



## *Malattie rare*

**Guida alle nuove esenzioni**

*L'aggiornamento dei LEA e l'entrata in  
vigore del DPCM 12 gennaio 2017*

## SOMMARIO

1. INTRODUZIONE	Pag. 4
2. LE MALATTIE RARE	Pag. 6
3. I LIVELLI ESSENZIALI DI ASSISTENZA E L'ELENCO DELLE MALATTIE RARE	Pag. 8
4. CODICI E GRUPPI. INTRODUZIONE METODOLOGICA	Pag. 10
5. COME OTTENERE L'ESENZIONE PER MALATTIA RARA	Pag. 11
6. COME OTTENERE IL RICONOSCIMENTO DI INVALIDITÀ CIVILE O HANDICAP	Pag. 14
7. L'AMPLIAMENTO DELL'ELENCO MALATTIE	Pag. 16
8. LE NUOVE MALATTIE ESENTABILI	Pag. 34
9. L'ELENCO COMPLETO DELLE MALATTIE RARE ESENTABILI AGGIORNATO A SETTEMBRE 2017	Pag. 138
10. OSSERVATORIO MALATTIE RARE	Pag. 182
11. ORPHANET	Pag. 183
12. RINGRAZIAMENTI	Pag. 184

La presente Guida, scaricabile gratuitamente online, può essere stampata per uso privato.

L'utilizzo dei contenuti in essa riportati e la diffusione della Guida mediante canali diversi dai siti [www.osservatoriomalattiere.it](http://www.osservatoriomalattiere.it) e [www.orphanet-italia.it](http://www.orphanet-italia.it) devono essere preventivamente autorizzati. Le richieste di autorizzazione alla stampa (una versione tipografica della Guida è disponibile su richiesta) o altre richieste inerenti alla diffusione del presente documento devono essere indirizzate alla mail [ilaria.vacca@osservatoriomalattiere.it](mailto:ilaria.vacca@osservatoriomalattiere.it).

Tutti i diritti sono riservati.

## 1. INTRODUZIONE

La definizione di malattia rara è per molti aspetti limitativa, in quanto identifica solo la loro bassa o bassissima frequenza. Di fatto, non fornisce un'idea delle dimensioni sociali di queste malattie, attualmente stimate nel numero di 7-8.000, con alcune centinaia di milioni di persone affette a livello mondiale; delle difficoltà dei pazienti e delle loro famiglie ad ottenere diagnosi tempestive, a mettersi in contatto con Centri e professionisti "esperti"; della inadeguatezza delle conoscenze scientifiche, che precludono spesso di ottenere cure e prese in carico efficaci; della complessità di quadri clinici, sovente multisistemici, che richiedono l'intervento coordinato di numerosi specialisti; della loro gravità, che in circa 1/4 di queste malattie riduce le aspettative di vita a meno di 5 anni; della loro cronicità, spesso nel contesto di un'evoluzione e di una progressione del quadro clinico; della loro trasversalità, sia in termini di età delle persone affette, che delle specializzazioni mediche interessate; dell'eterogeneità delle loro origini, che in circa l'80-90% dei casi sono genetiche. Questo scenario delinea parte delle problematiche che devono affrontare le famiglie colpite, compresa la difficoltà nel reperire informazioni appropriate; il bisogno di formazione continua sia per gli operatori sanitari, che per i pazienti e i loro familiari; non ultima, la necessità di potenziare la ricerca, volano dell'innovazione biologica, genetica, dell'industria biotecnologica e farmaceutica. Questo, anche per un imperativo etico e di giustizia sociale, stante che le vulnerabilità "straordinarie", come quelle dei malati rari, richiedono misure "straordinarie"; ma anche per ragioni di natura economica, in quanto sono necessari ed auspicabili interventi pubblici in grado di superare la percezione della scarsa attrattività della ricerca sulle malattie rare; infine, per la nozione, ampiamente documentata, dei benefici prodotti dalla ricerca sulle malattie rare, non solo quale contributo al progresso della ricerca medica, ma anche per la ricaduta sulle malattie comuni e come laboratorio per le nuove politiche sulla salute.

Nonostante i numerosi problemi irrisolti, lo scenario delle malattie rare è progressivamente mutato e migliorato negli ultimi 20 anni, sia a livello internazionale che nazionale, trainato da una serie di interventi in ambito legislativo e organizzativo, in larga misura ispirati dalle pressioni delle associazioni dei pazienti.

L'Italia ha costruito una rete di circa 200 Presidi dedicati alle malattie rare che, pur nella disarmonia tra le diverse Regioni, rappresenta un modello di riferimento nel contesto Europeo. Nel 2014 è stato varato il primo piano nazionale delle malattie rare, che nei prossimi mesi dovrà essere aggiornato ed implementato.

La ricerca dedicata a queste malattie vede il nostro Paese ai primi posti in Europa per il numero dei progetti e delle sperimentazioni, nonché per i risultati nella ricerca clinica, preclinica e di base, nella identificazione di nuovi marcatori e nella messa a punto di test diagnostici innovativi. Una delle sfide attuali, nella quale sono oggi impegnati alcuni laboratori nazionali in un continuo confronto e collaborazione con altri Centri internazionali, è quella di dare un nome ai malati orfani, cioè quelli affetti da condizioni ultra-rare senza diagnosi, che, si stima, riguardino circa 1:3 malati rari. Le tecniche di sequenziamento di seconda generazione riescono oggi, in circa il 50% di questi pazienti, ad identificare la causa e ad avviare percorsi di presa in carico mirati. Per questo, è auspicabile che le analisi -omiche vengano in tempi brevi traslate dai laboratori di ricerca nella pratica clinica e siano inserite nei LEA.

Il 2017 è stato, per molti aspetti, un anno storico per le malattie rare, in quanto ha segnato l'avvio delle Reti di Riferimento Europee (European Reference Network - ERN). Si tratta di 24 Reti che accorpano gruppi di malattie e coprono pressoché tutto il complesso di questi malati, includendo 942 Centri in 313 Ospedali. L'Italia è il Paese più autorevolmente presente

all'interno delle ERN, con 66 Ospedali (21,1% di quelli presenti nelle Reti), 189 Centri (20,1% di quelli presenti nelle reti). L'Italia è rappresentata in 23 delle 24 reti e ne coordina due. Gli Ospedali con maggiori presenze nelle Reti, sono l'Azienda Ospedaliera di Padova che partecipa a 19 ERN e l'Ospedale Bambino Gesù di Roma che partecipa a 15 ERN, che sono anche le prime istituzioni, a livello Europeo, rispettivamente come numero assoluto di presenze e di presenze nell'area pediatrica.

Un secondo motivo che fa considerare il 2017 come un anno storico per le malattie rare riguarda l'emanazione, da parte del Presidente del Consiglio dei Ministri, del Decreto relativo alla "definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza" (GU n.65 del 18.3.2017), entrato in vigore il 15 settembre 2017. Tale Decreto introduce, a distanza di 16 anni dall'emanazione del primo elenco, un nuovo elenco delle malattie esenti dal ticket, proponendo 134 nuovi codici di esenzione per complessive 201 malattie. Va sottolineato che si è trattato non solo di un processo di aggiornamento, ma anche di riorganizzazione dei codici e della nomenclatura delle malattie rare, che ha rafforzato la logica dei gruppi aperti, che consentono a tutte le malattie afferenti ad uno specifico gruppo, anche quando non specificate nell'elenco, di essere ricomprese ed esentate. Tale provvedimento allinea l'Italia con quanto già avviene in alcuni altri Paesi Europei.

Questo opuscolo promosso dall'Osservatorio Malattie Rare, in collaborazione con Orphanet-Italia, è espressione di questa recente "rivoluzione nazionale" nel campo delle malattie rare e si propone di offrire ai pazienti, alle loro famiglie, ai professionisti e a tutti i portatori di interesse una guida sintetica, di facile lettura, che li aiuta a muoversi all'interno del Decreto e del nuovo elenco.

*Bruno Dallapiccola*  
Responsabile del progetto Orphanet-Italia

## 2. LE MALATTIE RARE

Le malattie rare colpiscono un numero limitato di persone e, di conseguenza, generano problemi legati alla loro bassa frequenza. **In Europa viene considerata rara ogni malattia che interessa meno di 5 persone ogni 10.000.**<sup>[1]</sup>

Il numero delle malattie rare note oscilla tra 7.000 e 8.000, ma il loro numero è destinato ad aumentare di pari passo con le nuove acquisizioni scientifiche e, in particolare, con i progressi della ricerca genetica. Complessivamente le malattie rare affliggono centinaia di migliaia di pazienti in Italia e diversi milioni in Europa.

La loro frequenza può variare nelle diverse aree geografiche: ad esempio, la talassemia è molto rara nel Nord Europa, mentre è più frequente nei paesi che si affacciano sul Mediterraneo. Il numero delle malattie rare è anche influenzato dal livello di specificità utilizzato nella loro classificazione. Così ad esempio la sordità non è una condizione rara, ma molti sottotipi molecolari di sordità sono rari o molto rari.

Le stime sulla frequenza delle malattie rare nel nostro Paese sono variabili. Il numero di 2 milioni stimato in assonanza con i dati calcolati in un Paese analogo al nostro, la Francia, è verosimilmente sovrastimato ed è più realistico che il loro numero complessivo sia inferiore ad un milione. A questo andrebbe aggiunto un numero analogo di pazienti affetti da tumori rari, ma l'Italia, a differenza di altri paesi europei non include questi pazienti nei registri delle malattie rare.

In base ai dati raccolti dal registro nazionale malattie rare dell'Istituto Superiore di Sanità, in continua fase di implementazione, in Italia si stimano 20 casi di malattie rare ogni 10.000 abitanti e, **ogni anno, sono segnalati circa 19.000 nuovi casi** dai circa 200 Presidi della rete nazionale. Il 20% delle malattie riguarda pazienti in età pediatrica (di età inferiore ai 14 anni), tra i quali, le malattie rare che si manifestano con maggiore frequenza sono le malformazioni congenite (45%) e i disturbi delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e del sistema immunitario (20%). Si tratta di una stima significativamente inferiore al 50-60% dei casi pediatrici calcolati a livello internazionale. Per i pazienti in età adulta, invece, le frequenze più alte riguardano le malattie del sistema nervoso e degli organi di senso (29%) e delle patologie del sangue e degli organi ematopoietici (18%). [Fonte: ISS 2015]

Le malattie rare sono estremamente eterogenee. Alcune sono molto gravi, croniche e progressive. Possono presentarsi già dalla nascita oppure insorgere in età adulta. Oggi, per la maggior parte di esse non è ancora disponibile una cura efficace, ma numerosi trattamenti appropriati possono migliorare la qualità della vita delle persone affette. Per la maggior parte delle malattie rare sono disponibili conoscenze scientifiche e mediche molto limitate e per molte di esse mancano addirittura informazioni sulla loro origine e sui meccanismi patogenetici.

Questi dati bastano a giustificare le difficoltà che devono affrontare questi pazienti e i loro familiari nell'ottenere la diagnosi e una appropriata presa in carico medica e sociale. Molti di essi (si stima 1:3) sono "orfani" di diagnosi. Pertanto, i pazienti rari versano spesso in condizioni di fragilità, sul piano medico, psicologico, sociale ed economico.

1 Per maggiori informazioni si veda [questo link](#).

In Italia le persone affette da malattie rare hanno diritto a benefici economici e non economici, principalmente in base a tre possibilità:

- LEA, Livelli Essenziali di Assistenza (esenzione dal ticket);
- Invalidità Civile;
- Riconoscimento dell'handicap (Legge 104).

L'ottenimento dei benefici spettanti per legge può tuttavia risultare difficile. Nei prossimi paragrafi cercheremo di spiegarne le ragioni.

### 3. I LIVELLI ESSENZIALI DI ASSISTENZA E L'ELENCO DELLE MALATTIE RARE

I Livelli essenziali di assistenza (LEA) sono le prestazioni e i servizi che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è tenuto a fornire ai cittadini, gratuitamente o dietro pagamento di una quota di partecipazione (ticket).

In Italia, dal 2001, con l'approvazione del Decreto ministeriale n. 279/2001, le persone affette da malattie rare hanno diritto all'esenzione dal ticket, ma **solo sulla base di un elenco di patologie redatta dal Ministero della Salute**.

Le malattie rare che danno diritto all'esenzione sono state individuate in base ad alcuni criteri generali (Decreto legislativo 124/1998):

- La loro rarità (riferita al limite di prevalenza < 5/10.000 abitanti stabilito a livello europeo);
- La loro gravità clinica;
- Il grado di invalidità che comportano;
- L'onerosità della quota di partecipazione (derivante dal costo del trattamento).

Si è tenuto anche conto di altri due criteri specifici: la difficoltà di ottenere la diagnosi e la difficoltà di individuare le prestazioni adeguate alle necessità assistenziali, che sono spesso molto complesse. Un'attenzione particolare è stata posta alla difficoltà della diagnosi, derivante dalle limitate conoscenze sulla maggior parte delle malattie rare da parte dei medici, che dovrebbero individuarne il percorso diagnostico.

L'esenzione dal ticket è garantita per:

- tutte le prestazioni appropriate ed efficaci per il trattamento e il monitoraggio della malattia rara accertata e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti;
- le prestazioni finalizzate alla diagnosi, eseguite presso i Presidi della Rete nazionale sulla base di un sospetto diagnostico formulato da uno specialista del SSN;
- le indagini genetiche sui familiari dell'assistito eventualmente necessarie per diagnosticare, all'assistito, una malattia genetica rara. Infatti, la maggior parte delle malattie rare è di origine genetica e il relativo accertamento richiede indagini, a volte sofisticate e di elevato costo, da estendere anche ai familiari della persona affetta.

L'elenco delle malattie rare esenti dalla partecipazione al costo è stato recentemente ampliato dal **Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017<sup>[2]</sup>**, che definisce i nuovi LEA e sostituisce il precedente elenco.<sup>[3]</sup>

**Le nuove esenzioni per malattia rara e/o gruppi di malattie rare, sono entrare in vigore dal 15 settembre 2017.**

**Il nuovo elenco è stato completamente riorganizzato**, dal punto di vista dei codici, della nomenclatura delle patologie e della logica dei gruppi.

In particolare, si conferma quanto già previsto dal dm n. 279/2001, cioè che i gruppi di malattie

2 [Clicca qui](#) per accedere al provvedimento in versione integrale.

3 Ricordiamo inoltre che con l'articolo 13 il provvedimento garantisce, per le malattie rare indicate all'allegato 3 del DPCM, anche le prestazioni che comportano l'erogazione dei presidi indicati nel nomenclatore di cui al medesimo allegato. L'elenco delle patologie e relativi presidi è consultabile a [questo link](#).

rare siano "aperti", in modo da consentire che tutte le patologie riconducibili a un gruppo, anche se non puntualmente elencate, abbiano diritto all'esenzione. Per aiutare la comprensione, e solo a titolo di esempio, nell'apposito allegato al decreto sono elencate alcune delle malattie afferenti agli specifici gruppi.<sup>[4]</sup> In coerenza con tale previsione, anche le categorie piuttosto ampie, incluse nel nuovo elenco con ulteriori codici di gruppo, identificano tutte le malattie rare che ne fanno parte, purché rispondenti ai criteri di rarità, gravità e grado di invalidità associato, oltre che di onerosità del costo del trattamento. In questo modo, l'elenco risulta più esaustivo e, di fatto, permette l'esenzione per più di 200 patologie per le quali, prima, l'esenzione stessa non era prevista in modo esplicito.

La logica inclusiva dei gruppi è altamente innovativa rispetto al passato, anche se è necessario ricordare che **se una persona è affetta da una patologia che non compare nell'elenco come singola malattia, né può essere fatta afferire a un gruppo di patologie presenti nell'elenco, non ha diritto all'esenzione dal ticket**.

Il fatto che una patologia non compaia nell'elenco, non impedisce al paziente di fare richiesta di invalidità civile e/o handicap.

Una percentuale di invalidità civile superiore al 67% dà diritto all'esenzione parziale. Il 100% di invalidità dà diritto all'esenzione completa.<sup>[5]</sup>

L'esenzione dal ticket può essere ottenuta anche in base al reddito, in presenza di specifiche condizioni familiari.<sup>[6]</sup>

4 Per maggior chiarezza si vada al capitolo successivo.

5 Per ottenere le informazioni complete sulle esenzioni per invalidità civile [clicca qui](#).

6 Per ottenere le informazioni complete sulle esenzioni per reddito [clicca qui](#).

## 4. CODICI E GRUPPI. INTRODUZIONE METODOLOGICA

**Il nuovo elenco delle malattie rare esenti prevede 134 nuovi codici di esenzione.** Questi codici sono sia codici di gruppo (che includono quindi un minimo di due patologie) sia codici univoci di patologia. **I 134 codici di nuova creazione codificano un totale di 201 patologie.** Questo dipende dalla logica inclusiva con la quale è stato redatto l'allegato 7 del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017.

Secondo logica di “gruppi aperti” è stato assegnato un solo codice di esenzione ad ogni gruppo di patologie. Le patologie afferenti al gruppo sono state esplicitate a titolo esemplificativo. Ciò significa che lo specialista del presidio di Rete<sup>7</sup> può utilizzare un codice di esenzione di gruppo per una patologia anche se essa non compare esplicitamente nell'elenco, purché la patologia possa afferire al gruppo dal punto di vista clinico.

### Quali sono state dunque le modifiche all'elenco precedente?

Sono state effettuate modifiche di diversa natura, che includono:

- codici creati ex novo per patologie che in precedenza non erano esentabili;
- codici creati ex novo per patologie che in precedenza erano esentate con un codice diverso;
- codici di gruppo creati ex novo per gruppi di patologie che in precedenza non erano esentabili o erano esentabili con codici diversi;
- codici di gruppo già esistenti che ora, nel nuovo elenco, esplicitano molte più patologie di prima.

**L'elenco qui elaborato dall'Osservatorio Malattie Rare, in collaborazione con Orphanet-Italia, include tutte le quattro tipologie di modifica sopra riportate,** con l'obiettivo di aiutare i medici e i pazienti che, scorrendo l'elenco in ordine alfabetico, potranno facilmente individuare la patologia di interesse. Ricordiamo, però, che l'elenco delle singole malattie non sarà mai pienamente esaustivo, proprio per la logica inclusiva dei “gruppi aperti”.

Una nota a parte viene fornita per alcuni gruppi di **malattie metaboliche, per le quali sono state introdotte delle variazioni nella nomenclatura** che potrebbero creare qualche difficoltà.

I gruppi delle malattie in questione sono 3:

- **DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI – codice RCG040**
- **DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEL CICLO DELL'UREA E IPERAMMONIEMIE EREDITARIE – codice RCG050**
- **DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEI CARBOIDRATI [ESCLUSO: DIABETE MELLITO] – codice RCG060**

**Questi tre gruppi di patologie metaboliche sono esplicitati integralmente alla fine dell'elenco.**

7 Si veda il capitolo COME OTTENERE L'ESENZIONE PER MALATTIA RARA.

## 5. COME OTTENERE L'ESENZIONE PER MALATTIA RARA

Il ticket, introdotto in Italia dal 1982, rappresenta il modo, individuato dalla legge, con cui gli assistiti contribuiscono o “partecipano” al costo delle prestazioni sanitarie di cui usufruiscono.

Le modalità di esenzione dalla partecipazione al costo delle malattie rare e le specifiche forme di tutela per i soggetti affetti da tali patologie sono previste dal Decreto Ministeriale n. 279/2001.

Il Decreto istituisce, in primo luogo, la Rete Nazionale per le Malattie Rare per la cura, la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare. Tale Rete è costituita da Presidi accreditati individuati dalle Regioni. La diffusione dell'elenco dei presidi sanitari inclusi nella Rete è curata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

L'elenco delle malattie rare per le quali è riconosciuta l'esenzione è contenuto nell'Allegato 7 del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017. Tale elenco ha sostituito il precedente, estendendo il diritto di esenzione ad ulteriori patologie.

### RICONOSCIMENTO DELL'ESENZIONE.

In presenza di un diagnostico di una malattia rara inclusa nell'elenco, il medico specialista indirizza il paziente al Presidio della Rete in grado di garantire la diagnosi della specifica malattia o del gruppo di malattie.

Presso il Presidio, **l'assistito riceverà gratuitamente le prestazioni finalizzate alla diagnosi e, se questa è confermata, lo specialista che vi opera rilascerà un certificato di malattia rara.**

Tale certificato ha **durata illimitata e validità su tutto il territorio nazionale**, e può essere rilasciato da un Centro posto anche fuori dalla regione di residenza. L'elenco dei centri è disponibile a [questo link](#).

L'assistito, una volta accertata la malattia presente nell'elenco, può **chiedere il riconoscimento dell'esenzione presso gli sportelli dell'azienda sanitaria locale di residenza**, allegando la certificazione rilasciata dal Presidio della Rete, oltre ad un documento di identità in corso di validità e alla tessera sanitaria.

Una volta ricevuto il certificato di esenzione per malattia rara, il paziente ha diritto ad accedere, su tutto il territorio nazionale, alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

Per le malattie rare, non è riportato un elenco dettagliato delle prestazioni esenti, in quanto si tratta di malattie che possono manifestarsi con quadri clinici molto diversi e, quindi, richiedere prestazioni sanitarie diverse. Il medico specialista del Centro di diagnosi e cura dovrà scegliere, tra le prestazioni incluse nei LEA, quelle necessarie e più appropriate alla specifica condizione clinica, indicandole nel piano terapeutico per malattia rara del paziente.

La prescrizione delle prestazioni sanitarie erogabili con esenzione deve contenere il codice della malattia rara per la quale è riconosciuta l'esenzione.

**Per chiarire ulteriormente la procedura** legata all'ottenimento dell'esenzione per malattia rara, **il Ministero ha realizzato una serie di domande/risposte** che riportiamo integralmente di seguito<sup>8</sup>.

### Come viene riconosciuto il diritto all'esenzione per malattia rara?

Il diritto all'esenzione è riconosciuto dalla ASL di residenza dell'assistito, sulla base della diagnosi della malattia certificata da un Presidio della rete per le malattie rare esperto per quella specifica malattia o per il gruppo a cui appartiene.

8 Le FAQ sono consultabili sul sito ministeriale a [questo link](#).

### Posso avere l'attestato di esenzione per una malattia rara diagnosticata da un Presidio della rete che non si trova nella mia Regione?

Sì. Esercitando il diritto di libera scelta ci si può rivolgere ad un Presidio di fiducia di qualsiasi Regione, sia per la diagnosi che per il monitoraggio. I Presidi della rete sono individuati dalle Regioni come strutture competenti nella singola malattia o nei gruppi.

### Come fare nel caso in cui la certificazione di diagnosi riporti un nome della malattia diverso da quello riportato nell'elenco delle malattie che danno diritto all'esenzione?

In generale, per semplificare le procedure, la certificazione rilasciata dallo specialista del Presidio ai fini dell'esenzione, deve riportare, oltre alla definizione, anche il codice identificativo della malattia o del gruppo di malattie a cui la stessa afferisce, come definito nell'allegato 7 al dPCM 12 gennaio 2017<sup>[9]</sup>.

Nei casi in cui la certificazione non consenta l'identificazione univoca della malattia rara, è opportuno che la stessa certificazione e la codifica siano verificate da personale medico qualificato ed esperto. In alternativa, l'Azienda sanitaria locale che rilascia l'esenzione può chiedere indicazioni allo stesso presidio che ha effettuato la diagnosi, in tempi brevi e senza creare disagi al cittadino.

### Cosa indica il codice di esenzione previsto per ciascuna patologia?

Il codice di esenzione delle malattie rare è composto di sei caratteri (numeri e lettere) che, rispettando l'ordine progressivo dei settori previsti dalla classificazione ICD-9-CM, permette eventuali confronti ed aggiornamenti:

- il primo carattere è la lettera "R" che indica che la malattia è individuata come rara;
- il secondo carattere è una lettera che indica il settore della classificazione ICD9-CM cui la malattia o il gruppo di malattie appartiene;
- il terzo carattere è costituito o da un numero, nel caso di una malattia singola, o dalla lettera "G", quando il codice si riferisce a un gruppo di malattie;
- i successivi caratteri indicano la numerazione progressiva della malattia o del gruppo di malattie comprese in ciascun settore.

Attenzione! Quando il codice si riferisce ad un gruppo di malattie, tutte le malattie afferenti allo stesso gruppo (anche se non espressamente indicate in via esemplificativa) sono identificate da quel medesimo codice.

### In taluni casi, l'elenco delle malattie rare riporta sia un codice di esenzione di gruppo, sia un codice per ciascuna patologia inclusa nel gruppo. Quale bisogna usare?

Per pure esigenze di classificazione, coerenti alle più recenti conoscenze scientifiche, alcune malattie già presenti nel precedente elenco sono state spostate in nuovi gruppi. Per evitare problemi a chi ha già l'esenzione, per tali malattie resta valido l'attestato che riporta il vecchio codice.

### Perché per le malattie rare non è riportato un elenco dettagliato delle prestazioni esenti?

Perché si tratta di malattie che possono manifestarsi con quadri clinici molto diversi tra loro e, quindi, avere necessità assistenziali molto varie e complesse. Il medico dovrà scegliere, tra le prestazioni incluse nei livelli di assistenza, quelle più appropriate alla specifica situazione clinica e utili al monitoraggio della malattia e delle sue complicanze ed efficaci per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti (d.lgs. 124/98<sup>[10]</sup>).

9 L'allegato è scaricabile a [questo link](#).

10 Consultabile a [questo link](#).

### Ci sono novità per gli esenti per malattia rara in materia di assistenza farmaceutica?

No. In base alle norme vigenti, infatti, i medicinali sono classificati in:

fascia A (gratuiti per tutti gli assistiti)

fascia A con Nota AIFA (gratuiti solo per le persone che si trovano nelle particolari condizioni indicate nella Nota)

fascia C (a pagamento per tutti gli assistiti, compresi gli assistiti esenti per malattia cronica).

Alcune Regioni, tuttavia, hanno autonomamente disposto l'erogazione gratuita di farmaci per malattia rara o di altri prodotti, anche non classificati come farmaci, utilizzando fondi propri in quanto si tratta di ulteriori livelli di assistenza.

Per conoscere il dettaglio di questi provvedimenti è bene rivolgersi direttamente alla propria ASL o alla Regione di residenza.

## 6. COME OTTENERE IL RICONOSCIMENTO DI INVALIDITA' CIVILE O HANDICAP

Sotto il profilo medico-legale, essere affetto da una malattia rara non presuppone automaticamente il riconoscimento del diritto all'invalidità civile o dello stato di handicap. Le persone con una diagnosi di malattia rara, infatti, devono essere valutate individualmente, in base alle procedure previste per legge.

Per **invalidità civile** si intende la difficoltà a svolgere alcune funzioni tipiche della vita quotidiana o di relazione, a causa di una menomazione o di un deficit psichico o intellettuale, della vista o dell'udito. La condizione di invalido è definita in percentuale di invalidità ed è regolata dalla legge n. 118/71, con la quale si attribuisce al soggetto dichiarato invalido un vero e proprio beneficio di tipo economico.

Lo **stato di handicap**, definito e disciplinato dalla legge n. 104/92, si determina nelle persone che presentano una menomazione fisica, psichica o sensoriale, stabilizzata o progressiva, che causa difficoltà di apprendimento, di relazione o di integrazione lavorativa, e tale da determinare un processo di svantaggio sociale o di emarginazione.

L'accertamento dell'handicap, a seconda della gravità riconosciuta, comporta il riconoscimento del diritto sia a prestazioni economiche, quali la deducibilità delle spese di assistenza specifica, sia a prestazioni non economiche, quali i permessi parentali, le esenzioni e le priorità nell'accesso a specifici servizi e programmi.

Per l'accertamento dell'invalidità o dell'handicap, le domande devono essere presentate per via telematica tramite il sito dell'INPS.

Il certificato delle condizioni di disabilità e/o handicap deve essere redatto a cura di un medico abilitato alla compilazione telematica: generalmente si fa riferimento al proprio medico curante e, successivamente, il certificato viene trasmesso per via telematica.

Una volta effettuata tale procedura, il medico consegna alla persona interessata una copia firmata di tale certificazione, corredata da un apposito codice. È poi necessario, entro i successivi 90 giorni, inviare la domanda di visita all'INPS attraverso il sito internet dell'Istituto. La domanda può essere presentata direttamente dal cittadino per via telematica, previa richiesta di un codice di identificazione personale (codice Pin), oppure tramite gli Enti di patronato o le associazioni di categoria abilitati dall'INPS a questa procedura.

Nella domanda deve essere indicato il codice riportato nella certificazione medica precedentemente acquisita, per permettere l'abbinamento dei due documenti<sup>[11]</sup>.

---

11 Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).



