



**Percorso Diagnostico Terapeutico
Assistenziale**
RACHITISMO IPOFOSFATEMICO X-LINKED
(XLHR)
Malattia Rara

CODICE
RC0170

Versione 1 del 13/12/2023

***Giunta Regionale della Campania Direzione Generale per la Tutela della Salute ed
il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale***

INDICE

1. RACHITISMO IPOFOSFATEMICO X-LINKED: DATI EPIDEMIOLOGICI, ETIOLOGICI E CLINICI	3
2. OBIETTIVI DEL PDTA	5
3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI	6
4. PERCORSO DIAGNOSTICO E CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO	8
5. PERCORSO TERAPEUTICO	15
6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA/URGENZA	16
7. TELEMEDICINA	16
8. TRANSIZIONE	16
9. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA E INDICATORI DI PROCESSO	17
10. ESENZIONE	18
11. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA	19
12. GRUPPO DI LAVORO PER LA STESURA PDTA XLHR	20
13. GRUPPO DI VALIDATORI PDTA	22
14. BIBLIOGRAFIA	23
15. SITOGRAFIA	24
ALLEGATO A: PRESIDI DELLA RETE – CENTRI CERTIFICATORI	
ALLEGATO B: PROTOCOLLO DI TERAPIA	

1. RACHITISMO IPOFOSFATEMICO X-LINKED: DATI EPIDEMIOLOGICI, ETIOLOGICI E CLINICI

DEFINIZIONE

I rachitismi ipofosfatemici costituiscono un gruppo di malattie rare di origine genetica, la cui caratteristica clinica principale è rappresentata da lesioni ossee di tipo rachitico, un ritardo dell'accrescimento scheletrico e deformità ossee. Dal punto di vista biochimico, i rachitismi ipofosfatemici sono caratterizzati da severa ipofosfatemia, aumento dei livelli di fosfatasi alcalina e aumento della fosfaturia in presenza di livelli di vitamina D, calcio e PTH sostanzialmente normali. Il rachitismo ipofosfatemico X-linked (XLHR) è la forma più comune di tale gruppo di patologie genetiche. In questo tipo l'ipofosfatemia è dovuta ad un ridotto assorbimento renale (tubulare) del fosfato, mediato da un eccesso di FGF23 su base genetica. I pazienti necessitano spesso di interventi ortopedici (epifisiodesi, osteotomie mono- o bilaterali) per l'insorgenza di gravi deformità a carico degli arti inferiori e delle anche. La qualità di vita sia in età pediatrica che adulta può risultare molto compromessa a causa dei dolori ossei, della rigidità e della fatica che compromettono la deambulazione e il mantenimento della posizione eretta. A tali condizioni possono associarsi fratture da osteomalacia. I pazienti affetti da rachitismo ipofosfatemico presentano, in circa il 50% dei casi, anche lesioni dentarie e del parodonto. Il supporto odontoiatrico completa la gestione globale del paziente con medici specializzati in questa importante manifestazione della malattia.

Anche nei pazienti XLHR adulti vi è un aumentato rischio di pseudofratture, osteoartrite, complicanze dentali e diversi sintomi muscoloscheletrici, tra cui dolore e rigidità che riducono la mobilità e influenzano la funzione quotidiana.

Oltre alla necessità di interventi ortopedici, spesso numerosi in alcuni pazienti affetti da forme severe della malattia, i pazienti con XLHR possono presentare progressiva ipoacusia, cefalea con vertigini (associate alla malformazione di Arnold-Chiari), papilledema con disturbi visivi (associati alla craniosinostosi), entesopatie con disturbi osteoarticolari e difficoltà alla deambulazione. In tutti i pazienti con XLHR che presentano craniosinostosi potrebbe essere utile eseguire una RM encefalo per la ricerca della malformazione di Arnold-Chiari.

EPIDEMIOLOGIA

Nell'ambito dei rachitismi ipofosfatemici, la prevalenza del rachitismo ipofosfatemico X-linked, che rappresenta la forma più frequente, è stata recentemente stimata tra 1,2 e 3,0 casi su 60.000. In Italia, stimando una prevalenza di 1,2-3,0 su 60.000, il numero atteso di pazienti con XLHR è di circa 1.178-2.996, considerando una popolazione residente di 58.938.000 soggetti. In particolare, si stima una prevalenza in Regione Campania tra 120-290 pazienti, sia pediatrici che adulti, affetti da XLHR (abitanti Regione Campania: 5.580.567 al 30 aprile, 2023 - fonte ISTAT).

DIAGNOSI - DIAGNOSI DIFFERENZIALE

In primis, è importante differenziare le forme di rachitismo nutrizionale dalle forme trasmesse geneticamente, ossia quelle di rachitismo ipofosfatemico (Tab.1) e vitamina D-dipendente (Tab. 2), per attuare i necessari percorsi diagnostici e terapeutici. Le forme di rachitismo trasmesse geneticamente coinvolgono i Centri di III Livello con maggiore esperienza specifica su tali patologie. Tra le forme di rachitismo ipofosfatemico andranno poi distinte le forme geneticamente determinate e quelle dovute a danno d'organo.

