alla presenza di fattori di rischio aggiuntivi), terapeutici (efficacia di farmaci sull'endotelio e stimolanti l'attività mitocondriale) e molecolari (individuazione di nuove mutazioni e correlazioni tra fenotipo e genotipo).

- Atrofie ottiche ereditarie

Fanno parte di questo gruppo la LHON (atrofia ottica ereditaria di Leber) e la ADOA (Atrofia ottica dominante), la prima trasmessa in maniera mitocondriale matrilineare, e legata ad alterazioni del DNA mit, la seconda legata a mutazioni di geni nucleari, alcuni dei quali interessanti la fusione dei mitocondri. La sintomatologia è caratterizzata da atrofia ottica mono o binoculare. Le professionalità coinvolte sono gli oculisti ed i neurologi nonché i medici di medicina generale. Sui soggetti candidati a tale diagnosi, verranno effettuate oltre alle solite indagini neurofisiologiche (PEV) e cliniche (campo visivo, MR, EKG, etc.), indagini molecolari alla ricerca delle specifiche mutazioni. Le indagini verranno estese anche ai membri sani familiari, allo scopo di individuare i portatori a- o pre-sintomatici delle mutazioni. Si instaurerà un follow-up clinico e terapeutico, che mirerà alla valutazione dell'efficacia di sostanze antiossidanti nella evoluzione del quadro clinico. Si implementerà la casistica del registro.

- Xantomatosi cerebro tendinea

Follow-up della casistica di Xantomatosi Cerebrotendinea, afferente alla nostra struttura e coinvolgente la maggioranza dei pazienti italiani affetti da tale malattia. I pazienti sono tutti caratterizzati da un punto di vista genetico molecolare.

Si prevede di effettuare un follow-up sull'effetto della terapia con acido chenodeossicolico, farmaco orfano, non esistente in commercio, e fornito ai pazienti in maniera galenica, prodotto dalla collaborazione della nostra UO con la UO Farmacia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese.

Il follow-up prevede una valutazione clinica, di neuroimaging, neuropsicologica e biochimica (valutazione dello stress ossidativo, del lattato e piruvato e del colestano plasmatico).

Sulla casistica si effettuerà una correlazione genotipo-fenotipo e le risposte al farmaco verranno correlate a vari parametri inclusi quelli genotipici. La eterogeneità del fenotipo clinico, presente a volte anche

all'interno della stessa famiglia, costituirà la base per nuove ricerche sulla possibile interazione di altri fattori, interferenti con quello genetico primario.

- Anomalie dello sviluppo cerebrale con encefalopatia epilettica e deficit delle funzioni cognitive

L'attuazione del percorso diagnostico-terapeutico con successiva formulazione e indicazione al trattamento farmacologico consta di tre fasi.

La fase I è costituita da indagini clinico-stumentali mirate a definire il fenotipo clinico e neuroradiologico dei pazienti con anomalie dello sviluppo corticale, encefalopatia epilettica e deficit cognitivo. Tale fase richiede circa 1 mese dall'invio del paziente nel nostro centro.

La fase II è costituita da indagini molecolari necessarie per la diagnosi genetica. La ricerca delle anomalie genetiche richiede un tempo variabile che dipende dal tipo di analisi genetica eseguita ed in media per concludere le indagini sono necessari circa 3 mesi a valle della fase I. In assenza di difetti genetici noti, eventuali studi di citogenetica e analisi di linkage, possono richiedere un tempo variabile tra 3 - 6 mesi.

La fase III prevede il trasferimento ai medici del territorio d'informazioni relative ai pazienti inviati al nostro centro. I risultati ottenuti saranno comunicati tramite incontri in cui verrà prodotto materiale didattico per favorire la conoscenza delle patologie rare in oggetto, delle problematiche cliniche connesse, del corretto iter diagnostico-strumentale/molecolare e delle terapie farmacologiche/riabilitative più indicate. Tali incontri si svolgeranno con una cadenza biennale.

- Percorso assistenziale nella sindrome di Rett

- elaborazione dei dati relativi alla sindrome di Rett presenti nel registro malattie rare da impiegare a fini statistici ed epidemiologici. La raccolta dei dati dovrà essere aggiornata regolarmente per tutta la durata del progetto.

