

MELAS (RN0710)

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

1. Inquadramento della malattia
2. Strumenti per la diagnosi
3. Terapia
4. Controlli di salute
5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti
6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali.....
7. Rapporti con le Associazioni.....

1. Inquadramento della malattia

Le malattie mitocondriali sono un gruppo di disordini estremamente eterogeneo dal punto di vista clinico e genetico, associati a difetti che possono essere nel DNA mitocondriale (DNAm) o nel DNA nucleare. La sindrome MELAS (*Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes* / *Encefalomiopatia Mitocondriale con Acidosi Lattica ed episodi simil-Stroke*; OMIM #540000) è una malattia mitocondriale definita dalla presenza di: 1) deficit neurologici focali ad esordio acuto (*stroke-like*) con presenza di lesioni cerebrali focali spesso localizzate nelle aree parieto-occipitali; 2) acidosi lattica o comunque aumento del lattato nel sangue (e liquor).

Tuttavia, come in tutte le malattie mitocondriali, vi è una enorme variabilità clinica con interessamento multisistemico e manifestazioni a carico di a) Sistema Nervoso Centrale (SNC) e/o periferico (SNP) quali emicrania, epilessia focale o generalizzata, intolleranza ad esercizio, deterioramento cognitivo, disturbi psichiatrici, neuropatia, sindrome cerebellare, e b) altri sistemi quali diabete, sordità neurosensoriale, cardiomiopatia ipertrofica, sintomi gastrointestinali (causati dalla ridotta peristalsi) come pseudo-occlusioni e ileo paralitico, insufficienza renale, disendocrinopatie.

La più frequente modalità di trasmissione della malattia è per via materna non mendeliana. L'esordio spazia dalla primissima infanzia all'età giovanile-adulta. L'evoluzione è variabile potendo essere benigna o portare ad *exitus* in età giovanile. La mutazione più frequentemente associata alla MELAS è la mutazione m.3243A>G del DNAm, che è considerata la mutazione patogenetica mitocondriale più frequente in assoluto e può determinare: a) MELAS, b) PEO (Progressive External Ophthalmoplegia), c) PEO + cardiomiopatia, d) cardiomiopatia ipertrofica familiare, e) sordità e diabete (MIDD) e) combinazione delle precedenti. Queste varianti cliniche possono segregare in maniera monomorfa in una stessa famiglia, o possono variamente associarsi nei diversi familiari affetti.

Ci sono forme più rare di sindromi MELAS-mimic che possono trasmettersi con modalità mendeliana per mutazioni in geni nucleari (v. genetica).

2. Strumenti per la diagnosi

2.1 Elementi clinici

La sindrome MELAS deve essere sospettata in tutti i pazienti di entrambi i sessi che presentino:

- un familiare in linea materna con diagnosi accertata della patologia
- episodi acuti che riproducono la sintomatologia di eventi ischemici con deficit relativi all'area interessata, in soggetti di età inferiore ai 60 anni in cui non siano state identificate cause vascolari
- esordio di crisi epilettiche focali in bambini o giovani adulti senza precedenti epilettici
- in presenza di sintomi neurologici in associazione a patologia multisistemica
- in presenza di sintomi neurologici in associazione ad acidosi lattica
- in presenza di quadri neuroradiologici caratteristici (v. sotto)

Frequentemente si associano:

- regressione psicomotoria e/o decadimento cognitivo
- mialgie e intolleranza allo sforzo
- miopatia con PEO
- emicrania familiare
- sordità neurosensoriale
- diabete
- bassa statura
- manifestazioni gastroenteriche di tipo pseudo-ostruzioni intestinali ricorrenti
- cardiomiopatia e/o disturbi del ritmo

Tali manifestazioni cliniche possono presentarsi isolate o più frequentemente in forma sindromica.

2.2 Dati laboratoristici

- Esami ematochimici
- Elevati valori di acido lattico nel sangue e/o nel liquor
- Incostante aumentò dei valori di CK
- Glicemia (monitorare glicemia ed Hb glicata -> il diabete è molto comune e può costituire la manifestazione dominante)
- Profilo ormonale (amenorrea, ridotto IGF1, disfunzione di tiroide e paratiroidi)
 - Biopsia muscolare
- morfologia ed istoenzimatica: presenza di alterazioni tipiche indicative di proliferazione mitocondriale (Ragged Red Fibers) con fibre con aumento di attività SDH (indice di proliferazione mitocondriale) e prive di attività della citocromo c ossidasi (enzima chiave della catena respiratoria)
- studi biochimici: dosaggio dell'attività enzimatica dei complessi della catena respiratoria mitocondriale; lo studio biochimico può essere un ausilio indispensabile per orientare l'indagine genetica soprattutto per i geni nucleari.
- estrazione del DNA mitocondriale per l'analisi genetica