Tab.1 Classificazione dei Rachitismi Ipofosfatemici

MALATTIA	EREDITARIETÀ	GENE	OMIM NUMERO	ORPHANET CODICE
Rachitismo Ipofosfatemico X-Linked Dominante	XLD	PHEX	307800	89936
Rachitismo ipofosfatemico Autosomico Dominante	AD	FGF23	193100	89937
Rachitismo Ipofosfatemico Tipo 1 ARHR1	AR	DMP1	241520	289176
Rachitismo Ipofosfatemico Tipo 2 ARHR2	AR	ENPP1	613312	289176

PDTA RACHITISMO IPOFOSFATEMICO X-LINKED REGIONE CAMPANIA

Rachitismo Ipofofatemico con ipercalciuria	XL	CLCN5	300554	1652
Rachitismo Ipofofatemico con ipercalciuria	AR	SLC34A3	241530	157215

Tab. 2 Classificazione dei Rachitismi vitamina D dipendenti

MALATTIA	EREDITARIETÀ	GENE	OMIM NUMERO	ORPHANET CODICE
Rachitismo Vitamina D dipendente tipo 1A	AR	CYP2 7B1	264700	289157
Rachitismo Vitamina D dipendente tipo 1B	AR	CYP2 R1	600081	289157
Rachitismo Vitamina D dipendente tipo 2A	AR	VDR	277440	93160
Rachitismo Vitamina D dipendente tipo 2B	AR		600875	93160

2. OBIETTIVI DEL PDTA

Gli obiettivi del PDTA per la patologia comprendono:

- confermare la diagnosi clinica;
- indirizzare il paziente verso un'indagine molecolare per un inquadramento genetico ai fini di un'accurata diagnosi e prognosi;
- valutare i fattori di rischio, i fattori di severità;

PDTA RACHITISMO IPOFOSFATEMICO X-LINKED REGIONE CAMPANIA

- valutare l'iniziale condizione clinica della patologia, il suo stato ed eventuali complicanze, in base agli esiti dei principali esami diagnostici;
- specificare la presenza di un coinvolgimento multisistemico, le potenziali comorbidità in base alla storia della patologia;
- indicare le terapie farmacologiche e le modalità di accesso alle stesse;
- promuovere e migliorare il processo di transizione dalla cura pediatrica a quella adulta di pazienti con XLHR;
- programmare un counseling genetico per l'individuazione di tutti i casi in una famiglia con un caso indice.

Ad essi si associano gli obiettivi della stesura dei PDTA come da allegato A del Decreto n. 32 del 25/03/2019 Regione Campania:

1. Eliminare/contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare in appropriatezza nell'offerta assistenziale;
2. Assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;
3. Ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
4. Migliorare gli esiti delle cure;
5. Eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI

Dato il numero rilevante di pazienti, come si evince dal paragrafo relativo all'epidemiologia, e date le possibili sequele legate alla patologia, è indispensabile:

1. Creare una rete tra i diversi distretti (inter- e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti.

Poiché vi è la necessità di specifici esami per la diagnosi, nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate dei Presidi della Rete (PDR) regionale Malattie Rare. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio, i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta, che

potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante i riferimenti riportati nel sito dedicato del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania, (www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania, www.malattierarecampania.it).

Nei Presidi della Rete è prevista la presenza di personale dedicato al coordinamento dei passaggi diagnostico-terapeutici per l'inquadramento del paziente (*disease manager*).

I nominativi dei *disease manager* sono consultabili nel sito sopra riportato. Inoltre, sarà cura del *disease manager* informare il medico di medicina generale/pediatra di libera scelta, nonché lo specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura.

2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi. Ogni PDR conta su un team multidisciplinare i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (es. presenza di comorbidità, complicanze, supporto psicologico), nonché gli aspetti legati alla fase di transizione, al fine di garantire appropriata ed adeguata governance del paziente dalla fase pediatrica a quella adulta.

3. Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up. Nel PDR, il *disease manager* si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare, se necessario, professionisti del team multidisciplinare, di mantenere i contatti con gli specialisti del territorio, i pediatri di libera scelta e i medici di medicina generale.

4. Migliorare i rapporti con le associazioni dei pazienti al fine di diffondere il PDTA in maniera capillare, rendendo più informato il maggior numero di persone possibile.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

1) Risorse logistiche: ambulatori dedicati, indicazioni precise per accedere all'ambulatorio (sia riportate su cartaceo all'interno della struttura stessa che menzionate sul sito web).

2) Risorse tecnologiche: supporto e sistema informatico per la prenotazione e collegamento con il registro regionale malattie rare per la certificazione del paziente;

3) Risorse umane: personale medico e infermieristico specializzato e dedicato, per ogni Presidio della rete, già dipendente a tempo indeterminato dell'Azienda, ovvero da reclutare nell'ambito delle facoltà assunzionali già autorizzate nei PTFP 2020/2022-2021/2023 o da autorizzare nei PTFP 2022/2024.

4. PERCORSO DIAGNOSTICO E CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO

PERCORSO DIAGNOSTICO

Il **CASE MANAGER** è rappresentato dal Medico di Medicina Generale (MMG) del paziente o dal Pediatra di libera scelta (PLS) che, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della regione Campania, “sarà informato degli esiti e condividerà con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico”. Il **DISEASE MANAGER** è rappresentato dal pediatra, con competenze sub specialistiche in endocrinologia o nefrologia, che si occupa della specifica patologia per i pazienti in età pediatrica, o dall'endocrinologo per il paziente adulto, o ancora dai medici genetisti per entrambi, nei Presidi della Rete (Allegato A).

