Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCSS
Università Cattolica del Sacro Cuore

UOC Neurofisiopatologia
Tel. 06/30154279, 30156530 ambulatorio.malattieneurologicherare@policlinicogemelli.it
Responsabile Serenella Servidei serenella.servidei@policlinicogemelli.it
Guido Primiano guidoalessandro.primiano@policlinicogemelli.it
UOC Neuropsichiatria Infantile (Responsabile Eugenio Mercuri)
Centro Clinico Nemo Pediatrico (responsabile Marika Pane) pediatrico.roma@centrocliniconemo.it

Policlinico Gemelli, Largo A. Gemelli 8, 00168 Roma

Ospedale Pediatrico bambino Gesù IRCCS

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
Daria Diodato daria.diodato@opbg.net
Michela Catteruccia michela.catteruccia@opbg.net
Unita' di Patologia Metabolica ed Epatologia
Responsabile: Carlo Dionisi Vici carlo.dionisivici@opbg.net Tel. 06 6859 2275/2225; Diego Martinelli
diego.martinelli@opbg.net

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'encefalomiopatia mitocondriale, progressiva e degenerativa, ad esordio giovanile–adulto caratterizzata da 1) miopatia mitocondriale e/o intolleranza allo sforzo, 2) crisi epilettiche, 3) mioclono, 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, cardiomiopatia, 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
- mioclono non epilettico
- atassia
- miopatia 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
- cardiomiopatia

Meno comunemente possono essere presenti
- PEO (Progressive External Ophthalomolegia)
- 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 demielinizzante (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'evolutività 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 neuroftalmologica

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 rappresentano 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 cibridi 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 obbiettivi: 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 neurosensoriare) 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

Intervento	*Indicazioni*
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.

Intervento	*Indicazioni*
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:

Esame/ visita	*Percorso ambulatoriale*	*Indicazioni*
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 Valutazione dello psicologo	Neuropsicologo Psicologo	Alla diagnosi e secondo l'evoluzione 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 polisonnogramma	Neurologo/Pneumologo	Secondo le necessità per precoce individuazione di disturbi respiratori del sonno/apnee e per indicazioni a eventuale Ventilazione Non Invasiva
Visita fisiatrica	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 anestesiologica	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.

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli.
Il percorso clinico dei pazienti con malattia muscolare si realizza in regime ambulatoriale, di D.H. o in regime di ricovero, e sviluppa il piano diagnostico-terapeutico personalizzato e conforme ai protocolli nazionali o internazionali, ove esistano. I pazienti più complessi e con comorbidità completano il proprio iter diagnostico principalmente in regime di ricovero (reparti di Neurologia, centro clinico NEMO). L'accesso ai reparti avviene dopo una prima visita ambulatoriale o tramite pronto soccorso per patologie con particolari problematicità. L'accesso al D.H. avviene dopo una prima visita ambulatoriale.
Nell'ambito dell'Area di Neuroscienze (UOC Neurofisiopatologia, UOC Neurologia, centro clinico NEMO) e dell'UOC di Neuropsichiatria Infantile (Centro Clinico NEMO pediatrico) collaborano alla diagnosi e presa in carico del paziente neuromuscolare numerosi sanitari con Ambulatori dedicati sia per l'adulto che per il bambino. Per la definizione della malattia e delle patologie multisistemiche associate e per la gestione del follow-up il nostro Policlinico è inoltre in grado di gestire globalmente il paziente con malattia neuromuscolare (dal neonato all'anziano) e adottare tutti gli interventi richiesti nei protocolli successivamente illustrati. Determinante è quindi il dialogo e il confronto dei diversi specialisti con l'obiettivo di fornire al paziente una risposta integrata che possa migliorare la sua condizione clinica e psicologica. Il lavoro di coordinazione è guidato dal Neurologo o dallo Neuropsichiatra Infantile. Il team multidisciplinare prevede: neurologo o neuropsichiatra infantile, pediatra, fisiatra/fisioterapista, cardiologo, pneumologo, foniatra, gastroenterologo, otorino, oculista, dietologo nutrizionista, logopedista, fisioterapista, educatore, psicomotricista, psicologo, e se necessario ortopedico, anestesista. E' possibile eseguire tutte le indagini necessarie alla diagnostica e stadiazione delle malattie muscolari ed in particolare esami radiologici quali RM muscolare o TC muscolare, RM cranio con studio spettroscopico, RM midollo, RM cuore, TC o RM total body; esami di medicina nucleare tra cui scintigrafia per lo studio della deglutizione e SPET cerebrale.... Alcuni test molecolari sono eseguiti all'interno, altri sono inviati all'esterno sulla base di collaudati collegamenti con altre strutture.
Il Policlinico dispone inoltre di Terapie Intensive (adulta e pediatrica) che permettono di gestire le emergenze/urgenze di tali pazienti.
L'UOC di Neurofisiopatologia (direttore prof.ssa Serenella Servidei) dispone di
- *Servizio di neurofisiopatologia* di alta qualificazione (per EMG, esame neurografico, stimolazioni ripetitive sopramassimali, EMG di singola fibra, potenziali motori e sensitivi, EEG, EEG-Holter, polisonnogramma)
- *Laboratorio diagnostico (Laboratorio di Patologia e Biochimica Neuromuscolare)* per la processazione delle biopsie di muscolo e di nervo. Presso il laboratorio è possibile eseguire: 1) studio morfologico con tecniche istochimiche ed istoenzimatiche; 2) immunocitochimica (per la diagnosi e la caratterizzazione delle a) più frequenti patologie distrofiche, b) miopatie infiammatorie per la definizione dei diversi sottotipi clinici e quindi delle diverse strategie terapeutiche) 3) analisi molecolare; 4) studio biochimico con analisi di tutte le vie metaboliche (mitocondri, lipidi, glicogeno)
Il nostro centro ha quindi le competenze per seguire l'iter diagnostico completo di tutte le patologie neuromuscolari e per gestire le problematiche post-diagnosi del malato e della famiglia.
In particolare per l'Ambulatorio delle Malattie neuromuscolari e Malattie Rare (UOC di Neurofisiopatologia) è possibile prenotare un appuntamento telefonando allo 06-30154279 o al numero dedicato 06-30156530 al mattino i giorni martedì, giovedì o venerdì oppure scrivendo una mail a ambulatorio.malattieneurologicherare@policlinicogemelli.it
Responsabile della patologica pediatrica è il prof. Eugenio Mercuri, direttore dell'UOC di Neuropsichiatria Infantile e responsabile scientifico del Centro Clinico Nemo. Il NEMO Pediatrico (responsabile clinico dott.ssa Marika Pane) svolge attività clinica e riabilitativa nel campo neuromuscolare in regime di Degenza Ordinaria e Day Hospital. Per appuntamento scrivere a pediatrico.roma@centrocliniconemo.it
L'UOC di Neurofisiopatologia rappresenta e partecipa per la Fondazione alla rete europea European Reference Network (Euro-NMD)