- organizzazione di corsi di formazione, a livello regionale e nazionale, rivolti a pediatri, neuropsichiatri, neurologi, operatori sanitari (psicologi, fisioterapisti, assistenti sociali, etc.). Tali corsi saranno tenuti da: genetista clinico, neuropsichiatria infantile, psicologo clinico. Per la definizione del programma e per la divulgazione e la preparazione del materiale didattico di ogni evento formativo saranno necessari 4 mesi.

- stesura e divulgazione di un protocollo clinico assistenziale specifico per la sindrome di Rett, attraverso la collaborazione di genetisti, neuropsichiatri e terapisti esperti del settore. Tale azione richiederà un tempo di circa 12 mesi. Stesura di una scheda per la raccolta dei dati clinici e molecolari dei pazienti Rett, validata a livello scientifico. La correlazione genotipo-fenotipo sarà effettuata sulla base dei dati raccolti nelle varie fasi del progetto.

- Percorso assistenziale e terapeutico nella Corea di Huntington ed in Malattie Spino-Cerebellari

Il progetto si focalizza su:

a) implementazione della capacità diagnostiche sul territorio(attraverso la sensibilizzazione degli operatori) per ottenere una diagnosi precoce delle atassie spino cerebellari ereditarie e sporadiche e della Malattia di Huntington ;

b) l'avvio di un protocollo terapeutico in regime ambulatoriale con terapia antiossidanti nelle atassie e tetrabenazina nella malattia di Huntington, finalizzato ad un possibile miglioramento della qualità di vita, soprattutto alla ipotesi di una diagnosi precoce e di un esordio precoce della terapia.

- Percorso assistenziale in forme rare di demenza non Alzheimer

Il progetto si articola sui seguenti punti: a) identificazione di casi di demenze non Alzheimer tra i nuovi casi e revisione di quelli diagnosticati come malattia di Alzheimer; b) formazione di operatori medici, infermieristici e di riabilitazione su diagnosi e management delle forme più complesse; c) definizione di linee guida diagnostiche sulle Demenze non Alzheimer.

- Percorso ambulatoriale nell'ospedale di Empoli per le Malattie Rare

con l'attivazione ed il miglioramento funzionale di un ambulatorio per le malattie neurologiche rare, che possa interagire direttamente con le strutture di riferimento regionali e i centri con tecnologia migliore per la conferma diagnostica tale approccio potrà migliorare l'assistenza e la ricerca attraverso collegamenti

tra le strutture periferiche e quelle centrali a più alta tecnologia per la diagnosi, l'assistenza e la ricerca nell'ambito delle malattie neurologiche rare.

- Malattie neurologiche rare: implementazione del servizio di informazione per pazienti e medici

Attivazione di un servizio di informazione sulle Malattie Rare all'interno dell'Area Vasta SUD ed in generale nella Regione Toscana, in grado di rispondere ai quesiti informativi dei medici, dei pazienti e dei familiari, tale approccio copre una carenza in questo momento significativa dell'informazione relativa a questo importante gruppo di patologie che rappresenta anche un'esigenza da parte delle associazioni dei pazienti; verrebbe istituzionalizzata un'attività che già da tempo è funzionante e che potrebbe migliorare le sue attività rispondendo a tutte le richieste della Regione Toscana.

a. Interventi/tempistica necessari per l'attuazione del percorso (es. formazione, produzione di materiale didattico, elaborazione di cartelle, ...)

In una prima fase le strutture coinvolte saranno quelle proponenti, con il coinvolgimento degli specialisti ospedalieri e territoriali e dei medici di medicina generale e di pediatria di base. Tale approccio potrebbe essere successivamente esteso nelle varie sedi toscane, per avere una analisi dettagliata epidemiologica di tali patologie, esportando tale modello organizzativo a rete, ovviamente con costi aggiuntivi da definire.

Nei primi sei mesi, si individueranno dei percorsi diagnostico-terapeutici comuni per le malattie prese in esame, indispensabili per la raccolta della casistica omogenea, ottenuti anche attraverso la formazione di personale idoneo. Si elaboreranno schede specifiche per la raccolta dati.

Successivamente si approfondirà la patogenesi della casistica, e si raccoglierà materiale clinico (schede, RM, campioni biologici) per la costituzione di una biobanca.

b. Risultati attesi/output e indicatori, max 1000 caratteri

- Implementazione della diagnosi di alcune malattie rare ad ampia diffusione, per alcune delle quali esistono importanti ricadute terapeutiche e preventive.