L'iter diagnostico prevede:

1. Prima visita presso il MMG/PLS o il medico specialista non appartenente al PDR che, valutando da anamnesi accurata o clinicamente il paziente, rilevano la presenza di segni e sintomi come:

a) nel paziente pediatrico

- sviluppo di importanti deformità ossee nel 1°- 2° anno di vita, soprattutto a carico delle ossa lunghe a rapido accrescimento, come coxa vara e ginocchio patologicamente varo o valgo, e andatura anserina, in pazienti con postura eretta e il raggiungimento della deambulazione autonoma;
- bassa statura disarmonica;
- slargamento delle regioni metafisarie con ingrossamento di polsi e caviglie (braccialetto rachitico);
- craniosinostosi;
- peculiari lesioni dentarie e del parodonto (ascessi con fistole gengivali), che insorgono in assenza di trauma o carie;

PDTA RACHITISMO IPOFOSFATEMICO X-LINKED REGIONE CAMPANIA

- eventuale presenza di forme di deformità ossee e bassa statura già diagnosticate nell'ambito familiare.

b) Nel paziente adulto:

- osteomalacia;
- entesopatia, processi degenerativi a carico delle articolazioni e alterazioni dentali e del parodonto con ascessi periapicali recidivanti che possono portare ad edentulia precoce, peculiari lesioni dentarie e del parodonto (ascessi con fistole gengivali) che insorgono in assenza di trauma o carie, bassa statura.

A seconda del risultato della valutazione clinica, inviano il paziente al PDR per sospetto di patologia rara.

2. Previo contatto del MMG/PLS o dello specialista che ha posto il sospetto di malattia, il paziente accede al PDR con richiesta di visita specialistica. Se confermato il sospetto di malattia rara, attraverso valutazione anamnestica e clinica del paziente, lo specialista della rete di MR prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi e management del paziente come da PDTA con codice R99.

3. Il disease manager provvederà ad indirizzare il paziente ad eseguire esami diagnostici di I e II livello:

ESAMI DI I LIVELLO:

- esami ematochimici: calcio, fosfato (valutare attentamente i valori di normalità del fosfato per età e sesso: vedi Tab.3), ALP, PTH, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, creatinina, pH ematico;
- esami urinari: calciuria, fosfaturia, creatininuria su campione di urine spot;
- calcolo del valore di TmPO₄/GFR;

Tab. 3. Valori di riferimento del Fosforo Sierico per età e sesso

Età (anni)	Maschi		Femmine	
	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL
1-4	1.39-1.74	4.3-5.4	1.39-1.74	4.3-5.4
5-13	1.19-1.74	3.7-5.4	1.29-1.68	4.0-5.2
14-15	1.13-1.52	3.5-5.3	1.13-1.58	3.5-4.9
16-17	1.0-1.52	3.1-4.7	1.0-1.52	3.1-4.7
≥18	0.81-1.45	2.5-4.5	0.81-1.45	2.5-4.5

- Valutazione radiologica per diagnosticare la presenza di segni di rachitismo attivo:

a. Rx polsi e mani dx e sx in proiezione antero-posteriore;

b. Rx arti inferiori sotto carico con rotule frontali per valutare e misurare le deformità; con valutazione della gravità delle lesioni scheletriche di rachitismo in entrambe le sedi, con metodo a punteggio validato (RicketsSeverity Score: RSS).

Il RicketsSeverity Score (RSS) è un metodo quantitativo che può essere utile per valutare la severità del rachitismo mediante la radiografia del polso e del ginocchio, che si basa sul grado di sfrangiamento e sul grado di concavità delle metafisi e sulla quota di cartilagine di accrescimento interessata. Lo score si basa su una scala di 10 punti, dove 0 rappresenta l'assenza di lesioni radiologiche e 10 il massimo grado di alterazioni radiologiche possibili.

ESAMI II LIVELLO:

- dosaggio FGF23 (prestazione esclusa dai LEA);
- indagini genetiche per l'identificazione di varianti patogenetiche a carico dei geni: PHEX, FGF23, DMP1, ENPP1, SLC34A3, CLCN5 per conferma diagnostica.

In caso di negatività dell'analisi attraverso sequenziamento, si dovrà procedere a valutare l'esecuzione di MLPA (delezioni/duplicazioni) o SNP-Array.