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Il percorso clinico dei pazienti con malattia mitocondriale si realizza in regime ambulatoriale, di D.H. o in regime di ricovero, e sviluppa il piano diagnostico-terapeutico personalizzato e conforme ai protocolli nazionali o internazionali, ove esistano. I pazienti più complessi e con comorbidità completano il proprio iter diagnostico principalmente in regime di ricovero (nei reparti di Neurologia dello sviluppo oppure della Unità di Malattie Metaboliche ed Epatologia). L'accesso ai reparti avviene dopo una prima visita ambulatoriale o tramite pronto soccorso, per patologie che si presentano in fase acuta. L'accesso al D.H. avviene dopo una prima visita ambulatoriale o dopo la dimissione dal ricovero.

L'attività coordinata della UOS di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative (UOC Neurologia dello sviluppo) che della UOC di Patologia Metabolica ed Epatologia contribuisce alla diagnosi e presa in carico del paziente con patologia mitocondriale in età pediatrica e adolescenziale. L'Unità di Patologia Metabolica ed Epatologia si occupa soprattutto delle malattie mitocondriali con espressione di malattia che riguarda il sistema gastroenterologico ed epatologico, mentre la Unità di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative si occupa soprattutto di seguire la patologia mitocondriale dove prevalgono i disturbi motori e sensoriali. Per la definizione della malattia e delle patologie multi sistemiche associate e per la gestione del follow-up il nostro Istituto è inoltre in grado di gestire globalmente il paziente con malattia neuromuscolare (dal neonato all'adolescente) e adottare tutti gli interventi richiesti nei protocolli successivamente illustrati. Determinante è quindi il dialogo e il confronto dei diversi specialisti con l'obiettivo di fornire al paziente una risposta integrata che possa migliorare la sua condizione clinica e psicologica. Il lavoro di coordinazione è guidato dal Neurologo con expertise nelle malattie mitocondriali oppure dal Pediatra con expertise in malattie metaboliche e malattie mitocondriali. Il team multidisciplinare prevede: neurologo con particolare competenza nelle malattie mitocondriali, il pediatra con expertise in malattie metaboliche e malattie mitocondriali, fisiatra/fisioterapista, cardiologo, pneumologo, foniatra, gastroenterologo, otorino, oculista, dietologo nutrizionista, logopedista, fisioterapista, educatore, psicomotricista, psicologo, e se necessario ortopedico, anestesista. È possibile eseguire tutte le indagini necessarie alla diagnostica e stadiazione delle malattie muscolari ed in particolare esami radiologici quali RM muscolare o TC muscolare, RM cranio con studio spettroscopico, RM midollo, RM cuore, TC o RM total body; esami di medicina nucleare tra cui scintigrafia per lo studio della deglutizione e SPET cerebrale. I test diagnostici di genetica molecolare vengono svolti dalla UOS di Biologia Cellulare Diagnostica delle Malattie Mitocondriali (UOC Laboratorio di Genetica Medica); tale laboratorio offre oltre al test di genetica molecolare, anche test funzionali di biochimica avanzata per le malattie mitocondriali su fibroblasti ed altri tessuti per la validazione delle varianti genetiche ancora non correlate a malattia. Inoltre la unità di Biologia Cellulare Diagnostica delle Malattie Mitocondriali è in contatto con la maggior parte dei laboratori specializzati nelle malattie mitocondriali che permette di inviare materiale biologico, ed in particolare fibroblasti, in altri laboratori nel caso vi sia necessità di completare indagini che necessitano di particolare expertise. Esiste un programma di Biobanca per la conservazione di materiale biologico e di fibroblasti. La UOS di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative ha anche un laboratorio di Istopatologia muscolare con un tecnico dedicato per allestire le biopsie muscolari.