- Individuazione della frequenza di tali malattie in una determinata area, con particolare riguardo alla Toscana.

- Follow-up clinico-terapeutico. Individuazione di segni clinici minori nei portatori sani.

- Formazione di una banca dati che prevede sia una banca dati di neuroimaging ed una banca di dati clinici ed una banca di campioni biologici (fibroblasti in coltura, DNA, urine, leucociti, sieri, etc)

COSTI PREVISTI in relazione alle attività di cui al punto 4

I costi sono legati al tempo/uomo per la revisione della casistica esistente, per la sua discussione, e per la selezione dei soggetti candidati ad un approfondimento diagnostico, che se fatto ambulatorialmente è già coperto dal SSN. Se fatto in regime di ricovero, il costo dell'approfondimento diagnostico non è coperto dal SSN, che prevede lo stesso DRG (sia se, in caso di demenza, viene fatta solo una TAC e tests neuropsicologici o oltre a tali indagini come tests molecolari patogenetici).

Proposte progettuali inserite nel presente progetto:

Età pediatrica

1) Anomalie di sviluppo cerebrale con encefalopatia epilettica e deficit delle funzioni cognitive: Prof. Guerrini, AOU Meyer, Firenze.

2) Percorso assistenziale nella sindrome di Rett: Prof.ssa Renieri, AOU Siena struttura capofila in collegamento con U.O.C. Neuropsichiatria Infantile (Prof. Hayek) e con ASL 12 Viareggio, U.O. Neuropsichiatria Infantile (Dott. Pini)

Età adulta

3) Percorso diagnostico e follow-up terapeutico di malattie neurologiche rare in età adulta, con neuropatia periferica, leucoencefalopatia genetica, xantomatosi cerebrotendinea, malattie mitocondriali etc. Il progetto prevede anche la attivazione di una biobanca di materiali biologici. (Prof. Federico, AOU Siena).

- 4) Percorso assistenziale e terapeutico in alcuni disturbi del movimento come la Corea di Huntington e le Malattie Spino-cerebellari (Prof.ssa Piacentini, AOU Careggi).
- 5) Percorso diagnostico assistenziale delle demenze complesse non Alzheimer (Prof. Zolo, ASL 8 Arezzo).
- 6) Percorso ambulatoriale per le malattie rare nell'Ospedale di Empoli - (Dr. Macucci, ASL 11Empoli).
- 7) Malattie neurologiche rare: implementazione del servizio di informazione per pazienti e medici (Prof.ssa Maria Teresa Dotti, AOU Siena).

Ripartizione costi

La somma distribuita alle singole strutture sarà così ripartita in base ai progetti integrati:

- 1) 30.000 Azienda Ospedaliera Meyer, UO Neurologia Pediatrica (Prof. Guerrini)
- 2) 10.000 Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, UO Genetica Medica (Prof.ssa Renieri) in collegamento con U.O.C. Neuropsichiatria Infantile (Prof. Hayek) e con ASL 12 Viareggio, U.O. Neuropsichiatria Infantile (Dott. Pini)
- 3) 35.000 Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, UO Neurologia e Malattie Neurometaboliche (Prof. Federico)
- 4) 14.000 Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Dipartimento di Scienze Neurologiche (Prof.ssa Piacentini)
- 5) 8.000 Azienda USL 8 Arezzo, Dipartimento di Neuroscienze (Prof. Zolo)
- 6) 3.000 Azienda USL 11, Empoli, UO Neurologia (Dr. Macucci)
- 7) 20.000 Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, UO Neurologia e Malattie Neurometaboliche (Prof.ssa Dotti)

Le risorse attribuite ai singoli progetti, verranno versate direttamente alla struttura periferica coinvolta. Per quanto riguarda il finanziamento di cui al punto 2 sarà versato alla struttura capofila che individuerà la quantità delle risorse da erogare alle strutture collegate.

Il coordinamento valuterà le tappe intermedie della realizzazione del progetto e i risultati conclusivi.

Prof. Antonio Federico _____

Prof. Guerrini _____

Prof.ssa Renieri _____

Prof. Hayek _____

Dott. Pini _____

Prof.ssa Piacentini _____

Prof. Zolo _____

Dr. Macucci _____

Prof.ssa Dotti _____