## 7. L'AMPLIAMENTO DELL'ELENCO MALATTIE

L'elenco pubblicato di seguito contiene tutti i gruppi di patologia e le singole patologie ora esentabili, che non comparivano nel vecchio elenco.<sup>[12]</sup> Questo elenco è stato creato per aiutare le persone affette da malattie rare a controllare il codice di esenzione della propria malattia.<sup>[13]</sup> In questa tabella sono indicati in grassetto solo i codici di nuova creazione.<sup>[14]</sup>

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
ACIDEMIA PIPECOLICA	<b>RCG084</b>		MALATTIE PEROSSISOMIALI	RCG084	
ADRENOLEUCODISTROFIA NEONATALE	<b>RCG084</b>		MALATTIE PEROSSISOMIALI	RCG084	
ADRENOLEUCODISTROFIA X-LINKED	<b>RCG084</b>		MALATTIE PEROSSISOMIALI	RCG084	
AFALLIA	<b>RNG264</b>		ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO	RNG264	
AICARDI, SINDROME DI	<b>RNG111</b>		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE INTERESSAMENTO DELL'APPARATO VISIVO	RNG111	
AICARDI-GOUTIERES, SINDROME DI	RFG010		LEUCODISTROFIE	RFG010	
ALFA-MANNOSIDOSI	<b>RCG091</b>		OLIGOSACCARIDOSI	RCG091	
ANDERMANN, SINDROME DI	<b>RNG150</b>		AGENESIA/DISGENESIA DEL CORPO CALLOSO IN FORMA ISOLATA O SINDROMICA	RNG150	
ANEMIE APLASTICHE ACQUISITE	<b>RD0070</b>				
ANGIOEDEMA ACQUISITO DA DEFICIT DI C1 INIBITORE	<b>RC0191</b>				
ANGIOMATOSI CISTICA DIFFUSA DELL'OSSO	<b>RM0070</b>				
ANOFTALMIA/MICROFTALMIA ISOLATE O SINDROMICHE	<b>RFG150</b>				
ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI, SINDROME DI	<b>RC0220</b>				
ANTICORPI ANTISINTETASI, SINDROME DI	<b>RM0021</b>				
ARACNODATTILIA CONTRATTURALE CONGENITA	RNG020		SINDROMI CON ARTROGRIPOSI MULTIPLE CONGENITE	RNG020	SINDROME DI BEALS
ATRESIA COLICA	<b>RNG251</b>		DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI	RNG251	
ATRESIA ILEALE	<b>RNG251</b>		DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI	RNG251	
ATRESIA INTESTINALE MULTIPLA	<b>RNG251</b>		DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI	RNG251	
ATROFIA MULTISISTEMICA	<b>RF0081</b>				
AUSTIN, SINDROME DI	<b>RCG180</b>		ALTRE MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE	RCG180	
BANNAYAN-ZONANA, SINDROME DI	<b>RNG200</b>		AMARTOMATOSI MULTIPLE	RNG200	MACROCEFALIA-LIPOMI MULTIPLI-EMANGIOMI
BARAITSER-WINTER, SINDROME DI	<b>RNG111</b>		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE INTERESSAMENTO DELL'APPARATO VISIVO	RNG111	
BARTTER, SINDROME DI	<b>RJG010</b>		TUBULOPATIE PRIMITIVE	RJG010	

12 Si veda il capitolo INTRODUZIONE METODOLOGICA.

13 Tale elenco non è da considerarsi esaustivo. L'elenco completo delle patologie rare esentabili dal 1 settembre 2017 è consultabile a pagina 138

14 Ricordiamo che i codici di nuova creazione sono 134, ma codificano un totale di 201 patologie.

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
BEN ARI-SHUPER-MIMOUNI, SINDROME DI	<b>RNG011</b>		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE ALTERAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO	RNG011	
BETA-MANNOSIDOSI	<b>RCG091</b>		OLIGOSACCARIDOSI	RCG091	
BONNEMANN-MEINECKE, SINDROME DI	<b>RNG011</b>		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE ALTERAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO	RNG011	
BYLER, SINDROME DI	<b>RIG010</b>		COLESTASI INTRAEPATICHE PROGRESSIVE FAMILIARI	RIG010	
CADASIL (Cerebral Arteriopathy Autosomal Dominant with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy)	<b>RF0310</b>				
CALCINOSI TUMORALE	RC0230				
CAYLER, SINDROME CARDIOFACCIALE DI	RN1770				
CHAR, SINDROME DI	<b>RN1780</b>				
CHERATODERMIE PALMOPLANTARI EREDITARIE	<b>RNG130</b>				
CINCA SINDROME (Chronic infantile neurologic, cutaneous and articular syndrome)	<b>RCG161</b>				
CLOACA PERSISTENTE	<b>RNG251</b>		DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI	RNG251	
COATS, MALATTIA DI	<b>RF0201</b>				
COHEN, SINDROME DI	<b>RN0401</b>				
COLESTASI INTRAEPATICA PROGRESSIVA FAMILIARE DI TIPO II	<b>RIG010</b>		COLESTASI INTRAEPATICHE PROGRESSIVE FAMILIARI	RIG010	
COLESTASI INTRAEPATICA PROGRESSIVA FAMILIARE DI TIPO III	<b>RIG010</b>		COLESTASI INTRAEPATICHE PROGRESSIVE FAMILIARI	RIG010	
COLOBOMA CONGENITO CORIORETINICO	<b>RNG101</b>		COLOBOMA CONGENITO OCULARE ISOLATO O SINDROMICO	RNG101	
COLOBOMA CONGENITO DELL'IRIDE	<b>RNG101</b>		COLOBOMA CONGENITO OCULARE ISOLATO O SINDROMICO	RNG101	
COMPLESSO CARNEY	<b>RBG020</b>				
COMPLESSO DI VON MEYENBURG	<b>RNG200</b>		AMARTOMATOSI MULTIPLE	RNG200	
COMPLESSO OEIS	<b>RNG251</b>		DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI	RNG251	
CONDRODISPLASIA PUNCTATA RIZOMELICA	<b>RCG084</b>		MALATTIE PEROSSISOMIALI	RCG084	
COROIDITE MULTIFOCAL	<b>RF0320</b>				
COROIDITE SERPIGINOSA	<b>RF0330</b>				
COSTELLO, SINDROME DI	<b>RC0250</b>				
COWDEN, MALATTIA DI	<b>RNG200</b>		AMARTOMATOSI MULTIPLE	RNG200	
CRISPONI, SINDROME DI	RNG020		SINDROMI CON ARTROGRIPOSI MULTIPLE CONGENITE	RNG020	
CUORE CRISS-CROSS	<b>RNG141</b>		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEL CUORE E DEI GRANDI VASI	RNG141	
DANDY-WALKER SINDROME DI	<b>RNG150</b>		AGENESIA/DISGENESIA DEL CORPO CALLOSO IN FORMA ISOLATA O SINDROMICA	RNG150	
DEFICIT CONGENITO DEL TRASPORTATORE MITOCONDRIALE DI ASPARTATO-GLUTAMMATO TIPO I	<b>RCG083</b>		ALTRI DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO ENERGETICO MITOCONDRIALE	RCG083	
DEFICIT CONGENITO DI BIOTINIDASI	<b>RCG092</b>		DIFETTI CONGENITI RESPONSIVI ALLA BIOTINA	RCG092	
DEFICIT CONGENITO DI COBALAMINA C	<b>RCG093</b>		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DELLA COBALAMINA E DEL FOLATO	RCG093	
DEFICIT CONGENITO DI PIRUVATO DEIDROGENASI FOSFATASI	<b>RCG076</b>		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEL PIRUVATO E DEL CICLO DEGLI ACIDI TRICARBOSSILICI	RCG076	
DEFICIT CONGENITO ISOLATO DI GH	<b>RC0021</b>				
DEFICIT DI 3-IDROSSIACIL-CoA DEIDROGENASI DEGLI ACIDI GRASSI A CATENA LUNGA	<b>RCG074</b>		DIFETTI CONGENITI DELLA OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE DEGLI ACIDI GRASSI	RCG074	

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
DEFICIT DI 5'-PIRIDOSSAMINA FOSFATO OSSIDASI	<b>RCG095</b>		ALTRI DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DI VITAMINE E COFATTORI NON PROTEICI	RCG095	
DEFICIT DI ACIL-CoA DEIDROGENASI DEGLI ACIDI GRASSI A CATENA CORTA (SCAD)	<b>RCG074</b>		DIFETTI CONGENITI DELLA OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE DEGLI ACIDI GRASSI	RCG074	
DEFICIT DI ACIL-CoA DEIDROGENASI DEGLI ACIDI GRASSI A CATENA MEDIA (MCAD)	<b>RCG074</b>		DIFETTI CONGENITI DELLA OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE DEGLI ACIDI GRASSI	RCG074	
DEFICIT DI ACIL-CoA DEIDROGENASI DEGLI ACIDI GRASSI A CATENA MOLTO LUNGA (VLCAD)	<b>RCG074</b>		DIFETTI CONGENITI DELLA OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE DEGLI ACIDI GRASSI	RCG074	
DEFICIT DI ALFA METIL ACETOACETIL-COA TIOLASI	<b>RCG075</b>		DIFETTI CONGENITI DELLA CHETOGENESI E DELLA CHETOLISI	RCG075	
DEFICIT DI CARNITINA-PALMITOIL TRANSFERASI	<b>RCG074</b>		DIFETTI CONGENITI DELLA OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE DEGLI ACIDI GRASSI	RCG074	
DEFICIT DI CITOCROMO C OSSIDASI	<b>RCG077</b>		DIFETTI CONGENITI ISOLATI DI UN COMPLESSO DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE	RCG077	
DEFICIT DI CoA LIGASI DEGLI ACIDI BILIARI	<b>RCG072</b>		DIFETTI CONGENITI DELLA SINTESI DEGLI ACIDI BILIARI	RCG072	
DEFICIT DI DOPAMINA BETA-IDROSSILASI	<b>RCG085</b>		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEI NEUROTRASMETTITORI E DEI PICCOLI PEPTIDI	RCG085	
DEFICIT DI GUANIDINOACETATO-METILTRANSFERASI (GAMT)	<b>RCG082</b>		SINDROMI DA DEFICIT CONGENITO DI CREATINA	RCG082	
DENT, SINDROME DI	<b>RJG010</b>		TUBULOPATIE PRIMITIVE	RJG010	
DESBUQUOIS, SINDROME DI	RNG050		CONDRODISTROFIE CONGENITE	RNG050	
DIARREA CONGENITA CON MALASSORBIMENTO DEL SODIO	<b>RIG020</b>		DIFETTI CONGENITI GRAVI ED INVALIDANTI DEL TRASPORTO INTESTINALE	RIG020	
DIARREA CONGENITA CON PERDITA DI CLORURI	<b>RIG020</b>		DIFETTI CONGENITI GRAVI ED INVALIDANTI DEL TRASPORTO INTESTINALE	RIG020	
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DELLO ZINCO	<b>RCG101</b>		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DELLO ZINCO	RCG101	
DIFETTI CONGENITI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA MITOCONDRIALE	<b>RCG078</b>		DIFETTI CONGENITI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA MITOCONDRIALE	RCG078	
DIFETTI CONGENITI DELLA GLICOSILAZIONE PROTEICA (CDGS)	<b>RCG190</b>				
DIFETTI CONGENITI DELLA SINTESI DEL COLESTEROLO	<b>RCG071</b>		DIFETTI CONGENITI DELLA SINTESI DEL COLESTEROLO	RCG071	
DIFETTI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA NUCLEARE	<b>RCG081</b>		DIFETTI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA NUCLEARE	RCG081	
DISCINESIE CILIARI PRIMARIE	<b>RNG110</b>				
DISGENESIA GONADICA	<b>RNG262</b>		DIFETTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITA' DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO	RNG262	
DISPLASIA CEREBRO FACIO TORACICA	<b>RNG011</b>		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE ALTERAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO	RNG011	
DISPLASIA ECTODERMICA IPOIDROTICA	<b>RNG151</b>		SINDROMI CON DISPLASIA ECTODERMICA	RNG151	
DISPLASIA NEUROECTODERMICA TIPO CHIME	<b>RNG151</b>		SINDROMI CON DISPLASIA ECTODERMICA	RNG151	sindrome di Zurich-Kaye
DISTONIE PRIMARIE	<b>RFG160</b>				
DISTROFIA NEUROASSONALE INFANTILE	<b>RFG041</b>		NEURODEGENERAZIONE CON ACCUMULO CEREBRALE DI FERRO	RFG041	
DRAVET, SINDROME DI	<b>RF0061</b>				
DUPLICAZIONI DEL TUBO DIGERENTE	<b>RNG251</b>		DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI	RNG251	
EBSTEIN, ANOMALIA DI	<b>RNG141</b>		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEL CUORE E DEI GRANDI VASI	RNG141	

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
EMBRIOPATIA DA IPERFENILANINEMIA	RP0080				iperfenilalaninemia materna o fenilchetonuria materna
EMICRANIA EMIPLEGICA FAMILIARE	RF0350				
EMIIPERTROFIA CONGENITA	RNG093		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CARATTERIZZATE DA UN ACCRESCIMENTO PRECOCE ECCESSIVO	RNG093	
EMIPLEGIA ALTERNANTE	RF0360				
EMOSIDERSI POLMONARE IDIOPATICA	RH0020				
EPISPADIA	RNG264		ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO	RNG264	
ESTROFIA VESCICALE	RN1810				
ETEROPLASIA OSSEA PROGRESSIVA	RM0080				
FAHR, MALATTIA DI	RF0370				
FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE	RC0241				
FEBBRE PERIODICA EREDITARIA	RCG161		SINDROMI AUTOINFAMMATORIE EREDITARIE/FAMILIARI	RCG161	
FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA	RM0090				
FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA	RHG010		MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI PRIMITIVE	RHG010	
FINE-LUBINSKY, SINDROME DI	RN1820				
FRASIER, SINDROME DI	RNG263		ALTRI DIFETTI GRAVI ED INVALIDANTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITA' DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO	RNG263	
FUCOSIDOSI	RCG091		OLIGOSACCARIDOSI	RCG091	
GALATTOSIALIDOSI	RCG091		OLIGOSACCARIDOSI	RCG091	
GITELMAN, SINDROME DI	RJG010		TUBULOPATIE PRIMITIVE	RJG010	
GLOMERULOPATIE PRIMITIVE	RJG020				
GOLDBERG-SHPRINTZEN, SINDROME DI	RN0201				
GUILLAIN-BARRÉ, SINDROME DI (LIMITATAMENTE ALLE FORME CRONICHE, GRAVI ED INVALIDANTI)	RF0183				
HALLERMANN-STREIFF, SINDROME DI	RNG030		SINDROMI CON CRANIOSINOSTOSI	RNG030	
HUTCHINSON-GILFORD, SINDROME DI	RNG094		SINDROMI PROGEROIDI	RNG094	
IPERINSULINISMO CONGENITO DA DEFICIT DI GLUCOCHINASI	RCG061		IPERINSULINISMI CONGENITI	RCG061	
IPERMANGANESEMIA ISOLATA AUTOSOMICO RECESSIVA	RCG103		ALTRI DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DI METALLI	RCG103	
IPERTENSIONE POLMONARE ARTERIOSA IDIOPATICA	RG0120				
IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO CONGENITO	RC0022				
IPOMAGNESEMIA PRIMITIVA AUTOSOMICA DOMINANTE CON IPOCALCIURIA	RCG103		ALTRI DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DI METALLI	RCG103	
IPOPLASIA/APLASIA DELLA MUSCOLATURA DELLA PARETE GASTRICA	RNG252		ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DELL'APPARATO DIGERENTE	RNG252	
KENNY-CAFFEY, SINDROME DI	RC0300				
LARON, SINDROME DI	RCG031		SINDROMI DA RESISTENZA ALL'ORMONE DELLA CRESCITA	RCG031	
LARSEN, SINDROME DI	RNG050		CONDRODISTROFIE CONGENITE	RNG050	
LENZ, SINDROME DI	RFG150		ANOFTALMIA/MICROFTALMIA ISOLATE O SINDROMICHE	RFG150	
LEWISS SUMNER, SINDROME DI	RF0182				

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
LINFEDEMA EREDITARIO DI TIPO I	<b>RGG020</b>		LINFEDEMI PRIMARI CRONICI	RGG020	
LINFEDEMA EREDITARIO DI TIPO II	<b>RGG020</b>		LINFEDEMI PRIMARI CRONICI	RGG020	
LINFEDEMA IDIOPATICO	<b>RGG020</b>		LINFEDEMI PRIMARI CRONICI	RGG020	
LINFEDEMA PRIMITIVO AUTOSOMICO RECESSIVO	<b>RGG020</b>		LINFEDEMI PRIMARI CRONICI	RGG020	
LOEYS-DIETZ, SINDROME DI	<b>RNG091</b>		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE	RNG091	
LOWE, SINDROME DI	<b>RC0270</b>				
LYNCH, SINDROME DI (CANCRO NON POLIPOSICO EREDITARIO DEL COLON - HNPCC)	<b>RBG021</b>				
MAINZER-SALDINO, SINDROME DI	<b>RN1850</b>				
MALATTIA DA ACCUMULO DI ACIDO SIALICO	<b>RCG091</b>		OLIGOSACCARIDOSI	RCG091	
MALATTIA DA INCLUSIONI INTRANUCLEARI NEURONALI	<b>RF0380</b>				
MALATTIA DI MOHR	<b>RNG121</b>		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON ALTERAZIONE DELLA FACCIA COME SEGNO PRINCIPALE	RNG121	
MARDEN-WALKER, SINDROME DI	<b>RNG020</b>		SINDROMI CON ARTROGRIPOSI MULTIPLE CONGENITE	RNG020	
MASTOCITOSI SISTEMICA	<b>RD0081</b>				
MEGALOURETRA	<b>RNG264</b>		ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO	RNG264	
MELANOMA CUTANEO FAMILIARE E/O MULTIPLO	<b>RB0071</b>				
MELOREOSTOSI	<b>RM0100</b>				
MENEKES, SINDROME DI	<b>RCG102</b>		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEL RAME	RCG102	
METAEMOGLOBINEMIA DA DEFICIT DI METAEMOGLOBINA REDUTTASI	<b>RDG010</b>		ANEMIE EREDITARIE	RDG010	
MIASTENIA GRAVIS	<b>RFG101</b>		SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI	RFG101	
MICROGASTRIA	<b>RNG252</b>		ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DELL'APPARATO DIGERENTE	RNG252	
MIOSITE A CORPI INCLUSI	<b>RM0110</b>				
MIOSITE EOSINOFILA IDIOPATICA	<b>RM0111</b>				
MOEBIUS, SINDROME DI	<b>RNG121</b>		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON ALTERAZIONE DELLA FACCIA COME SEGNO PRINCIPALE	RNG121	
NANCE-HORAN, SINDROME DI	<b>RNG111</b>		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE INTERESSAMENTO DELL'APPARATO VISIVO	RNG111	
NANISMO PRIMORDIALE MICROCEFALICO OSTEODISPLASTICO (MOPD)	<b>RNG092</b>		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON BASSA STATURA COME SEGNO PRINCIPALE	RNG092	
NASU-HAKOLA, SINDROME DI	<b>RFG010</b>		LEUCODISTROFIE	RFG010	
NEURODEGENERAZIONE ASSOCIATA A PANTOTENATO CHINASI (PKAN)	<b>RFG041</b>		NEURODEGENERAZIONE CON ACCUMULO CEREBRALE DI FERRO	RFG041	
NEUROPATIA MOTORIA MULTIFOCALE	<b>RF0181</b>				
NEUTROPENIA CRONICA IDIOPATICA GRAVE	<b>RDG051</b>		NEUTROPENIE CONGENITE	RDG051	
NIJMEGEN, SINDROME DI	<b>RCG160</b>		IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	RCG160	
ONDINE, SINDROME DI	<b>RHG011</b>		SINDROMI GRAVI ED INVALIDANTI CON IPOVENTILAZIONE CENTRALE CONGENITA	RHG011	
ONFALOCELE	<b>RN0322</b>				
PARALISI BULBARE PROGRESSIVA CON SORDITA' NEUROSENSORIALE	<b>RF0390</b>				
PENDRED, SINDROME DI	<b>RF0400</b>				

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
PERRAULT, SINDROME DI	<b>RNG262</b>		DIFETTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITA' DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO	RNG262	
PIASTRINOPATIE AUTOIMMUNI PRIMARIE CRONICHE	<b>RDG031</b>				
PIERRE ROBIN, SINDROME DI	RNG030		SINDROMI CON CRANIOSINOSTOSI	RNG030	
PIODERMA GANGRENOSO CRONICO	<b>RL0090</b>				
POICHILODERMA CONGENITO	<b>RNG094</b>		SINDROMI PROGEROIDI	RNG094	ROTHMUND-THOMSON, SINDROME DI
POLMONITE INTERSTIZIALE ACUTA	<b>RHG010</b>				
PROTEINOSI ALVEOLARE POLMONARE CONGENITA	<b>RH0022</b>				
PROTEINOSI ALVEOLARE POLMONARE IDIOPATICA	<b>RH0021</b>				
RACHITISMO VITAMINA D DIPENDENTE TIPO I	<b>RCG094</b>		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DELLA VITAMINA D	RCG094	
REFETOFF, SINDROME DI	<b>RC0280</b>				
RENE POLICISTICO AUTOSOMICO RECESSIVO	<b>RJ0040</b>				
SARCOIDOSI (ESENZIONE DA RICONFERMARE DOPO I PRIMI 12 MESI, SOLO PER LE FORME PERSISTENTI)	<b>RH0011</b>				
SCHILDER, MALATTIA DI	<b>RF0111</b>				
SCHINDLER, MALATTIA DI	<b>RCG091</b>		OLIGOSACCARIDOSI	RCG091	
SCHINZEL-GIEDION, SINDROME DI	<b>RNG121</b>		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON ALTERAZIONE DELLA FACCIA COME SEGNO PRINCIPALE	RNG121	
SCHNITZLER, SINDROME DI	<b>RC0290</b>				
SCLEROSI CUTANEA DIFFUSA AD ALTA GRAVITÀ CLINICA	<b>RL0080</b>				
SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA	<b>RM0120</b>				
SENIOR-LOKEN, SINDROME DI	<b>RNG261</b>		MALATTIA RENALE CISTICA GENETICA	RNG261	
SHPRINTZEN-GOLDBERG, SINDROME DI	<b>RNG091</b>		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE	RNG091	
SHWACHMAN-DIAMOND, SINDROME DI	<b>RD0080</b>				
SIALIDOSI	<b>RCG091</b>		OLIGOSACCARIDOSI	RCG091	
SINDROME C	RNG030		SINDROMI CON CRANIOSINOSTOSI	RNG030	
SINDROME CACH	RFG010		LEUCODISTROFIE	RFG010	
SINDROME CEREBRO-OCULO-NASALE	<b>RNG111</b>		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE INTERESSAMENTO DELL'APPARATO VISIVO	RNG111	
SINDROME CLOVE	<b>RNG142</b>		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEI VASI PERIFERICI	RNG142	
SINDROME CODAS	<b>RNG111</b>		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE INTERESSAMENTO DELL'APPARATO VISIVO	RNG111	
SINDROME CON MALFORMAZIONE DEI CAPILLARI E MALFORMAZIONE ARTEROVENOSA (CMAVM)	<b>RNG142</b>		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEI VASI PERIFERICI	RNG142	
SINDROME DA DELEZIONE 22q11.2	RNG090		SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI	RNG090	
SINDROME DA FEBBRE PERIODICA CON IPER IgD	<b>RCG161</b>		SINDROMI AUTOINFIAMMATORIE EREDITARIE/FAMILIARI	RCG161	
SINDROME DA INSENSIBILITA' COMPLETA AGLI ANDROGENI	<b>RNG262</b>		DIFETTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITA' DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO	RNG262	

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
SINDROME DA INSENSIBILITA' PARZIALE AGLI ANDROGENI	<b>RNG262</b>		DIFETTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITA' DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO	RNG262	REIFENSTEIN, SINDROME
SINDROME DEL CUORE SINISTRO IPOPLASICO	<b>RNG141</b>		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEL CUORE E DEI GRANDI VASI	RNG141	
SINDROME DEL NEVO BASOCELLULARE	<b>RB0070</b>				SINDROME DI GORLIN
SINDROME DELLA PERSONA RIGIDA	<b>RF0411</b>				SINDROME STIFF-PERSON
SINDROME DOOR (Congenital deafness, onycho-osteodystrophy and mental retardation)	RNG060		OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	RNG060	
SINDROME FG	<b>RN1021</b>				
SINDROME IDROLETALE	<b>RNG011</b>		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE ALTERAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO	RNG011	
SINDROME KBG	RNG100		ALTRE ANOMALIE CONGENITE MULTIPLE GRAVI ED INVALIDANTI CON RITARDO MENTALE (LIMITATAMENTE A SINDROMI NOTE)	RNG100	
SINDROME MEGALOCORNEA-RITARDO MENTALE	<b>RN1830</b>				
SINDROME MEN TIPO 1	<b>RCG162</b>		SINDROMI DA NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE	RCG162	
SINDROME MEN TIPO 2A	<b>RCG162</b>		SINDROMI DA NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE	RCG162	
SINDROME MEN TIPO 2B	<b>RCG162</b>		SINDROMI DA NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE	RCG162	
SINDROME METAMERICA ARTEROVENOSA CEREBROFACCIALE	<b>RNG142</b>		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEI VASI PERIFERICI	RNG142	
SINDROME MICHELIN TIRE BABY	<b>RL0070</b>				Kunze-Riehm, SINDROME DI
SINDROME PHARC	<b>RCG073</b>		DIFETTI CONGENITI DELLA SINTESI DEI FOSFOLIPIDI E DEI GLICOSFINGOLIPIDI	RCG073	
SINDROME PRUNE BELLY	<b>RN0321</b>				
SINDROME RAPADILINO	<b>RNG131</b>		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON ALTERAZIONE DEGLI ARTI COME SEGNO PRINCIPALE	RNG131	
SINDROME ROHHAD	<b>RHG011</b>		SINDROMI GRAVI ED INVALIDANTI CON IPOVENTILAZIONE CENTRALE CONGENITA	RHG011	
SINDROME SAPHO	<b>RM0121</b>				
SINDROME SERKAL	<b>RNG263</b>		ALTRI DIFETTI GRAVI ED INVALIDANTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITA' DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO	RNG263	
SINDROME TORACO ADDOMINALE	<b>RNG132</b>		ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DELLA PARETE ADDOMINALE	RNG132	PENTALOGIA DI CANTRELL
SINDROME TRAPS	<b>RC0243</b>				
SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON DISOSTOSI COME SEGNO PREVALENTE	RNG271		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON DISOSTOSI COME SEGNO PREVALENTE	RNG271	
SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON DISOSTOSI COME SEGNO PREVALENTE	<b>RNG271</b>		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON DISOSTOSI COME SEGNO PREVALENTE	RNG271	
SINDROMI MIELODISPLASTICHE	<b>RDG050</b>				
SINDROMI ORO-FACIO-DIGITALI	<b>RNG121</b>		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON ALTERAZIONE DELLA FACCIA COME SEGNO PRINCIPALE	RNG121	
SIRINGOMIELIA – SIRINGOBULBIA	<b>RF0410</b>				
SOTOS, SINDROME DI	<b>RC0310</b>				
TORIELLO-CAREY, SINDROME DI	<b>RNG011</b>		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE ALTERAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO	RNG011	

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
TREACHER COLLINS, SINDROME DI	RNG030		SINDROMI CON CRANIOSINOSTOSI	RNG030	
WAARDENBURG, SINDROMI DI	<b>RNG095</b>				
WIEDEMANN-RAUTENSTRAUCH, SINDROME DI	<b>RNG094</b>		SINDROMI PROGEROIDI	RNG094	
WOLMAN, MALATTIA DI	<b>RCG180</b>		ALTRE MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE	RCG180	
XANTOMATOSI CEREBROTENDINEA	<b>RCG072</b>		DIFETTI CONGENITI DELLA SINTESI DEGLI ACIDI BILIARI	RCG072	

OMAR  
OSSERVATORIO MALATTIE RARE

OMAR  
OSSERVATORIO MALATTIE RARE



Come anticipato, per tre codici di esenzione già esistenti sono state apportate delle modifiche di nomenclatura. Si tratta dei gruppi di patologie metaboliche che riportiamo di seguito, così come compaiono nel nuovo elenco ministeriale.

#### **RCG040 - DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI**

Esempi di patologie afferenti a questo gruppo:

- FENILCHETONURIA/IPERFENILALANINEMIA
- TIROSINEMIA
- ISTIDINEMIA
- ALCAPTONURIA
- LEUCINOSI (MALATTIA DELLE URINE A SCIROPPO DI ACERO)
- IPERVALINEMIA
- METILMALONICO ACIDURIA
- GLUTARICO ACIDURIA
- ALTRE ACIDEMIE/ACIDURIE ORGANICHE PRIMITIVE DA DIFETTO DEL METABOLISMO DEGLI AMINOACIDI A CATENA RAMIFICATA
- OMOCISTINURIA
- SINDROME DA MALASSORBIMENTO DI METIONINA
- IPERORNITINEMIA
- IPERORNITINEMIA-IPERAMMONIEMIA OMOCITRULLINURIA (SINDROME HHH)
- IPERGLICINEMIA NON CHETOTICA
- IPERPROLINEMIA
- ALBINISMO
- HARTNUP, MALATTIA DI
- CISTINURIA
- INTOLLERANZA ALLE PROTEINE CON LISINURIA
- CISTINOSI

#### **RCG050 - DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEL CICLO DELL'UREA E IPERAMMONIEMIE EREDITARIE**

Esempi di patologie afferenti a questo gruppo:

- CITRULLINEMIA
- DEFICIT DI ORNITINA CARBAMOILTRANSFERASI (OCT)
- ARGININSUCCINICO ACIDURIA
- DEFICIT DI N-ACETILGLUTAMMATO SINTETASI (NAGS)
- DEFICIT DI CARBAMMIL-FOSFATO SINTETASI
- ARGININEMIA

#### **RCG060 - DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEI CARBOIDRATI [ESCLUSO: DIABETE MELLITO]**

Esempi di patologie afferenti a questo gruppo:

- GLICOGENOSI
- GALATTOSEMIA
- INTOLLERANZA EREDITARIA AL FRUTTOSIO
- DEFICIT DI FRUTTOSIO-1,6-BISFOSFATASI
- DEFICIT CONGENITO DI LATTASI
- DIFETTI DEL TRASPORTO DEL GLUCOSIO
- DIFETTO CONGENITO DI SACCARASI-ISOMALTASI
- MALATTIA DA CORPI DI POLIGLUCOSANO

## 8. LE NUOVE MALATTIE ESSENTI

Di seguito sono indicate le patologie di nuova introduzione nell'elenco delle esenti, con una breve descrizione e il link di approfondimento.

### ACIDEMIA PIPECOLICA [afferisce a MALATTIE PEROSSISOMIALI - RCG084]

L'acidemia pipecolica afferisce ai 'difetti della biogenesi dei perossisomi - spettro della sindrome di Zellweger' (PBD-ZSS), un gruppo di malattie autosomiche recessive che interessano la formazione dei perossisomi funzionanti. Questo gruppo di condizioni, caratterizzate da sordità neurosensoriale, retinite pigmentosa, disfunzioni multiorgano e ritardo psicomotorio, comprende le varianti fenotipiche della sindrome di Zellweger (ZS), dell'adrenoleucodistrofia neonatale (NALD) e della malattia infantile di Refsum (IRD).

L'incidenza stimata per i PBD-ZSS è di 1/50.000 nati negli Stati Uniti e 1/500.000 nati in Giappone.

Il termine PBD-ZSS indica lo spettro della malattia osservato nelle varianti lieve, intermedia e grave, descritte prima che la loro eziologia legata ai perossisomi fosse nota. I tre sottotipi (ZS, NALD e IRD) riguardano fenotipi clinici sovrapposti, ma di gravità variabile: la ZS è il quadro clinico più grave, mentre la IRD è la forma più lieve. La classificazione nelle diverse forme non è sempre chiara nei singoli casi, in quanto i pazienti affetti da NALD e IRD presentano fenotipi spesso sovrapponibili, mentre i pazienti affetti da ZS tendono ad avere un quadro più omogeneo. L'esordio dei sintomi si verifica generalmente subito dopo la nascita o nell'infanzia, e comprende convulsioni neonatali, ipotonia, dismorfismi craniofacciali tipici (*facies* appiattita, radice del naso larga, suture beanti, fontanella anteriore grande), disfunzione epatica e, nei bambini più grandi, sordità neurosensoriale progressiva, distrofia retinica e ritardo dello sviluppo. Tra le possibili complicanze si segnalano insufficienza surrenalica, calcoli renali di ossalato di calcio e episodi di sanguinamento e le emorragie intracraniche secondarie alla disfunzione epatica e alla coagulopatia. I dismorfismi craniofacciali sono più marcati nella ZS, ma sono riconoscibili anche nella NALD e nella IRD. Recentemente, sono state descritte forme con presentazione atipica di PBD-ZSS.