L'istituto dispone inoltre di Terapie varie Intensive che permettono di gestire le emergenze/urgenze di tali pazienti.

L'UOS di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative (direttore Dr.ssa Adele D'Amico) dispone di un servizio di DH ed ambulatorio dedicato alle malattie neuromuscolari. I ricoveri vengono organizzati dalla UOC di Neurologia dello sviluppo indicati dai medici della Unità di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative. Il Servizio di Neurofisiologia è aggregato alla Neurologia dello sviluppo ed offre i seguenti esami: EMG, esame neurografico, stimolazioni ripetitive sopramassimali, EMG di singola fibra, potenziali motori e sensitivi, EEG, EEG-Holter, polisonnogramma.

Il *Laboratorio di Istopatologia Muscolare* e' parte della Unità di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative ed e' deputata alla processazione delle biopsie di muscolo e di cute per lo studio delle fibre nervose. Presso il laboratorio è possibile eseguire: 1) studio morfologico con tecniche istochimiche ed istoenzimatiche; 2) immunocitochimica (per la diagnosi e la caratterizzazione delle a) più frequenti patologie distrofiche, b) miopatie infiammatorie per la definizione dei diversi sottotipi clinici e quindi delle diverse strategie terapeutiche) 3) studio delle biopsie dei nervi cutanei mediante metodiche istologiche e di microscopia elettronica, 4) Western blot per studiare separatamente le proteine del tessuto muscolare.

Il nostro centro ha quindi le competenze per seguire l'iter diagnostico completo di tutte le patologie neuromuscolari e per gestire le problematiche post-diagnosi del malato e della famiglia.

La Unità di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative rappresenta per l'Istituto due reti ERN (European Reference Network (ERN RND, EURO-NMD) mentre l'Unità di Patologia Metabolica ed Epatologia rappresenta la MetabERN e coordina tutti i centri italiani del MetabERN.

In particolare per l'Ambulatorio dedicato delle Malattie neuromuscolari offre visite ambulatoriali il mercoledì mattina ed il giovedì pomeriggio con impegnativa (va fatta una richiesta del medico di base per visite neurologica, e poi chiamare il CUP -0668181- e chiedere una visita neuromuscolare-i tempi di attesa per una visita non supera il mese e mezzo).

L'ambulatorio delle malattie neuromuscolari può essere contattato per telefono il martedì mattina dopo le 10 al numero 0668592458; il mercoledì mattina dopo le 10 oppure il giovedì pomeriggio dopo le 16 al numero 0668594718, oppure il contatto e-mail è: clinicineuromuscolari@opbg.net. Per l'Unità di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative il referente della presa in carico è la neurologa Dr.ssa Daria Diodato.
Responsabile della Unità di Patologia metabolica ed Epatologia e' il Dr Carlo Dionisi Vici, direttore della UOC di Patologia metabolica ed Epatologia che offre possibilità di ricovero per il bambino con patologia mitocondriale in fase acuta e critica, e quando necessario, è il referente per proporre il trapianto epatico in caso delle malattie metaboliche con successivo monitoraggio post trapianto. Offre anche visite in DH ed in ambulatorio. Il DH della Patologia metabolica per la patologia mitocondriale viene seguito dal Dr Diego Martinelli. I contatti e-mail sono i seguenti: malattiemetaboliche@opbg.net; reperibilitametabolica@opbg.net (contatto nel caso di crisi acute metaboliche)
La Unità di Biologia Cellulare Diagnostica delle Malattie Mitocondriali diretta dalla dr.ssa Rosalba Carrozzo (Laboratorio di Genetica Medica) è specializzata nella diagnostica genetica, biochimica e funzionale delle malattie mitocondriali e offre un ampio spettro di test funzionali per confermare le varianti genetiche ancora non validate.

Collaborazione sul territorio
Entrambi Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli e Ospedale Pediatrico Bambino Gesù collaborano strettamente per presa in carico e riabilitazione e follow-up con la Fondazione UILDM (Unione Italiana alla Distrofia Muscolare ONLUS) Sezione laziale

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 Torraco 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 Ardissone 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 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