2.3 Elementi strumentali

- Studi neurofisiologici
 - EMG, ENG, potenziali evocati: volti ad identificare la presenza di miopatia (EMG – pattern miogeno), polineuropatia assonale o demielinizante (ENG - elettoneurografia) o compromissione, anche subclinica, dei cordoni posteriori potenziali o del sistema piramidale (potenziali evocati somatosensoriali e motori)
 - EEG, EEG-Holter, video-EEG: consentono di definire le caratteristiche elettroencefalografiche sia nei pazienti con crisi epilettiche manifeste che nei pazienti con fenomenologia accessuale di più difficile interpretazione (es mioclonie)
- L'indagine è utile sia per seguire l'evoluzione delle manifestazioni epilettiche e l'efficacia del trattamento antiepilettico sia per la diagnosi preclinica di epilessia

- Valutazione neuropsicologica e cognitiva

Per definire le caratteristiche della compromissione cognitiva e l'evoluitività di tale compromissione.

- Valutazione psichiatrica

Non infrequente l'associazione con disturbi psicotici e del tono dell'umore

- Valutazione audiometrica

L'audiometria permette di identificare e monitorare il deficit uditivo neurosensoriale, una delle manifestazioni più comuni delle malattie mitocondriali indipendentemente dal fenotipo. Inoltre, il monitoraggio nel tempo consente di valutare e programmare l'eventuale applicazione di protesi uditive o, nei casi più gravi, non correggibili con le protesi, intervento di endoprotesi cocleare

- Valutazione foniatrica con laringoscopia; studio del transito esofageo

La disfagia è comune nelle malattie mitocondriali, con conseguente cachessia, episodi di ab ingestis e focolai pneumonici richiedendo confezione di gastrostomia endoscopica percutanea (PEG)

- Valutazione gastroenterologica

Le disfunzioni gastrointestinali, caratterizzati da reflusso gastroesofageo, dismotilità cronica con ritardo nello svuotamento gastrico, e pseudo-ostruzioni intestinali costituiscono un altro aspetto che può compromettere gravemente la qualità della vita di questi pazienti producendo malnutrizione, cachessia, riduzione delle difese immunitarie fino a determinare, nei casi più estremi, la necessità di alimentazione parenterale. RX e TC dell'addome, gastroscopia, colonscopia, scintigrafia del transito gastro-intestinale possono essere indicati per la diagnosi

- Valutazione neurooftalmologica

Identificazione di eventuali alterazioni a carico del nervo ottico (atrofia ottica) o della retina (retinopatia pigmentaria) o del cristallino (cataratta). In particolare è necessario eseguire valutazione del campo visivo, potenziali evocati visivi, elettroretinografia ed esame del fundus.

- ECG, ECG-Holter, studio elettrofisiologico

Ci può essere il riscontro di alterazioni del ritmo cardiaco quali sindrome di Wolf-Parkinson-White (WPW) o severe bradicardie. In tal caso è indicato il monitoraggio cardiaco mediante ECG-Holter. Può essere talora indicato lo studio elettrofisiologico volto ad identificare aritmie maligne o a porre indicazione all'impianto profilattico di Pace Maker o defibrillatore.

- Ecocardiogramma e RM cardiaca

Permettono di individuare eventuali cardiomiopatie ipertrofiche e/o dilatative, che talora possono anche costituire l'unica manifestazione della malattia. Rappresentano un'importante causa di morte. La RM cardiaca è superiore all'ecocardiogramma nell'identificare precocemente alterazioni del muscolo cardiaco.