Nel 90% dei pazienti sono state identificate mutazioni nei geni *PEX1*, *PEX6*, *PEX10*, *PEX12* e *PEX26*. I geni *PEX* codificano per proteine note come perossine. Mutazioni che determinano la produzione di perossine non funzionali si associano alla ZS, mentre mutazioni che causano la produzione di perossine con funzione residua si associano a fenotipi meno gravi. Le mutazioni del gene *PEX1*, presenti in circa il 70% dei casi, e la conseguente alterazione della funzione metabolica dei perossisomi, sono la causa più comune di PBD-ZSS. Altre mutazioni meno comuni sono state individuate nei geni *PEX13*, *PEX14*, *PEX16*, *PEX19*, *PEX2*, *PEX3*, *PEX5*, e *PEX11B* e causano accumulo di acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA), danneggiando le cellule nervose in fase di sviluppo. Inoltre, l'accumulo di intermedi tossici degli acidi biliari danneggia il fegato e la diminuzione della sintesi dell'acido docosaesaenoico (DHA) e dei fosfolipidi esterificati (plasmalogeni) danneggia le membrane cellulari.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

### ADRENOLEUCODISTROFIA NEONATALE [afferisce a MALATTIE PEROSSISOMIALI - RCG084]

L'adrenoleucodistrofia neonatale (NALD) è la variante di gravità intermedia dei disturbi della biogenesi perossisomiale (PBD)-spettro della sindrome di Zellweger (PBD-ZSS). È caratterizzata da ipotonia, leucodistrofia, deficit visivi e sordità neurosensoriale. Il quadro clinico della NALD si sovrappone a quello della malattia infantile di Refsum (IRD).

La prevalenza alla nascita di PBD-ZSS è 1/50.000 nel Nord America e 1/500.000 in Giappone. Oltre la metà dei pazienti con PBD-ZSS presenta NALD-IRD.

La NALD esordisce alla nascita o nella prima infanzia, ma può essere talmente sfumata da non consentire la diagnosi fino a epoca successiva addirittura alla prima infanzia oppure al momento in cui si sviluppa la leucodistrofia. È caratterizzata dall'ipotonia, dalle convulsioni, da una encefalopatia diffusa, da sordità neurosensoriale, neuropatia periferica, lievi dismorfismi facciali (ipertelorismo, appiattimento della porzione media del viso), ritardo della crescita e grave ritardo dello sviluppo psicomotorio. A livello oculare si evidenziano corioretinopatia, displasia del nervo ottico e cataratta. La disfunzione epatica si manifesta nei neonati con ittero e, occasionalmente, con episodi di emorragia intracranica da coagulopatia vitamina K-sensibile. Nei bambini più grandi, si possono evidenziare insufficienza surrenalica e calcoli di ossalato di calcio. Le disfunzioni visive e uditive sono progressive ed esitano nella cecità e nella sordità. I pazienti allettati possono mostrare osteoporosi e fratture ossee. La regressione neurologica dipende dalla leucodistrofia, che causa la perdita di alcune abilità già acquisite, la demenza e la morte.

Non è disponibile una terapia risolutiva. Il trattamento è sintomatico. La cataratta deve essere corretta nella prima infanzia e si devono utilizzare occhiali per correggere la vista. Quando la sordità è profonda si devono effettuare impianti cocleari, mentre le protesi acustiche devono essere utilizzate per correggere l'ipoacusia. La coagulopatia epatica può essere trattata con vitamina K, mentre una terapia con acidi biliari è in grado di migliorare la funzione epatica. La sonda gastrostomica consente un adeguato apporto calorico. Devono essere limitati i cibi ricchi di acido fitanico (latte vaccino). Può essere indicata la somministrazione di l'acido docosaesaenoico. Le convulsioni devono essere trattate con farmaci epilettici. È necessario un follow-up lungo tutto l'arco della vita, per monitorare le alterazioni uditive, visive ed epatiche. La prognosi è sfavorevole, in quanto la maggior parte dei pazienti muore nel periodo neonatale o nella prima infanzia, con l'eccezione di alcuni casi che sopravvivono fino all'adolescenza.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

### ADRENOLEUCODISTROFIA X-LINKED [afferisce a MALATTIE PEROSSISOMIALI - RCG084]

L'adrenoleucodistrofia legata all'X (X-ALD) è una malattia perossisomiale che provoca demielinizzazione cerebrale e disfunzione assonale nel midollo spinale, ed esita in paraplegia spastica, insufficienza surrenalica e, talvolta, insufficienza testicolare.

È la malattia perossisomiale più comune e ha un'incidenza alla nascita di 1/20.000 (maschi e femmine).

L'età di esordio e la morbilità della X-ALD sono molto variabili e la progressione è imprevedibile. La patologia interessa in modo più grave i maschi emizigoti e, in forma meno grave, circa il 60% delle femmine eterozigoti. I maschi emizigoti possono presentare all'esordio sintomi neurologici correlati a 2 diversi quadri clinici: l'adrenoleucodistrofia cerebrale legata all'X (X-CALD) e l'adrenomieloneuropatia (AMN). La X-CALD è la forma più grave e colpisce i maschi tra 2,5-12 anni, in circa il 35% dei casi di X-ALD. Raramente, può costituire il segno iniziale di X-ALD nei maschi adolescenti (<7%) o negli adulti (<5%). I segni principali di X-CALD sono deficit cognitivo moderato seguito da riduzione dell'acuità visiva, sordità centrale, atassia cerebellare, emiplegia, convulsioni e demenza. La condizione esita in stato neurovegetativo o morte nell'arco di diversi anni. La AMN è caratterizzata da paraparesi spastica negli adulti (età media 30 anni), con disturbi della deambulazione da atassia sensoriale, disturbi urinari e disfunzione sessuale. Nel 35% dei casi, nell'arco di 10 anni, la AMN esita in una grave paraplegia complicata da demielinizzazione cerebrale (X-CALD). Nel 70% dei maschi con X-ALD è presente insufficienza cortico-surrenalica (AI), che può essere il segno di esordio della malattia, anni o decenni prima della comparsa dei sintomi neurologici. La AI nella X-ALD ricorda il morbo di Addison, che si manifesta con stanchezza, nausea, perdita di peso, ipotensione e ipoglicemia. L'insufficienza surrenalica primitiva acuta, o crisi surrenalica, può essere il primo segno di X-ALD. Nel 10% dei maschi con X-ALD, la AI può rimanere

l'unico sintomo per anni. Tutti i pazienti con AI isolato sono potenzialmente a rischio di X-CALD, AMN o entrambe. I maschi adulti con X-ALD presentano ipogonadismo. Molte femmine portatrici di X-ALD (> 60%) mostrano segni di AMN, di solito meno gravi di quelli dei maschi e con un esordio più tardivo (> 40 anni). In queste femmine sintomatiche con AMN, X-CALD e AI sono rare (2% e 1%, rispettivamente).

La X-ALD è causata da mutazioni nel gene *ABCD1* (Xq28), che codifica per ALDP, una proteina transmembrana dei perossisomi che interviene nel trasporto, dal citosol ai perossisomi, degli acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA) attivati come esteri del coenzima-A. L'ablazione o la disfunzione di ALDP esita in un accumulo dei VLCFA idrofobici in diverse frazioni lipidiche e in proteine acilate con acidi grassi. La perturbazione dell'omeostasi dei VLCFA nelle cellule gliali può contribuire alla destabilizzazione della guaina mielinica e alla compromissione della funzione assonale.

Nei maschi, la diagnosi può essere posta dosando i VLCFA nel plasma mentre una percentuale significativa di femmine eterozigoti per X-ALD mostra livelli plasmatici normali di VLCFA. L'analisi molecolare del gene *ABCD1* può essere eseguita in diagnosi prenatale e, in alcuni Paesi, in corso di diagnosi genetica pre-impianto. La trasmissione della malattia è legata all'X con una penetranza completa nei maschi emizigoti; circa il 60% delle femmine eterozigoti sviluppa alcuni sintomi neurologici meno gravi durante la vita. La consulenza genetica deve essere offerta ai genitori e a tutti i familiari delle persone con X-ALD, e si raccomanda di eseguire test genetici per identificare i portatori e prendere in carico i ragazzi o i maschi adulti pre-sintomatici.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **AFALLIA [afferisce a ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO - RNG264]**

Il termine afallia o agenesia del pene definisce una malformazione estremamente rara del sistema urogenitale di cui sono noti meno di 100 casi. Questo difetto origina nell'embrione prima delle 4 settimane e di solito si associa ad altre malformazioni. È causata dalla mancata o insufficiente formazione del tubercolo genitale, da cui si sviluppa il pene e il clitoride. La prognosi può essere estremamente severa. In caso di diagnosi tempestiva, la chirurgia può garantire la sopravvivenza e, in condizioni favorevoli, è possibile la ricostruzione del pene alla pubertà.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **AGENESIA DEL CORPO CALLOSO [RNG150]**

Agenesia del Corpo Calloso (ACC) è sinonimo dell'assenza completa o parziale della porzione di sostanza bianca che unisce i due emisferi cerebrali, formando il pavimento della scissura interemisferica ed il tetto del terzo ventricolo e dei corni frontali dei ventricoli laterali. L'ACC completa può originare da un processo primario, prima della XII settimana di gravidanza, oppure essere secondaria ad un processo distruttivo di un corpo calloso già formato dopo la ventesima settimana. Sono state individuate varie cause, ma in genere l'ACC consegue ad un meccanismo diretto multifattoriale. Il cariotipo è patologico nel 20% dei casi, per la presenza di aneuploidie autosomiche (trisomie 13, 8 e 18) e sbilanciamenti genomici. La ricorrenza familiare suggerisce eterogeneità genetica con modelli di trasmissione autosomica dominante, autosomica recessiva e recessiva legata all'X. Una elevata frequenza di ACC, parziale o completa, è stata documentata nei bambini affetti da errori congeniti del metabolismo. Sono stati documentati, tra i potenziali agenti teratogeni implicati nel difetto, l'alcool, il valproato, la cocaina, le infezioni da *Toxoplasma*, il virus della rosolia e i virus influenzali. L'ACC fa parte del quadro clinico della sindrome di Shapiro, della sindrome di Rubinstein-Taybi, della sindrome di Walker-Warburg, della sindrome di Aicardi, della sindrome di Andermann, della sindrome acrocillosa, della sindrome del nevo delle cellule basali, della sindrome oro-facio-

digitale tipo I, della sclerosi tuberosa, della sindrome feto-alcolica. Dato che il corpo calloso compare tardivamente nella filogenesi, la sua assenza non è incompatibile con la vita. I segni clinici associati a questo difetto sono estremamente variabili, da quadri pressoché asintomatici, all'incapacità di accoppiare gli stimoli provenienti dalle mani o dagli occhi, fino ai problemi neurologici più complessi, che si manifestano con gravi deficit intellettivi e crisi generalizzate, spesso bene controllate con la terapia medica.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **AICARDI, SINDROME DI [afferisce a ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE INTERESSAMENTO DELL'APPARATO VISIVO - RNG111]**

La sindrome di Aicardi è una malattia dello sviluppo neurologico che colpisce quasi esclusivamente il sesso femminile, ed è caratterizzata dalla triade agenesia del corpo calloso (totale o parziale), lacune corioretiniche caratteristiche e spasmi infantili. Si tratta di una patologia rara, descritta in circa 200 pzienti. La sindrome viene di solito diagnosticata prima dei 5 mesi di vita. Oltre ai segni clinici principali, la sindrome di presenta una *facies* caratteristica (premascella prominente, punta del naso anteversa, riduzione dell'angolo della sella nasale, sopracciglia rade lateralmente). Oltre alle lacune corioretiniche, è comune il coloboma. Possono essere presenti microcefalia, eterotopia periventricolare, microgiria, dilatazione dei ventricoli, cisti porencefaliche, ipotonia assiale e ipertono appendicolare con spasticità. Con il tempo, si sviluppa un'epilessia refrattaria alla terapia, che si estrinseca con una varietà di crisi (spasmi infantili che possono essere asimmetrici o monolaterali, crisi epilettiche parziali) e con un cervello "diviso" all'EEG. In quasi tutte le pazienti si osserva deficit cognitivo e ritardo dello sviluppo, di grado moderato-grave. In oltre un terzo delle pazienti, è presente una marcata scoliosi. Sono meno comuni i disturbi gastrointestinali, le malformazioni vascolari, le mani piccole, le lesioni cutanee pigmentate e i tumori. Si ritiene che la sindrome di Aicardi sia una malattia sporadica secondaria alle mutazioni di un gene localizzato su un cromosoma X, che comporta una letalità embrionale precoce nei maschi emizigoti. Non è stato ancora identificato il gene-malattia. Sono stati descritti singoli casi di maschi a cariotipo 47,XXY. La diagnosi si basa sui segni clinici, sull'imaging mediante risonanza magnetica e sulle indagini scheletriche. Per la presa in carico delle crisi epilettiche, è necessario un follow-up a lungo termine con un neurologo pediatra. Al momento della diagnosi devono essere avviate terapie per la visione, per il linguaggio, e terapie occupazionali e fisiche. Si raccomanda un'adeguata assistenza muscolo-scheletrica e la prevenzione delle complicazioni associate alla scoliosi. La prognosi e il tasso di sopravvivenza variano tra le diverse pazienti.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **AICARDI-GOUTIERES, SINDROME DI [afferisce a LEUCODISTROFIE - RFG010]**

La sindrome di Aicardi-Goutières (AGS) è un'encefalopatia subacuta ereditaria caratterizzata da calcificazione dei gangli della base, leucodistrofia e linfocitosi del liquido cerebrospinale (LCS). Finora, sono stati descritti poco più di 120 casi.

La maggior parte dei neonati affetti nasce a termine di gravidanza con parametri di crescita normali. L'esordio avviene entro i primi giorni o mesi di vita, con una grave encefalopatia subacuta (problemi alimentari, irritabilità e regressione o ritardo psicomotorio) associata a epilessia (53% dei casi), geloni alle estremità (43% dei casi) ed episodi febbrili asettici (40% dei casi). I sintomi evolvono nel corso di mesi (con lo sviluppo di microcefalia e segni piramidali) prima che la malattia si stabilizzi. Sono state descritte forme meno gravi, con esordio dopo l'anno di vita, con mantenimento delle capacità del linguaggio e della funzione cognitiva e con circonferenza cranica nella norma. Il fenotipo presenta una variabilità inter- e intra-familiare. La trasmissione è autosomica recessiva, anche se sono stati descritti casi di trasmissione autosomica dominante. Nel 2006, sono state identificate le mutazioni causative in quattro geni:

*TREX1*, che codifica per una 3'-5' esonucleasi, e *RNASEH2A*, *RNASEH2B* e *RNASEH2C*, che codificano per le subunità del complesso endonucleasi RNasi H2. Le mutazioni di *TREX1* (25% dei casi), *RNASEH2C* (14% dei casi) e *RNASEH2A* (41% dei casi) causano, generalmente, un fenotipo più lieve. In una percentuale significativa dei casi non è possibile identificare mutazioni in questi geni.

Le calcificazioni (a carico dei gangli basali e della sostanza bianca), la leucodistrofia cistica (prevalentemente frontotemporale) e l'atrofia cortico-sottocorticale rappresentano i segni cardinali per la diagnosi, e spesso si associano ad atrofia del corpo calloso, del tronco cerebrale e del cervelletto. I livelli elevati di IFN-alfa e la linfocitosi del liquido cerebrospinale sono molto frequenti (90% e 75% dei casi, rispettivamente), ma non sono segni costanti allo stadio iniziale della malattia e tendono a normalizzarsi o a risolversi entro pochi anni. La diagnosi prenatale è possibile attraverso l'analisi molecolare del liquido amniotico o del trofoblasto se sono note le mutazioni causative.

Il trattamento è sintomatico (presa in carico dei problemi alimentari, del ritardo psicomotorio e, se presente, dell'epilessia). La morte sopraggiunge in circa l'80% dei pazienti entro i 10 anni di vita, anche se, nelle forme più lievi, sono descritti casi con sopravvivenza oltre la prima decade.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **ALFA-MANNOSIDOSI [afferisce a OLIGOSACCARIDOSI - RCG091]**

L'alfa-mannosidosi è una malattia ereditaria da accumulo lisosomiale, caratterizzata da immunodeficienza, anomalie facciali e scheletriche, deficit uditivo e cognitivo. Colpisce circa un neonato ogni 500.000. Spesso i neonati affetti non presentano anomalie alla nascita, ma il loro quadro clinico peggiora progressivamente. Alcuni neonati presentano le caviglie in posizione equina oppure sviluppano idrocefalia nel primo anno di vita. I segni principali sono l'immunodeficienza, che si caratterizza per le infezioni ricorrenti, soprattutto nella prima decade di vita; le anomalie scheletriche, con disostosi multipla leggera-moderata, scoliosi e deformazione dello sterno; la sordità neurosensoriale moderata-grave; il deficit progressivo delle funzioni mentali e del linguaggio; gli episodi di psicosi. I disturbi motori consistono nella debolezza muscolare, nelle anomalie delle articolazioni e nell'atassia. I dismorfismi facciali sono caratterizzati dalla macrocefalia con fronte prominente, sopracciglia arrotondate, sella nasale piatta, macroglossia, denti distanziati e prognatismo. È comune lo strabismo. La variabilità clinica interindividuale è molto significativa. La malattia è dovuta al deficit di alfa-mannosidasi lisosomiale, che è trasmessa come carattere autosomico recessivo. È dovuta alle mutazioni del gene *MAN2B1*, localizzato sul cromosoma 19 (19p13.2-q12). La diagnosi si basa sulla misurazione dell'attività dell'alfa-mannosidasi acida nei leucociti o in altre cellule nucleate, e può essere confermata con i test genetici. È indicativo, ma non diagnostico, l'aumento della secrezione urinaria di oligosaccaridi ricchi in mannosio. Le principali diagnosi differenziali si pongono con le altre malattie da deposito lisosomiale, le mucopolisaccaridosi. È possibile la diagnosi alla nascita, basata sia su test biochimici che genetici. La presa in carico deve essere proattiva per prevenire le complicazioni e trattare i sintomi. Le infezioni devono essere monitorate e trattate tempestivamente. Spesso è necessario l'intervento dell'otorinolaringoiatra per rimuovere il versamento dell'orecchio medio e sono necessarie le protesi acustiche. Si raccomanda un intervento educativo precoce per migliorare l'inserimento sociale e la fisioterapia per migliorare le attività motorie. Possono essere richiesti interventi di chirurgia ortopedica. La prognosi a lungo termine non è buona. Con il tempo progredisce il coinvolgimento neuromuscolare e scheletrico, che rendono i pazienti dipendenti dalla sedia a rotelle. Nessun paziente raggiunge la completa autonomia, anche se molti pazienti sopravvivono oltre i 50 anni. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **ANDERMANN, SINDROME DI [afferisce a AGENESIA/DISGENESIA DEL CORPO CALLOSO IN FORMA ISOLATA O SINDROMICA - RNG150]**

La neuropatia sensitivo-motoria ereditaria associata ad agenesia del corpo calloso è una malattia autosomica recessiva ad esordio precoce, caratterizzata da ritardo dello sviluppo, polineuropatia grave sensitivo-motoria con areflessia, agenesia o ipoplasia del corpo calloso, amiotrofia, ipotonia e deficit cognitivo. Si tratta di una malattia ubiquitaria, che un picco di frequenza nella regione Saguenay-Lac-St-Jean nella provincia del Quebec (Canada), legata ad un "effetto fondatore".

Il difetto genico responsabile della malattia, localizzato sul cromosoma 15q13-q14, consiste in una mutazione nel gene *SLC12A6*, che codifica per un co-trasportatore proteico (KCC3). La mutazione provoca la formazione di una proteina tronca. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

Si veda anche AGENESIA DEL CORPO CALLOSO.

#### **ANEMIE APLASTICHE ACQUISITE [RD0070]**

Le anemie aplastiche acquisite (AAA) identificano un gruppo di malattie ematologiche rare, non oncologiche, caratterizzate dalla marcata riduzione dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine nel sangue (pancitopenia periferica), spesso molto gravi, conseguenti all'insufficienza midollare delle tre linee cellulari, in assenza di un infiltrato midollare tumorale. In circa il 70-80% dei casi, le AAA sono definite idiopatiche, in quanto l'eziologia non è nota. In una piccola percentuale di casi sono secondarie ad una causa scatenante, ad esempio, alcuni farmaci (antinfiammatori non steroidei; cloramfenicolo e sulfamidici, tra gli antibiotici; fenitoina e carbamazepina, tra gli anticonvulsivanti; antidepressivi; antidiabetici; antimalarici; antitiroidei), agenti chimici (benzene, pesticidi, oli e lubrificanti, alcune droghe come ecstasy, MDMA e metanfetamina), infezioni virali (spesso quello dell'epatite, in altri casi il parvovirus, il virus di Epstein Barr e l'HIV), radiazioni, alcune malattie autoimmuni (fascite eosinofila, ipogammaglobulinemia), timoma, gravidanza ed emoglobinuria parossistica notturna (PNH). Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **ANGIOEDEMA ACQUISITO DA DEFICIT DI C1 INIBITORE [RC0191]**

Questa malattia ha un esordio tardivo, spesso dopo i 50 anni. Si manifesta con edemi bianchi circoscritti e non pruriginosi, che persistono 48-72 ore e ricorrono con frequenza variabile. Gli edemi possono interessare l'apparato digerente e causare un quadro simile a quello della sindrome da occlusione intestinale, eventualmente associato ad ascite e shock ipovolemico. L'edema laringeo può esitare nella morte del paziente (mortalità del 25% in assenza di un trattamento adeguato). Le cure odontostomatologiche possono causare edema laringeo. Gli edemi facciali costituiscono un potenziale fattore di rischio per il coinvolgimento della laringe. Gli edemi sono causati da un aumento della permeabilità dei vasi sanguigni in risposta all'aumento dei livelli di bradichinina da deficit di C1-INH. L'angioedema acquisito (AAE) di tipo 1 si associa spesso alle sindromi linfoproliferative, al consumo accelerato di C1-INH e alle malattie autoimmuni, che possono manifestarsi anche diversi anni dopo la comparsa degli episodi iniziali dell'angioedema. L'AAE di tipo 2 si associa agli autoanticorpi anti-C1-INH, che neutralizzano l'attività di C1-INH e sono spesso correlati a una disglobulinemia di origine sconosciuta. L'AAE può essere anche indotta dagli inibitori del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (angioedema indotto dagli inibitori del RAAS).

La diagnosi si basa sui segni clinici, sul dosaggio del C4 e sull'analisi quantitativa e funzionale di C1-INH. I livelli di C1 nei pazienti affetti da AAE sono bassi, mentre sono normali in quelli affetti da angioedema ereditario.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**ANGIOMATOSI CISTICA DIFFUSA DELL'OSSO [RM0070]**

L'angiomasia cistica diffusa dell'osso, o Malattia di Gorham-Staut, è caratterizzata dalla formazione di angiomi cistici del tessuto osseo. La malattia viene anche definita malattia dell'osso fantasma per la notevole aggressività degli angiomi nei confronti del tessuto osseo. Le lesioni interessano le ossa lunghe, il bacino, il massiccio facciale e il cranio, sedi nelle quali compaiono aree osteolitiche con una rima sclerotica. Non è disponibile una terapia specifica. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**ANOFTALMIA/MICROFTALMIA, FORME ISOLATE O SINDROMICHE [RFG150]**

L'anoftalmia e la microftalmia sono caratterizzate, rispettivamente, dall'assenza di un globo oculare e dalla presenza di un occhio più piccolo all'interno dell'orbita. La loro prevalenza combinata alla nascita è superiore a 1/33.000. La microftalmia è presente in oltre l'11% dei bambini non vedenti. L'imaging cranico ad alta risoluzione, gli esami post-mortem e gli studi genetici suggeriscono che queste condizioni rappresentino un continuum fenotipico. L'anoftalmia e la microftalmia possono essere isolate o associate ad una sindrome (1/3 dei casi).

L'anoftalmia e la microftalmia hanno un'etiologia complessa, con cause note ambientali, mendeliane e cromosomiche. Possono essere presenti duplicazioni cromosomiche, delezioni e traslocazioni. I principali fattori ambientali sono le infezioni prenatali, il deficit materno di vitamina A, l'esposizione ai raggi X, l'abuso di solventi e l'esposizione alla talidomide. La diagnosi può essere pre- o post-natale e si basa sull'associazione dei segni clinici, sull'imaging (ultrasonografia e TAC/RMN) e sulle analisi genetiche. I pazienti spesso vengono presi in carico da equipe multidisciplinari, che comprendono gli oculisti, i pediatri e/o i genetisti clinici, soprattutto nei casi sindromici. Il trattamento mira quando possibile a migliorare la vista residua e la cosmesi, attraverso la stimolazione sia del tessuto molle che della crescita della porzione scheletrica dell'orbita. La microftalmia lieve-moderata viene trattata in maniera conservativa con conformeri. La microftalmia e l'anoftalmia grave sono trattate con altre strategie rimodellanti di sostituzione del volume endo-orbitale (trapianti, espansori e trapianti dermo-lipidici) e di ricostruzione dei tessuti molli. Il potenziale visivo nei pazienti affetti da microftalmia dipende dallo sviluppo della retina e da altre caratteristiche oculari.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI, SINDROME DA [RC0220]**

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è caratterizzata dalla presenza di anticorpi antifosfolipidi (aPL) e da un quadro clinico di trombosi (venose e arteriose) e aborti ricorrenti. La sindrome può essere isolata (APS primaria) o associata ad altre malattie autoimmuni, compreso il lupus eritematoso sistemico (APS secondaria). La prevalenza della APS non è nota, ma si stima che gli aPL siano presenti nel 2-5% della popolazione generale. Di solito, la APS esordisce nei giovani adulti o negli adulti di mezza età, ma può manifestarsi a tutte le età. L'etiologia non è nota, ma si ritiene che sia multifattoriale. In alcune famiglie sembra essere presente una predisposizione genetica alla malattia.

I criteri classificativi della APS richiedono che, per la conferma della diagnosi, il paziente manifesti almeno un'anomalia di laboratorio ed una clinica, comprese le trombosi vascolari, le complicanze ostetriche e la presenza di anticorpi antilupus coagulant' (LAC), e/o anticardiolipina (aCL), e/o anti-β2 glicoproteina-I (anti-β2GPI) in almeno due occasioni a distanza di dodici settimane.

La terapia si basa sui farmaci anticoagulanti e antiaggreganti. Sono in corso studi clinici per testare altri potenziali terapie.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**ANTICORPI ANTISINTETASI, SINDROME DA [RM0021]**

Le sindromi da anticorpi antisintetasi sono un sottogruppo di malattie infiammatorie idiopatiche, caratterizzate dall'associazione tra la miopatia infiammatoria, la poliartrite, il fenomeno di Raynaud, l'ipercheratosi con fissurazioni e la presenza di anticorpi antisintetasi, in particolare l'anti-Jo-1. Sono noti oltre 200 casi, distribuiti soprattutto nell'Europa meridionale. La malattia colpisce tutte le fasce d'età ed è più comune nelle femmine rispetto ai maschi, con un rapporto 3:2.

La miopatia infiammatoria colpisce di solito i polmoni, soprattutto a livello interstiziale; può essere grave nella fase iniziale, oppure progressiva. All'inizio si manifesta con tosse secca e dispnea. La miosite è una caratteristica costante, ma la sua gravità varia e può essere secondaria all'interessamento del polmone. In alcuni casi, la miosite si associa a disfagia. Il coinvolgimento articolare varia a seconda della poliartralgia, che è il segno più comune. Il fenomeno di Raynaud si riscontra soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, ma raramente è grave. La febbre e le lesioni ipercheratosiche fanno parte del quadro clinico.

L'esito della malattia dipende dalla gravità del coinvolgimento polmonare, che in oltre un terzo dei casi può evolvere verso la fibrosi con insufficienza respiratoria. Il trattamento eseguito sin dagli stadi iniziali della malattia può ridurre la gravità del decorso e migliorare l'evoluzione.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**ARACNODATTILIA CONTRATTURALE CONGENITA [afferisce a SINDROMI CON ARTROGRIPOSI MULTIPLE CONGENITE - RNG020]**

La sindrome di Beals o aracnodattilia contratturale congenita (CCA) è una malattia del tessuto connettivo, caratterizzata da contratture multiple in flessione, aracnodattilia, cifoscoliosi grave, anomalie dei padiglioni auricolari e ipoplasia muscolare. Sebbene i segni clinici siano simili a quelli della sindrome di Marfan (MFS), la presenza di contratture articolari multiple (in particolare a livello dei gomiti, delle ginocchia e delle articolazioni delle dita), le orecchie 'martellate' e l'assenza di una dilatazione aortica significativa caratterizzano la sindrome di Beals, mentre sono rare nella MFS. L'incidenza della CCA non è nota e la sua prevalenza è difficilmente stimabile, data la sovrapposizione con la MFS.

La CCA è trasmessa come mutazione autosomica dominante del gene *FBN2*, localizzato sul cromosoma 5q23. Il numero dei pazienti diagnosticati è aumentato dopo l'identificazione delle mutazioni nel gene *FBN2*. È possibile la diagnosi prenatale molecolare. Nei casi sospetti, l'ecografia consente di evidenziare le contratture articolari e l'ipocinesia.

Il trattamento è sintomatico. È stato osservato un miglioramento spontaneo della camptodattilia e delle contratture, ma in ogni caso permane una camptodattilia residua. Gli interventi chirurgici precoci sulla scoliosi possono prevenire le complicazioni nell'età adulta. Sono indicate le valutazioni cardiologiche e oftalmologiche.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**ATRESIA COLICA [afferisce a DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI - RNG251]**

L'atresia del colon è una malformazione congenita dell'intestino, che 'esclude' una porzione del colon. È caratterizzata da un'ostruzione della parte inferiore dell'intestino, che si manifesta con una distensione dell'addome e l'incapacità di espellere il meconio nei neonati.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**ATRESIA ILEALE [afferisce a DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI - RNG251]**

Questa malformazione congenita consiste nella assenza del tratto intestinale dell'ileo. A causa dell'atresia, il liquido amniotico che il feto normalmente deglutisce non può progredire completamente attraverso l'intestino. Ne consegue la distensione della porzione intestinale a

monte dell'atresia e l'iposviluppo della porzione a valle.