4. Se confermata la diagnosi di malattia rara si procederà a:

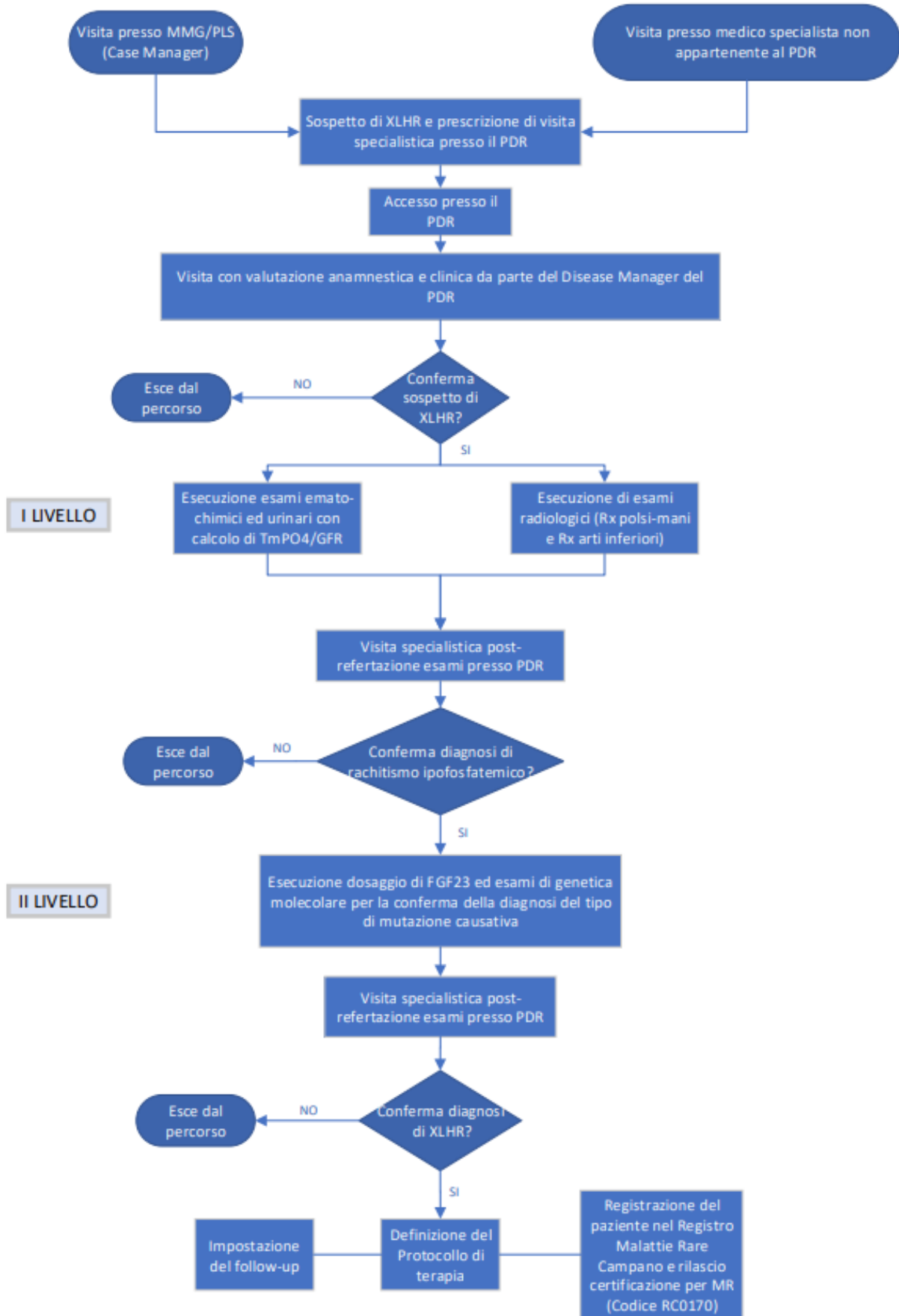
- a. inserire il paziente all'interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione per malattia rara (cod.RC0170);
- b. contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico multi-sistemico;
- c. definire protocollo di terapia (Allegato B);
- d. impostare il follow-up.

5. Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti. Le prestazioni di tipo odontoiatrico, fisiatrico, ortopedico, incluse nei Lea, saranno prescritte dal MMG/PLS su richiesta specifica del disease manager e sarà possibile effettuarle anche presso il distretto della propria ASL di appartenenza.

6. Il follow-up potrà essere eseguito presso specialisti appartenenti al PDR o presso specialisti del territorio presenti presso la propria ASL di appartenenza.

Di seguito la flow-chart del percorso diagnostico del paziente con Rachitismo ipofosfatemico X-linked.

Percorso diagnostico per il Rachitismo Ipofosfatemico X-linked (XLHR)



CRITERI DI ENTRATA: sospetto clinico di XLHR

Il paziente, dopo valutazione specialistica con sospetto di XLHR, viene indirizzato al PDR, dove, a seconda della complessità, verrà seguito con una gestione interna o esterna (ambulatoriale per il follow-up), dal team multidisciplinare della struttura.

Il team comprende i seguenti specialisti:

- Pediatra specialista (in endocrinologia o nefrologia);
- Ortopedico
- Fisiatra;
- Odontostomatologo;
- Radiologo;
- Medico Genetista;
- Otorinolaringoiatra;
- Endocrinologo dell'adulto per la transizione e la presa in carico dei soggetti diagnosticati in età adulta;
- Nefrologo;
- Reumatologo;
- Neurochirurgo;
- Psicologo.

CRITERI DI USCITA: stabilizzazione del quadro clinico

Il paziente completerà il suo percorso di presa in carico presso il Presidio della Rete in caso di stabilizzazione del quadro clinico.

L'XLHR è una patologia degenerativa il cui andamento è progressivo nel tempo. Resta inteso che il paziente è tenuto a seguire il calendario di follow-up stabilito dal disease manager. Il follow-up potrà essere svolto da specialisti appartenenti al Presidio della Rete e, in caso di peggioramento del quadro clinico o di comparsa di complicanze, entrerà nuovamente nel percorso di presa in carico presso il centro.

Per il follow-up della patologia (Tab.4), gli appuntamenti verranno dati direttamente in sede tramite prenotazione con agenda interna.

Tab. 4 - Appuntamenti visite per follow up

Parametri da valutare durante il follow-up	Frequenza dei controlli
Calcemia, fosfatemia, creatininemia	Ogni 3 mesi - massimo ogni 6 mesi
Fosfatasi alcalina	Ogni 3 mesi - massimo ogni 6 mesi
PTH; 25Oh vitamina D; 1, 25 vitamina D	Ogni 3 mesi - massimo ogni 6 mesi
Calciuria, fosfaturia, creatinuria (per calcolo TRP/GFR:(SP - (UPxSCr)/UCr); dove SP=fosfatosierico, UP=fosfatourinario, SCr=creatininasierica, UCr= creatinina urinaria)	Ogni 3 mesi - massimo ogni 6 mesi
Ecografiarenale	1 - 2 anni
Visita generale e auxologica	3 mesi < 5 anni; 3 - 6 mesi > 5 anni
Visita odontoiatrica	Ogni 6 - 12 mesi (o in base all'esame clinico)
Visita ortopedica/fisiatrica	1 anno (o in base all'esame clinico)
Visita otorinolaringoiatrica	> 8 anni (o in base all'esame clinico)
Valutazione radiologica	2 anni (o in base all'esame clinico)
RM encefalo e/o rachide in toto	craniostenosi, cefalea persistente o ricorrente, vertigini, o altri segni neurologici
Visita neurochirurgica	Se craniostenosi e/o segni clinici di ipertensione endocranica