- Valutazione Respiratoria e Polisonnogramma

È necessario monitoraggio respiratorio tramite spirometria, polisonnografia, emogas. Infatti disturbi respiratori, legati al controllo centrale della respirazione o ad insufficienza dei muscoli respiratori o a entrambi i meccanismi, sono frequenti nella malattie mitocondriali, seppure non frequentissime nella MELAS, e si manifestano con apnee notturne severe, soprattutto durante il sonno REM ed ipercapnia. Tali valutazioni sono necessarie per le indicazioni a supporto ventilatorio notturno non invasivo o più raramente invasivo

- RMN encefalo e RM spettroscopica

È fondamentale nella diagnosi e nel monitoraggio clinico della sindrome permettendo di rivelare la presenza delle tipiche lesioni stroke-like, corticali e profonde, con caratteristiche patognomoniche che le distinguono dagli infarti cerebrali ischemici: a) non corrispondono ad uno specifico territorio di perfusione vascolare, b) non si accompagnano a riduzione di flusso, c) privilegiano le regioni temporo-parieto-occipitali, d) sono migranti ed evolvono in settimane o mesi, d) DWI attiva anche per settimane o mesi con mappa ADC indicativa di edema vasogenico o misto vasogenico e citotossico e) esiti in necrosi laminare. Oltre gli episodi stroke-like possono essere presenti alterazioni simmetriche e/o calcificazioni (meglio visibili alla TC) dei gangli della base e leucoencefalopatia. Nel follow-up è inoltre evidente un grave processo degenerativo con marcata atrofia cerebrale e cerebellare. La RM spettroscopica è fondamentale per valutare la presenza di picchi di lattato sia nelle aree cerebrali lese, che nei territori sani che nel liquor. È indispensabile, oltre che a livello diagnostico, anche per follow-up e di eventuale monitoraggio della terapia.

- RM muscolare

Può essere indicata nelle forme a espressione più miopatica

2.4 Dati molecolari

- Analisi genetica

L'analisi genetica del DNA mitocondriale può essere effettuata sia su DNA estratto da sangue che su sedimento urinario; tuttavia il tessuto in cui le mutazioni del DNAMt sono più rappresentate e che consente una diagnosi integrata (morfologica, biochimica e genetico-molecolare) e quindi quello più indicato per la diagnosi iniziale sul paziente, è la biopsia muscolare. Per lo screening rapido delle mutazioni del DNAMt nei parenti in linea materna del soggetto indice, il DNA estratto da cellule del sedimento urinario è più indicato rispetto a quello estratto da cellule ematiche, poiché in genere la percentuale di mutazione si avvicina maggiormente alla percentuale presente nei tessuti critici (muscolo, cervello, cuore). La mutazione del DNAMt più comunemente associata alla sindrome MELAS è la m.3243A>G nel tRNA della leucina. L'identificazione tramite Sanger e la quantificazione della mutazione sui diversi tessuti conferma definitivamente la diagnosi.

Nel caso non si identifichi la mutazione più comune, si procede al sequenziamento dell'intero DNAMt per individuare eventuali altre mutazioni puntiformi meno frequenti o non note. Questo esame deve essere eseguito esclusivamente su DNA estratto da tessuto muscolare. Tale studio attualmente viene effettuato tramite piattaforme di Next Generation Sequencing (NGS). Nel caso si identifichino varianti del DNAMt mai descritte in precedenza, diventa indispensabile validare l'effettivo ruolo patogenetico della mutazione mediante lo studio della segregazione nella famiglia in linea materna, l'utilizzo di software di predizione della patogenicità e prove funzionali in vitro utilizzando cellule in coltura quali fibroblasti o ibridi transmitocondriali

Nel caso non sia definita la diagnosi molecolare attraverso lo studio del DNAMt vanno prese in considerazione mutazioni in geni nucleari con trasmissione mendeliana recessiva. In particolare POLG1 LGI31 e TYMP.

Le varianti non sicuramente patogene sia nel DNAMt che nel DNA nucleare verranno classificate come VUS (variant of uncertain significance).

Le tecniche di NGS permettono di analizzare contemporaneamente sia il genoma mitocondriale che quello nucleare.

- Counseling genetico

Le varianti patogenetiche del DNAMt si trasmettono per via matrilineare poiché i mitocondri si trovano nel citoplasma del gamete femminile (cellula uovo) mentre quelli presenti nel gamete maschile (spermatozoo) vengono persi durante la fecondazione. Ciò significa che solo le femmine possono trasmettere la variante patogenetica ai figli di entrambi i sessi in percentuale non prevedibile da tessuto a tessuto. I soggetti di sesso maschile possono ammalarsi, ma non trasmettere la malattia alla progenie. Il rischio di ricorrenza nelle femmine non è prevedibile.

L'identificazione della mutazione causale deve tener conto della coesistenza di una popolazione di DNAm mutato con una popolazione di DNAm sano (eteroplasmia). Il fenotipo clinico è legato alla percentuale di DNAm mutato rispetto alla percentuale di DNAm sano presente nei singoli tessuti. Tuttavia la correlazione tra livelli di DNAm mutato nei tessuti, espressione fenotipica tessuto-specifica in vivo (quadro clinico) o espressione biochimica in vitro è difficile da stabilire con certezza.

