

## MERRF (RN0720)

### 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 (DNAMt) o nel DNA nucleare.

La sindrome MERRF (*Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers / Epilessia Mioclonica con Fibre "Ragged-Red"*; OMIM #545000) è un'encefalomiopia mitocondriale, progressiva e degenerativa, ad esordio giovanile-adulto caratterizzata da 1) miopia mitocondriale e/o intolleranza allo sforzo, 2) crisi epilettiche, 3) miocloni, 4) atassia e 5) acidosi lattica ad esordio dai primi mesi di vita all'età adulta. Questi aspetti caratteristici della malattia possono non essere tutti insieme presenti nel singolo paziente e si possono variamente associare a sordità neurosensoriale, lipomatosi, oftalmoparesi, bassa statura, cardiomiopia, atrofia ottica e neuropatia periferica. L'evoluzione è variabile. La trasmissione è prevalentemente di tipo matrilineare (materna, non mendeliana legata al DNAMt). In questa sindrome, come in tutte le malattie mitocondriali legate a mutazioni del DNAMt, è presente un'estrema variabilità clinica all'interno di una stessa famiglia, con portatori della mutazione che esprimono una malattia "full syndrome" grave e individui paucisintomatici con manifestazioni cliniche anche molto lievi, o isolate, come ad es. la lipomatosi.

## 2. Strumenti per la diagnosi

### 2.1 Elementi clinici

La sindrome MERRF deve essere indagata ogni qual volta siano presenti:

- un familiare in linea materna affetto dalla patologia
- epilessia mioclonica e/o epilessia, soprattutto se farmaco resistente
- miocloni non epilettici
- atassia
- miopia con debolezza muscolare
- in presenza di sintomi neurologici in associazione a patologia multisistemica
- in presenza di sintomi neurologici in associazione ad acidosi lattica

Frequentemente si associano:

- sordità neurosensoriale
- intolleranza all'esercizio
- decadimento cognitivo
- ptosi palpebrale e facies miopatica
- lipomi multipli
- bassa statura
- neuropatia periferica
- cardiomiopia

Meno comunemente possono essere presenti

- PEO (Progressive External Ophthalmoplegia)
- retinopatia
- atrofia ottica
- segni piramidali

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

### 2.2 Dati laboratoristici

- Esami ematochimici
  - Elevati valori di acido lattico nel sangue e/o nel liquor
  - Variabile aumento dei valori di CK

- Glicemia, profilo ormonale
  - Biopsia muscolare
- morfologia ed istoenzimatica: nella maggior parte dei pazienti 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
- 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 del tono dell'umore o più raramente disturbi psicotici
- 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)
- Visita dermatologica e del chirurgo plastico
- La presenza di lipomi multipli è una manifestazione caratteristica della MERRF e alcuni possono essere invalidanti con conseguente deficit funzionale. La lipomatosi può rappresentare anche l'unica manifestazione degli individui paucisintomatici
- 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 per cui 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, Possono rappresentare un'importante fattore prognostico negativo. 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 a insufficienza dei muscoli respiratori e/o al controllo centrale della respirazione o od a entrambi i meccanismi, sono frequenti nella malattie mitocondriali e nella MERFF, 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

Può essere utile nella diagnosi differenziale delle varie patologie mitocondriali. Possono essere presenti leucoencefalopatia, modesti segni di atrofia cerebrale e/o cerebellare e talora alterazioni simmetriche e/o calcificazioni (meglio visibili alla TC) dei gangli della base. La RM spettroscopica è utile per valutare la presenza di picchi di lattato sia nel cervello che nel liquor.

- RM muscolare

La compromissione muscolare è frequente e può essere indicata per la caratterizzazione del pattern della compromissione muscolare e per il follow-up

## 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 MERRF è la m.3844A>G nel tRNA della leucina. L'identificazione e la quantificazione della mutazione tramite Sanger e successivamente RFLP 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. Le varianti non sicuramente patogene verranno classificate come VUS (variant of uncertain significance).

- 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 DNAMt mutato con una popolazione di DNAMt sano (eteroplasmia). Il fenotipo clinico è legato alla percentuale di DNAMt mutato rispetto alla percentuale di DNAMt sano presente nei singoli tessuti. Tuttavia la correlazione tra livelli di DNAMt 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.

## 3. Terapia

### 3.1 Terapie mediche

La sindrome MERRF 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 MERRF, 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. E' importante l'idratazione e il riposo metabolico. I bicarbonati in cronico sono inutili. L'acidosi lattica scompensata va trattata a livello ospedaliero
- Crisi epilettiche subentranti: vanno trattate in ambiente ospedaliero seguendo le linee guide degli stati epilettici evitando se possibile l'acido valproico
- Episodi Stroke-Like: rari, ma possibili (vedi PDTA MELAS)
- 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. Il controllo delle crisi raramente si ottiene in monoterapia e più spesso richiede l'uso di più farmaci.
- 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
- Fisioterapia neuromotoria, respiratoria, logopedica (vedi piano riabilitativo)
- Supporto respiratorio non invasivo o invasivo, secondo le condizioni cliniche: per la frequente compromissione dei muscoli respiratori l'insufficienza respiratoria non è infrequente; macchina della tosse
- 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