Il difetto può essere risolto e corretto con la chirurgia nella quasi totalità dei casi. L'operazione consiste nell'eliminazione del tratto chiuso del duodeno e nel ripristino della continuità dell'intestino. Di solito è sufficiente un unico intervento. Quando esiste una significativa discrepanza nel calibro tra l'intestino a valle e quello a monte dell'atresia, può essere necessario fare una stomia temporanea (2-3 settimane) prima di procedere alla chiusura definitiva dell'intestino.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **ATRESIA INTESTINALE MULTIPLA [afferisce a DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI - RNG251]**

L'atresia intestinale multipla è una forma rara di atresia dell'intestino. E' caratterizzata dalla presenza di numerosi segmenti atresici nell'intestino tenue, nel duodeno o nell'intestino crasso, che provocano i sintomi dell'ostruzione intestinale con vomito, distensione addominale, incapacità di espellere il meconio nei neonati.

Questa malformazione congenita si sviluppa durante la vita uterina, quando a causa dell'atresia, il liquido amniotico che il feto deglutisce non può progredire completamente attraverso l'intestino, determinando una distensione della porzione intestinale a monte dell'atresia ed uno iposviluppo della porzione a valle.

Il difetto può essere risolto con un singolo intervento chirurgico in quasi tutti i casi. L'operazione consiste nell'eliminazione del tratto chiuso del duodeno e nel ripristino della continuità dell'intestino. Quando è presente una significativa discrepanza di calibro tra l'intestino a valle e a monte dell'atresia, può essere necessario ricorrere ad una stomia temporanea (2-3 settimane) prima di procedere alla chiusura definitiva dell'intestino. Quando le atresie sono multiple oppure quando l'intestino residuo è breve, può essere necessaria l'alimentazione parenterale o mista (enterale per sondino naso-gastrico e parenterale per vena) che possono influenzare la qualità della vita del bambino per un periodo di tempo variabile.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **ATROFIA MULTISISTEMICA [RF0081]**

L'atrofia multisistemica (MSA) è una malattia neurodegenerativa caratterizzata dalla insufficienza del sistema autonomo (cardiovascolare e/o urinario), parkinsonismo, anomalie cerebellari e segni corticospinali.

La prevalenza varia tra 1/50.000 e 1/20.000. La MSA di tipo parkinsoniano (MSA-p) è prevalente nell'emisfero occidentale, mentre la MSA di tipo cerebellare (MSA-c) nell'emisfero orientale. La malattia colpisce entrambi i due sessi.

La MSA esordisce nell'età adulta. I segni clinici comprendono l'insufficienza del sistema nervoso autonomo (ipotensione ortostatica, sincope), i problemi respiratori (apnea nel sonno, stridore e sospiri inspiratori), la costipazione, la disfunzione della vescica (incontinenza urinaria precoce), la disfunzione erettile nei maschi e la sindrome di Raynaud. In alcuni casi, si osservano segni piramidali (iperreflessia generalizzata e segno di Babinski positivo).

I pazienti con MSA-p presentano bradicinesia, rigidità, tremore posturale irregolare a scatti e posture anomale (camptocormia, sindrome di Pisa e anterocollo sproporzionato) e possono sviluppare distonia cranio-cervicale e oro-facciale indotta da levodopa. È raro il tremore a riposo tipo pill-rolling (movimento del confezionamento di pillole).

La MSA-c è presenta soprattutto segni cerebellari, con atassia durante la marcia, disfunzione oculomotoria e disartria. Il segno motorio prevalente può modificarsi con il tempo. I pazienti con atassia cerebellare possono sviluppare progressivamente segni di parkinsonismo ingravescente, che dominano il quadro clinico.

Nella MSA possono manifestarsi segni neuropsichiatrici, disfunzione oculomotoria e disturbi del sonno, compresa l'apatia, l'ansia, la depressione e il disturbo comportamentale nel sonno

REM, con movimenti oculari rapidi e movimenti periodici degli arti durante il sonno.

L'etiologia della MSA non è nota. Un segno patologico caratteristico sono gli aggregati citoplasmatici di  $\alpha$ -sinucleina nell'oligodendroglia, associati alla neurodegenerazione delle strutture nigro-striatali ed olivo-ponto-cerebellari. Nelle famiglie con più casi affetti sono state identificate mutazioni nel gene *COQ2* (4q21.23) che codifica per un enzima coinvolto nella biosintesi del coenzima Q10; alcune varianti del gene sono state associate ad un aumento del rischio di MSA sporadica.

La terapia mira principalmente al trattamento del parkinsonismo e dell'insufficienza del sistema autonomo. La levodopa può migliorare il parkinsonismo temporaneamente in circa 1/4 dei pazienti. Non è disponibile una terapia neuroprotettiva efficace.

La MSA ha una progressione rapida e comporta la dipendenza dalla sedia a rotelle, il manifestarsi di un linguaggio incomprensibile, la necessità di ricorrere al cateterismo urinario intermittente, l'ipotensione ortostatica disabilitante e il deficit cognitivo (disfunzione esecutiva). La progressione della malattia è stimata mediante una scala di valutazione per la MSA (UMSARS), che considera le attività quotidiane, i deficit dei sistemi autonomo e motorio e la disabilità complessiva. La prognosi è sfavorevole, con una sopravvivenza media di 6-9 anni.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **AUSTIN, SINDROME DI [afferisce a ALTRE MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE - RCG180]**

La mucosulfatidosi o deficit multiplo di sulfatasi (DMS) o sindrome di Austin, è una malattia da sovraccarico lisosomiale estremamente rara (sono noti circa una quarantina di casi). È dovuta ad un'anomalia post-traduzionale comune a tutte le sulfatasi (lisosomiali e non), che consiste in un difetto della conversione, a livello del reticolo endoplasmatico, del sito attivo della cisteina in formilglicina. Il modello di trasmissione è autosomico recessivo.

Dal punto di vista clinico, la malattia associa, in maniera variabile, alcuni segni della leucodistrofia metacromatica (deficit di arilsulfatasi A), delle mucopolisaccaridosi (i tipi 2, 3A, 3D e 4 sono dovuti a deficit di sulfatasi) e dell'ittiosi legata all'X (da deficit di steroido-sulfatasi). La forma più classica si manifesta nel secondo anno di vita, ma noti casi congeniti. La diagnosi biologica si basa sull'evidenza di un'associazione tra la mucopolisaccariduria e la sulfatiduria. I risultati sono confermati dall'analisi dell'attività di varie sulfatasi nei leucociti. Nei fibroblasti la diagnosi è più difficile, in quanto l'attività residua delle sulfatasi è più elevata ed è variabile su queste cellule in coltura.

Il gene *SUMF1* è localizzato sul cromosoma 3p26; sono state identificate una ventina di mutazioni. Un altro gene omologo, *SUMF2*, localizzato sul cromosoma 7q11, potrebbe essere responsabile dell'attività residua nei pazienti. Il trattamento è sintomatico.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **BANNAYAN-ZONANA, SINDROME DI (MACROCEFALIA-LIPOMI MULTIPLI-EMANGIOMI) [afferisce a AMARTOMATOSI MULTIPLE - RNG200]**

La sindrome di Bannayan-Zonana o di Bannayan-Riley-Ruvalcaba è una sindrome polimalformativa a trasmissione autosomica dominante, con una prevalenza stimata in 1/200.000, anche se i casi pubblicati sono talmente pochi da rendere questa stima puramente indicativa.

La sindrome è dovuta alle mutazioni del gene oncosoppressore *PTEN*, che codifica per una tirosina fosfatasi sul cromosoma 10q. Le mutazioni si concentrano negli esoni 6 e 7.

I principali segni clinici della malattia sono la macrocefalia, i lipomi multipli, i polipi amartomatosi intestinali, le malformazioni vascolari, le macchie pigmentate sul pene. Circa la metà dei pazienti sviluppa ipotonia, ritardo psicomotorio e deficit cognitivo lieve-grave. I pazienti presentano caratteristiche cliniche simili a quelle della malattia di Cowden, sindrome

da suscettibilità al cancro, soprattutto della tiroide e della mammella. Nei pazienti con sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba il rischio di tumore non è ancora definito con certezza.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**BARAITSER-WINTER, SINDROME DI [afferisce a ALTRESINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE INTERESSAMENTO DELL'APPARATO VISIVO - RNG111]**

La sindrome Baraitser-Winter (BWS) è una sindrome malformativa con dismorfismi facciali (sutura metopica prominente, ipertelorismo con ptosi, naso largo a patata, sopracciglia arcuate, tratti facciali progressivamente più grossolani), coloboma oculare, pachigiria e/o eterotopie a banda con gradiente antero-posteriore, progressivo irrigidimento articolare e deficit cognitivo di gravità variabile, spesso con grave epilessia. Si manifesta in associazione con la sindrome di Fryns-Aftimos (FAS) nei pazienti anziani.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**BARTTER, SINDROME DI [afferisce a TUBULOPATIE PRIMITIVE - RJG010]**

La sindrome di Bartter è una malattia genetica da difettoso riassorbimento dei sali (sodio, potassio e cloro) a livello renale, in particolare nella regione dell'ansa di Henle. Sono note diverse forme, a seconda del difetto genetico responsabile.

Il quadro clinico è caratterizzato da prematurità, poliuria (produzione eccessiva di urine), polidipsia (sete eccessiva), ritardo nella crescita, sordità, alterati livelli di calcio nelle urine e nel sangue e, in rari casi, insufficienza renale. Nei casi più gravi l'aspettativa di vita è ridotta.

Le forme 1-4 della sindrome si trasmettono con modalità autosomica recessiva. I geni coinvolti codificano per proteine responsabili dello scambio di specifici ioni tra sangue e urine, in particolare *SLC12A1* (forma 1), *KCNJ1* (forma 2), *CLCNKB* (forma 3), *BSND* (forma 4). La forma 5, dovuta a un difetto nel gene *CASR*, viene trasmessa come carattere autosomico dominante.

La diagnosi si basa sul quadro clinico e sul dosaggio di alcuni analiti nel sangue e nelle urine, ma viene confermata dal test genetico. Nei casi familiari è possibile offrire la diagnosi prenatale. Non è disponibile una terapia risolutiva. Il trattamento farmacologico mira a limitare la perdita di potassio. In situazioni di stress (malattie concomitanti, interventi chirurgici, traumi), i livelli degli elettroliti nel sangue possono cambiare rapidamente ed è quindi necessario un immediato e significativo trattamento endovenoso. Dato che i livelli plasmatici di prostaglandina E2 sono elevati, il trattamento dei pazienti con inibitori della ciclossigenasi, come l'indometacina, riduce la gravità dei sintomi e corregge la crescita pediatrica.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**BEN ARI-SHUPER-MIMOUNI, SINDROME DI [afferisce a ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE ALTERAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO - RNG011]**

L'agenesia del corpo calloso con bifidità uretrale, trigonocefalia e anomalie minori, o sindrome di Ben Ari-Shuper-Mimouni, è stata descritta nel 1989. La malattia associa il quadro clinico dell'agenesia del corpo calloso con specifiche anomalie del sistema urinario e una forma non sindromica di craniosinostosi caratterizzata dalla fusione prematura della sutura metopica. La malattia comporta modesto ritardo psicomotorio. Si veda anche AGENESIA DEL CORPO CALLOSO.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**BETA-MANNOSIDASI [afferisce a OLIGOSACCARIDOSI RCG091]**

Il deficit di beta-mannosidasi lisosomiale è una malattia lisosomiale rara, che appartiene al gruppo delle oligosaccaridosi. È caratterizzata da sovraccarico intracellulare del disaccaride,

dovuto al deficit dell'attività della beta-mannosidasi lisosomiale. Attualmente sono noti solo una dozzina di pazienti che presentano fenotipo variabile e modalità di trasmissione autosomica recessiva. Il quadro clinico è caratterizzato da deficit cognitivo, disturbi dell'udito, interessamento neurologico (ipotonìa, convulsioni), dismorfismi e infezioni respiratorie. La diagnosi si basa sull'analisi dell'attività della beta-mannosidasi (nei leucociti, nel plasma o nei fibroblasti in coltura) e sulla presenza del disaccaride nelle urine. Il deficit di beta-mannosidasi è causato da mutazioni del gene *MANBA*. La diagnosi prenatale è possibile se sono note le mutazioni familiari.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**BONNEMANN-MEINECKE, SINDROME DI [RNG011]**

La sindrome di Bonnemann-Meinecke-Reich identifica l'associazione tra diverse anomalie dello sviluppo e della crescita: encefalopatia con deficit cognitivo lieve, dismorfismi, craniosinostosi e bassa statura da deficit dell'ormone della crescita. La malattia può esordire nel primo anno di vita con un ritardo dello sviluppo motorio, spasticità e degenerazione retinica. La RMN cerebrale identifica calcificazioni a livello dei nuclei lenticolari e, occasionalmente, ventricolomegalia. Sono state descritte solo due famiglie, ognuna con due fratelli affetti, in accordo con una trasmissione autosomica recessiva.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**BYLER, MALATTIA DI [afferisce a COLESTASI INTRAEPATICHE PROGRESSIVE FAMILIARI - RIG010]**

La colestasi intraepatica familiare progressiva tipo 2 (PFIC2), un tipo di colestasi intraepatica familiare progressiva (PFIC) ad esordio neonatale, è una grave malattia ereditaria della formazione della bile, che comporta un danno epatocellulare in assenza di segni extraepatici. In origine, la PFIC2 era nota come malattia di Byler. L'incidenza annuale della PFIC tipo 1-3 è stimata in 1/100.000 nati. La PFIC2 riguarda la metà dei casi. I segni clinici della colestasi (feci chiare, urine scure) si manifestano di solito nei primi mesi di vita, con ittero ricorrente o permanente, epatomegalia e prurito grave. Il decorso può essere complicato dalla comparsa precoce dell'insufficienza epatica e/o dall'evoluzione nel carcinoma epatocellulare nei primi mesi di vita. In genere, i pazienti sviluppano fibrosi epatica ed epatopatia allo stadio terminale prima dell'età adulta.

La PFIC2 è dovuta a mutazioni nel gene *ABCB11* (2q24), che codifica per la proteina della pompa che esporta i sali biliari (BSEP). Le sue mutazioni causano difetti di secrezione degli acidi biliari, una diminuzione del flusso biliare ed un accumulo di sali biliari negli epatociti, con danno epatocellulare progressivo grave.

La PFIC2 viene sospettata nei bambini con storia clinica di colestasi di origine non nota, dopo avere escluso le altre principali cause di colestasi, associate a un'attività normale della gamma-GT sierica e a un'elevata concentrazione degli acidi biliari nel siero. I livelli sierici dell'alfa-fetoproteina sono di solito normali, mentre quelli dell'alanina aminotransferasi sono >5 volte più elevati rispetto al valore soglia normale.

I pazienti vengono trattati con acido ursodesossicolico (UDCA) per prevenire il danno epatico, anche se questa terapia non è molto efficace. Il rifampicin è utile nel controllo del prurito. Il drenaggio nasobiliare facilita l'individuazione dei pazienti che beneficiano della diversione biliare. Tuttavia, a causa della grave colestasi, dell'insufficienza epatica o del carcinoma epatocellulare, la metà dei pazienti viene candidata al trapianto epatico. Deve essere monitorato attentamente il rischio di carcinoma epatocellulare a partire dal primo anno di vita.

A causa del rischio di carcinoma epatocellulare e dell'insufficienza epatica a progressione rapida, il decorso nei pazienti con PFIC2 appare più grave rispetto a quello dei pazienti con PFIC1. Il trattamento precoce con UDCA o la diversione biliare possono prevenire considerevolmente la morbilità e la mortalità da epatopatia allo stadio terminale. Inoltre,

nel corso della malattia, i pazienti possono sviluppare calcolosi biliare, colestasi indotta da farmaci e/o colestasi intraepatica durante la gravidanza. I pazienti necessitano di un follow-up specialistico lungo tutto l'arco della vita.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) [RF0310]**

CADASIL, o arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia, è una malattia cerebrovascolare ereditaria, caratterizzata dalla comparsa, nell'età adulta, di ictus ischemici sottocorticali ricorrenti e disfunzione cognitiva. In un terzo dei pazienti, la malattia esita in demenza, emicrania con aura e disturbi dell'umore.

La prevalenza in Europa è di 1/25.000-50.000.

Il primo segno si manifesta attorno ai 45-50 anni, di solito come ictus ischemico o declino cognitivo. Lesordio e il decorso sono variabili, anche se oltre due terzi dei pazienti presenta ictus ricorrenti o demenza. L'emicrania, di solito con aura, è presente in circa un terzo dei casi e spesso precede i sintomi associati all'ictus e alla demenza, con un'età media di 30 anni all'esordio. Sono comuni i disturbi psichiatrici (depressione, apatia e disturbi della personalità). Segni meno comuni sono l'encefalopatia acuta reversibile (con cefalea, confusione e convulsioni), l'epilessia e la neuropatia periferica subclinica. La causa di morte più comune è la polmonite, seguita da asfissia e morte improvvisa e inattesa.

La malattia è causata dalle mutazioni del gene *NOTCH3* (>95% dei casi), localizzato su 19p13.2-p13.1, che codifica per il recettore transmembrana NOTCH3. È possibile la diagnosi prenatale e la diagnosi genetica preimpianto, se è nota la mutazione responsabile della malattia nella famiglia. La trasmissione autosomica dominante e la progressione per lo più grave della malattia giustificano la consulenza genetica per i pazienti e i loro familiari.

Non è disponibile una terapia risolutiva. Si utilizza spesso la terapia antiipertensiva, sebbene non sia un trattamento efficace. Ai pazienti può essere offerto il trattamento sintomatico per l'emicrania e i potenziali fattori di rischio vascolare (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete). È utile la consulenza psicologica di supporto. È necessario evitare il fumo, l'angiografia, gli anticoagulanti e la terapia trombolitica, fattori questi che aumentano il rischio di incidenti cerebrovascolari. La prognosi è sfavorevole. La maggior parte dei pazienti finisce per essere costretto al letto e sviluppa una forma più o meno grave di demenza, per cui necessita di un'assistenza costante.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **CALCINOSI TUMORALE [RC0230]**

La calcinosi tumorale (CT) è una patologia congenita rara e grave, ereditata con modalità autosomica recessiva. È caratterizzata da depositi di calcio ricorrenti e dolorose nella cute, nei muscoli, nei tendini e nei legamenti attorno alle articolazioni, soprattutto del bacino, delle spalle, dei piedi e dei polsi, nei primi 20 anni di vita. Le calcificazioni possono avere un peso superiore al chilo; danneggiano le articolazioni limitando i movimenti; possono ulcerare la cute creando fistole che tendono ad infettarsi; richiedono numerosi interventi chirurgici. I valori del calcio nel sangue sono, mentre sono aumentati quelli del fosfato, che precipita con il calcio in prossimità delle grandi articolazioni. I livelli di vitamina D sono normali, ma inadeguati in rapporto ai livelli di fosfato. Nei pazienti sono state riscontrate mutazioni in tre geni che controllano i livelli circolanti di fosfato e di vitamina D. Una dei geni mutati è *FGF23* (*Fibroblast Growth Factor 23*), che codifica per un ormone che appartiene al gruppo delle fosfatoni, implicate nel controllo del metabolismo del fosfato e della vitamina D. I soggetti che presentano basse concentrazioni di FGF23 nel sangue mostrano infatti elevate concentrazioni di fosfato nel sangue e bassi livelli nelle urine. Un secondo gene mutato è *GALNT3*, il cui prodotto è la glicosiltrasferasi, un enzima che previene la degradazione di

FGF23. Le mutazioni di *GALNT3* si associano a bassi livelli di FGF23. Il terzo gene è *KLOTHO*, che facilita il legame di FGF23 con il suo recettore e ne favorisce la funzione.

La terapia è chirurgica e mira ad asportare le masse calcifiche, che spesso recidivano. La conoscenza delle basi biologiche della malattia suggerisce la possibilità di sviluppare in prospettiva terapie di precisione.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#)

#### **CAYLER, SINDROME CARDIOFACCIALE DI [RN1770]**

La sindrome cardiofaciale di Cayler è una espressione clinica della delezione 22q11.2, un'aberrazione cromosomica che si associa ad una patologia malformativa congenita, con cardiopatie congenite, anomalie del palato, dismorfismi facciali, ritardo dello sviluppo e deficit immunitario. Si veda la voce SINDROME DA DELEZIONE 22q11.2.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#)

#### **CHAR, SINDROME DI [RN1780]**

La sindrome di Char è caratterizzata dall'associazione tra il dotto arterioso pervio (PDA), i dismorfismi facciali e le anomalie delle mani. La prevalenza della sindrome non nota, ma si ritiene che sia piuttosto rara. Le caratteristiche facciali evocatrici comprendono l'appiattimento della porzione media del viso, l'infossamento della radice del naso, l'ipertelorismo oculare, le rime palpebrali oblique verso il basso, la ptosi palpebrale lieve, il filtro corto, la bocca triangolare e le labbra grosse e anteverse (una caratteristica peculiare). Le anomalie delle mani comprendono l'aplasia/ipoplasia delle falangi medie del V dito, che può essere limitata alla sola clinodattilia, una caratteristica comune nella popolazione normale e condivisa da numerose altre sindromi. Sono meno comuni le altre cardiopatie (difetti interventricolari, cardiopatie complesse), gli altri difetti della mano (polidattilia interstiziale, sinfalangismo distale del V dito cioè la fusione delle articolazioni interfalangee distali), la politelia (capezzoli soprannumerari), le anomalie dei piedi (fusione delle articolazioni interfalangee, polidattilia interstiziale, sindattilia), lo strabismo, il ritardo lieve-moderato dello sviluppo, la prominente dell'occipite, la persistenza dei denti decidui in assenza della dentizione permanente, il sonnambulismo. La sindrome di Char ha una trasmissione autosomica dominante ed è dovuta alle mutazioni del gene *TFAP2B*, che codifica per un fattore di trascrizione. La frequenza dei casi che originano da mutazioni *de novo* non è nota. È possibile la diagnosi prenatale nelle famiglie nelle quali è stata identificata la mutazione patogenetica. Nelle gravidanze ad alto rischio, l'ecografia prenatale può identificare i difetti dei piedi e delle mani e le cardiopatie complesse. La PDA è fisiologica nella vita fetale e pertanto non costituisce una spia diagnostica in utero.

Il trattamento è mirato sull'apparato cardiovascolare. Il trattamento della PDA, subito dopo la nascita, dipende dal grado di comunicazione tra l'aorta e l'arteria polmonare. Sono opzionali la legatura chirurgica o l'occlusione del dotto mediante catetere. Non sono disponibili dati relativi ai risultati della chirurgia plastica sulle alterazioni facciali presenti nella sindrome. Deve essere programmato un trattamento pediatrico preventivo delle anomalie correlate ai problemi della visione e al ritardo dello sviluppo, che possono beneficiare di terapie precoci. La prognosi dipende dall'eventuale presenza di altre cardiopatie.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **CHERATODERMIE PALMO-PLANTARI EREDITARIE [RNG130]**

Le cheratodermie palmo-plantari possono essere ereditarie, acquisite o secondarie, e associate ad altre genodermatosi. Le cheratodermie palmo-plantari ereditarie rappresentano un gruppo eterogeneo di affezioni cutanee familiari ereditarie, caratterizzate da un ispessimento focale o diffuso dello strato corneo sulle superfici palmo-plantari. La suddivisione delle cheratodermie palmo-plantari ereditarie è complessa e può essere schematizzata seguendo



criteri diversi: la modalità di trasmissione ereditaria (autosomica dominante o autosomica recessiva), le caratteristiche cliniche dell'ipercheratosi (diffusa, nummulare, lineare, punctata), le caratteristiche istologiche (forme epidermolitiche e non epidermolitiche), l'associazione con altre patologie. Alterazioni palmo-plantari possono essere riscontrate in presenza di dermatosi di natura diversa, come il *lichen planus*, le micosi, la *pitiriasis rubra pilaris*, la psoriasi, l'eczema, la sifilide, il *keratoderma blenorrhagicum*. In questi casi la cheratodermia palmo-plantare può costituire l'unica espressione della dermatosi, ma si associa sovente alla presenza di sintomi cutanei localizzati in altre aree del corpo. Un quadro di cheratodermia palmo-plantare può accompagnare alcune genodermatosi e, pur non costituendo un aspetto patognomonico della malattia, può costituire un criterio utile alla diagnosi. Sono esempi illustrativi la malattia di Darier, la porocheratosi di Mibelli, la discheratosi congenita legata all'X (sindrome di Zinsser-Engman-Cole), l'epidermodisplasia verruciforme, la sindrome del nevo basocellulare (sindrome di Gorlin-Goltz). Gli aspetti istopatologici di queste cheratodermie palmo-plantari sono molto variabili, con quadri caratteristici, come nel caso della malattia di Darier e della porocheratosi di Mibelli, a quadri istologicamente aspecifici, come nella sindrome di Gorlin-Goltz (cheratodermia palmare e/o plantare punctata).

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **CINCA, SINDROME (Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous and Articular syndrome) [RCG161]**

La sindrome Cronica Infantile Neurologica Cutanea Articolare (CINCA) è caratterizzata da eruzioni cutanee, interessamento articolare, meningite cronica con granulociti e, in alcuni casi, ipoacusia neurosensoriale e sintomi oculari. L'eruzione maculo-papulosa di tipo urticante è presente spesso alla nascita, ma muta con il tempo. Questa eruzione è simile a quella dell'orticaria e presenta infiltrati infiammatori perivascolari, compresi i granulociti. La febbre è incostante e spesso blanda. I segni articolari sono variabili e possono causare infiammazioni transitorie, senza sequele tra le crisi, o anomalie imprevedibili della crescita della cartilagine o delle epifisi delle ossa lunghe, indice della presenza di uno pseudo-tumore che, sulle biopsie, appare come cartilagine ipertrofica con cellule infiammatorie. Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale si manifesta con cefalee croniche, secondarie a meningiti croniche con granulociti. Nelle forme gravi, può essere presente ritardo mentale. Il coinvolgimento neurosensoriale si estrinseca con sintomi infiammatori a carico dell'occhio (uveite, interessamento della papilla e neurite ottica che può portare alla cecità) e, spesso, sordità progressiva neurosensoriale. La sindrome evolve nel contesto di un processo infiammatorio cronico. Si può osservare ritardo della crescita: alcuni neonati nascono pretermine e dismaturi; può manifestarsi amiloidosi secondaria.

Le analisi di laboratorio rivelano una sindrome infiammatoria aspecifica associata ad anemia, iperleucocitosi granulocitaria, aumento della velocità di eritrosedimentazione e concentrazioni elevate di proteina C reattiva. Non sono stati evidenziati autoanticorpi o immunodeficienze.

Nella maggior parte dei casi la malattia è sporadica. Tuttavia, sono state descritte forme familiari a trasmissione autosomica dominante. Nel 60% dei pazienti con forme sporadiche o familiari sono state identificate mutazioni del gene *CIAS1*. Questo gene è espresso in modo significativo nelle cellule del sistema immunitario, in particolare nei granulociti e nei monociti, e codifica per la proteina criopirina, che riveste un ruolo fondamentale nel controllo della risposta immune, in particolare di quella innata. Le mutazioni di questo gene causano anche l'orticaria da freddo familiare e la sindrome di Muckle-Wells, due malattie fenotipicamente correlate. Le tre sindromi rappresentano un continuum della malattia: l'orticaria da freddo familiare è la più benigna, la CINCA la più grave e la sindrome di Muckle-Wells presenta un fenotipo intermedio. La diagnosi si basa sui rilievi clinici e viene confermata dalle analisi genetiche. Le diagnosi differenziali si pongono con le patologie sistemiche autoinfiammatorie. La terapia, basata sui farmaci antinfiammatori e immunosoppressivi, produce risultati

deludenti. I corticosteroidi possono migliorare parzialmente i sintomi, ma sono tossici. L'uso dell'anakinra, un antagonista del recettore dell'interleuchina-1 beta, si è dimostrato efficace nei confronti dei sintomi infiammatori, dell'ipertensione intracranica e della perdita dell'udito (se non è insorta da molto tempo). Tuttavia, non modifica l'ipertrofia articolare.

La sindrome presenta gravità estremamente variabile. Alcuni pazienti mostrano un quadro clinico patognomonico completo ad esordio precoce, con coinvolgimento del sistema nervoso e artropatie precoci. La qualità della vita è spesso mediocre e la prognosi funzionale dipende dalla comparsa di retrazioni tendinee secondarie alle artropatie. Alcuni pazienti presentano un quadro clinico meno grave e la qualità della loro vita è migliore. Sono stati pubblicati circa un centinaio di casi.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **CLOACA PERSISTENTE [afferisce a DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI - RNG251]**

La cloaca persistente rappresenta la forma più grave tra le malformazioni anorettali (MAR) ed è praticamente confinata al sesso femminile. Così come per le altre MAR, la sua origine è sconosciuta. Una cloaca persistente definisce la confluenza del retto, della vagina e dell'uretra in un singolo canale comune. La vagina e il retto condividono una parete comune così come il tratto urinario e la vagina. L'incidenza stimata è 1:20.000 neonate. Alla nascita è necessaria la colostomia (occasionalmente anche la vaginostomia e/o la derivazione urinaria esterna). L'esame ispettivo dell'addome può evidenziare una massa che rappresenta una vagina distesa (idrocolpo).

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **COATS, MALATTIA DI [RF0201]**

La malattia di Coats (CD) è una patologia idiopatica caratterizzata da telangectasia retinica con deposito di essudati intraretinici o sottoretinici, che possono esitare nel distacco della retina e nella cecità monolaterale. La CD è tipicamente una malattia isolata e monolaterale, che colpisce bambini per il resto sani.

L'incidenza annuale è inferiore a 1/1.000.000 nel Regno Unito, e circa l'80% dei casi interessa i maschi (esordio 6-8 anni).

Gli stadi iniziali della malattia sono solitamente asintomatici e l'evoluzione è variabile. Dato che, in genere, i bambini con perdita monolaterale della vista non lamentano sintomi, la diagnosi si basa sul riscontro di un riflesso pupillare anomalo, che può essere osservato sulle fotografie o con il test del riflesso rosso. Altri segni comuni sono lo strabismo (disallineamento oculare) o l'incapacità di superare i test oculistici eseguiti in ambiente scolastico. L'oftalmoscopia rivela telangectasia retinica monolaterale e aneurismi della vascolarizzazione retinica, con essudazione secondaria di liquidi e formazione di depositi sotto-retinici giallognoli. Gli stadi più avanzati della CD sono caratterizzati da distacco di retina, leucocoria e glaucoma doloroso secondario ad angolo chiuso.

Il segno cardine della patologia, ossia la permeabilità vascolare retinica, è causato da anomalie della permeabilità delle cellule endoteliali capillari della retina e da anomalie dei periciti. La CD non è ereditaria. Tuttavia, è stato ipotizzato che mutazioni somatiche del gene *NDP* (Norrie Disease Pseudoglioma) abbiano un ruolo nella patogenesi.

Gli strumenti diagnostici sono l'oftalmoscopia indiretta, l'angiografia con fluoresceina, l'ecografia, la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica.