5. PERCORSO TERAPEUTICO

Storicamente il trattamento dei rachitismi ipofosfatemici, ed in particolare dell'XLHR, è stato fondato sulla somministrazione della terapia standard (o convenzionale) con sali inorganici di fosfato associati ad analoghi della vitamina D (calcitriolo e alfacalcidolo). Tale terapia richiede tuttavia un costante adeguamento del dosaggio in base a parametri biochimici, clinici, radiologici, alla funzione renale ed alla tolleranza individuale, al fine di evitare il verificarsi di complicanze, le quali sono maggiormente rappresentate da alterazioni renali (nefrocalcinosi), endocrine (iperparatiroidismo secondario e terziario) e dall'obesità, che è presente in circa il 30% dei pazienti.

Nel 2018, EMA ha approvato per il trattamento del rachitismo ipofosfatemico X-linked, la terapia con burosumab, un anticorpo monoclonale anti-FGF23. Il meccanismo di azione di tale anticorpo neutralizzante è quello di inattivare i livelli circolanti di FGF23 favorendo l'aumento del riassorbimento renale di fosfato e delle concentrazioni circolanti di questo elettrolita nonché aumentare la concentrazione sierica di 1,25 diidrossivitamina D. Pertanto, burosumab agisce direttamente sul meccanismo patogenetico della patologia e non in modo sintomatico come avviene con il trattamento convenzionale.

In Italia, tale terapia è disponibile a carico del SSN per le seguenti indicazioni:

- a) "trattamento dell'ipofosfatemia X-linked (XLHR) con evidenza radiografica di malattia ossea (definita da un RicketsSeverity Score ≥ 1.5), nei bambini di età compresa fra 1 e 12 anni all'avvio del trattamento e fino al raggiungimento della maturità scheletrica."
- b) "Trattamento dell'ipofosfatemia X-linked (XLHR) nei pazienti di età superiore a 12 anni, con evidenza di malattia attiva (RicketsSeverity Score ≥ 1.5 e fino al raggiungimento della maturità scheletrica nei soggetti in cui non sia già intervenuta la saldatura delle epifisi; dolore scheletrico attribuibile a XLHR + almeno 1 frattura/pseudofrattura attiva nei soggetti adulti) e già sottoposti a terapia convenzionale con fosfato e/o analoghi della vitamina D."

Si rimanda all'Allegato B del presente documento per la visione del protocollo terapeutico.

6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA/URGENZA

Le malformazioni della volta cranica che possono complicare il rachitismo ipofosfatemico legato all'X possono condurre alla ipertensione endocranica. Tale situazione può manifestarsi con sintomi neurologici quali cefalea, soprattutto in sede nucale, esacerbata dalla manovra di Valsalva, vomito, sintomi neurologici a carico degli arti inferiori (quali debolezza muscolare).

Gli esami necessari in emergenza per la diagnosi differenziale con altre forme di cefalea includono: l'esame del fondo oculare, la visita neurologica e la TC encefalo.

7. TELEMEDICINA

Con la Delibera n. 6 del 12 gennaio 2021, la Giunta Regionale ha definito le "Linee di indirizzo regionali sull'attivazione dei servizi sanitari erogabili a distanza (telemedicina) e impiego nell'ambito del sistema sanitario regionale campano".

Con il medesimo provvedimento è stata, tra l'altro, prevista l'integrazione della piattaforma SINFONIA per tutte le attività di Telemedicina in Regione Campania, nonché disposto l'utilizzo da parte delle Aziende sanitarie pubbliche e private accreditate, per tutte le specialità assistenziali ed i servizi idonei (laddove appropriato, e qualora non venga richiesta l'esame obiettivo del paziente), mai comunque sostitutivi dell'atto medico (visita generale o specialistica).

Nell'applicazione del percorso diagnostico assistenziale specifico per XLHR (codice RC0170), le Aziende sanitarie devono definire ed attivare tutti i servizi appropriati ad una pronta diagnosi, presa incarico, trattamento e prescrizioni terapeutiche, monitoraggio in follow-up del paziente, in coordinamento con la Direzione Generale ed al Centro Coordinamento malattie rare, e la struttura tecnica-operativa di So.Re.Sa. in coerenza con l'art. 61, comma 1, lettera a) della legge regionale 29 giugno 2021, n. 5.

8. TRANSIZIONE

Il passaggio dall'assistenza sanitaria pediatrica a quella per adulti è una sfida difficile, soprattutto per le famiglie di giovani adulti con malattie ultra-rare che non sono in grado di partecipare al processo decisionale sanitario, a causa di gravi disabilità e/o comorbidità mediche con trattamenti peculiari e non sempre ben conosciuti.

La transizione dell'assistenza, dai servizi sanitari pediatrici a quelli per adulti, è complessa, data la sua natura intrinsecamente interdisciplinare, la sua durata pluriennale e la necessità di considerare un'ampia gamma di esigenze.

Il processo di transizione prevede cure multidisciplinari e programmi di educazione terapeutica dedicati. I giovani adulti affrontano una serie di ostacoli, tra cui sfide basate sulla conoscenza e sulle competenze, sfiducia e basse aspettative, difficoltà di accesso alle cure.

La transizione è un processo che va preparato in ambiente pediatrico già dalla prima adolescenza (12 anni), attraverso l'informazione e la verifica periodica della preparazione del paziente ad essere transitato.

L'istituzione di ambulatori di transizione dedicati in cui entrambe le figure (pediatrica e medico dell'adulto) coesistono nella visita rappresenta il momento finale del processo di transizione.