Una volta effettuata la diagnosi sul probando, vi è l'indicazione ad estendere lo studio, previo consenso informato, all'intera famiglia in linea materna su soggetti sani o paucisintomatici maggiorenni o su soggetti minorenni affetti dalla malattia. L'analisi genetica non viene invece eseguita nei minorenni asintomatici. La diagnosi prenatale sebbene possa essere effettuata è tuttavia scarsamente attendibile poiché non si è in grado di prevedere la percentuale di eteroplasmia presente nei diversi tessuti del feto e di eventualmente correlarla con il futuro fenotipo clinico.

Diverso è il caso in cui vengano identificate mutazioni in geni a trasmissione autosomica recessiva, in cui è possibile eseguire analisi del portatore ed eventuale diagnosi prenatale.

3. Terapia

3.1 Terapie mediche

La sindrome MELAS è una malattia multisistemica con estrema variabilità clinica, coinvolgendo in misura differente organi e apparati. I pazienti necessitano quindi dell'assistenza integrata di numerosi specialisti.

Non sono al momento attuale disponibili terapie curative e l'approccio terapeutico prevede sostanzialmente due obiettivi: a) intervenire sulle manifestazioni cliniche in fase acuta b) terapia di sostegno e prevenzione delle possibili complicanze nella cronicità cercando di migliorare la qualità di vita del paziente.

Fase acuta

La sindrome MELAS, come altre malattie mitocondriali, può aggravarsi in modo acuto in corso di crisi metaboliche con brusco aumento dell'acido lattico innescate da febbre, infezioni, stress psico-fisici.

- **Acidosi lattica:** Generalmente si parla di acidosi lattica quando la concentrazione ematica di acido lattico è > 5 mmol/L e il pH < 7.35 . I sintomi dell'acidosi lattica sono dispnea con iperventilazione, ipotensione, tachicardia, nausea, vomito, confusione, sonnolenza, letargia fino ad arrivare, nei casi più gravi, al coma e alla paralisi cardiaca. È importante l'idratazione e il riposo metabolico. I bicarbonati in cronico sono inutili. L'acidosi lattica scompensata va trattata a livello ospedaliero.
- **Episodi stroke-like:** spesso preceduti da crisi epilettiche o attacchi emicranici. Non indicate terapie antiaggreganti o trombolisi. Importante controllare acidosi lattica, crisi epilettiche, iperglicemia, disturbi elettrolitici. Una recente revisione (Stefanetti Neurology 2022) ha escluso l'utilizzo di arginina sia in acuto che in cronico per non dimostrata efficacia. Utile, con stretto monitoraggio della glicemia, l'uso di steroidi con funzione antinfiammatoria e anti-edema
- **Crisi epilettiche subentranti:** vanno trattate in ambiente ospedaliero seguendo le linee guide degli stati epilettici evitando se possibile l'acido valproico
- **Infezioni:** evitare gli antibiotici aminoglicosidici (possono indurre o peggiorare l'ipoacusia neurosensoriale) e il linezolid (induzione o peggioramento dell'acidosi lattica)

Terapia di supporto

- Le strategie terapeutiche prevedono l'utilizzo di farmaci che riducono la produzione di radicali liberi e stimolano la biogenesi mitocondriale. È possibile usare cocktail di più farmaci ("cocktail mitocondriale") con dosaggi variabili disegnato sulle esigenze specifiche del singolo paziente che prevedono l'utilizzo di coenzima Q10 (150-600 mg/die), idebenone (400-450 mg/die) e vitamine e cofattori che agiscono come antiossidanti o come precursori di cofattori dei complessi della catena respiratoria (riboflavina 100-300 mg/die, vitamina c, acido lipoico, carnitina, creatinina).
- **Crisi epilettiche:** il trattamento deve essere incisivo e tempestivo. La terapia farmacologica delle crisi epilettiche, focali e/o generalizzate, e delle mioclonie prevede l'uso di tutti gli antiepilettici ad eccezione dell'acido valproico in genere controindicato per la potenziale epatotossicità nei pazienti con malattia mitocondriale e da non usare nei pazienti con mutazioni in POLG. Il controllo delle crisi raramente si ottiene in monoterapia e più spesso richiede l'uso di più farmaci.