Il trattamento dipende dalla gravità della malattia. Le anomalie vascolari periferiche lievi possono essere monitorate con regolari esami del fondo oculare. In caso di essudazione, dovrebbe essere eseguita l'ablazione dei vasi compromessi e della retina avascolare, mediante laserterapia e, meno frequentemente, crioterapia. I casi più avanzati possono richiedere l'intervento chirurgico per il distacco della retina: l'indentazione sclerale o la fotocoagulazione

laser combinata alla vitrectomia via *pars plana* e la rimozione della membrana vitrea. Sono stati utilizzati come terapia adiuvante i corticosteroidi intravitreali e gli agenti anti-VEGF. Nella maggior parte dei casi, la malattia si stabilizza con un trattamento adeguato, sebbene l'essudazione e la cicatrizzazione maculare compromettano, di solito, la vista. Uno studio retrospettivo ha dimostrato che il 16% dei pazienti aveva un'acuità visiva finale uguale o superiore a 20/50 e il 47% avvertiva il movimento delle mani in assenza di percezione della luce da parte dell'occhio interessato. In una percentuale minore di casi (circa 20%) è necessaria l'enucleazione dell'occhio.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### COHEN, SINDROME DI [RN0401]

La sindrome di Cohen (CS) è una malattia genetica rara dello sviluppo, con microcefalia, facies caratteristica, ipotonia, deficit cognitivo non progressivo, miopia e distrofia retinica, neutropenia e obesità tronculare.

La prevalenza non è nota. Ad oggi sono descritti circa 200 casi. È sovra-rappresentata in Finlandia, in Grecia/Mediterraneo, in Irlanda e in alcune famiglie Amish. È causata da mutazioni del gene *VPS13B* (vacuolar protein sorting 13B) sul cromosoma 8q22-8q23, che si ritiene svolga un ruolo nello smistamento e nel traffico delle proteine intracellulari mediato dalle vescicole. Sono state identificate oltre 100 diverse mutazioni *null* (che causano la produzione di una proteina tronca).

La trasmissione è autosomica recessiva e si raccomanda la consulenza genetica ai familiari a rischio.

Il fenotipo presenta una variabilità inter- e intra-familiare. Alla nascita può essere presente neutropenia, difficoltà nell'alimentazione, ipotonia, microcefalia, ritardo nelle tappe dello sviluppo psicomotorio (rotolamento, acquisizione della stazione seduta autonoma) e ipermobilità articolare. Una percentuale significativa di pazienti presenta bassa statura, mani e piedi piccoli e stretti (rispetto al normale) e obesità tronculare durante l'adolescenza e ritardo del linguaggio. La facies caratteristica (sopracciglia alte e arcuate o a forma di onda, capelli folti, bassa attaccatura dei capelli sulla fronte, filtro corto, ciglia lunghe e spesse, radice del naso prominente e denti incisivi centrali superiori prominenti) può essere riconosciuta nei primi anni di vita e diventa più marcata tra i 7 e i 14 anni e nell'età adulta. In alcuni casi, si osservano ulcere aftose e infezioni ricorrenti delle vie aeree superiori (non letali), probabilmente secondarie alla neutropenia. È presente deficit cognitivo, non progressivo, che consente l'acquisizione di nuovi concetti. I pazienti sono spesso socievoli con un carattere allegro. Nell'adolescenza, sono presenti miopia e strabismo, con segni di distrofia coroido-retinica nella maggior parte dei casi. Con il tempo si sviluppano nictalopia e restrizione del campo visivo e la vista si deteriora progressivamente dopo i 30 anni. Dopo i 45 anni si sviluppa una grave atrofia coroido-retinica e una cataratta sub-capsulare posteriore. Nonostante la gravità delle anomalie visive, esse non esitano in cecità.

La diagnosi è confermata dal quadro clinico caratteristico e dalle analisi molecolari volte all'identificazione di mutazioni nel gene *VPS13B*.

Il trattamento della sindrome è multidisciplinare. Sono necessari occhiali per correggere i difetti visivi. Inoltre è necessario attivare percorsi educativi specifici che tengano conto del deficit cognitivo. La logopedia è importante negli anni pre-scolari per favorire lo sviluppo del linguaggio, analogamente alla fisioterapia per il trattamento del ritardo motorio, dell'ipotonia e della goffaggine nei movimenti. Le infezioni respiratorie devono essere trattate con antibiotici secondo indicazioni cliniche. In alcuni casi, è stato somministrato il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) per trattare la neutropenia. Per esaminare l'acuità visiva, è necessaria valutazione oftalmologica. Non è disponibile alcun trattamento efficace per arrestare la progressione della malattia retinica. In età avanzata, possono essere offerti programmi formativi dedicati ai non vedenti. Ai pazienti e alle loro famiglie dovrebbe essere

offerto un sostegno psicosociale.

L'aspettativa di vita non è ridotta, mentre è compromessa la qualità della vita anche a causa della limitazione della vista.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### COLESTASI INTRAEPATICA PROGRESSIVA FAMILIARE DI TIPO II [afferisce a COLESTASI INTRAEPATICHE PROGRESSIVE FAMILIARI - RIG010]

Si veda la voce MALATTIA DI BYLER.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### COLESTASI INTRAEPATICA PROGRESSIVA FAMILIARE DI TIPO III [afferisce a COLESTASI INTRAEPATICHE PROGRESSIVE FAMILIARI - RIG010]

La colestasi intraepatica familiare progressiva tipo 3 (PFIC3), un tipo di colestasi intraepatica familiare progressiva (PFIC), è una malattia ereditaria a esordio tardivo, che interessa la formazione della bile con conseguente danno epato-cellulare. La malattia può esordire tra l'infanzia e l'inizio della vita adulta. L'incidenza annuale della PFIC tipo 1-3 è stimata in circa 1/100.000 nati. La PFIC3 comprende un terzo dei casi di PFIC. I segni clinici della colestasi (feci chiare, urine scure) si manifestano nel primo anno di vita in circa un terzo dei pazienti o, in seguito, in associazione a episodi ricorrenti di ittero e di prurito lieve. La PFIC3 evolve verso la cirrosi biliare secondaria. Il segno di esordio negli adolescenti e nei giovani adulti può essere rappresentato da una emorragia intestinale da ipertensione portale. La PFIC3 è dovuta a mutazioni del gene *ABCB4* (7q21), che codifica per la proteina da resistenza multi-farmaco 3. Queste mutazioni provocano difetti nella secrezione di fosfolipidi (PL) biliari. Gli effetti detergenti dei sali biliari idrofobici non sono contrastati dai PL biliari e provocano una colangite. I bassi livelli di PL biliari non sono in grado di mantenere la solubilità del colesterolo e di incentivare la litogenicità della bile. La PFIC3 deve essere sospettata nei bambini, negli adolescenti o nei giovani adulti con una storia clinica di colestasi di origine non nota, una volta che siano state escluse le altre cause principali di colestasi. I pazienti presentano un aumento dei livelli di attività della gamma-GT nel siero, in presenza di valori normali di colesterolo e di un aumento moderato della concentrazione degli acidi biliari. L'ecografia epatica, solitamente normale, può evidenziare un ingrossamento della cistifellea e, occasionalmente, calcoli biliari. Le analisi istologiche del fegato rivelano fibrosi portale, proliferazione delle strutture duttali con infiltrati infiammatori misti e, in uno stadio successivo, segni di cirrosi biliare. La diagnosi è facilitata dalle tecniche di *immunostaining* per MDR3. La colangiografia mostra un albero biliare normale, che permette di escludere forme di colangite sclerosante. La raccolta della bile con analisi dei lipidi biliari mostra una diminuzione dei livelli dei fosfolipidi biliari. La diagnosi è confermata dalle analisi molecolari. In diagnosi differenziale devono essere considerate le malattie delle vie biliari e le altre cause di colestasi intraepatica e di cirrosi con un aumento dell'attività di gamma-GT.

La trasmissione è autosomica recessiva. È possibile la diagnosi prenatale se è stata identificata la mutazione patogenetica nei genitori. Tutti i pazienti devono essere trattati con acido ursodesossicolico (UDCA) per prevenire l'insorgenza del danno epatico. Sono stati osservati effetti benefici dell'UDCA nei pazienti portatori di almeno una mutazione missenso. Nella metà dei pazienti, la terapia con UDCA non è efficace ed è necessario il trapianto di fegato per contrastare l'insufficienza epatica. Nei pazienti che rispondono alla terapia con UDCA, la PFIC3 può essere complicata da cirrosi, da ipertensione portale e da carcinoma epatocellulare. Inoltre, i pazienti rischiano di sviluppare, nel corso della malattia, calcoli biliari, colestasi indotta da farmaci e/o colestasi intraepatica in corso di gravidanza. I pazienti necessitano di un follow-up specialistico per tutta la vita.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**COLOBOMA CONGENITO OCULARE ISOLATO O SINDROMICO [RNG101]:****COLOBOMA CONGENITO CORIORETINICO****COLOBOMA CONGENITO DELL'IRIDE**

Il coloboma oculare è un difetto dello sviluppo del cristallino, dell'iride, della coroide o della retina, che si manifesta verso la sesta settimana di vita embrionale per mancata chiusura della fessura embrionale. La sua prevalenza è circa 1/100.000. La sintomatologia può essere molto variabile, dalla semplice schisi dell'iride inferiore, all'assenza del tessuto retinico in una larga parte della porzione inferiore della retina. Anche la papilla può essere coinvolta. Il *visus* varia in funzione del coinvolgimento del polo posteriore e dell'ambliopia, qualora presente. In caso di interessamento della retina, possono subentrare distacchi retinici sulla zona di transizione. E' necessario effettuare un esame oftalmologico preciso per la ricerca di un glaucoma associato ad altre anomalie oculari, così come un esame generale. Tale anomalia embriologica riconosce cause diverse da malattie virali (influenza) o toxoplasmosi a condizioni mendeliane dovute a mutazioni di singoli geni con trasmissione autosomica dominante, ad espressività variabile e penetranza incompleta. Sono note inoltre forme genetiche associate a sindromi complesse.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**COMPLESSO DI CARNEY [RBG020]**

Il complesso di Carney (CNC) è una sindrome a eredità autosomica dominante, caratterizzata da pigmentazione cutanea a chiazze, iperattività endocrina e mixomi. La prevalenza non è nota ma si tratta di una malattia rara che conta finora circa 160 casi. Le anomalie della pigmentazione cutanea comprendono lentiggini e nevi blu. I disturbi endocrinologici più comuni sono l'acromegalia, i tumori della tiroide e dei testicoli e la sindrome di Cushing non dipendente dall'ACTH (ormone adrenocorticotropo), causata da displasia primitiva pigmentata nodulare del surrene (PPNAD). La PPNAD, una causa rara della sindrome di Cushing, è dovuta a deficit primitivo bilaterale del surrene, che può anche essere presente in assenza di altri sintomi del CNC o di una storia familiare positiva. I mixomi possono insorgere a livello del cuore, della cute e della mammella. I mixomi cardiaci si possono sviluppare in qualsiasi compartimento cardiaco e possono essere multipli. Uno dei geni putativi del CNC, localizzato su 17q22-24, *PRKAR1A*, codifica per la subunità regolatrice (R1A) della proteina chinasi A. Le mutazioni eterozigoti inattivanti di *PRKAR1A* sono state osservate inizialmente nel 45-65% dei casi di CNC e possono essere presenti in circa l'80% delle famiglie CNC con sindrome di Cushing. *PRKAR1A* è una componente chiave della via metabolica di cAMP, implicata nella tumorigenesi endocrina e potrebbe, almeno parzialmente, funzionare come gene onco-soppressore. Il test genetico dovrebbe essere proposto in tutti i pazienti con CNC. Nei soggetti affetti o con predisposizione alla patologia deve essere impostato un programma di follow-up annuale volto ad identificare i segni della malattia, a partire dall'infanzia. I mixomi cardiaci devono essere asportati chirurgicamente. Per quanto riguarda gli altri segni clinici la terapia di elezione chirurgica o medica deve essere impostata sulla base della localizzazione e delle dimensioni del tumore; della comparsa di segni clinici suggestivi di una massa tumorale; di un aumento dei livelli ormonali o in presenza di un sospetto di malignità. Il trattamento più comune per la sindrome di Cushing secondaria a PPNAD è la rimozione bilaterale dei surreni. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

Per saperne di più sulla Sindrome di Cushing [clicca qui](#).

**COMPLESSO OEIS [afferisce a DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI RNG251]**

Il complesso OEIS è costituito da una combinazione di difetti congeniti del tubo digerente tra cui onfalocele, estrofia della cloaca, ano imperforato e altre anomalie spinali. Si tratta di una condizione estremamente rara a causa non nota, che colpisce le strutture della parete addominale inferiore dei neonati in utero.

La malformazione interessa circa 1 gravidanza ogni 200.000 e un neonato ogni 400.000 nati vivi. Spesso il complesso viene diagnosticato all'ecografia fetale. Alla nascita è possibile intervenire chirurgicamente e ricostruire gli organi danneggiati. Per maggiori informazioni si vedano le singole voci: [onfalocele](#), [estrofia della cloaca](#), [ano imperforato](#).

**COMPLESSO DI VON MEYENBURG [afferisce a AMARTOMATOSI MULTIPLE - RNG200]**

Il complesso di Von Meyenburg (VMC) è un raro tumore epatico benigno dell'infanzia ed è costituito dalla formazione di amartomi o microamartomi, a carico del fegato. Istologicamente, il VMC è caratterizzato da piccoli residui embrionali mesenchimali (DPM, ductal plate malformation), inferiori a 1.5 cm di diametro, o da amartomi più grandi, con diametro maggiore di 1.5 cm, delineati da un epitelio cuboidale regolare e incorporati in uno stroma fibroso. Tali strutture dilatate comunicano, inizialmente, con l'albero biliare intraepatico periferico, ma si separano con lo sviluppo.

L'esordio della malattia si verifica prima dei due anni, con un quadro clinico variabile (distensione o massa addominale, dolore, vomito e segni di compressione della vena cava inferiore). La diagnosi può essere confermata mediante risonanza magnetica (MRI).

Il VMC rimane generalmente silente nel corso della vita e non richiede alcuna gestione o follow-up. Il dolore epigastrico, la febbre, la colangite e l'ittero compaiono quando la comunicazione tra il VMC multicistico e l'albero biliare causa ostruzione biliare. Eventuali episodi di sepsi epatica necessitano di trattamento antibiotico e di un follow-up per il monitoraggio della funzionalità epatica.

Fonte: Orphanet; [clicca qui](#). Orphanet Journal of Rare Diseases; [clicca qui](#).

**CONDRODISPLASIA PUNCTATA RIZOMELICA [afferisce a MALATTIE PEROSSISOMIALI - RCG084]**

La condrodisplasia punctata rizomelica (RCDP) è una forma di condrodisplasia punctata, termine che identifica un gruppo di malattie nelle quali la caratteristica comune è rappresentata da calcificazioni peri-articolari alla nascita. La prevalenza del tipo rizomelico è stimata in 1/100.000.

La condrodisplasia rizomelica si associa a brevità del femore e dell'omero, alterazioni vertebrali, cataratta, lesioni cutanee e grave deficit cognitivo. La RCDP è causata da un difetto del metabolismo dei perossisomi e viene trasmessa come carattere autosomico recessivo. La maggior parte dei pazienti presenta mutazioni nel gene *PEX7* (6q21-q22.2), che codifica per il recettore del segnale bersaglio perossisomiale di tipo 2, una proteina che riveste un ruolo importante nell'importazione delle proteine nei perossisomi. Altri casi sono dovuti a mutazioni del gene *GNPAT* (1q42), che codifica per la di-idroacetone-fosfato-aciltrasferasi, o del gene *AGPS* (2q31), che codifica per la alchil-di-idroacetone-fosfato-sintetasi dei perossisomi.

La diagnosi si basa sul quadro clinico e radiografico e può essere confermata dall'analisi molecolare. La diagnosi prenatale è possibile quando la mutazione causativa è stata identificata nella famiglia. Non è disponibile una specifica terapia per la correzione del difetto enzimatico. La condrodisplasia rizomelica ha una prognosi sfavorevole e la morte, di solito, sopravviene nella prima decade di vita, in particolare per le complicazioni respiratorie.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**COROIDITE MULTIFOCALITÀ [RF0320]**

La coroidite multifocale è un disturbo infiammatorio caratterizzato da uveite e molteplici lesioni della coroide.

I sintomi includono visione offuscata, sensibilità alla luce, altri lievi disturbi dell'occhio.

La causa della patologia non è nota. Colpisce più frequentemente donne di età compresa tra i

20 e i 60 anni con interessamento bilaterale.

Viene generalmente trattata con farmaci steroidei e/o con cicli di immunosoppressori, ma il trattamento è solo sintomatico. La patologia è cronica con riacutizzazioni di frequenza e grado variabile.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **COROIDITE SERPIGINOSA [RF0330]**

La coroidite serpiginosa è una rara patologia infiammatoria ad eziologia sconosciuta, che colpisce lo strato interno della corioide e l'epitelio pigmentato retinico. La lesione interessa generalmente entrambi gli occhi con una tipica lesione ad aspetto discoidale e andamento polipoide che insorge intorno al disco ottico, per poi estendersi in modo "serpiginoso" verso la media periferia retinica coinvolgendo spesso la macula e la regione foveale. L'aspetto depone per un infiltrato infiammatorio sottoretinico di aspetto giallo o grigiastro con estensioni pseudo-polipoidi che prendono origine dai margini delle pregresse cicatrici. Il ripetersi di episodi infiammatori porta ad atrofia dei tessuti con formazione di cicatrici corioretiniche. La malattia può portare ad una perdita della visione per il coinvolgimento maculare di natura infiammatoria o per la formazione di neovascolarizzazioni corioideali a seguito delle frequenti recidive.

Le lesioni acute durano da poche settimane a mesi per risolversi in atrofia o in forme cicatriziali. Il segmento anteriore è di solito normale ma, a volte, si può notare uveite anteriore e vitreite. Il nervo ottico non è coinvolto.

La coroidite serpiginosa esordisce in modo acuto colpendo giovani adulti senza predilezione di sesso o di razza. Non è nota alcuna associazione con farmaci, traumi o allergie e non sono descritti casi familiari.

La diagnosi si basa sulla presentazione clinica e sull'esame fluorangiografico che consente di stabilire il grado di attività e la stadiazione della patologia.

Il trattamento si basa attualmente sull'utilizzo di immunosoppressori quali la ciclosporina e l'azatioprina in monoterapia o in associazione con risultati soddisfacenti. La combinazione di azatioprina, ciclosporina e prednisone determina in genere una rapida remissione della coroidite.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **COSTELLO, SINDROME DI [RC0250]**

La sindrome di Costello è caratterizzata da ritardo di crescita postnatale, *facies* grossolana, deficit cognitivo, anomalie della cute e difetti cardiaci. La prevalenza non è nota. A livello cutaneo sono presenti cute esuberante a livello del collo, del palmo delle mani, delle dita e della pianta dei piedi con ipercheratosi palmo-plantare e ispessimento della cute sulle braccia e sulle gambe, *acanthosis nigricans*, iperpigmentazione e papillomatosi. Le difficoltà alimentari nei primi mesi di vita sono causa di scarso accrescimento. Le cardiopatie sono frequenti, mentre più raramente sono presenti ulteriori malformazioni viscerali. Il deficit cognitivo di grado moderato è comune e si associa nella maggior parte dei pazienti ad una personalità socievole.

I bambini affetti da sindrome di Costello presentano una predisposizione allo sviluppo di tumori, soprattutto rhabdomyosarcoma. La maggior parte dei casi è dovuta a mutazioni *de novo* a carico dell'oncogene della famiglia Ras, *HRAS* (localizzato sul cromosoma 11p15.5). La diagnosi è prevalentemente clinica. La papillomatosi, segno caratteristico, può comparire tardivamente. L'evoluzione peculiare, i dismorfismi facciali e le anomalie ectodermiche caratteristiche consentono generalmente una diagnosi precoce. Il trattamento è sintomatico con particolare attenzione alle complicanze cardiache e agli interventi riabilitativi. La prognosi dipende dalla gravità della cardiomiopatia e dalla eventuale insorgenza di tumori maligni.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **COWDEN, SINDROME DI [afferisce a AMARTOMATOSI MULTIPLE - RNG200]**

La sindrome di Cowden (CS) è una genodermatosi sotto-diagnosticata, difficilmente riconoscibile, con amartomi multipli in diversi tessuti ed un aumento del rischio di sviluppare tumori maligni della mammella, della tiroide, dell'endometrio, del rene, del colon-retto.

Esordisce di solito tra la II e III decade di vita, ma può presentarsi a qualsiasi età. Le lesioni muco-cutanee patognomoniche (formazione di piccole papule facciali multiple pigmentate o trichilemmomi), spesso presenti, possono essere i segni di esordio, così come le papule papillomatose, le cheratosi acrali e la malattia di Lhermitte-Duclos (LDD). La macrocefalia e la facies dismorfica, se presenti, sono evidenti dalla nascita. I tumori maligni, come il cancro della mammella (rischio nel corso della vita 85%), il carcinoma dell'endometrio e quello epiteliale della tiroide, si sviluppano spesso successivamente. I segni viscerali, molto variabili, interessano, in alcuni casi, la tiroide (cisti del dotto tireoglossa, adenoma), il tubo digerente (diverticolite del colon, cisti epatiche, acantosi glicogenica), l'apparato genitale (disturbi funzionali del ciclo mestruale, teratomi ovarici), lo scheletro (cisti ossee), il seno (malattia fibrocistica, anomalie del capezzolo e dell'areola), il sistema nervoso (meningioma, ritardo dello sviluppo, disturbi dello spettro autistico).

Nel 25% dei casi, la malattia è dovuta alle mutazioni germinali del gene *PTEN*, omologo della fosfatasi e della tensina (10q23), che codifica per una fosfatasi a doppia specificità. Se la sindrome è dovuta a mutazioni germinali di *PTEN*, appartiene al gruppo delle sindromi amartomatose legate a *PTEN* (PHTS). Gli altri fenotipi della CS e CS-simili, cjenon coinvolgono *PTEN*, sono stati associati alla metilazione a livello delle cellule germinali del promotore di *KLLN* (30% dei casi), e a variazioni germinali di *SDHB*, *SDHC* o *SDHD* (10%), o a mutazioni germinali di *AKT1* e *PIK3CA* (10%).

Il Consorzio Internazionale per la sindrome di Cowden (ICC) ha definito i criteri patognomonicamente diagnostici (lesioni muco-cutanee, LDD), maggiori (cancro al seno, alla tiroide e all'endometrio, macrocefalia) e minori. La diagnosi è operativa, se il paziente presenta lesioni cutanee patognomoniche, due o più criteri maggiori, uno maggiore e tre o più minori, oppure quattro o più minori. Sono stati definiti un metodo di misurazione quantitativo per gli adulti e un sistema di valutazione separato per i bambini. La diagnosi è confermata dalle mutazioni germinali di *PTEN* o degli altri geni-malattia.

La trasmissione è autosomica dominante. Ai pazienti con mutazioni di *PTEN* può essere proposta la consulenza genetica e i familiari asintomatici devono sottoporsi ad esami per monitorare le mutazioni, prima della comparsa dei sintomi.

La presa in carico e il trattamento, basati sul genotipo, sono multidisciplinari. Una volta identificata una mutazione germinale di *PTEN*, vanno seguite le linee guida per la sorveglianza. La sorveglianza con ecografia della tiroide deve essere iniziata non appena viene identificata la mutazione, anche prima dei 18 anni. Fra i 35 e i 40 anni, i pazienti devono sottoporsi a colonoscopia e alla diagnostica per immagini dei reni ogni due anni. Le femmine devono effettuare mensilmente l'autoesame del seno e, ogni anno, esami di screening mammografico, con ecografie transvaginali o biopsie endometriali a partire dai 30 anni.

Determinare con precisione la diagnosi (identificando le mutazioni) e stabilire per tempo una sorveglianza organo-specifica migliora la prognosi. In presenza di tumore avanzato antecedente la diagnosi, la prognosi è sfavorevole.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **CRISPONI, SINDROME DI [afferisce a SINDROMI CON ARTROGRIPOSI MULTIPLE CONGENITE - RNG020]**

La sindrome di Crispini (SC) è una malattia grave, caratterizzata da contrazioni muscolari alla nascita, ipertermia intermittente, anomalie facciali e camptodattilia. Dalla prima descrizione della malattia nel 1996, sono stati identificati meno di 30 pazienti, appartenenti a 13 famiglie italiane (soprattutto sarde). Le contrazioni muscolari parossistiche del viso (che assomigliano

a quelle del tetano neonatale) si sviluppano a seguito di stimoli anche minimi. Le contrazioni frequenti dei muscoli orofaringei si associano all'assenza del riflesso della deglutizione, che causa gravi disturbi alimentari e respiratori. Tutti i pazienti noti presentano anomalie facciali, con viso ampio, guance piene, naso largo con narici anteverse e filtro lungo e camptodattilia bilaterale. È frequente l'ipertono. Durante la prima infanzia, i pazienti sviluppano ipertermia continua (non legata ad agenti infettivi), dispnea, episodi di apnea e cianosi associata al pianto. Alla nascita può essere presente un anomalo controllo della respirazione centrale, che aumenta il rischio di morte improvvisa. Gli episodi febbrili scompaiono dopo il primo anno di vita, mentre persistono le difficoltà alimentari. In alcuni adolescenti è stata osservata sudorazione paradossa alle basse temperature. La malattia è trasmessa come carattere autosomico recessivo. La malattia è dovuta alle mutazioni del gene *CRLF1*. La SC appartiene a un gruppo di malattie che presentano segni sovrapposti e che comprendono le sindromi indotte da sudorazione da freddo e la sindrome di Stüve-Wiedemann. Le caratteristiche crisi ipertermiche possono esitare nel decesso nei primi mesi di vita. I pazienti che sopravvivono sviluppano di solito cifoscoliosi progressiva grave, che necessita di un busto ortopedico o di un intervento di chirurgia correttiva. Le spiccate difficoltà nutrizionali rendono necessaria l'alimentazione con il tubo nasogastrico.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **CUORE CRISS-CROSS [afferisce a SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEL CUORE E DEI GRANDI VASI - RNG141]**

Il cuore criss-cross (CCH) è una malformazione cardiaca nella quale si incrociano gli afflussi dei due ventricoli a seguito di una torsione del cuore attorno al suo asse maggiore. Il quadro clinico dipende dalle cardiopatie associate, come la trasposizione semplice o corretta delle grandi arterie e i difetti del setto ventricolare. La prevalenza alla nascita è 1/125.000 nati vivi, corrispondente allo <0,1% di tutte le cardiopatie congenite. La prognosi è sfavorevole in assenza di trattamento chirurgico. Dopo la correzione del difetto principale lo sviluppo fisico, psicomotorio e cardiovascolare può essere normale.

La malattia si manifesta con dispnea grave e distensione delle narici, retrazione dello sterno, rientramento sottocostale ed intercostale, diaforesi, cianosi, pallore, disturbi dell'alimentazione, soffio sistolico sul bordo sinistro dello sterno e presenza di un rumore cardiaco P2 accentuato, a seconda delle lesioni correlate. Le cardiopatie associate più comuni sono il difetto del setto ventricolare, la trasposizione congenitamente corretta o completa delle grandi arterie, il ventricolo destro a doppia uscita, la stenosi delle arterie polmonari, la divaricazione della valvola mitrale o tricuspide, la stenosi mitralica e la stenosi aortica sottopolmonare, sottoaortica o sopravvalvolare.

Il CCH è causato dalla rotazione anomala (in senso orario o antiorario) della massa ventricolare lungo l'asse longitudinale, durante lo sviluppo embrionale. I meccanismi dello sviluppo e le cause del CCH sono ancora incerti, anche se alcuni studi sui modelli murini hanno associato la patogenesi del CCH alle mutazioni del gene *GJA1*.

La diagnosi è confermata dall'ecocardiografia color-Doppler e bidimensionale, che rivela l'incrocio delle connessioni atrioventricolari, senza il loro mescolamento, a livello delle valvole atrioventricolari (AV). L'impossibilità di ottenere una scansione a 4-camere (4CV) caratteristica è il segno chiave per la diagnosi. La funzione biventricolare è normale, anche se di solito si osservano difetti del setto ventricolare perimembranoso. La RMN e l'angiografia possono essere utili per la diagnosi delle anomalie della circolazione coronarica. La diagnosi prenatale può essere posta con l'ecografia color-Doppler, che mostra l'impossibilità di ottenere la sezione 4CV sul piano trasversale standard del torace fetale e la visualizzazione della disposizione criss-cross per gli afflussi simultanei nei due ventricoli sul piano trasversale del torace del feto. La presa in carico chirurgica consiste nella correzione delle malformazioni più significative e limitanti, escludendo la rotazione ventricolare come causa unica per l'intervento. La presa

in carico iniziale è definita dalla presenza o dall'assenza della stenosi polmonare e dalla sua gravità. Quando il flusso polmonare è inadeguato, è indicato l'intervento precoce con la prostaglandina E1, per mantenere la pervietà del dotto arterioso. Se la correzione anatomica non ha successo, il flusso polmonare può essere riequilibrato con la realizzazione di uno shunt sistemico-polmonare. La chirurgia correttiva dipende dall'eventuale utilizzo di entrambi i ventricoli. La correzione di Fontan può essere indicata come opzione correttiva palliativa. La tecnica chirurgica di Jatene (intervento di switch arterioso) può essere proposta ai pazienti in cui il CCH si associa alla trasposizione delle grandi arterie, al VSD, al difetto del setto atriale e alla pervietà del dotto arterioso.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DANDY-WALKER, SINDROME DI [afferisce a AGENESIA/DISGENESIA DEL CORPO CALLOSO IN FORMA ISOLATA O SINDROMICA - RNG150]**

La sindrome di Dandy-Walker è caratterizzata da una malformazione congenita del cervello che comporta l'allargamento del quarto ventricolo (una delle cavità del cervello contenenti il liquido cerebrospinale), l'assenza di una parte del cervelletto e l'ampiamiento della fossa cranica posteriore, con spostamento di alcune strutture del cervello in sedi diverse da quelle normali. I sintomi principali si manifestano di solito durante l'infanzia con ritardo dello sviluppo, progressivo aumento della circonferenza cranica, segni della disfunzione del cervelletto (mancanza di coordinamento muscolare, spasticità, instabilità), segni collegati all'idrocefalo (vomito, irritabilità, convulsioni). Gli effetti della sindrome sull'intelligenza dei pazienti sono estremamente variabili.

Le cause della sindrome non sono ancora del tutto note. Il fatto che in alcune famiglie la malformazione ricorra suggerisce una componente genetica. Alcuni casi sono stati associati all'esposizione alla rosolia, al citomegalovirus o alla toxoplasmosi, così come ad alcuni farmaci, come l'isotretinoina, nel primo trimestre di gravidanza.