Il processo va inoltre preparato anche attraverso una comunicazione costante tra gli specialisti pediatrici e la controparte dell'adulto e la condivisione di informazioni cliniche e di piani terapeutici.

9. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA E INDICATORI DI PROCESSO

Sospetto clinico:

Indicatore: numero di pazienti per i quali viene confermato il sospetto di XLHR dal disease manager del PDR/ numero totale di pazienti inviati al PDR con sospetto di XLHR * 100

Ciclicità: annuale

Obiettivo: verifica del numero di accessi con sospetto di malattia confermato al fine di individuare eventuali carenze formative di MMG/PLS/ specialisti nella malattia oggetto di PDTA e porre in essere azioni di formazione.

Processo diagnostico:

Indicatore: differenza del tempo medio (giorni) che intercorre tra la conferma del sospetto di XLHR e la diagnosi confermata di XLHR per l'anno in corso versus l'anno precedente.

Ciclicità: biennale

Obiettivo: verifica se allungamento o riduzione del tempo per arrivare a diagnosi certa al fine di attuare eventuali miglioramenti organizzativi nel processo di diagnosi.

Presenza in carico:

Indicatore per l'aderenza alla terapia: Medical Possession Rate (MPR) = numero di giorni di terapia/ intervallo tra prima e ultima prescrizione (più giorni ultima prescrizione) *100

Ciclicità: annuale

Obiettivo: verifica dell'aderenza alla terapia da parte dei pazienti in carico ai PDR.

Follow-up:

Indicatore: % riduzione delle lesioni ossee a livello radiografico ((RSS basale-RSS dopo un anno)/RSS basale) * 100), miglioramento nello svolgere mansioni quotidiane e attività fisica correlate alla diminuzione del dolore e della rigidità articolari, rilevato attraverso scale validate ((Punteggio basale-punteggio dopo 1 anno)/ punteggio basale)* 100), miglioramento dei parametri auxologici (miglioramento il termini di SDS statura: (SDS statura basale-SDS statura dopo un anno)/SDS basale *100.

Ciclicità: annuale

Obiettivo: verifica della presa in carico multidisciplinare da parte dei PDR.

10. ESENZIONE

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del medico curante. Il codice di esenzione per sospetto di malattia rara (R99) può essere attribuito dallo specialista del PDR referente per la patologia dopo visita presso il PDR, in caso di sospetto di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici. Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara (codice RC0170) dallo specialista referente del PDR.

11. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA

1. Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi (ambulatori) dedicati.
2. Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi; suggeriamo un accesso semplificato per i pazienti per sospetta malattia rara (codice di esenzione R99) con lista di attesa abbreviate. Necessità di maggiore disponibilità dell'esecuzione di alcuni esami essenziali per la diagnosi: FGF23, indagine genetica.
3. Criticità/ostacoli organizzativi: continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter-e sovradistrettuale). Difficoltà di accesso a cure riabilitative e odontoiatriche.
4. Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia; formazione e aggiornamento del personale. Disponibilità di personale infermieristico specializzato, di psicologi e fisioterapisti dedicati.
5. Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (MMG/PLS, specialista); sottostima delle proprie condizioni cliniche; disponibilità di supporto psicologico.
6. Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovra distrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso strutture dedicate causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

12. GRUPPO DI LAVORO PER LA STESURA PDTA XLHR

- Prof.ssa Anna Grandone, Responsabile ambulatorio di endocrinologia pediatrica, UOC Pediatria Generale e Specialistica dell'Università della Campania "L. Vanvitelli" di Napoli;
- Dott.ssa Caterina Luongo, Specialista ambulatoriale dedicata all'endocrinologia pediatrica, UOC Pediatria Generale e Specialistica dell'Università della Campania "L. Vanvitelli" di Napoli;
- Dott. Stefano Guarino, Dirigente medico Nefrologia pediatrica UOC Pediatria Generale e Specialistica dell'Università della Campania "L. Vanvitelli" di Napoli;
- Prof.ssa Katherine Esposito, Direttore UOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo dell'Università della Campania "L. Vanvitelli" di Napoli;
- Prof.ssa Daniela Pasquali UP Malattie Rare Endocrine, Università della Campania "L. Vanvitelli" di Napoli
- Dott. Giuseppe Toro, Ricercatore in Ortopedia e Traumatologia, Specialista in Ortopedia e Traumatologia UOSD Ortopedia dell'Università della Campania "L. Vanvitelli" di Napoli;
- Dott.ssa Rossella Santoro, Responsabile dell'ambulatorio di Odontoiatria pediatrica (UOC Chirurgia Orale e Stomatologica), ricercatore in Odontoiatria Infantile (dipartimento multidisciplinare di specialità Medico-chirurgiche ed odontoiatriche) dell'Università della Campania "L. Vanvitelli" di Napoli;
- Prof. Emanuele Miraglia del Giudice, primario della UOC di Pediatria Generale e Specialistica dell'Università della Campania "L. Vanvitelli" di Napoli.

Centro Di Coordinamento Malattie Rare: Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Chiara De Stasio, Dott.ssa Marialuisa Mazzella, Martina Caiazza, Dott. Bruno De Rosa, Dott.ssa Anna Fusco, Dott.ssa Immacolata Lubrano.