- Diabete mellito: evitare l'utilizzo di metformina che può provocare o aggravare l'acidosi lattica; spesso insulino-dipendente
- Dismotilità intestinale: dieta e procinetici tra cui particolarmente indicata la prucalopride, efficace e con ridotti effetti collaterali. In caso di ileo paralitico controindicato l'intervento chirurgico
- Disfagia: dieta ad hoc, addensanti per i liquidi, sacche per alimentazione enterale in caso di PEG
- Altre terapie per coinvolgimento multisistemico: trattamento dei disturbi del ritmo e/o della cardiomiopatia sotto stretto monitoraggio cardiologico (attenzione ai beta-bloccanti che possono accentuare la debolezza muscolare; terapia correttiva dei disturbi disendocrinologici)
- Terapia dietologica: deve a) garantire un apporto calorico tale da coprire, ma non eccedere, il fabbisogno energetico (pazienti che fanno poca attività motoria) b) soddisfare l'extra richiesta energetica connessa ad una eventuale compromissione della funzione respiratoria c) mantenere e/o raggiungere il peso corporeo ideale (pazienti spesso sottopeso) d) prevedere l'uso di integratori soprattutto nei pazienti con disfagia e bassa BMI
- Supporto psicologico al paziente e alla famiglia
- Macchina della tosse, altri ausili per la respirazione autonoma o assistita
- Fisioterapia neuromotoria, respiratoria, logopedica (vedi piano riabilitativo)
- Ortesi secondo indicazione
- Ausili per le autonomie: deambulatore, carrozzina manuale, carrozzina elettrica con sistemi di postura, possibilità di basculamento e di verticalizzazione
- Presidi per l'assistenza: ausili per l'igiene, sollevatore, presidi per i trasporti
- Ausili informatici (Legge 104/1992) per comunicazione verbale e scritta

3.2 Interventi chirurgici

<i>Intervento</i>	<i>Indicazioni</i>
Impianto di pacemaker o defibrillatore	Disturbi della conduzione e/o grave cardiopatia su indicazione cardiologica
Intervento di ablazione.	Nel caso di sindrome di Wolf-Parkinson-White refrattaria alla terapia farmacologica
Chirurgia oculistica	Blefaroplastica in caso di ptosi palpebrale invalidante; cataratta se necessario
gastrostomia endoscopica percutanea (PEG)	In caso di disfagia incompatibile con regime alimentare per os, in presenza di polmoniti ab ingestis e/o importante cachessia
Impianto cocleare	Se le protesi acustiche sono insufficienti a correggere la sordità neurosensoriale
Tracheotomia	In caso di necessità di ventilazione invasiva
Posizionamento di microinfusori per l'insulina	Nei pazienti diabetici su indicazione del diabetologo
Trapianto cardiaco	In casi eccezionali, dopo valutazione multidisciplinare

3.3 Piano riabilitativo

L'approccio è differente a seconda dell'età di insorgenza della malattia.

In età pediatrica può essere indicato un trattamento psicomotorio finalizzato al miglior sviluppo possibile delle capacità cognitive e motorie del bambino. Tale trattamento ha lo scopo di garantire la maggior autonomia possibile.

Il paziente adulto necessita di trattamenti riabilitativi volti al miglioramento/mantenimento delle performance motorie.

<i>Intervento</i>	<i>Indicazioni</i>
Fisioterapia neuromotoria (fisiokinesiterapia, stretching)	Miopatia, difficoltà nelle attività della vita quotidiana soprattutto deambulazione, precoce faticabilità. Moderatamente aerobica, personalizzata sul singolo paziente in base alla tollerabilità allo sforzo (utile cardiofrequenzimetro)
Fisioterapia neuromotoria	Contrastare gli esiti legati alle lesioni cerebrali quali deficit motori, ipertono, retrazioni tendinee, blocchi articolari; rieducazione dei deficit legati alla disfunzione cerebellare
Logopedia rieducativa	Disfagia, disfonia; disturbi afasici
Fisioterapia respiratoria	Deficit respiratori anche modesti

Ventiloterapia domiciliare non invasiva notturna o invasiva tramite tracheotomia; macchina della tosse	Insufficienza respiratoria seconda valutazione pneumologica
Ortesi	Secondo necessità dopo valutazione fisiatrica
Carrozzina elettrica/ manuale	Secondo necessità