<b>Intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
Impianto di pacemaker o defibrillatore	Disturbi della conduzione e/o grave cardiopatia su indicazione cardiologica
Chirurgia plastica	Rimozione dei lipomi
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
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, retrazioni tendinee; 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 MERFF 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 RN0720 (sindrome MERFF) 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	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 polisinnogramma	Neurologo/Pneumologo	Secondo le necessità per precoce individuazione di disturbi respiratori del sonno/apnee e per indicazioni a eventuale Ventilazione Non Invasiva
Visita fisiatria	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 dermatologica e/o di chirurgia plastica	Ambulatori Specialistici	Monitoraggio ed eventuale rimozione dei lipomi
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
Counselling genetico	Ambulatori Specialistici	post diagnosi e in caso di gravidanza o pianificazione di gravidanza
RM cranio	Radiologia	Alla diagnosi,
RM muscolare	Radiologia	Se presente debolezza muscolare



## 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.malattieneurologiche@policlinicogemelli.it Tel 06 3015 4279/6530

Responsabile: Serenella Servidei [serenella.servidei@policlinicogemelli.it](mailto:serenella.servidei@policlinicogemelli.it)

Collaboratore: Guido Alessandro Primiano [guidoalexandros.primiano@policlinicogemelli.it](mailto:guidoalexandros.primiano@policlinicogemelli.it)

#### **Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma**

##### -Malattie Muscolari e Neurodegenerative

Responsabile: Adele D'Amico [adele2.damico@opbg.net](mailto:adele2.damico@opbg.net);

[centromalattieneuromuscolari@opbg.net](mailto:centromalattieneuromuscolari@opbg.net); tel 0668592105

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

Daria Diodato [daria.diodato@opbg.net](mailto:daria.diodato@opbg.net)

Michela Catteruccia [michela.catteruccia@opbg.net](mailto:michela.catteruccia@opbg.net)

Fiorella Piemonte [fiorella.piemonte@opbg.net](mailto:fiorella.piemonte@opbg.net)

##### -Patologia Metabolica

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

[diego.martinelli@opbg.net](mailto:diego.martinelli@opbg.net)

-Unità di Biologia Cellulare e Diagnostica Malattie Mitocondriali

Responsabile: Rosalba Carrozzo [rosalba.carrozzo@opbg.net](mailto:rosalba.carrozzo@opbg.net); Alessandra Torracco

[alessandra.torraco@opbg.net](mailto:alessandra.torraco@opbg.net); Teresa Rizza [teresa.rizza@opbg.net](mailto: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](mailto:valerio.carelli@unibo.it) Tel. 051 4966747

Referente clinico: Chiara La Morgia, [chiara.lamorgia@unibo.it](mailto:chiara.lamorgia@unibo.it)

### LIGURIA

#### **Ospedale Pediatrico Giannina Gaslini – Genova \***

##### -Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari

Responsabile: Carlo Minetti, [minettic@unige.it](mailto:minettic@unige.it) Tel. 010 56362912  
-Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale  
Claudio Bruno, [claudiobruno@gaslini.org](mailto: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](mailto:isabella.moroni@istituto-besta.it) Tel. 02 23942346  
Anna Ardissonne [anna.ardissone@istituto-besta.it](mailto:anna.ardissone@istituto-besta.it) Tel. 02 23943043

#### -Genetica Medica – Neurogenetica

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

### **Fondazione IRCCS Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico Milano**

#### -UO Malattie Neuromuscolari e Rare

[malattieneuromuscolari@policlinico.mi.it](mailto:malattieneuromuscolari@policlinico.mi.it)  
Responsabile: Giacomo Comi, Tel 02 55033817/3843  
Monica Sciacco [monica.sciacco@policlinico.mi.it](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:atoscano@unime.it), Tel. 090 2213500  
Olimpia Musumeci, [omusumeci@unime.it](mailto:omusumeci@unime.it), Tel. 090 2217178

## TOSCANA

### **Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana**

#### - Neurologia

Michelangelo Mancuso [michelangelo.mancuso@unipi.it](mailto:michelangelo.mancuso@unipi.it), Tel. 050 992 440  
Gabriele Siciliano, [g.siciliano@med.unipi.it](mailto:g.siciliano@med.unipi.it)

### **IRCCS Fondazione Stella Maris – Pisa**

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

Guja Astrea, [gastrea@fsm.unipi.it](mailto:gastrea@fsm.unipi.it) [Neuropsichiatria Infantile]

Anna Rubegni, [anna.rubegni@fsm.unipi.it](mailto:anna.rubegni@fsm.unipi.it) [Neurologia Adulti]

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

Denise Cassandrini, [dcassandrini@fsm.unipi.it](mailto:dcassandrini@fsm.unipi.it) [Genetica – Biochimica]

### **Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer – Firenze**

#### - Malattie Metaboliche

Elena Procopio, [e.procopio@meyer.it](mailto: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](mailto:alessandro.malandrini@unisi.it),

Andrea Mignarri [andrea.mignarri@ao-siena.toscana.it](mailto:andrea.mignarri@ao-siena.toscana.it)

**VENETO**

**Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona \***

- Neurologia B

Responsabile: Paola Tonin, [paola.tonin@aovr.veneto.it](mailto:paola.tonin@aovr.veneto.it)

Gaetano Vattemi, [gaetano.vattemi@univr.it](mailto:gaetano.vattemi@univr.it)

Elia Pancheri, [elia.pancheri@univr.it](mailto:elia.pancheri@univr.it)

**Università di Padova/Azienda Ospedaliera di Padova**

- Neurologia Centro Malattie Neuromuscolari

Responsabile: Elena Pegoraro, [elena.pegoraro@unipd.it](mailto: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](mailto: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