Non è disponibile una terapia risolutiva ma è possibile intervenire, in genere chirurgicamente, per trattare i problemi associati alla sindrome, in particolare l'idrocefalo. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DEFICIT CONGENITO DEL TRASPORTATORE MITOCONDRIALE DI ASPARTATO-GLUTAMMATO TIPO I [afferisce a ALTRI DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO ENERGETICO MITOCONDRIALE - RCG083]**

Il deficit del trasportatore mitocondriale di aspartato/glutammato AGC1 è una sindrome neurodegenerativa caratterizzata da una riduzione del contenuto di mielina, la guaina che riveste le cellule nervose e che permette l'alta velocità dell'impulso nervoso nel cervello. Il difetto provoca, sin dai primi mesi di vita, gravi disturbi psicomotori, attacchi epilettici e difficoltà nel controllo della respirazione e dei movimenti più semplici. La malattia è causata da mutazioni nel gene che codifica la proteina AGC1, essenziale per il trasporto tra l'aspartato e il glutammato nei mitocondri del muscolo e del cervello. La malattia è stata identificata per la prima volta nel 2009 in una paziente svedese di 3 anni e non è ancora definita la storia naturale della malattia, ne quanto il difetto sia diffuso nella popolazione.

Il deficit di AGC1 si trasmette con modalità autosomica recessiva. La diagnosi della malattia si effettua mediante analisi del gene *SLC25A12* che codificante per AGC1. Le neuroimmagini del cervello rivelano una diffusa carenza di mielina negli emisferi cerebrali, associata ad una marcata riduzione del contenuto di N-acetilaspargato (NAA), misurata mediante spettroscopia.

La terapia è essenzialmente sintomatica finalizzata a ridurre il numero e l'intensità degli attacchi epilettici e a stimolare le residue capacità motorie.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**DEFICIT CONGENITO DI BIOTINIDASI [afferisce a DIFETTI CONGENITI RESPONSIVI ALLA BIOTINA - RCG092]**

Il deficit di biotinidasi (BTD) è una forma a esordio tardivo del deficit di carbossilasi multiplo, un difetto congenito del metabolismo della biotina che, in assenza di trattamento, comporta convulsioni, disturbi respiratori, ipotonia, rash cutaneo, alopecia, perdita dell'udito e ritardo dello sviluppo. La prevalenza è stimata in 1/61.000. La frequenza dei portatori nella popolazione generale è circa 1/120.

I sintomi del deficit di BTD compaiono nei primi mesi di vita, anche se sono stati descritti esordi tardivi. I pazienti affetti dal deficit profondo non trattato (meno del 10% della normale attività media di biotinidasi nel siero) presentano segni clinici variabili, con convulsioni, ipotonia, rash di tipo eczematoso, alopecia, atassia, perdita dell'udito, infezioni micotiche e ritardo dello sviluppo. I bambini non trattati possono presentare disturbi metabolici, come l'acidosi chetolattica, l'acidemia (-uria) organica e la lieve iperammoniemia. I pazienti con deficit parziale non trattato (dal 10 al 30% della normale attività media di BTD) possono essere asintomatici ma, nei periodi di stress (malessere, febbre o digiuno) possono sviluppare sintomi simili a quelli dei pazienti affetti da deficit profondo di BTD o dall'assenza dell'attività della BTD. Questo enzima ricicla la biotina libera, non legata alle proteine, necessaria ai processi metabolici multipli dipendenti dalla biotina.

Il deficit di BTD è inserito nel pannello delle malattie che sono sottoposte allo screening neonatale metabolico allargato, obbligatorio per legge dal 2016.

Gli altri casi sono diagnosticati in base ai segni e ai sintomi clinici e sono confermati con la dimostrazione del difetto dell'attività della BTD nel siero. È possibile anche analizzare le mutazioni nel gene *BTD* e la diagnosi prenatale nelle gravidanze a rischio. Il deficit di BTD è trasmesso come carattere autosomico recessivo. Si raccomanda la consulenza genetica per i genitori dei bambini affetti, in quanto sono eterozigoti asintomatici; la malattia deve essere ricercata anche nei fratelli dei pazienti, anche in assenza di sintomi.

La malattia è trattabile, con integrazioni orali di biotina in forma libera, non legata alle proteine. Il trattamento migliora il quadro clinico nei pazienti sintomatici e lo previene in quelli ancora asintomatici. Alcuni segni, come l'atrofia ottica, la perdita dell'udito o il ritardo dello sviluppo, non sono però reversibili con il trattamento. La terapia viene somministrata per tutta la vita, in assenza di effetti collaterali significativi. I pazienti e le loro famiglie devono essere avvertiti sull'importanza del rispetto del protocollo terapeutico. Si raccomandano gli esami oculistici, neurologici e metabolici con cadenza periodica. È necessario evitare di mangiare uova crude, in quanto contengono avidina (sostanza legante la biotina); la cottura inattiva comunque l'effetto legante dell'avidina.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**DEFICIT CONGENITO DI COBALAMINA C [afferisce a DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DELLA COBALAMINA E DEL FOLATO - RCG093]**

Il deficit congenito di cobalamina C (Cbl-C) è il più comune difetto del metabolismo della cobalamina, che causa una riduzione della conversione della vitamina B12, introdotta con l'alimentazione, nelle sue due forme metaboliche attive, la metilcobalamina e l'adenosilcobalamina.

Questo deficit provoca l'accumulo dell'acido metilmalonico e dell'omocisteina e una diminuzione della sintesi della metionina. Il gene responsabile della malattia è *MMACHC*, localizzato sul cromosoma 1p. Sono state individuate più di 40 mutazioni in questo gene. I pazienti presentano un quadro clinico eterogeneo. La malattia può insorgere precocemente (entro il primo anno di vita) o tardivamente. La forma precoce è multisistemica, con gravi sintomi neurologici, oculari, ematologici, renali, gastrointestinali, cardiaci e polmonari. I pazienti con la malattia tardiva mostrano un quadro clinico più lieve, con sintomi neurologici acuti e disturbi comportamentali.

Il trattamento consiste nella somministrazione di vitamina B12, betaina e acido folico. La prognosi è grave, particolarmente infausta per le forme ad insorgenza precoce.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**DEFICIT CONGENITO DI PIRUVATO DEIDROGENASI FOSFATASI [afferisce a DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEL PIRUVATO E DEL CICLO DEGLI ACIDI TRICARBOSSILICI - RCG076]**

Il deficit di piruvato deidrogenasi (PDHD) è una malattia rara neuro-metabolica con segni neurologici e metabolici di gravità variabile: dall'acidosi lattica neonatale grave, spesso fatale, ai disturbi neurologici ad esordio tardivo. Sono stati identificati sei sottotipi, legati alla subunità del complesso della PDH coinvolta, che mostrano una significativa sovrapposizione del fenotipo clinico: PDHD da deficit di E1-alfa, E1-beta, E2 e E3, PDHD da deficit della proteina legante E3 e deficit della PDH fosfatasi.

Il PDHD può interessare lo sviluppo del feto, esitando in un basso peso neonatale. Solo in alcuni pazienti, è stata osservata una *facies* caratteristica (testa stretta, prominente frontale, radice nasale larga, filtro lungo e narici allargate). Sono spesso presenti lesioni strutturali del cervello, in genere nelle femmine. Altri pazienti sviluppano i sintomi dopo la nascita. Alcuni presentano un quadro per lo più metabolico (acidosi lattica potenzialmente fatale, raramente associata ad iperammoniemia, malnutrizione, letargia, tachipnea) e scarsi segni neurologici, mentre altri sviluppano soprattutto segni neurologici (ritardo dello sviluppo, della crescita, scarsa acquisizione o perdita delle tappe dello sviluppo motorio, ipotonia, convulsioni, atassia e distonia). Nei casi meno gravi, ad esordio più tardivo, i sintomi possono insorgere in periodi di stress o di malessere.

Il PDHD è causato dal deficit di una delle componenti del complesso della PDH. La causa più comune è una mutazione del gene *PDHA1* (Xp22.1), che codifica per la subunità E1-alfa. Meno spesso sono state descritte mutazioni nei geni che codificano per le altre subunità: subunità E1-beta ed E2 (*PDHB*, *DLAT*); proteina legante E3 (*PDHX*); E3 e PDH fosfatasi (*DLD* e *PDP1*). Il trattamento si basa sulla stimolazione del complesso della PDH o sull'identificazione di una fonte energetica alternativa per il cervello. Si raccomanda la supplementazione con cofattori (tiamina, carnitina e acido lipoico). Solo un piccolo gruppo di pazienti con mutazioni di *PDHA1* risponde alla tiamina. Può essere indicata una dieta chetogenica, soprattutto nei pazienti con distonia. È stato usato il dicloroacetato, anche se i suoi significativi effetti collaterali ne possono limitare l'efficacia. Nessun trattamento è in grado di modificare le alterazioni strutturali del sistema nervoso centrale ad esordio prenatale.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**DEFICIT CONGENITO ISOLATO DI GH [RC0021]**

Il deficit dell'ormone della crescita (GHD) consiste nella mancanza dell'ormone deputato all'accrescimento. Nei casi del deficit congenito, il difetto è presente già alla nascita, anche se il peso e la lunghezza del neonato sono di solito normali (a conferma del fatto che l'ormone della crescita non è fondamentale per lo sviluppo fetale). Nei primi mesi compaiono episodi di ipoglicemia a digiuno e la crescita rallenta. La massa muscolare è spesso ridotta, mentre il pannicolo adiposo è di solito sovrarappresentato. L'età ossea è molto ritardata rispetto all'età anagrafica, ma è sempre superiore all'età staturale, che è spesso molto compromessa.

Il gene che codifica per l'ormone della crescita mappa sul cromosoma 17. A seconda del tipo di mutazione si possono avere quadri più o meno gravi di GHD. Il deficit, inoltre, può originare da un'alterazione genetica del recettore del GH (GHRH), che configura la sindrome di Sindh. Il sospetto di deficit di ormone della crescita deve essere posto nei bambini che presentano proporzioni corporee normali e assenza di dismorfismi, in presenza di una statura inferiore al 3° percentile e/o una velocità di crescita staturale (valutata in almeno 6 mesi) inferiore al 25° percentile e/o una previsione di un'altezza definitiva inferiore a 1 DS rispetto al bersaglio

genetico. E' comunque necessario escludere preliminarmente le altre cause di bassa statura non dipendenti dalle alterazione dell'asse GH-IGF-1.

Dopo una accurata anamnesi, la presenza di un ritardo dell'età ossea di >2DS rispetto all'età anagrafica, di bassi livelli di IGF-1 e IGFBP-3 e la mancata risposta del GH ad almeno 2 test di stimolo sono diagnostici per un deficit dell'ormone della crescita, a cui consegue la prescrizione della terapia sostitutiva. Dopo la diagnosi di GHD è necessario valutare l'ipofisi anche con la RMN, per escludere la presenza di lesioni espansive o tumori (adenomi). La terapia con GH ottenuto da DNA ricombinante migliora sensibilmente la statura finale dei pazienti, anche se il risultato finale dipende dall'età di inizio della terapia. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DEFICIT DI 3-IDROSSIACIL-CoA DEIDROGENASI DEGLI ACIDI GRASSI A CATENA LUNGA [afferisce a DIFETTI CONGENITI DELLA OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE DEGLI ACIDI GRASSI - RCG074]**

Il deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi a catena lunga (LCHADD) è un difetto mitocondriale dell'ossidazione degli acidi grassi a catena lunga caratterizzato di solito dalla comparsa, nel periodo neonatale/prima infanzia, di ipoglicemia ipochetotica, acidosi metabolica, epatopatia, ipotonia e frequente coinvolgimento cardiaco con aritmie e/o cardiomiopatia.

La maggior parte dei pazienti presenta un fenotipo grave, per lo più ad esordio neonatale, comunque prima dei 12 mesi. La malattia si manifesta con ipoglicemia ipochetotica, acidosi metabolica, ipotonia, coinvolgimento del fegato associato ad encefalopatia epatica, cardiomiopatia e aritmia. Il quadro clinico è spesso preceduto dal digiuno e/o da un malessere intercorrente, e spesso si manifesta con ipoglicemia ipochetotica. Nei pazienti che sopravvivono si sviluppa spesso neuropatia periferica cronica e retinite pigmentosa. Aspetti più rari del LCHADD sono l'arresto cardiaco e la morte neonatale improvvisa. Spesso, le donne gravide che hanno un feto affetto da LCHADD presentano la sindrome HELLP.

Il LCHADD è inserito nel pannello delle malattie da sottoporre a screening neonatale metabolico allargato, obbligatorio per legge dal 2016.

La diagnosi deve essere confermata con l'analisi molecolare del gene *HADHA*.

Il trattamento prevede una dieta rigida, povera in lipidi, e una limitata assunzione di acidi grassi a catena lunga, che devono essere sostituiti dagli acidi grassi a catena media, evitando il digiuno e limitando l'attività fisica e l'esposizione ai fattori ambientali potenzialmente nocivi. Ai pazienti devono essere consegnate le linee-guida che illustrano la condotta da seguire nei casi di emergenza. Al primo segnale di scompenso deve essere consultato lo specialista. Il trattamento deve durare per tutta la vita.

La prognosi dei pazienti affetti da LCHADD identificati clinicamente è in genere sfavorevole, anche se, con una diagnosi precoce e i trattamenti al momento disponibili, è possibile ottenere un miglioramento sostanziale, che consente di raggiungere l'età adulta.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DEFICIT DI 5'-PIRIDOSSAMINA FOSFATO OSSIDASI [afferisce a ALTRI DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DI VITAMINE E COFATTORI NON PROTEICI - RCG095]**

Il deficit di 5-piridossamina fosfato ossidasi, noto anche come encefalopatia epilettica neonatale associata a PNPO, è una malattia rara del metabolismo della vitamina B6. L'encefalopatia è caratterizzata dall'insorgenza, poche ore dopo la nascita, di convulsioni gravi, refrattarie agli anticonvulsivanti ma sensibili al trattamento con il piridossalfosfato.

La vitamina B6 fa parte delle vitamine cosiddette idrosolubili, che non possono essere accumulate nell'organismo, ma devono essere regolarmente assunte attraverso l'alimentazione. La vitamina B6 è sensibile al calore, in quanto si degrada in presenza di alte temperature. E' presente in tre forme attive: la piridossina, la piridossamina e la piridossale. La vitamina B6 è

coinvolta nel metabolismo degli aminoacidi, degli acidi grassi e degli zuccheri e contribuisce alla formazione degli ormoni e dei globuli bianchi e rossi; inoltre ha un ruolo fondamentale nel costituire una barriera immunitaria difensiva e di stimolare le funzioni cerebrali e prevenire l'invecchiamento.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DEFICIT DI ACIL-CoA DEIDROGENASI DEGLI ACIDI GRASSI A CATENA CORTA (SCAD) [afferisce a DIFETTI CONGENITI DELLA OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE DEGLI ACIDI GRASSI - RCG074]**

Il deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta (SCAD) è un difetto congenito molto raro dell'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi, caratterizzato da segni clinici variabili. La maggior parte dei soggetti è asintomatica, mentre altri possono presentare ritardo della crescita, ipotonia, convulsioni, ritardo dello sviluppo e miopatia progressiva. Nella maggior parte dei casi, i neonati con deficit di SCAD, identificati dallo screening neonatale, sono asintomatici al momento della diagnosi e per lo più rimangono tali. Nei soggetti sintomatici, il quadro clinico è caratterizzato da convulsioni, ritardo dello sviluppo (ritardo nell'acquisizione della posizione seduta/deambulazione e/o dell'interazione sociale/linguistica), ritardo della crescita con difficoltà di alimentazione e, spesso, debolezza e ipotonia muscolare. Il deficit di SCAD è inserito nel pannello delle malattie da sottoporre a screening neonatale metabolico allargato, obbligatorio per legge dal 2016.

La diagnosi deve poi essere confermata con l'analisi molecolare. Il deficit sintomatico di SCAD è dovuto alle mutazioni del gene dell'acil-CoA deidrogenasi a catena corta C2, *ACADS* (12q24.31), e ad altri fattori precipitanti non ancora identificati.

Nella maggior parte dei casi, i pazienti sono asintomatici e non richiedono il trattamento. Ad alcuni pazienti asintomatici può essere somministrata la riboflavina, può essere prescritta una dieta povera in grassi e ricca in carboidrati e deve essere vietato il digiuno. L'acidosi metabolica acuta può essere trattata con la somministrazione di dosi elevate di destrosio (con o senza insulina) e di liquidi per endovena. Le convulsioni possono essere trattate con anticonvulsivanti, ma deve essere evitato il valproato. Le gravidanze dovrebbero essere monitorate nel caso in cui si presentino complicazioni, come il fegato grasso acuto e la pre-eclampsia. Il follow-up presso un centro esperto in malattie metaboliche dovrebbe prevedere la valutazione periodica della crescita, dello sviluppo e dell'alimentazione dei pazienti.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DEFICIT DI ACIL-CoA DEIDROGENASI DEGLI ACIDI GRASSI A CATENA MEDIA (MCAD) [afferisce a DIFETTI CONGENITI DELLA OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE DEGLI ACIDI GRASSI - RCG074]**

Il deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media (MCADD) è un difetto congenito dell'ossidazione degli acidi grassi nei mitocondri, caratterizzato da crisi metaboliche a progressione rapida, che si presentano spesso con ipoglicemia ipochetotica, letargia, vomito, convulsioni e coma; le crisi possono essere letali in assenza di un intervento medico di emergenza.

La prevalenza alla nascita del MCADD oscillerebbe tra 1/4.900 e 1/27.000 nella popolazione caucasica. È maggiore nei soggetti originari del Nord Europa.

Il MCADD di solito esordisce a 3-24 mesi nei neonati in precedenza asintomatici. Il quadro clinico neonatale è stato bene caratterizzato come quello dell'adulto, che si manifesta in presenza di un significativo stress metabolico (ad esempio un'elevata ingestione di alcol). Diversi soggetti rimangono asintomatici per tutta la vita. L'ipoglicemia ipochetotica, la letargia e il vomito sono tipicamente scatenati da un'infezione, dal digiuno o da un intervento chirurgico. Alcuni pazienti possono presentare crisi metaboliche progressive, malgrado la chetosi e i livelli normali di glucosio nel sangue. Durante le crisi, il paziente può manifestare letargia, emesi,

arresto respiratorio, convulsioni, epatomegalia e rapida progressione verso l'arresto cardiaco, in assenza di una terapia di emergenza. L'eventuale lesione cerebrale che si verifica durante questi episodi può portare a un danno neurologico permanente. Occasionalmente, la morte improvvisa inspiegata può essere il primo segno della malattia. In passato, circa il 25% dei pazienti non diagnosticati moriva durante la prima crisi.

Il MCADD è causato da una mutazione del gene *ACADM* (1p31), che codifica per la proteina MCAD mitocondriale. Prima dell'avvio dei programmi di screening neonatale, la mutazione prevalente, c.985A>G, (K329E), p.(Lys329Glu), era presente in circa l'80% dei casi, ma oggi vengono sempre più spesso identificate altre mutazioni di *ACADM*.

Il deficit MCADD è inserito nel pannello delle patologie da sottoporre a screening neonatale metabolico allargato, [obbligatorio per legge dal 2016](#).

La diagnosi è confermata dall'analisi molecolare.

La malattia è trattabile con una corretta terapia dietetica: l'obiettivo primario è evitare il digiuno. Devono essere evitati i trigliceridi a catena media, ma non sono necessarie altre particolari limitazioni della dieta. Sono disponibili linee-guida che definiscono il corretto intervallo tra i pasti nei neonati e nei bambini piccoli. Rimane controversa l'integrazione di carnitina a basso dosaggio nei pazienti che presentano bassi livelli di carnitina nel sangue. Nei pazienti sintomatici, i carboidrati sono assunti per via orale (compresse di carboidrati) o endovenosa, fino a raggiungere livelli di glucosio nel sangue >5 mmol/L. Durante le infezioni intercorrenti, dovrebbero essere fornite indicazioni sulla condotta da tenere in caso di emergenza. Dovrebbe essere consultato un medico in caso di scompenso. Devono essere evitati i dolcificanti artificiali. La prognosi è eccellente nei pazienti diagnosticati che evitano il digiuno e sono presi in carico adeguatamente nel corso delle patologie intercorrenti o delle crisi metaboliche.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DEFICIT DI ACIL-CoA DEIDROGENASI DEGLI ACIDI GRASSI A CATENA MOLTO LUNGA (VLCAD) [afferisce a DIFETTI CONGENITI DELLA OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE DEGLI ACIDI GRASSI - RCG074]**

Il deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga (VLCAD o VLCADD) è un difetto ereditario dell'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga, che causa un quadro variabile che comprende la cardiomiopatia, l'ipoglicemia ipochetotica, l'epatopatia, l'intolleranza all'esercizio fisico e la raddomiolisi.

Il VLCADD è dovuto alle mutazioni del gene *ACADVL* (cromosoma 17p13.1), che causano una disfunzione della beta-ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga.

Il VLCADD è una malattia clinicamente eterogenea, con tre fenotipi principali. Il VLCADD infantile grave ha un esordio precoce, di solito nei primi 3-12 mesi di vita e nel periodo neonatale, con un'elevata mortalità e un'elevata incidenza di ipoglicemia ipochetotica, epatopatia, aritmie cardiache e cardiomiopatia. È anche presente versamento pericardico. Il VLCADD neonatale/infantile moderatamente grave ha un esordio più tardivo (dal primo periodo neonatale alla prima infanzia) e di solito si manifesta con ipoglicemia ipochetotica, bassa mortalità e, raramente, cardiomiopatia. Il VLCADD miopatico ad esordio tardivo si manifesta nei bambini più grandi e nei giovani adulti (di solito dopo i 10 anni) con un coinvolgimento isolato dei muscoli scheletrici, intolleranza all'esercizio, mialgia, raddomiolisi e mioglobinuria, spesso scatenati dall'esercizio fisico, dal digiuno, dal freddo/caldo e/o dallo stress. Anche l'infezione virale può precipitare/esacerbare il quadro. In rari casi, può portare all'insufficienza renale e può essere letale. Alcuni pazienti con la malattia miopatica possono avere presentare ipoglicemia nel periodo neonatale/infantile.

Il VLCADD è inserito nel pannello delle patologie da sottoporre a screening neonatale metabolico allargato, [obbligatorio per legge dal 2016](#).

Le forme tardive possono non essere riconosciuta con lo screening neonatale metabolico allargato. La diagnosi è confermata definitivamente dall'analisi molecolare, dall'identificazione

delle due mutazioni patogenetiche del gene *ACADVL*.

Il trattamento della malattia è essenzialmente dietetico. Nei neonati/bambini, è essenziale evitare rigorosamente il digiuno e prescrivere una dieta povera in grassi a catena lunga, associata all'integrazione di trigliceridi a catena media. Dovrebbero essere rese disponibili ai pazienti linee-guida di emergenza nel caso in cui esista intolleranza alla dieta raccomandata. Il trattamento medico dovrebbe iniziare immediatamente in presenza dei segni di scompenso. I pazienti che mostrano un fenotipo lieve dovrebbero limitare l'attività fisica, l'esposizione al caldo/freddo ed evitare il digiuno. Il trattamento con bezafibrato offre potenziali benefici nei pazienti miopatici con attività enzimatica residua, sebbene questo dato debba essere confermato. Il VLCADD può essere letale ma, grazie ai programmi di screening neonatale, l'esito sta migliorando per tutti i fenotipi. La prognosi è tendenzialmente migliore per i quadri clinici più lievi, sempre che vengano rispettati i protocolli terapeutici.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DEFICIT DI ALFA-METIL-ACETOACETIL-CoA TIOLASI [afferisce a DIFETTI CONGENITI DELLA CHETOGENESI E DELLA CHETOLISI - RCG075]**

Il deficit di alfa-metil-acetoacetil-CoA tiolasi è un difetto congenito della via chetogenetica e della chetolisi. I segni clinici sono variabili e vanno dalla forma asintomatica nell'adulto a gravi episodi di acidosi nelle prime settimane di vita. I bambini colpiti presentano episodi intermittenti di chetosi e acidosi apparentemente inspiegabili, che di solito insorgono dopo un'infezione intercorrente e rispondono rapidamente alla terapia endovenosa idratante o con bicarbonato. Durante gli attacchi può manifestarsi anche iperammoniemia lieve-moderata. In casi isolati sono state segnalate sia ipoglicemia sia iperglicemia. Il bambino può essere asintomatico tra un episodio e l'altro e può tollerare una dieta con apporto proteico normale. Lo sviluppo mentale è normale nella maggior parte dei casi. Gli episodi acuti possono essere scambiati per un avvelenamento da salicilato.

I risultati di laboratorio durante gli attacchi acuti comprendono l'acidosi, la chetosi e l'iperammoniemia. L'urina contiene grandi quantità di 2-metilacetoacetato (e il suo prodotto della decarbossilazione, il butanone), 2-metil-3-idrossibutirato e tigliilglicina. Concentrazioni più basse di questi metaboliti urinari persistono durante i periodi di apparente remissione dei sintomi. Può essere presente anche una lieve iperglicinemia. I dati clinici e biochimici devono essere differenziati da quelli presenti nell'acidemia propionica o metilmalonica. La diagnosi può essere definita con il test enzimatico sulle colture di fibroblasti o con l'identificazione del gene mutato. Il gene-malattia è *ACAT1* (cromosoma 11q22.3-23.1). La malattia è trasmessa come mutazione autosomica recessiva. La sua prevalenza potrebbe essere maggiore rispetto a quella attualmente stimata. Il trattamento degli episodi acuti prevede l'idratazione e l'infusione di bicarbonato per correggere l'acidosi, mentre per lo stato catabolico può essere usata una soluzione di glucosio al 10% con gli elettroliti appropriati e i lipidi endovena. La terapia a lungo termine prevede la restrizione dell'assunzione di proteine (1-2 g/kg/die). Si raccomanda anche la somministrazione orale di L-carnitina (50-100 mg/kg/die) per prevenire un deficit secondario di carnitina. La prognosi a lungo termine sembra favorevole e i pazienti di solito conducono una vita normale.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DEFICIT DI CARNITINA-PALMITOIL TRANSFERASI [afferisce a DIFETTI CONGENITI DELLA OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE DEGLI ACIDI GRASSI - RCG074]**

Il deficit di carnitina-palmitoil transferasi è un difetto congenito del metabolismo che interessa l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga (LCFA).

sono note due forme principali: il deficit di carnitina-palmitoil transferasi 1A (CPT-1A - per ulteriori informazioni [clicca qui](#)) e il deficit di carnitina-palmitoil transferasi 2 (CPT 2 - per



ulteriori informazioni [clicca qui](#)).

Entrambe le condizioni sono inserite nel pannello delle malattie da sottoporre allo screening neonatale metabolico allargato, obbligatorio per legge dal 2016.

#### **DEFICIT DI CITOCROMO C OSSIDASI [afferisce a DIFETTI CONGENITI ISOLATI DI UN COMPLESSO DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE - RCG077]**

Nota anche come deficienza mitocondriale del complesso IV, identifica un insieme di condizioni con segni e sintomi variabili. Le caratteristiche principali comprendono la debolezza muscolare e l'ipotonia (per le forme più lievi), le disfunzioni cerebrali, i danni cardiaci, epatici e l'acidosi lattica.

La prognosi è estremamente variabile a seconda dei fenotipi clinici. Fa parte di questa famiglia anche la Sindrome di Leigh (per ulteriori informazioni [clicca qui](#) codificata però con il codice RF0030).

#### **DEFICIT DI CoA LIGASI DEGLI ACIDI BILIARI [afferisce a DIFETTI CONGENITI DELLA SINTESI DEGLI ACIDI BILIARI - RCG072]**

I difetti della sintesi degli acidi biliari sono un gruppo di difetti del metabolismo degli steroli, dovuti a deficit enzimatici della sintesi degli acidi biliari (BAS) nei neonati, nei bambini e negli adulti, con segni variabili (colestasi, malattia neurologica e malassorbimento dei grassi). Sono stati descritti 9 difetti congeniti, 7 dei quali causano la colestasi epatica. La prevalenza complessiva esatta non è nota, ma la prevalenza di tutti i difetti di BAS (esclusa la xantomatosi cerebrotendinea) si aggira su 1-9/1.000.000. È probabile che i difetti congeniti di BAS rappresentino l'1-2% dei casi di epatopatia neonatale, infantile e adolescenziale di origine non nota.

Letà alla diagnosi è variabile. Può esordire nel periodo prenatale con colestasi epatica; nell'infanzia con epatopatia di origine non nota; nella vita adulta con neuropatia. I neonati e i bambini possono presentare complicazioni secondarie al malassorbimento dei grassi e deficit di vitamine grasso-solubili, come il rachitismo, la diatesi emorragica, la distrofia neuroassonale e la cecità notturna. I 7 difetti congeniti di BAS responsabili della colestasi epatica comprendono il deficit di 3-beta-idrossi-C27-steroido ossidoreduttasi (difetto di BAS tipo 1), che è il più comune; il deficit di delta 4-3-oxo steroidi-5-beta reduttasi (difetto di BAS tipo 2); il deficit di ossisterolo 7alfa-idrossilasi (difetto di BAS tipo 3); il deficit di 2-metilacil-CoA racemasi (difetto di BAS tipo 4); il deficit di CoA ossidasi dell'acido triidrossicolestanoico (THCA); il deficit di CoA ligasi degli acidi biliari e i difetti dell'amidazione; la xantomatosi cerebrotendinea. Il deficit di colesterolo 7alfa-idrossilasi provoca l'ipercolesterolemia senza colestasi epatica. Un difetto dell'ossidazione delle catene laterali nella via alternativa della 25-idrossilazione deve essere confermato da ulteriori studi. La diagnosi si basa sui livelli sierici degli enzimi epatici e della bilirubina e sulle analisi delle urine, sulla spettrometria di massa liquida con ionizzazione secondaria sulle urine e sulla bile (LSIMS) e, infine, sulla cromatografia gassosa-spettrometria di massa (GC-MS). Lo spettro delle diagnosi differenziali è ampio e comprende la colestasi neonatale, il deficit neonatale e infantile di vitamine grasso-solubili di origine non nota, l'epatopatia neonatale di origine non nota e la malattia neurologica infantile, adolescenziale e dell'età adulta di origine non nota. La maggior parte dei difetti può essere diagnosticata in epoca prenatale con l'analisi dei villi coriali o degli amniociti, nei casi in cui la malattia sia stata già caratterizzata in familiare affetto. Nei casi sospetti, è possibile lo screening delle urine con LSIMS nei primi giorni di vita e la terapia può essere iniziata prima che si sviluppi una significativa morbilità.