4. Controlli di salute e aspetti Socio-Assistenziali

In caso vi fosse un sospetto diagnostico di sindrome MELAS sulla base dei criteri menzionati nel presente documento, le indagini diagnostiche potranno essere effettuate utilizzando il codice di esenzione R99, che corrisponde al codice di sospetta malattia rara. L'esenzione dopo l'accertamento della diagnosi è RN0710 (sindrome MELAS) da utilizzare per il certificato di diagnosi di malattia rara e per il piano terapeutico annuale. Tali codici di esenzione servono al malato per avere gratuitamente esami utili nel follow-up clinico, biochimico e strumentale e per i farmaci relativi alla patologia di base elencati nel piano terapeutico di ogni paziente. Provvedimenti Legge 104/1992 per frequenti visite di controllo, trattamenti riabilitativi e terapeutici (per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta il documento: "Tutele sociali per i pazienti affetti da malattia rara" "Invalidità civile e Legge 104: tutti i diritti dei malati rari").

L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.

Il follow-up dei pazienti affetti da malattie mitocondriali è complesso e necessita dell'integrazione di più specialisti, sotto il coordinamento del neurologo e/o del neuropsichiatra infantile.

Il percorso assistenziale deve prevedere la gestione dell'iter diagnostico, del follow up, della terapia sintomatica, delle complicanze e delle acuzie. Richiede la gestione integrata del Centro di riferimento per la patologia, dell'ospedale prossimo al domicilio del paziente e delle strutture territoriali e il coinvolgimento di diverse figure professionali mediche e non: neurologo, neuropsichiatra infantile, pediatra, fisiatra, pneumologo, cardiologo, gastroenterologo, otorino, dietologo nutrizionista, ortopedico, oculista, anestesista, logopedista, fisioterapista, educatore, psicomotricista.

L'operatività delle strutture più prossime al domicilio del paziente è fondamentale per la corretta e puntuale assistenza e per la qualità di vita dei pazienti.

Il Medico di medicina Generale o il Pediatra di Libera Scelta procedono con le certificazioni necessarie per le pratiche assistenziali; attivano l'ADI quando indicata. I Neuropsichiatri Infantili o i Neurologi procedono con le certificazioni specialistiche (per la scuola, per lo sport, per la patente, per eventuali pratiche assicurative, ecc). Quando richiesto, provvedono a elaborare relazioni cliniche dettagliate e ad attivare servizi ultraspecialistici.

Dovranno essere attivati i provvedimenti previsti dalla Legge 104/1992 in caso di richiesta da parte dei familiari/caregiver. Dovranno essere previste le indennità di accompagnamento/ frequenza in età pediatrica o la pensione di invalidità civile in età adulta

Inoltre, spesso nel monitoraggio di queste patologie è necessario guidare il paziente nel processo di transizione dall'età infantile all'età adulta per cui devono essere previste visite con la contemporanea presenza degli specialisti sia dell'età pediatrica che dell'età adulta

I portatori sani di mutazione possono essere seguiti in follow-up a discrezione dello specialista che ha in carico il probando.

Elenco degli esami/visite da proporre al paziente durante il follow-up clinico:

<i>Esame/ visita</i>	<i>Percorso ambulatoriale</i>	<i>Indicazioni</i>
Visita neurologica (neurologo, neuropsichiatra infantile)	Ambulatorio Malattie Neuromuscolari o Malattie Neurologiche rare	Frequenza in base al tasso di progressione e alla severità del quadro clinico, almeno ogni 6 mesi
Valutazione neuropsicologica e cognitiva	Neuropsicologo	Alla diagnosi e secondo l'evoluzione
Valutazione dello psicologo	Psicologo	Supporto al paziente e alla famiglia
Visita psichiatrica	Psichiatra	Secondo la necessità clinica
EEG, EEG-Holter	Neurologo/Neurofisiologo	Monitoraggio dell'epilessia, secondo necessità
Esami di Laboratorio	Laboratori	Da eseguire periodicamente: glicemia, Hb glicata, elettroliti, creatinina, eGFR, acido lattico
Visita cardiologica con ECG, Ecocardiogramma e Holter-ECG	Ambulatori Specialistici Cardiologia	1 volta l'anno o più frequentemente se lo richiede il quadro clinico
Visita Endocrinologica	Ambulatori Specialistici	Monitoraggio diabete e altri disturbi endocrinologici con periodicità secondo quadro clinico
Visita pneumologica con spirometria	Ambulatori Specialistici Pneumologia	1 volta l'anno o più frequentemente se lo richiede il quadro clinico
Visita Medicina del Sonno con polisonnogramma	Neurologo/Pneumologo	Secondo le necessità per precoce individuazione di disturbi respiratori del sonno/apnee e per indicazioni a eventuale Ventilazione Non Invasiva
Visita fisiatrice	Ambulatori Specialistici	2 volte l'anno per programma riabilitativo o complicanze
Visita neuroftalmologica	Ambulatori Specialistici Oculistica	Alla diagnosi e secondo quadro clinico per monitoraggio dei disturbi dell'oculomozione, della retina e del nervo ottico
Visita otorinolaringoiatrica con valutazione audiometrica	Ambulatori Specialistici Otorino	Alla diagnosi e secondo la necessità: valutazione e monitoraggio della sordità e indicazioni a protesi acustiche o intervento.
Valutazione foniatrica con laringoscopia; studio del transito esofageo	Ambulatori Specialistici Otorino	Valutazione e monitoraggio di una possibile disfagia; indicazione a posizionamento di PEG
Visita gastroenterologica	Ambulatori Specialistici Gastro	Se necessario per monitoraggio della dismotilità cronica gastrointestinale e in caso di ileo paralitico
Visita nutrizione clinica	Ambulatori Specialistici	In tutti i pazienti, ma indispensabile in situazioni di bassa BMI con periodicità secondo il quadro clinico
Visita nefrologica	Ambulatori Specialistici Nefrologia	In caso di compromissione renale
Valutazione anestesilogica	Ambulatori Specialistici Anestesia e Rianimazione	Al bisogno (interventi chirurgici) -> raccomandazioni per pre- peri- e post-operatorio
Counseling genetico	Ambulatori Specialistici	post diagnosi e in caso di gravidanza o pianificazione di gravidanza
RM cranio	Radiologia	Alla diagnosi, in tutti gli episodi stroke-like e nel follow-up secondo necessità

5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

Il percorso assistenziale deve prevedere la gestione dell'iter diagnostico, del follow up, della terapia sintomatica, delle complicanze e delle acuzie.

Richiede la gestione integrata del Centro di riferimento per la patologia, dell'ospedale prossimo al domicilio del paziente e delle strutture territoriali e il coinvolgimento di diverse figure professionali mediche e non: neurologo, neuropsichiatra infantile, pediatra, fisiatra, pneumologo, cardiologo, gastroenterologo, otorino, dietologo nutrizionista, ortopedico, oculista, anestesista, logopedista, fisioterapista, educatore, psicomotricista.

L'operatività delle strutture più prossime al domicilio del paziente è fondamentale per la corretta e puntuale assistenza e per la qualità di vita dei pazienti.

6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

LAZIO

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS – Roma

-Neurofisiopatologia

ambulatorio.malattieneurologicherare@policlinicogemelli.it Tel 06 3015 4279/6530

Responsabile: Serenella Servidei serenella.servidei@policlinicogemelli.it

Collaboratore: Guido Alessandro Primiano guidoalessandro.primiano@policlinicogemelli.it

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma

-Malattie Muscolari e Neurodegenerative

Responsabile: Adele D'Amico adele2.damico@opbg.net;

centromalattieneuromuscolari@opbg.net; tel 0668592105

Enrico Silvio Bertini enricosilvio.bertini@opbg.net Tel. 06 68592104/2105/2458 (martedì mattina)

Daria Diodato daria.diodato@opbg.net

Michela Catteruccia michela.catteruccia@opbg.net

Fiorella Piemonte fiorella.piemonte@opbg.net

-Patologia Metabolica

Responsabile: Carlo Dionisi Vici carlo.dionisivici@opbg.net Tel. 06 6859 2275/2225; Diego Martinelli

diego.martinelli@opbg.net

-Unità di Biologia Cellulare e Diagnostica Malattie Mitocondriali

Responsabile: Rosalba Carrozzo rosalba.carrozzo@opbg.net; Alessandra Torracco

alessandra.torraco@opbg.net; Teresa Rizza teresa.rizza@opbg.net

EMILIA ROMAGNA

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna – Ospedale Bellaria/Università di Bologna *-Centro di

Riferimento per l'Atrofia Ottica di Leber; Clinica Neurologica e Programma di Neurogenetica

Responsabile: Valerio Carelli valerio.carelli@unibo.it Tel. 051 4966747

Referente clinico: Chiara La Morgia, chiara.lamorgia@unibo.it

LIGURIA

Ospedale Pediatrico Giannina Gaslini – Genova *

-Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

Responsabile: Carlo Minetti, minettic@unige.it Tel. 010 56362912
-Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale
Claudio Bruno, claudiobruno@gaslini.org Tel. 010 56362 756/620