Tavolo Tecnico Malattie Rare: Prof. Generoso Andria, Prof. Andrea Ballabio, Dott.ssa Maria De Giovanni, Prof. Antonio Del Puente, Dott.ssa Maria Galdo, Dott. Vincenzo Giordano, Dott. Lorenzo Latella, Prof. Giuseppe Limongelli, Prof. Emanuele Miraglia Del Giudice, Prof. Giancarlo Parenti, Dott. Gaetano Piccinocchi, Prof.ssa Margherita Ruoppolo, Dott. Gioacchino Scarano, Prof. Raffaele Scarpa, Prof.ssa Francesca Simonelli, Dott. Ugo Trama, Prof. Massimo Triggiani, Dott. Antonio Varone, Dott. Carlo Vita.

Direzione Generale Tutela Della Salute: Avv. Antonio Postiglione, Dott.ssa Barbara Morgillo.

Staff tecnico operativo - Direzione Generale Tutela della Salute: Dott. Pietro Buono.

UOD 06 Politica Del Farmaco e Dispositivi: Dott. Ugo Trama, Dott.ssa Maria Galdo, Dott.ssa Giulia De Marchi.

UOD 05 Assistenza ospedaliera: Dott.ssa Annamaria Ferriero.

UOD Prevenzione e igiene sanitaria: Dott. Vincenzo Giordano.

UOD Personale SSR: Dott. Gaetano Patrone.

13. GRUPPO DI VALIDATORI PDTA

Direttori Generali e Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere: AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; AORN San Giuseppe Moscati, Avellino; AORN Santobono Pausilipon, Napoli; AOU Federico II, Napoli; AORN Cardarelli, Napoli; AO San Pio, Benevento.

Referenti malattie rare aziende ospedaliere: Dott. Sergio Esposito, referente AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; Dott.ssa Gaetana Cerbone, referente AORN San Giuseppe Moscati, Avellino; Dott. Daniele De Brasi, referente AORN Santobono Pausilipon, Napoli; Prof.ssa Annamaria Staiano, referente AOU Federico II, Napoli; Dott. Giuseppe Cerciello, referente AO San Pio, Benevento; Dott. Carmelo Piscopo, Dott.ssa Flora Ascione, referenti AORN Cardarelli, Napoli.

Referenti ASL malattie rare: Dott.ssa Nevicella Cardellicchio, referente ASL Avellino; Dott. Alessandro Bozza, referente ASL Benevento; Dott.ssa Tiziana Ciarambino, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Grazia Formisano, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott. Antonio Ceglia, referente ASL Salerno.

Tavolo Tecnico Regionale per le malattie rare – MALATTIE ENDOCRINE:

Coordinatore: Prof. Emanuele Miraglia del Giudice. Componenti: Prof.ssa Anna Grandone, Dott.ssa Gaetana Cerbone, Prof.ssa Maria Carolina Salerno, Dott. Francesco Scavuzzo, Dott.ssa Maria Brigida Pasquariello, Dott.ssa Antonella Klain, Prof.ssa Annamaria Colao, Prof.ssa Katherine Esposito, Prof. Mario Vitale, Dott. Sergio Di Fraia, Dott. Luciano Pezzullo, Dott. Marciano Schettino.

Tavolo Tecnico Regionale per le malattie rare – MALFORMAZIONI CONGENITE:

Coordinatore: Dott. Gioacchino Scarano Componenti: Dott.ssa Gaetana Cerbone, Dott. Fortunato Lonardo, Dott. Felice Nunziata, Dott. Giovanni Chello, Prof. Giancarlo Parenti, Dott. Daniele De Brasi, Prof.ssa Mariarosa Anna Beatrice Melone, Prof. Pietro Vajro.

Associazioni: AISMME

14. BIBLIOGRAFIA

1. Bitzan M, et al. Hypophosphatemic rickets. *PediatrClin North Am* 2019; 66:179-207.
2. Carpenter TO, et al. A Clinician's guide to X-Linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1381-8.
3. Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. *J Bone Miner Metab* 2012; 30:1-9.
4. Carpenter TO, et al. Burosumab therapy in children with X-Linked hypophosphatemia. *NEJM* 2018; 378:1987-98.
5. Clinkenbeard EL, et al. Heritable and acquired disorders of phosphate metabolism: etiologies involving FGF23 and current therapeutics. *Bone* 2017; 102:31-9.
6. Emma F, et al. X-linked hypophosphatemic rickets: an Italian experts' opinion survey. *Ital J Pediatr* 2019; 45:67
7. Gohil A, et al. FGF23 and associated disorders of phosphate wasting. *PediatrEndocrinolRev* 2019; 17:17-34.
8. Haffner D et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15:435-455.
9. Imel EA, et al. Approach to the hypophosphatemic patient. *J ClinEndocrinolMetab* 2012; 97:696-706.
10. Imel EA, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393:2416-27
11. Linglart A, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* 2014;3, R13–R30.

12. Patriquin H, Robitaille P. Renal calcium deposition in children: sonographic demonstration of the Anderson-Carr progression. *AJR* 1986; 146:1253-6.
13. Rothenbuhler A, et al. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLHR). *Metabolism* 2020;103S:153892.
14. Stark H, et al. Direct measurement of TP/GFR: a simple and reliable parameter of renal phosphate handling. *Nephron* 1986; 44:125-8.
15. Thacher TD, et al. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr* 2000; 46:132-9.
16. Whyte MP, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:189-99.
17. Unger S et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet* 2023; 191A:1164-1209.
18. *J Bone Miner Res* 2022 Jan;37(1):12-20. doi: 10.1002/jbmr.4486

15. SITOGRAFIA

- CENTRO DI COORDINAMENTO MALATTIE RARE REGIONE CAMPANIA - AORN DEI COLLI: <https://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/>
<http://www.malattierarecampania.it>
- REGIONE CAMPANIA: <https://www.regione.campania.it>
- AIFA: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>
- PUBMED: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- MINISTERO DELLA SALUTE: <https://www.salute.gov.it>