Il trattamento si basa sulla terapia con acidi biliari primari. L'acido colico crea un pool di acidi biliari che stimola il flusso biliare e l'assorbimento dei grassi. Non sembra essere efficace nel tipo 3. La terapia con acido ursodesossicolico (UDCA) crea un pool di acidi biliari, anche se

non inibisce la produzione di intermedi tossici e non facilita di molto l'assorbimento dei grassi. La terapia con acido glicocolico è il trattamento di prima scelta per il deficit di CoA ligasi degli acidi biliari e i difetti dell'amidazione e migliora l'assorbimento dei grassi e la crescita. La prognosi dipende dal tipo di difetto. In tutti i casi con difetti del nucleo steroideo delle molecole degli acidi biliari, in assenza di trattamento, può svilupparsi un'epatopatia progressiva; in alternativa, la riduzione degli acidi biliari intestinali può provocare grave morbilità o mortalità. In presenza di un trattamento precoce, è possibile la sopravvivenza a lungo termine e il miglioramento clinico. I difetti delle catene laterali si associano a un'epatopatia più lieve, mentre può prevalere la malattia neurologica.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DEFICIT DI DOPAMINA BETA-IDROSSILASI [afferisce a DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEI NEUROTRASMETTITORI E DEI PICCOLI PEPTIDI - RCG085]**

Il deficit di dopamina beta-idrossilasi (DBH) è una forma molto rara di insufficienza primitiva del sistema autonomo, caratterizzata dalla completa assenza di noradrenalina e di adrenalina nel plasma, in associazione a livelli plasmatici elevati di dopamina, secondari a mutazioni del gene *DBH*. Viene ereditato in maniera autosomica recessiva e la sua prevalenza non è nota. Sono stati identificati pochi casi. Il deficit di DBH si caratterizza soprattutto per i difetti cardiovascolari e la grave ipotensione ortostatica. Di solito, i primi sintomi compaiono nel periodo perinatale, che è complicato da ipotensione, ipotonia muscolare, ipotermia e ipoglicemia. I bambini manifestano una ridotta abilità all'esercizio, a causa dei valori pressori non adeguati allo sforzo, fino alla sincope. I sintomi di solito peggiorano nella tarda adolescenza e nella prima giovinezza, con grave ipotensione ortostatica, ptosi palpebrale, occlusione del naso e disturbi sessuali. In seguito, la malattia può evolvere con l'intolleranza alla stazione eretta, ridotte capacità di svolgere attività fisica e morbilità da trauma, associata alle cadute o alla sincope. È possibile ottenere il ripristino dei valori normali di noradrenalina plasmatica con la terapia a base di L-treo-diidrossifenilserina (DOPS). La somministrazione orale di 100-500 mg di DOPS, due o tre volte al giorno, aumenta la pressione e annulla l'intolleranza ortostatica.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DEFICIT DI GUANIDINOACETATO-METILTRANSFERASI (GAMT) [afferisce a SINDROMI DA DEFICIT CONGENITO DI CREATINA - RCG082]**

Il deficit di guanidinoacetato-metiltransferasi (GAMT) è un errore congenito della sintesi della creatina. Il fenotipo clinico è variabile e comprende un vasto spettro neurologico, con disturbi progressivi del movimento extrapiramidale e ipotonia muscolare grave, epilessia e deficit cognitivo. Il quadro biochimico mostra un'elevata escrezione urinaria di guanidinoacetato, l'immediato precursore della creatina e il substrato dell'attività dell'enzima deficitario, associato ad una bassa escrezione urinaria di creatinina e alla deplezione della creatina nel cervello e nel muscolo. La diagnosi enzimatica è possibile, documentando l'assenza di attività GAMT nel fegato, nei fibroblasti cutanei e nelle linee linfoblastoidi. I sintomi sono parzialmente reversibili attraverso la somministrazione orale di creatina-monoidrato. Il deficit di GAMT è una malattia genetica autosomica recessiva. Nei 9 pazienti noti, sono state identificate 5 mutazioni alleliche, nell'esone 2 e nell'introne 6 del gene *GAMT*. Il mezzo più efficace per la diagnosi dei pazienti a rischio è la misura del guanidinoacetato nei liquidi dell'organismo. Sono disponibili vari metodi analitici, che comprendono la gas-cromatografia, la spettrometria di massa, la spettrometria in tandem-massa e la cromatografia su colonna.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DENT, SINDROME DI [afferisce a TUBULOPATIE PRIMITIVE - RJG010]**

La malattia di Dent, o sindrome di Dent, è una tubulopatia renale rara, caratterizzata da segni

di disfunzione del tubulo prossimale. La prevalenza non è nota. È stata descritta in circa 250 famiglie. Sono affetti solo i maschi e può esordire durante l'infanzia. Le femmine portatrici sviluppano una forma più lieve della malattia. La malattia di Dent è caratterizzata dalla disfunzione del tubulo prossimale (PT), associata a proteinuria a basso peso molecolare (LMW), ipercalciuria, nefrolitiasi, nefrocalcinosi e insufficienza renale progressiva. La disfunzione del PT può essere grave e causare la sindrome di Fanconi, nella quale, oltre ai segni già citati, si associano l'aminoaciduria, la fosfaturia, l'uricosuria, la kaliuria e i difetti dell'acidificazione dell'urina. La malattia di Dent è spesso complicata dal rachitismo o dall'osteomalacia. Nella malattia di Dent tipo 1 ([clicca qui](#)) i segni clinici sono prevalentemente renali; mentre la malattia di Dent tipo 2 ([clicca qui](#)) presenta anche segni extrarenali, come il deficit cognitivo lieve, l'ipotonìa e la cataratta subclinica (sintomi più lievi rispetto a quelli presenti nella sindrome oculo-cerebro-renale di Lowe).

La malattia è dovuta alle mutazioni nei geni *CLCN5* (malattia di Dent tipo 1) e *OCRL1* (malattia di Dent tipo 2), localizzati rispettivamente sul cromosoma Xp11.22 e Xq25. Il gene *CLCN5* codifica per lo scambiatore di elettroni Cl-/H+ CIC-5, che appartiene alla famiglia CLC dei canali ionici trasportatori degli ioni cloro (Cl-). *OCRL1* codifica per una 5-fosfatasi del fosfatidilinositolo bifosfato (PIP2) e le sue mutazioni si associano anche alla sindrome di Lowe. Alcuni pazienti affetti dalla malattia di Dent non presentano le mutazioni nei geni *CLCN5* e *OCRL1*, suggerendo un'eterogeneità genetica.

La diagnosi si basa sulla presenza di proteinuria a basso peso molecolare, di ipercalciuria e di almeno uno dei seguenti segni: nefrocalcinosi, calcolosi renale, ematuria, ipofosfatemia o insufficienza renale. La diagnosi è confermata dalle analisi molecolari. La diagnosi differenziale si pone con le altre cause di disfunzione generalizzata del tubulo prossimale (sindrome renale di Fanconi), sia di natura ereditaria, che acquisita o provocata da sostanze esogene. Anche se la diagnosi prenatale e preimpianto è tecnicamente possibile, non è consigliata, in quanto non sono disponibili correlazioni genotipo-fenotipo e di solito la prognosi per la vita è buona.

La presa in carico è sintomatica e prevede il trattamento dell'ipercalciuria e la prevenzione della nefrolitiasi. Possono essere utilizzati diuretici tiazidici per trattare l'ipercalciuria, ma va tenuto presente che sono stati descritti effetti collaterali significativi, come l'ipovolemia e l'ipokaliemia associati alla tubulopatia primitiva. Analogamente, la vitamina D utilizzata nel trattamento del rachitismo deve essere somministrata con cautela, in quanto può aumentare l'ipercalciuria. Il monitoraggio a lungo termine dell'ipercalciuria con la dieta ricca in citrato può ritardare la progressione della malattia renale, anche in assenza di calcolosi renale. La prognosi renale è buona nella maggior parte dei casi. L'evoluzione verso l'insufficienza renale si verifica tra la terza e la quinta decade di vita nel 30-80% dei maschi affetti.

#### **DESBUQUOIS, SINDROME DI [afferisce a OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA - RNG060]**

La sindrome di Desbuquois è una osteocondrodisplasia, cioè una malattia caratterizzata da un anomalo sviluppo delle ossa e delle cartilagini. La malattia è clinicamente eterogenea, con gravità variabile e alcune caratteristiche cliniche comuni alla displasia diastrofica e a un'altra rara malattia genetica che colpisce le articolazioni e i legamenti, la sindrome di Larsen recessiva. Descritta per la prima volta da Desbuquois nel 1966, questa malattia è caratterizzata da un grave ritardo della crescita scheletrica sia prenatale che postnatale, lassità articolare e scoliosi progressiva. E' presente una significativa sproporzione nella lunghezza delle ossa lunghe rispetto al tronco, con peculiare deformità della testa del femore (cosiddetta a chiave svedese) e un'accelerazione dell'ossificazione delle ossa carpali e tarsali. Esistono due forme della sindrome, il tipo I e il tipo II. La forma di tipo I è caratterizzata da deformità delle mani e, occasionalmente, dei piedi, che sono assenti nella sindrome di tipo II. E' presente osteoporosi generalizzata. Questa forma è causata dalle mutazioni del gene *CANT1*, che codifica per una proteina attivata dal calcio la cui funzione non è stata ancora del tutto chiarita.

La malattia è trasmessa come carattere autosomico recessivo. La diagnosi viene posta in base alle caratteristiche cliniche e radiografiche (deformità della mano, caratteristiche del bacino, ossa lunghe molto corte, deformità della colonna vertebrale). Non sono disponibili analisi biochimiche, mentre è possibile confermare la diagnosi con i test molecolari.

Sono disponibili solo terapie sintomatiche. La scoliosi viene trattata con la fisioterapia, per limitare la progressione delle deformità alla colonna vertebrale. Le dislocazioni possono essere trattate con la chirurgia (artodesi).

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DIARREA CONGENITA CON MALASSORBIMENTO DI SODIO [afferisce a DIFETTI CONGENITI GRAVI ED INVALIDANTI DEL TRASPORTO INTESTINALE - RIG020]**

La diarrea congenita con malassorbimento di sodio è caratterizzata da diarrea acquosa grave, che contiene elevate concentrazioni di sodio, iposodiemia e acidosi metabolica. Sono stati descritti meno di 15 pazienti, compresi cinque bambini nati da genitori appartenenti a due famiglie consanguinee. Il modello di trasmissione sembra essere pertanto autosomico recessivo. Nei pazienti affetti, le analisi della membrana intestinale con orletto a spazzola hanno rivelato un difetto funzionale di una delle pompe deputate allo scambio sodio/protone, localizzate sulla membrana apicale delle cellule epiteliali del piccolo intestino. Finora, non sono state individuate mutazioni causative nei geni che codificano per alcuni scambiatori sodio/protone (*NHE1*, *NHE2*, *NHE3*, e *NHE5*).

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DIARREA CONGENITA CON PERDITA DI CLORURI [afferisce a DIFETTI CONGENITI GRAVI ED INVALIDANTI DEL TRASPORTO INTESTINALE - RIG020]**

La diarrea congenita con perdita di cloruri è una condizione caratterizzata da grave diarrea acquosa contenente quantità eccessive di cloruri. I soggetti affetti presentano diarrea intrauterina (pre-nascita) che prosegue, poi, per tutta la vita. Inoltre, i neonati affetti sono spesso prematuri. La forte diarrea causa disidratazione e deficit di elettroliti, che a loro volta determinano diminuzione di volume del liquido extracellulare (LEC), iper-reninemia (livelli elevati di renina nel sangue), iper-aldosteronismo, perdita di potassio e, talvolta, nefropatia. La malattia, a trasmissione autosomica recessiva, è causata da mutazioni nel gene *SLC26A3*.

Il trattamento è principalmente sintomatico. La terapia sostitutiva orale con NaCl (cloruro di sodio) e KCl (cloruro di potassio) può essere efficace nei bambini e associarsi a crescita normale e diminuzione del tasso di mortalità. Alcuni studi dimostrano l'efficacia dell'omeprazolo, un inibitore della pompa protonica, nel ridurre il deficit di elettroliti nei pazienti, favorendo un equilibrio gastrointestinale positivo. Il trattamento non elimina comunque la necessità di un attento monitoraggio dell'assunzione dietetica, della concentrazione di elettroliti e della perdita di cloruri. Inoltre, l'impiego terapeutico di butirrato, un farmaco di facile somministrazione e utile per la prevenzione degli episodi di disidratazione, potrebbe rivelarsi un approccio promettente per il trattamento a lungo termine.

Fonte: Genetic and Rare Diseases Information Center ([GARD](#)).

#### **DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DELLO ZINCO [RCG101]**

A questo gruppo di patologie afferisce anche il DEFICIT CONGENITO DI ZINCO, che dispone di un suo proprio codice : RC0070.

Per saperne di più sulla deficit congenito di zinco [clicca qui](#).

**DIFETTI CONGENITI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA MITOCONDRIALE [RCG078]**, include patologie come **ALPERS, MALATTIA DI [RF0010]; ATROFIA OTTICA DI LEBER [RF0300]; KEARNS-SAYRE, SINDROME DI [RF0020]; PEARSON, SINDROME DI [RN1600]; SINDROME MELAS [RN0710]; SINDROME MERRF [RN0720]**.

Le malattie mitocondriali sono un gruppo molto eterogeneo di patologie ereditarie causate da alterazioni nel funzionamento dei mitocondri (in particolare, nel processo di fosforilazione ossidativa). I mitocondri sono le 'centrali energetiche' delle cellule e producono l'energia necessaria alle loro funzioni vitali. Le malattie mitocondriali possono coinvolgere diversi tessuti, ma i più colpiti sono, in genere, muscolo e cervello, ossia i tessuti con la maggiore richiesta energetica. Nei neonati, queste malattie possono manifestarsi sotto forma di grave anemia oppure con disfunzioni del pancreas, del cuore, dei reni o con alterazioni dei muscoli. Nell'infanzia, possono essere presenti rallentamento o arresto di crescita, danni renali, atrofia ottica, sordità e disfunzioni endocrine come il diabete. Nell'adulto, i sintomi più comuni sono l'intolleranza allo sforzo e il facile affaticamento.

Le malattie mitocondriali possono dipendere sia da mutazioni di geni nucleari che codificano per proteine che partecipano ai processi di produzione di energia, sia da alterazioni presenti sul DNA mitocondriale (il DNA proprio dei mitocondri). In quest'ultimo caso, le malattie mitocondriali seguono le regole della cosiddetta 'eredità mitocondriale', ossia possono essere trasmesse ai figli solo dalla madre. Questo perché, al momento della fecondazione, ciascun nuovo individuo riceve tutti i suoi mitocondri dall'ovocita, e quindi dalla madre (gli spermatozoi non forniscono alcun mitocondrio).

Il sospetto di malattia mitocondriale può essere posto in pazienti che presentano sintomi in organi non correlati, con prevalente compromissione neuromuscolare e decorso progressivo. La conferma diagnostica si ottiene con il riscontro di un difetto specifico delle proteine che partecipano ai processi di produzione di energia o con l'analisi genetica molecolare. In molti casi, è possibile la diagnosi prenatale, anche se non sempre è facile prevedere il decorso della malattia.

Per la maggior parte delle malattie mitocondriali non esiste una terapia risolutiva. Solo per pochi difetti di cofattori (come, ad esempio, il deficit di Coenzima Q10) è possibile supplire alla sostanza carente. Tuttavia, alcuni farmaci permettono di ridurre i sintomi, in particolare l'intolleranza allo sforzo e l'affaticamento, e di rallentare la progressione della malattia. In alcuni casi può essere indicata una dieta specifica. Alcuni pazienti con malattie mitocondriali possono aver bisogno di terapie di supporto come fisioterapia respiratoria, logopedia e attività fisica. Anche se queste terapie non bloccano la progressione, possono preservare, o addirittura migliorare, la funzionalità, la mobilità e la forza del paziente.

Fonte: [Telethon](#).

#### **DIFETTI CONGENITI DELLA GLICOSILAZIONE PROTEICA (CDGS) [RCG190]**

Le che appartengono al gruppo dei Difetti Congeniti della Glicosilazione (CDG) sono malattie autosomiche recessive che interessano la sintesi glicoproteica. Sono caratterizzate da alterazioni neurologici, alle quali si possono associare sintomi a carico di altri organi ed apparati. La frequenza è stata stimata in 1/50.000-1/100.000). Le sindromi CDG sono causate da vari difetti enzimatici, il più comune dei quali riguarda la fosfomannomutasi, che corrisponde al CDG1a e che rappresenta il 70% delle CDG. Il ritardo psicomotorio è il segno clinico più comune, che si può associare alle anomalie lipocutanee (aspetto a buccia d'arancia), all'atrofia olivo-ponto-cerebellare, alle anomalie scheletriche, alla retrazione dei capezzoli, alla citolisi, alla fibrosi epatica. La diagnosi biologica si basa sulla presenza di alterazioni nella glicosilazione delle glicoproteine sieriche, sul dosaggio enzimatico nei leucociti e sulla ricerca di mutazioni nei

geni-malattia. La diagnosi prenatale è possibile una volta che è stata confermata la diagnosi in un probando.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DIFETTI CONGENITI DELLA SINTESI DEL COLESTEROLO [RCG071]**

Gruppo di patologie con difetto della sintesi del colesterolo. Include SMITH-LEMLI-OPITZ, SINDROME DI (codice RN1200- per ulteriori informazioni [clicca qui](#) e CONRADI-HÜNERMANN-HAPPLE, SINDROME DI (codice RNG060 - per ulteriori informazioni [clicca qui](#)).

#### **DIFETTI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA NUCLEARE [RCG081]**

Questo gruppo di patologie comprende la MALATTIA DI LEIGH, codificata precedentemente con il codice RF0030.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DISCINESIE CILIARI PRIMARIE [RNG110]**

La discinesia ciliare primitiva (DCP) è una malattia respiratoria rara caratterizzata da broncorrea cronica con bronchiectasia e sinusite cronica. La DCP è, per frequenza, la seconda malattia congenita dell'apparato respiratorio dopo la fibrosi cistica. La prevalenza è stimata in 1/20.000. I segni clinici possono essere presenti alla nascita insieme ad una sindrome da insufficienza respiratoria.

Nell'infanzia, la malattia si manifesta con tosse e broncorrea cronica, rinite cronica associata a poliposi nasale, agenesia del seno frontale e otite ricorrente. L'associazione con il *situs inversus* è presente in quasi il 50% dei casi e corrisponde alla sindrome di Kartagener (codice di esenzione RN0950). Possono essere presenti cardiopatie, compreso il difetto del setto atriale o la trasposizione dei grossi vasi. I difetti ciliari provocano un'alterazione del trasporto mucociliare nell'apparato respiratorio. Questi difetti possono interessare anche i flagelli degli spermatozoi, provocando sterilità nei maschi. Sono state descritte diverse anomalie strutturali, come il deficit del braccio della dineina, il deficit del raggio radiale o la trasposizione dei microtubuli periferici.

La DCP ha una trasmissione recessiva. La malattia è dovuta alle mutazioni dei geni *DNAH5* (28% dei pazienti), *DNAI1* (2-10% dei pazienti), *TXNDC3*, *DNAH11* e *DNAI2*, che codificano per le componenti del braccio esterno della dineina, che generano il movimento dei flagelli e delle ciglia. Le mutazioni dei geni *DNAI1* o *DNAH5* causano circa un terzo dei casi di DCP/SK. Recentemente sono stati associati alla malattia altri geni: *C14orf104*, *OFD1*, *RSPH9* e *RSPH4A*. Una forma rara di DCP associata alla retinite pigmentosa è dovuta alle mutazioni del gene *RPGR*. Sono state descritte alcune famiglie nelle quali la trasmissione della DCP è autosomica dominante, ma non sono ancora stati identificati i geni coinvolti.

Il test da inalazione della saccarina può fornire informazioni utili, anche se non è adatto ai bambini piccoli, in quanto il paziente deve rimanere immobile durante il test. Di conseguenza, per facilitare la diagnosi è di solito necessaria la biopsia o il raschiamento della mucosa ciliare, che deve essere effettuata presso centri specializzati. La biopsia consente di valutare la funzione ciliare misurando la frequenza del battito ciliare e l'analisi della struttura ciliare al microscopio elettronico. È possibile registrare il battito ciliare con una videocamera digitale ad alta velocità in *slow motion*. È probabile che in futuro questo diventerà un test di riferimento. La diagnosi differenziale si pone con la fibrosi cistica e l'immunodeficienza.

La presa in carico è sintomatica. Le vaccinazioni regolari e i trattamenti antibiotici precoci, associati alla fisioterapia respiratoria, in caso di infezioni polmonari, aiutano a limitare lo sviluppo della bronchiectasia. È necessaria una fisioterapia polmonare giornaliera per i pazienti affetti da bronchiectasia, anche durante i periodi di remissione. Nei pazienti che presentano

insufficienza respiratoria allo stadio finale, deve essere proposto il trapianto polmonare. La chirurgia si rende a volte necessaria per la correzione delle cardiopatie. La prognosi della malattia dipende dalla ricorrenza delle infezioni polmonari, in quanto spesso esitano nelle bronchiectasie associate all'insufficienza respiratoria cronica.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DISGENESIA GONADICA [afferisce a DIFETTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITA' DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO - RNG262]**

**La disgenesia gonadica 46, XX (GD 46,XX)** è un difetto ovarico primitivo con insufficienza ovarica precoce (POF) che si manifesta nelle femmine a cariotipo 46,XX, in assenza di altre patologie associate. La malattia è caratterizzata dal mancato sviluppo delle gonadi e dalla resistenza alla stimolazione da parte delle gonadotropine. La prevalenza non è nota, ma si ritiene che sia inferiore a 1/10.000.

Le neonate sono fenotipicamente femmine, senza ambiguità dei genitali. Durante l'adolescenza o nella prima età adulta mostrano ritardo/assenza della pubertà, con amenorrea primaria, occasionalmente secondaria. Raramente si associa a sordità con o senza atassia cerebellare (sindrome di Perrault) e ad altre sindromi rare (fibrosi polmonare-immunodeficienza-disgenesia gonadica).

La disgenesia ovarica è dovuta a difetti genetici dello sviluppo ovarico. Anche se in molti casi l'etiologia non è nota, sono state identificate mutazioni in diversi geni, comprese quelle inattivanti eterozigoti composte o omozigoti nel gene del recettore dell'ormone follicolo-stimolante (*FSHR*; 2p21-p16), le mutazioni nel gene *BMP15* (Xp11.2) e le mutazioni nel gene *NR5A1* (9q33). Le mutazioni inattivanti di *FSHR* vengono ereditate come carattere autosomico recessivo; le mutazioni di *BMP15* sono trasmesse come carattere legato all'X; le mutazioni di *NR5A1* sono autosomiche dominanti nella maggior parte dei pazienti.

La diagnosi richiede una valutazione ormonale (gonadi e surrene), indagini di laboratorio per individuare le infezioni o le patologie autoimmuni, l'analisi del cariotipo, le indagini molecolari e, a volte, la laparoscopia con la biopsia dell'ovaio.

La presa in carico si basa sulla terapia sostitutiva ormonale. Possono essere utili le integrazioni di calcio e di vitamina D. È utile offrire un supporto psicologico alle pazienti e alle loro famiglie. L'infertilità è un punto focale per la presa in carico; tuttavia, la gravidanza è possibile attraverso l'ovodonazione. Se il trattamento è adeguato, la prognosi clinica e fisiologica è buona. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**La disgenesia gonadica completa tipo 46,XY (CGD 46,XY)** è una malattia dello sviluppo sessuale (DSD) che si associa ad anomalie dello sviluppo gonadico con genitali femminili esterni e interni, in presenza di un cariotipo 46,XY. La prevalenza non è nota. I pazienti presentano durante l'adolescenza o la prima età adulta genitali esterni femminili normali, ma non mostrano uno sviluppo puberale, sebbene l'adrenarca sia normale. Sono presenti gonadi disgenetiche non del tutto sviluppate, che si associano a un aumento del rischio di sviluppare tumori addominali (più comunemente i disgerminomi): in alcuni pazienti, questo può essere il primo sintomo. La statura è normale o al di sopra della media e sono assenti i segni della sindrome di Turner. Anche se l'etiologia non è del tutto chiara, la CGD 46,XY è causata da un'insufficienza dello sviluppo testicolare secondaria a un'alterazione genetica. Sono stati identificati diversi geni: *SRY* (mutazioni perdita di funzione o delezione; Yp11.3), *NR5A1* (9q33) e *DHH* (mutazioni eterozigoti composte o omozigoti; 12q13.1). Inoltre, sono stati osservati nella CGD 46,XY isolati casi di duplicazione parziale di Xp (compreso il gene *NR0B1*) e di delezioni 9p (che interessano i geni *DMRT1* e *DMRT2*). Di rado sono state descritte le mutazioni del gene *CBX2*, in particolare in un paziente con sviluppo di

tessuto ovarico a dispetto del cariotipo 46,XY. In due casi familiari e in due casi sporadici, sono state identificate di recente le mutazioni del gene *MAP3K1* (mappato sul cromosoma 5q), che causano le alterazioni downstream della via di segnalazione delle MAP chinasi. Sono stati associati alla CGD 46,XY anche fattori ambientali (ingestione materna di progesterone durante la gravidanza) e il ritardo della crescita prenatale. La diagnosi viene posta in base alle caratteristiche cliniche, alle analisi citogenetiche, agli esami endocrini, ai test genetici molecolari e, a volte, all'esplorazione chirurgica mediante biopsia e rimozione delle gonadi disgenetiche. La diagnosi differenziale si pone con la disgenesia ovarica ipergonadotropica (disgenesia gonadica tipo 46,XX) e con tutte le forme di CGD 46,XY sindromica (ad esempio, la sindrome di Frasier, la displasia campomelica e la DSD 46,XY con insufficienza surrenalica; si vedano questi termini). Sebbene alcuni casi di CGD 46,XY siano sporadici, alle famiglie affette può essere proposta la consulenza genetica, che si basa sulle modalità di trasmissione dell'anomalia genetica identificata. È possibile la diagnosi prenatale nelle famiglie nelle quali è stata precedentemente confermata un'anomalia genetica, anche se viene consigliata solo nei casi sindromici. La presa in carico consiste nella rimozione del tessuto gonadico disgenetico, in quanto è elevato il rischio di contrarre tumori maligni. A seconda della diagnosi genetica, devono essere presi in considerazione diversi disturbi (ad esempio, l'insufficienza renale nella sindrome di Frasier e le malformazioni correlate). Nel periodo puberale si raccomanda la terapia ormonale sostitutiva. È utile offrire un supporto psicologico ai pazienti e alle loro famiglie. L'infertilità è un punto focale della presa in carico; tuttavia, la gravidanza è possibile attraverso l'ovodonazione. Se il trattamento è adeguato, il rischio di sviluppare tumori maligni è basso e la prognosi clinica e psicologica è buona.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DISPLASIA CEREBRO-FACIO-TORACICA [afferisce a ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE ALTERAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO - RNG011]**

La displasia cerebro-facio-toracica, o sindrome di Pascual-Castroviejo di tipo 1, è una sindrome rara caratterizzata da dismorfismi facciali, ritardo mentale e anomalie costo-vertebrali. Sono stati descritti 13 pazienti. I dismorfismi comprendono la brachicefalia, l'ipertelorismo, la sella nasale piatta, il filtro largo, la bocca triangolare e la micrognazia. Spesso è stata osservata sinofria e impianto basso dei capelli sulla nuca. Sono costanti le anomalie costo-vertebrali (coste corte, bifide o fuse, ponti ossei che uniscono gli archi posteriori di alcune coste, emivertebre). Il deficit cognitivo è sempre presente, di grado variabile, eventualmente associato ad anomalie cerebrali (atrofia corticale, ipoplasia del corpo calloso e del verme cerebellare). È probabile che la malattia sia ereditaria, trasmessa come carattere autosomico recessivo. È possibile la diagnosi prenatale mediante il monitoraggio ultrasonografico delle malformazioni cerebrali, costali o vertebrali. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DISPLASIA ECTODERMICA IPOIDROTICA [afferisce a SINDROMI CON DISPLASIA ECTODERMICA - RNG151]**

La displasia ectodermica ipoidrotica (HED) è una malattia genetica che causa anomalie delle strutture ectodermiche (cute, capelli, denti e ghiandole sudoripare). Comprende 3 sottotipi, pressoché non differenziabili clinicamente, che presentano, come segno cardine, un disturbo della sudorazione: la sindrome di Christ-Siemens-Touraine (CST; legata all'X), la HED autosomica recessiva (AR) e la HED autosomica dominante (AD); è stato descritto inoltre un quarto sottotipo raro, la HED con immunodeficienza.

Nel complesso la HED ha una prevalenza di circa 1/15.000. La sindrome CST è il sottotipo più comune (80% dei casi), con un'incidenza di 1/50.000-1/100.000 nati maschi.

La HED è caratterizzata dalla triade capelli radi (atricosi/ipotricosi), anomalie o agenesie dei denti (denti conici o anodontia/ipodontia) e ridotta/assente sudorazione da mancanza

di ghiandole sudoripare (anidrosi/ipoidrosi), associata a intolleranza al calore e ad episodi di ipertermia, ricorrenti e potenzialmente letali. La cute è sottile, secca ed eczematosa, con ipercheratosi localizzata. Molti pazienti presentano ridotta lacrimazione e problemi correlati (congiuntivite cronica, blefarite), secchezza nasofaringea e sintomi simil-asmatici. La HED si associa a dismorfismi craniofacciali caratteristici: bozze frontali prominenti, ciglia e sopracciglia rade e sottili, rughe e iperpigmentazione della regione periorbitale, naso a sella e ipoplasia della mandibola. I capelli sono chiari o non pigmentati. Può essere presente ritardo della crescita. Le forme AD e AR interessano entrambi i sessi in eguale misura. Nella forma legata all'X, le femmine portatrici possono essere asintomatiche o presentare un fenotipo più lieve: oligodontia, incisivi conici, ipotricosi e ridotta sudorazione.

La HED è causata da mutazioni dei geni della via dell'ectodisplasina/NF-κB, necessari al corretto sviluppo delle strutture ectodermiche. La CST è dovuta a mutazioni di *EDA* (Xq12-q13.1), che codifica per il morfogeno epiteliale ectodisplasina-A, della famiglia dei fattori di necrosi tumorale. Le HED AR e AD sono dovute a mutazioni di *EDAR* (2q13), che codifica per il recettore dell'ectodisplasina-A, o *EDARADD* (1q42.3), che codifica per la proteina del dominio di morte associato a *EDAR* (*EDARADD*). La HED con immunodeficienza è dovuta a mutazioni di *IKBKG* (Xq28). In alcuni casi di HED, sono state identificate mutazioni in *WNT10A*, *TRAF6*, *NFKBIA* o *EDA2R*.

La diagnosi viene sospettata generalmente a seguito di episodi di ipertermia o alla ritardata eruzione dei denti. L'assenza delle ghiandole sudoripare può essere evidenziata dalla biopsia cutanea e, in modo non invasivo, dalla microscopia confocale o dal rilevamento delle impronte di mani o piedi con la grafite. La funzione delle ghiandole sudoripare è valutata quantificando la sudorazione indotta dalla pilocarpina. La diagnosi è confermata dall'analisi genetica.