LOMBARDIA

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta Milano *

-Neuropsichiatria Infantile

Isabella Moroni isabella.moroni@istituto-besta.it Tel. 02 23942346
Anna Ardissonne anna.ardissone@istituto-besta.it Tel. 02 23943043

-Genetica Medica – Neurogenetica

Responsabile: Franco Taroni : franco.taroni@istituto-besta.it
Costanza Lamperti costanza.lamperti@istituto-besta.it Tel. 02 239422614;
Alessia Catania: Alessia.catania@istituto-besta.it;
Eleonora Lamantea Tel. 02 23942662. Eleonora.lamantea@istituto-besta.it;
Daniele Ghezzi daniele.ghezzi@istituto-besta.it

Fondazione IRCCS Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico Milano

-UO Malattie Neuromuscolari e Rare

malattieneuromuscolari@policlinico.mi.it
Responsabile: Giacomo Comi, Tel 02 55033817/3843
Monica Sciacco monica.sciacco@policlinico.mi.it 02 55033803

Centro Clinico NeMO-Brescia per le malattie Neuromuscolari; Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia

Responsabile Massimiliano Filosto massimiliano.filosto@unibs.it 030 6729100

PIEMONTE

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino – Ospedale Molinette

- Neurologia SS Malattie Neuromuscolari

Responsabile Tiziana Mongini tmongini@cittadellasalute.to.it 011 6709178 011 6336085

SICILIA

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico “G. Martino”/Università di Messina *

- Neurologia e Malattie Neuromuscolari

Antonio Toscano, atoscano@unime.it, Tel. 090 2213500
Olimpia Musumeci, omusumeci@unime.it, Tel. 090 2217178

TOSCANA

Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

- Neurologia

Michelangelo Mancuso michelangelo.mancuso@unipi.it, Tel. 050 992 440
Gabriele Siciliano, g.siciliano@med.unipi.it

IRCCS Fondazione Stella Maris – Pisa

Responsabile: Filippo M. Santorelli, f.santorelli@fsm.unipi.it, Tel. 050 886 275/238 [Medicina Molecolare, Neurogenetica e Malattie Neuromuscolari]

Guja Astrea, gastrea@fsm.unipi.it [Neuropsichiatria Infantile]

Anna Rubegni, anna.rubegni@fsm.unipi.it [Neurologia Adulti]

Claudia Nesti, claudia.nesti@fsm.unipi.it [Genetica – Biologia Molecolare]

Denise Cassandrini, dcassandrini@fsm.unipi.it [Genetica – Biochimica]

Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer – Firenze

- Malattie Metaboliche

Elena Procopio, e.procopio@meyer.it, Tel. 055 5662409

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

- Clinica Neurologica e Malattie Neuro-metaboliche

Tel 0577 585760

Alessandro Malandrini alessandro.malandrini@unisi.it,

Andrea Mignarri andrea.mignarri@ao-siena.toscana.it

VENETO

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona *

- Neurologia B

Responsabile: Paola Tonin, paola.tonin@aovr.veneto.it

Gaetano Vattemi, gaetano.vattemi@univr.it

Elia Pancheri, elia.pancheri@univr.it

Università di Padova/Azienda Ospedaliera di Padova

- Neurologia Centro Malattie Neuromuscolari

Responsabile: Elena Pegoraro, elena.pegoraro@unipd.it

Collaboratore Luca Bello

- U.O.C. Genetica ed Epidemiologia Clinica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

Responsabile: Leonardo Salviati

Collaborazioni internazionali nell'ambito delle reti ERN (European Reference Networks for Rare Diseases). Sia la Fondazione Policlinico Gemelli che l'ospedale Bambino Gesù fanno parte delle ERN, ed in particolare Euro-NMD e MetabERN.

7. Rapporti con le Associazioni

MITOCON, insieme per lo studio e la cura delle malattie mitocondriali Onlus, info@mitocon.it; web site <https://www.mitocon.it>

UILDM (Unione Italiana alla Distrofia Muscolare ONLUS)

UILDM (Unione Italiana alla Distrofia Muscolare ONLUS) Sezione laziale

UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare ONLUS

AMDF Mito Foundation

IMP International Mito Foundation

UMDF The United Mitochondrial Disease Foundation