ALLEGATO A: PRESIDI DELLA RETE – CENTRI CERTIFICATORI

PRESIDI DELLA RETE (PDR)	UNITÀ OPERATIVE
AOU Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli	UOC Pediatria Generale e Specialistica DAI Medicina Interna e Specialistica C.S. - UOC Endocrinologia DAI Materno – Infantile
AOU Federico II, Napoli	DAI Materno – Infantile DAI Medicina Interna ad indirizzo specialistico - U.O.C. Medicina d'Urgenza e Ipertensione DAI Gastroenterologia, Endocrinologia e Chirurgia endoscopica - U.O.C. Endocrinologia
AORN S. Pio - Rummo, Benevento	UOSD Genetica Medica
AORN S. Giuseppe Moscati, Avellino	UOC Genetica Medica
AORN Cardarelli, Napoli	UOC Genetica Medica UOSD Endocrinologia
AORN Santobono - Pausilipon - Annunziata, Napoli	SC di Nefrologia e Dialisi

Di seguito, viene riportato il sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo ai medici certificatori e relativi recapiti. (www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania, www.malattierarecampania.it)

ALLEGATO B: PROTOCOLLO DI TERAPIA

(aggiornato a settembre 2023)

Terapia convenzionale (o standard) nei pazienti con XLHR

Terapia	Posologia	Note
Alfacalcidolo	<p><u>Adulti e bambini >20 kg di peso corporeo:</u> dose iniziale: 1 mcg/die per os.</p> <p><u>Bambini <20 kg di peso corporeo:</u> dose iniziale: 0,05 mcg/Kg/die per os.</p>	Classe di rimborsabilità: A
Calcitriolo	<p><u>Pazienti adulti:</u> dose iniziale: 0,25 mcg/die per os. Nel caso non si noti un miglioramento nei parametri clinici e biochimici, la dose può essere aumentata ogni 2-4 settimane.</p> <p><u>Pazienti pediatrici:</u></p> <p>a) neonati o pazienti pediatrici prima dello sviluppo dei segni e clinici o radiologici di rachitismo: 20-30 ng/kg/die per os.</p> <p>b) Presenza dei segni e/o sintomi clinici di rachitismo: 20-40 ng/kg/die per os.</p>	<p>Per adulti: classe di rimborsabilità: A</p> <p>Per i pazienti pediatrici: utilizzo off-label secondo L. 94/98.</p> <p>Per i pazienti pediatrici è possibile ricorrere all'allestimento della preparazione galenica.</p>
Sali inorganici di fosfato	40-60 mg/kg/die per os (suddivisi in 4-6 dosi/die).	Disponibile medicinale estero o preparazione galenica (Soluzione di Joulie).

Trattamento con anticorpo monoclonale anti-FGF23 nei pazienti con XLHR

Terapia	Posologia	Note
Burosumab	<p><u>Bambini e adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni:</u> dose iniziale: 0,8 mg/kg ogni due settimane per via sottocutanea. Le dosi devono essere arrotondate ai 10 mg più vicini. La dose massima è 90 mg.</p> <p><u>Adulti:</u> dose iniziale: 1,0 mg/kg ogni 4 settimane per via sottocutanea. Le dosi devono essere arrotondate ai 10 mg più vicini. La dose massima è 90 mg.</p>	<p>La prescrizione del farmaco è subordinata alla compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA da parte di centri prescrittori identificati dalla Regione.</p> <p>Durante il trattamento è necessario il monitoraggio del fosfato sierico a digiuno.</p> <p>L'assunzione di fosfato e analoghi della vitamina D attiva (ad es. calcitriolo) per via orale deve essere interrotta 1 settimana prima dell'inizio del trattamento. La sostituzione o l'integrazione di vitamina D con forme inattive può essere iniziata o continuata secondo le linee guida locali, con monitoraggio dei livelli sierici di calcio e fosfato.</p>

PRESCRIZIONE ED EROGAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Prescrizione SSR

La terapia farmacologica convenzionale (o standard) per il trattamento dell'XLHR, con medicinali in classe di rimborsabilità A, è a carico SSR su ricetta MMG/PLS.

Distribuzione territoriale

L'erogazione dei preparati galenici "essenziali e salvavita" avverrà da parte dei Servizi Farmaceutici dell'ASL di appartenenza del paziente, su prescrizione dello specialista del PDR, così come la gestione dei medicinali esteri e dei farmaci off-label prescritti ai sensi della L.94/98, a seguito di acquisizione di consenso informato del paziente e assunzione di responsabilità da parte dello specialista del PDR, secondo le modalità aziendali previste.

Terapia Ospedaliera

Con nota Prot. 583961 del 01.10.2019 e nota Prot. 221283 del 27.04.2023 della UOD Politica del Farmaco e dispositivi, la Regione Campania ha disposto che la somministrazione di burosumab, a garanzia della sicurezza dei pazienti, avvenga in ambiente protetto e, in particolare per i cicli successivi al primo, previo Accordo con i Presidi Ospedalieri della ASL di residenza del paziente.

Permane tuttavia, la possibilità di indirizzare il paziente all'autosomministrazione o alla somministrazione da parte del caregiver, che può essere attuata dal medico prescrittore quando egli non preveda immediate modifiche della dose, ed in considerazione di quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglietto illustrativo del medicinale. L'espletarsi di tale evenienza dovrà ad ogni modo avvenire nel rispetto di quanto indicato nella nota Prot. 447026 del 20.09.2023 della UOD Politica del Farmaco e dispositivi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Gli operatori sanitari e i cittadini possono segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa da farmaci secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione e inviandola via e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa;
- direttamente on-line sul sito AIFA.