Deve essere evitata l'esposizione incontrollata al calore con monitoraggio continuo della temperatura corporea dei neonati in incubatrice. I bambini più grandi devono adottare misure per il raffreddamento del corpo: ingestione frequente di liquidi freddi, inumidimento dei vestiti o uso di maglie/copricapi speciali per il raffreddamento. Il trattamento precoce dei denti permette di recuperare la loro funzione e di migliorare l'aspetto estetico. Spesso, il trattamento odontoiatrico prevede trapianti ossei o rialzo del seno mascellare, seguito dal posizionamento di impianti a supporto delle protesi dentali. La HED con immunodeficienza richiede immunoterapie associate a trattamento aggressivo delle infezioni o trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Se la diagnosi non viene posta precocemente, nel periodo neonatale, l'ipertermia può provocare danni cerebrali e morte. Con una diagnosi precoce e una presa in carico adeguata, la maggior parte dei pazienti ha un'aspettativa di vita normale.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DISPLASIA NEUROECTODERMICA TIPO CHIME [afferisce a SINDROMI CON DISPLASIA ECTODERMICA - RNG151]**

La sindrome di Zurich-Kaye o displasia neuroectodermica tipo CHIME, è una sindrome rara da displasia ectodermica caratterizzata da colobomi oculari, cardiopatia, dermatite ittiosiforme, deficit cognitivo, sordità di conduzione ed epilessia. La prevalenza non è nota. La patologia è stata finora descritta in 8 casi.

La sindrome caratterizzata da dermatite ittiosiforme migratoria ad esordio precoce, coloboma oculare bilaterale, sordità conduttiva, convulsioni, deficit cognitivo e facies caratteristica con brachicefalia, rime palpebrali leggermente oblique verso l'alto, iridi azzurre, ipertelorismo, appiattimento medio-facciale con filtro piatto, narici anteverse, labbro superiore piatto e plicature cutanee attorno alla bocca quando è aperta. Le orecchie hanno una bassa attaccatura con elici ripiegati. I denti sono iperdistanziati e sono di forma squadrata. Segni meno comuni sono la palatoschisi o quadri equivalenti meno gravi (ugola bifida e/o schisi sottomucosa), le cardiopatie (tetralogia di Fallot, trasposizione dei grossi vasi), il *pectus excavatum* e i capezzoli soprannumerari.

La sindrome è causata dalle mutazioni nel gene del glicosilfosfatidilinositolo, *PIGL* (cromosoma 17p12-p11.2). La trasmissione è autosomica recessiva.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DISTONIE PRIMARIE [RFG160]**

La distonia è una malattia caratterizzata da un'iperattività involontaria e prolungata di alcuni muscoli, che può interferire con lo svolgimento di normali attività. Può riguardare qualsiasi gruppo muscolare. I muscoli del viso, del collo, degli arti o del tronco si contraggono in modo involontario e prolungato, anche per decine di secondi. Nel 90% dei casi le distonie sono primarie; più raramente sono secondarie ad altri fattori, come le lesioni cerebrali, le terapie croniche con alcuni farmaci (ad esempio i neurolettici) e le malattie neurodegenerative di natura genetica, come la malattia di Huntington.

Le distonie primarie si distinguono in due gruppi, a seconda dell'età di insorgenza. Le forme infantili-giovanili, ad esempio la forma dopa-sensibile, si manifestano prima dei 20 anni e sono spesso generalizzate a tutto il corpo. Le forme adulte riguardano di solito uno o pochi gruppi di muscoli (ad esempio del collo, delle palpebre, di un arto superiore, delle corde vocali, ecc.) oppure pochi gruppi vicini.

Le cause precise delle distonie primarie non sono note, anche se è accertata una base genetica. Sono stati coinvolti 13 geni o loci genici (da *DYT1* a *DYT13*) nella distonia primaria infantile-giovanile o in quella adulta. Il 60% circa dei pazienti con forma infantile-giovanile presenta mutazioni del gene *DYT1*. La modalità di trasmissione è autosomica dominante, a penetranza incompleta (questo significa che la presenza della mutazione non comporta necessariamente l'insorgenza dei sintomi della malattia). È possibile che nelle forme adulte siano coinvolti contemporaneamente più geni (patologia multifattoriale) e anche fattori ambientali scatenanti. La diagnosi è essenzialmente clinica e deve preliminarmente escludere le forme secondarie.

Le forme infantili-giovanili possono trarre beneficio dalle terapie con farmaci anticolinergici o dalla stimolazione cerebrale profonda, mentre quelle adulte beneficiano dell'infiltrazione della tossina botulinica nei muscoli colpiti. La distonia dopa-sensibile può essere trattata con levo-dopa. Nelle forme infantili (e in alcune adulte) si ottengono buoni risultati con la terapia chirurgica, attraverso stimolazione cerebrale profonda. In alcuni casi vengono impiegati anche farmaci anticolinergici, che però possono provocare importanti effetti collaterali.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DISTROFIA NEUROASSONALE INFANTILE [afferisce a NEURODEGENERAZIONE CON ACCUMULO CEREBRALE DI FERRO - RFG041]**

La distrofia neuroassonale infantile (INAD) è una malattia neurodegenerativa rara caratterizzata dalla regressione psicomotoria, dal deterioramento mentale progressivo con segni piramidali simmetrici e dall'ipotonia marcata a livello del tronco. Il quadro clinico evolve verso la tetraplegia spastica, il deficit visivo e la demenza. L'epilessia è rara e di solito si manifesta negli stadi avanzati della malattia. La prevalenza non è nota; sono noti più di 150 casi. La malattia si manifesta di solito tra i 6 mesi e i 3 anni di vita. Il sintomo iniziale è il rallentamento dello sviluppo psicomotorio, seguito da una regressione che comporta la perdita delle precedenti acquisizioni. La regressione psicomotoria si associa all'ipotonia ingravescente, con debolezza muscolare, che evoca una miopatia o un'atrofia muscolare spinale. Può essere presente atrofia muscolare, espressione di un disturbo dei motoneuroni inferiori, che può causare, in alcuni pazienti, la perdita o la diminuzione dei riflessi tendinei profondi. Sono costanti i segni piramidali, con positività del segno di Babinski. La sintomatologia visiva è di solito precoce e significativa, con strabismo, nistagmo pendolare, mancato coordinamento dei movimenti oculari, atrofia ottica e riduzione del *visus*. La trasmissione è autosomica recessiva. Un locus-malattia è stato recentemente mappato sul cromosoma 22q12-q13 e sono state identificate mutazioni nel gene *PLA2G6*, che codifica per una fosfolipasi A2 di gruppo VI non

dipendente dal calcio, che riveste un ruolo essenziale nell'omeostasi della membrana cellulare. Le mutazioni modificano il metabolismo fosfolipidico e provocano un accumulo anomalo di ferro nelle cellule. Il segno patognomonico della malattia è la presenza di un danno assonale e di corpi sferoidi nel sistema nervoso centrale e periferico, che si evidenziano sulle biopsie della cute, del sistema nervoso, della congiuntiva e del retto. Possono essere utili, ai fini diagnostici, gli esami elettrofisiologici e radiologici. La diagnosi si basa sulla combinazione dei dati clinici ed istologici.

Al momento non è disponibile una terapia specifica. La presa in carico si basa sulla fisioterapia e sul trattamento sintomatico della spasticità.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **DRAVET, SINDROME DI [RF0061]**

La sindrome di Dravet (SD) è una forma rara di epilessia (encefalopatia epilettica refrattaria) associata a disturbi dello sviluppo neurologico, ad insorgenza nel primo anno di vita, con crisi cloniche/tonico-cloniche, monolaterali e generalizzate. Le crisi epilettiche compaiono ogni 1-2 mesi e spesso, all'inizio, si associano alla febbre. È comune uno stato epilettico generalizzato o emiclonico. Altri tipi di crisi (di solito mioclonie, assenze atipiche, crisi parziali complesse) si manifestano nel secondo o nel terzo anno di vita e, sebbene la loro durata tenda a diminuire, la loro frequenza aumenta. Le crisi sono scatenate dalla chiusura degli occhi o dalla stimolazione con la luce intermittente.

Il decorso della malattia è caratterizzato da un ritardo dello sviluppo psicomotorio e dalla comparsa di disturbi del comportamento e atassia. Può essere presente fotosensibilità. Almeno il 25% dei pazienti hanno una familiarità per l'epilessia o per le convulsioni febbrili. La SD si associa alle mutazioni del gene *SCN1A* (2q24.3), che codifica per il canale ionico del sodio. Queste mutazioni, per lo più de novo, sono responsabili di almeno due terzi dei casi. La diagnosi si basa sul quadro clinico, che è confermata dall'analisi delle mutazioni. Nei primi stadi della malattia, l'EEG è normale, le anomalie (onde appuntite e con più punte generalizzate) compaiono a partire dai 2-3 anni. L'associazione tra le crisi epilettiche precoci e gli episodi febbrili può orientare la diagnosi. È stata riportata una variante della SD (SMEI, SMEB borderline), che presenta un quadro clinico in assenza delle crisi miocloniche. La diagnosi differenziale si pone con le convulsioni febbrili precoci, la sindrome di Lennox-Gastaut e l'epilessia con crisi miocloniche-astatiche.

Le crisi epilettiche non rispondono ai farmaci antiepilettici. Il valproato e i benzodiazepinici (clobazam) sono relativamente efficaci. La terapia con stiripentolo sembra fornire risultati promettenti. Il topiramato può essere utilizzato nei bambini che non rispondono allo stiripentolo. Deve essere evitato l'uso di carbamazepina e vigabatrina, per evitare che le crisi epilettiche si aggravino. La presa in carico può prevedere anche la dieta chetogenica, la fisioterapia e la rieducazione del linguaggio. Sebbene la frequenza delle crisi diminuisca con la crescita, la prognosi a lungo termine non è buona, a causa del deficit cognitivo e della persistenza dei disturbi del comportamento. La SD si associa a un elevato rischio di morte improvvisa durante l'infanzia, in particolare tra i 2 e i 4 anni.

L'incidenza è stata stimata in 1/20.000-1/40.000 ed è più comune nei maschi rispetto alle femmine (rapporto 2:1).

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **EBSTEIN, ANOMALIA DI [afferisce a SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEL CUORE E DEI GRANDI VASI - RNG141]**

La malformazione di Ebstein è una cardiopatia congenita rara, caratterizzata dalla dislocazione rotazionale, verso la punta del ventricolo destro, dei lembi settale e inferiore della valvola tricuspide, normalmente situati a livello della giunzione atrio-ventricolare. La prevalenza è stimata in circa 1/50.000-1/200.000. Entrambi i sessi sono interessati in eguale misura.

I sintomi clinici sono eterogenei e dipendono dalla gravità delle lesioni (estensione del legamento del lembo antero-superiore lungo l'orifizio valvolare normale) e dal grado di disfunzione del ventricolo destro. Nelle forme lievi del difetto, i pazienti sono asintomatici o possono presentare un soffio sistolico, dispnea da sforzo, affaticamento o palpitazioni. Nelle forme gravi, i pazienti possono presentare, a tutte le età, aritmie, cianosi e, in alcuni casi, insufficienza cardiaca; di solito la malformazione si evidenzia alla nascita con quello che viene definito un cuore 'wall-to-wall' (parete a parete). Nell'adulto può insorgere tachicardia sopraventricolare e, in alcuni pazienti, anche la sindrome di Wolff-Parkinson-White. La malformazione si associa spesso ad altre lesioni cardiache, come i difetti del setto atriale o ventricolare, il dotto arterioso pervio e la stenosi polmonare. L'eziologia non è nota. In alcuni casi, la malattia si associa all'ingestione materna di litio.

La diagnosi si basa sull'eco-Doppler o sull'ecocardiografia 3D, che rivelano la dislocazione rotazionale dei lembi, l'estensione del legamento anomalo del lembo antero-superiore, l'assottigliamento della componente interna atrializzata del ventricolo destro e il rigurgito o la stenosi della valvola anomala. L'elettrocardiogramma può rivelare ipertrofia atriale destra, blocco di branca destro e tachicardia sopraventricolare. La radiografia mostra cardiomegalia, mentre la risonanza magnetica cardiaca è utile nel definire l'entità delle anomalie valvolari.

La diagnosi prenatale è possibile con l'ecocardiografia fetale, che rivela una idrope. La terapia medica si basa sui farmaci inotropi (nel caso di scompenso cardiaco) e sugli antiaritmici (nel caso di tachiaritmia). Il trattamento risolutivo è chirurgico e consiste nella ricostruzione prima dell'insorgenza dell'insufficienza cardiaca. Se la valvola è gravemente malformata, l'unico rimedio è la sostituzione valvolare. I pazienti asintomatici e quelli con una sintomatologia lieve hanno un'attesa di vita normale. I pazienti con le forme più gravi, in particolare quelli nei quali i difetti sono evidenti in epoca fetale o neonatale, hanno un rischio aumentato di decesso per scompenso cardiaco alla nascita o durante lo sforzo fisico.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **EMBRIOPATIA DA IPERFENILALANINEMIA [RP0080]**

L'iperfenilalaninemia materna espone la donna incinta al rischio di aborti spontanei e il feto a un rischio importante di embriofetopatia, la cui gravità è direttamente correlata ai valori della fenilalanina materna. Questa embriopatia sia associa a cardiopatie (nella maggior parte dei casi di tipo troncoconale), agenesia del corpo calloso, disturbo della migrazione neuronale, dismorfismi facciali e, più raramente, labiopalatoschisi o anomalie tracheo-esofagee. Le problematiche più comuni sono quelle correlate alla crescita e allo sviluppo del feto e del bambino, con ritardo nella crescita intrauterina, microcefalia, deficit cognitivo. L'embriopatia fenilchetonurica può essere prevenuta seguendo una dieta rigida, povera in fenilalanina, prima del concepimento e durante tutta la gravidanza. Questa prevenzione impone un'informazione precoce e costante per le pazienti in cura per un deficit di fenilalanina idrossilasi, in modo che le loro gravidanze siano programmate e seguite da un'equipe specializzata. La diagnosi dell'embriopatia fenilchetonurica deve essere presa in considerazione nei feti e nei bambini delle madri non diagnosticate (nate prima dell'avvio dello screening obbligatorio).

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **EMICRANIA EMIPLEGICA FAMILIARE [RF0350]**

L'emicrania emiplegica (HM) è una varietà rara dell'emicrania con aura ed è caratterizzata dalla presenza di debolezza motoria durante l'aura. La malattia ha due forme principali, in rapporto alla storia familiare. Nel primo caso si tratta di pazienti che hanno almeno un consanguineo di primo o di secondo grado con aura e debolezza motoria; questa forma viene definita emicrania emiplegica familiare (FHM). Nel secondo caso l'anamnesi familiare è negativa ed i pazienti presentano un quadro di emicrania emiplegica sporadica (SHM). La prevalenza dell'HM è 1/10.000, con una frequenza analoga tra le due forme. Gli attacchi dell'HM sono

caratterizzati da debolezza motoria associata costantemente ai sintomi dell'aura, in particolare i disturbi sensitivi, visivi e del linguaggio. Oltre il 70% dei pazienti presenta sintomi di tipo basale. Attacchi gravi possono verificarsi in entrambe le forme, con emiplegia prolungata, confusione, coma, febbre e crisi epilettiche. Il quadro clinico comprende anche segni cerebellari permanenti (nistagmo, atassia, disartria) e, meno spesso, diversi tipi di crisi epilettica e deficit cognitivo. La FHM viene trasmessa come carattere autosomico dominante. I tre geni-malattia identificati codificano per trasportatori ionici (*CACNA1A*, *ATP1A2* e *SCNA1*). La diagnosi molecolare consente lo screening dei tre geni. Il trattamento si basa sugli stessi approcci usati per le altre varietà di emicrania con aura, ad eccezione dei triptani, che sono controindicati per la FHM/SHM. In base alle nuove evidenze patofisiologiche, sembra promettente l'impiego di alcuni agenti antiepilettici. La prognosi è di solito buona.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **EMIIPERTROFIA CONGENITA [afferisce a SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CARATTERIZZATE DA UN ACCRESCIMENTO PRECOCE ECCESSIVO - RNG093]**

L'emipertrofia è una rara condizione di asimmetria del corpo, con una parte più grande rispetto alla controlaterale. Ad esempio, un arto inferiore può essere più lungo dell'altro, provocando problemi di postura e di deambulazione. In alcuni casi, l'emipertrofia fa parte di sindromi più complesse, come la sindrome di Beckwith-Wiedemann o la neurofibromatosi. L'asimmetria può essere più o meno evidente e può manifestarsi già alla nascita oppure più tardivamente, durante l'infanzia. In alcune forme si associa a un aumento del rischio di tumore.

Le cause dell'emipertrofia non sono note, anche se è verosimile che siano implicati problemi di alterata regolazione genetica (epigenesi). La diagnosi si basa essenzialmente sull'esame obiettivo. Occasionalmente possono essere d'aiuto anche le indagini strumentali, in particolare quelle radiografiche.

Non è disponibile un trattamento generico, ma è possibile intervenire in maniera mirata per la presa in carico di specifici problemi. Ad esempio le scoliosi e i problemi della deambulazione possono essere gestiti con interventi chirurgici o con l'uso di particolari ausili (ad esempio le scarpe ortopediche). Le asimmetrie del volto possono essere trattate con la chirurgia ricostruttiva.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **EMIPLEGIA ALTERNANTE [RF0360]**

L'emiplegia alternante (EA) dell'infanzia è una malattia rara dello sviluppo neurologico caratterizzata da episodi ricorrenti di emiplegia e disturbi parossistici associati a ritardo persistente dello sviluppo e deficit cognitivo. L'incidenza è circa 1:111.111 neonati. La malattia si manifesta prima dei 18 mesi di vita. Sono comuni le anomalie parossistiche del movimento dei bulbi oculari (nistagmo episodico o deviazione), che insorgono precocemente (intorno al terzo mese di vita), ma spesso non vengono riconosciute. I primi sintomi conclamati consistono negli episodi ricorrenti di emiplegia (paralisi), la cui durata può variare da alcuni minuti ad alcuni giorni, ad insorgenza monolaterale o bilaterale. Possono manifestarsi anche episodi di emiplegia laterale o di tetraplegia, con successiva generalizzazione dell'attacco emiplegico, o do episodi ad iniziale insorgenza bilaterale. Altri sintomi parossistici si verificano in forma isolata o durante gli attacchi emiplegici, con episodi tonici, attacchi focali o monolaterali di distonia (spesso nei primi sei mesi di vita), dispnea e attacchi indipendenti. Le cause scatenanti possono essere ricondotte allo stress ambientale, all'esposizione all'acqua, all'attività fisica, alle modificazioni della luce, all'assunzione di alcuni cibi. Questi sintomi episodici scompaiono con il sonno, ma ricompaiono dopo il risveglio con attacchi prolungati. Altri sintomi neurologici sono l'epilessia, il ritardo dello sviluppo, il deficit cognitivo, la coreoatetosi, la distonia e l'atassia.

In alcuni casi sono state identificate mutazioni nei geni *CACNA1A* (19p13), *SLC1A3* (5p13) e *ATP1A2* (1q21-q23). Si tratta soggetti che presentano emiplegia alternata associata a quadri clinici atipici. Nella maggior parte dei pazienti non sono state osservate queste mutazioni.

La diagnosi è in primo luogo clinica. I segni iniziali riguardano la comparsa di distonia e di emiplegia nei primi sei mesi di vita, i movimenti parossistici dei globi oculari nei primi tre mesi e l'esclusione, in base all'EEG, di alterazioni epilettiformi durante le crisi. La diagnosi viene posta per esclusione, dopo avere effettuato una serie di esami (risonanza magnetica, angiografia, SPECT, CSF, video EEG, esami metabolici e genetici) per escludere altre patologie, comprese le malformazioni vascolari (malattia di Moyamoya), le disfunzioni dei neurotrasmettitori (deficit di decarbossilasi degli aminoacidi aromatici - AADC), le malattie mitocondriali (MELAS e deficit di piruvato deidrogenasi) e le altre patologie associate ad encefalopatia epilettica infantile. Le emicranie emiplegiche familiari o sporadiche (FHM/SHM), associate alle mutazioni dei geni *CACNA1A*, *ATP1A2* e *SCNA1*, presentano alcune sovrapposizioni con l'EA e devono essere incluse nella diagnosi differenziale.

Al momento non sono disponibili terapie specifiche per l'EA. I pazienti devono essere presi in carico da un team multidisciplinare, in grado di suggerire misure di profilassi (ad esempio evitando fattori scatenanti), gestire la fase acuta degli attacchi (compresa l'induzione del sonno), gestire l'epilessia ed effettuare una terapia educativa. Il decorso non viene modificato e l'esito è di solito infausto.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **EMOSIDEROSI POLMONARE IDIOPATICA [RH0020]**

L'emosiderosi polmonare idiopatica è una malattia respiratoria caratterizzata da episodi ricorrenti di emorragia alveolare diffusa, in assenza di una causa apparente. Si manifesta di solito nei bambini. Nella maggior parte dei casi sono presenti anemia, tosse e infiltrati polmonari sulle radiografie del torace.

Il trattamento dell'emosiderosi polmonare è in gran parte sintomatico.

La prognosi è variabile. Gli episodi ricorrenti di emorragia polmonare possono esitare nell'insufficienza respiratoria cronica con ipertensione polmonare e scompenso cardiaco destro. I centri che si occupano della diagnosi e della terapia della malattia sono le Divisioni di Pediatria e di Pneumologia.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **EPISPADIA [afferisce a ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO - RNG264]**

L'epispadia è una malformazione congenita dei genitali esterni e del basso apparato urinario dovuto ad un incompleto sviluppo della superficie dorsale del pene o del clitoride e della parete superiore dell'uretra, che risulta pertanto esposta. Di conseguenza, il meato urinario esterno ha un'anomala localizzazione in un punto variabile tra il collo vescicale e l'apice del glande, in funzione della gravità del difetto. Nei casi più gravi, la mancata chiusura della doccia uretrale si estende alla parete vescicale, che diviene un continuum con la parete addominale. In questo caso si parla di complesso dell'estrofia (estrofia vescicale ed epispadia).

L'epispadia può manifestarsi in entrambi i sessi. Viene spesso assimilata all'ipospadia, quando il difetto riguarda la parete ventrale dell'uretra. L'epispadia, però, è molto più complessa e il suo trattamento chirurgico è molto più impegnativo.

Si tratta di una malformazione rara (1:30.000 neonati), di solito presente nella sua forma completa associata all'estrofia vescicale (rapporto 4:1 rispetto alla sola epispadia). Sono noti casi molto rari di estrofia con pene normale. Il rischio di ricorrenza familiare non è stato definito con precisione, ma appare improbabile la trasmissione genitore-figlio.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**ESTROFIA VESCICALE [RN1810]**

L'etrofia della vescica è una malformazione congenita rara della parte inferiore dell'addome, che coinvolge la vescica e i genitali. Questo difetto viene diagnosticato alla nascita, per il suo aspetto caratteristico. E' possibile la diagnosi ecografica prenatale attorno alla 18°-19° settimana, in base alla mancata visualizzazione della vescica. Dopo la diagnosi è indicata la consulenza prenatale di un chirurgo urologo pediatra esperto nel trattamento chirurgico di questa condizione. Il parto deve essere espletato nella struttura ostetrica concordata con il ginecologo e non è necessario il taglio cesareo. Dopo la dimissione della mamma e del neonato viene programmato il trattamento chirurgico ricostruttivo dell'etrofia vescicale, che richiede interventi urologici importanti da parte di chirurghi-urologi esperti presso centri altamente specializzati. Il primo tempo della ricostruzione funzionale viene realizzato poche settimane dopo la nascita, mentre la riparazione dei genitali maschili con epispadia viene affrontata a 6-9 mesi di vita, dopo un eventuale ciclo di stimolazione ormonale. A circa 1-2 mesi di età si effettua una osteotomia pelvica per il riavvicinamento della ossa pubiche e la chiusura della vescica, della parete addominale e della muscolatura del piano pelvico, con riavvicinamento alla linea mediana della muscolatura periuretrale. Mediante un elettrostimolatore intraoperatorio vengono identificate e riposizionate correttamente le fibre muscolari del pavimento pelvico intorno all'uretra, per normalizzare la futura attività sessuale ed ottenere il controllo della minzione volontaria. Il secondo tempo, che riguarda il paziente maschio, prevede la ricostruzione dell'uretra e dei genitali, con la correzione dei reflussi ed il rinforzo del collo della vescica e degli sfinteri uretrali, per consentire lo sviluppo della vescica ed ottenere la continenza urinaria.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**ETEROPLASIA OSSEA PROGRESSIVA [RM0080]**

Leteroplasia ossea progressiva (POH) è una malattia genetica rara dell'osso, caratterizzata dalla formazione di osso in sede extra-scheletrica in età precoce, associata all'ossificazione cutanea, che interessa progressivamente i tessuti sottocutanei e, successivamente, quelli connettivi profondi, compresi i muscoli e le fasce. La POH si sovrappone a diverse condizioni genetiche, come l'osteodistrofia ereditaria di Albright, lo pseudo-ipoparatiroidismo e l'osteoma cutaneo primitivo, che condividono i segni clinici dell'ossificazione eterotopica superficiale, e sono dovute alle mutazioni inattivanti del gene *GNAS* (20q13.2-q13.3), che codifica per proteine leganti il nucleotide guanina. Tuttavia, la POH può essere differenziata clinicamente per le caratteristiche di profondità e di progressione della formazione eterotopica dell'osso.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**FAHR, MALATTIA DI [RF0370]**

La malattia o sindrome di Fahr, è una malattia neurologica rara caratterizzata dalla presenza di depositi calcificati nei gangli basali e nella corteccia cerebrale. I depositi consistono in masse di carbonato e fosfato di calcio comunemente localizzati nei gangli basali, nel talamo, nell'ippocampo, nella corteccia cerebrale, nella sostanza bianca cerebellare sottocorticale e nel nucleo dentato. La malattia non è riconducibile ad una eziologia specifica, ma sono state notate associazioni con varie condizioni, in particolare i disturbi endocrini, le miopatie mitocondriali, le alterazioni dermatologiche e le malattie infettive.

Il quadro clinico è eterogeneo, con sintomi neurologici a carico del sistema extrapiramidale, anomalie neuropsichiatriche della memoria e della concentrazione, disturbi del movimento, compreso il parkinsonismo, la corea e i tremori.

I criteri diagnostici comprendono la presenza di calcificazioni bilaterali dei gangli basali, la disfunzione neurologica progressiva, l'assenza di alterazioni biochimiche significative, l'assenza di malattie infettive, di traumi o di condizioni di tossicità ed un'anamnesi familiare negativa.

La diagnostica comprende la tomografia computerizzata, la risonanza magnetica e le radiografie

standard del cranio, associate agli esami ematologici e delle urine.

La malattia non è al momento curabile; gli interventi di presa sono soprattutto finalizzati ad alleviare i sintomi.

Per ulteriori informazioni (lingua inglese) [clicca qui](#).

**FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE [RC0241]**

La febbre mediterranea familiare (FMF) è una malattia autoinfiammatoria con brevi episodi ricorrenti di febbre e sierosite, che esitano nel dolore addominale, toracico, articolare e muscolare. È tipica nel Sud-Est del Mediterraneo. La trasmissione è autosomica recessiva e la prevalenza (1/200-1/1.000) è elevata nella popolazione ebrea non ashkenazita, turca, armena e araba. Non è rara in Italia, Grecia e Spagna.

Esordisce di solito prima dei 30 anni. Tanto più l'esordio è precoce, tanto più il fenotipo è grave. Comprende il tipo 1 e il tipo 2. Il tipo 1 presenta attacchi (uno per settimana-uno ogni 2-3 anni) di febbre e sierosite, che durano 1-4 giorni e si risolvono spontaneamente. Lo stress, l'esposizione al freddo, i pasti ricchi in grassi, le infezioni, alcuni farmaci e il ciclo mestruale sono possibili fattori scatenanti. Gli attacchi sono preceduti da sintomi sfumati (mialgia, cefalea, nausea, dispnea, artralgia, lombalgia, astenia e ansia) e durano circa 17 ore. Si manifestano con febbre (38-40°, 12-17 ore, refrattaria agli antibiotici), dolore addominale diffuso o localizzato (spesso simile all'addome acuto), costipazione (diarrea nei bambini), artralgia (grandi articolazioni), artrite (articolazioni degli arti superiori/inferiori) e dolore toracico da pleurite e/o pericardite. Nel 7-40% dei pazienti, è interessata anche la cute. L'amiloidosi tipo AA è una grave complicazione nel lungo periodo. Il tipo 2 presenta amiloidosi, che costituisce il primo e unico sintomo.

In base ai criteri di Tel-Hashomer, la diagnosi è possibile se sono presenti due criteri maggiori (febbre e sierosite, amiloidosi AA, efficacia della colchicina) o uno maggiore e due minori (attacchi ricorrenti di febbre, eritema erisipeloido, familiari con FMF). I test genetici hanno un valore predittivo positivo nel 70-80% dei casi.

La diagnosi differenziale si pone con l'iperimmunoglobulinemia D, la sindrome da febbre periodica (HIDS), da febbre periodica associata al recettore del TNF (TRAPS) e PFAPA (Periodic Fever, Aphthae, Pharyngitis and cervical Adenopathies), l'amiloidosi da transtiretina e la malattia di Behçet.

Non è disponibile una cura efficace, anche se la colchicina migliora la qualità di vita dei pazienti, riducendo o eliminando gli attacchi e prevenendo l'amiloidosi tipo AA. Il dosaggio varia da 0,03 mg/kg di peso corporeo/die ad un massimo di 3 mg/die. Deve essere assunta regolarmente per tutta la vita. La colchicina può aumentare il malassorbimento della vitamina B12 e, raramente, può causare alopecia e soppressione del midollo osseo. A causa del potenziale rischio di una tossicità letale, la colchicina non deve essere assunta insieme ai macrolidi, al diltiazem, al pompelmo e alla ciclosporina.

Durante gli attacchi, può essere somministrato un antinfiammatorio non steroideo. I pazienti che non tollerano la colchicina non dispongono di altre opzioni terapeutiche altrettanto efficaci, ma l'anakinra, l'interferone alfa e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) hanno mostrato risultati incoraggianti in alcuni pazienti. Per prevenire l'amiloidosi, si raccomanda una visita medica annuale e il regolare monitoraggio della proteina amiloide A (SAA) nel siero. Nei pazienti con amiloidosi renale possono rendersi necessari la dialisi e il trapianto renale.

La prognosi è meno favorevole in assenza di trattamento o in presenza di amiloidosi renale.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**FEBBRE PERIODICA EREDITARIA [afferisce a SINDROMI AUTOINFIAMMATORIE EREDITARIE/FAMILIARI - RCG161]**

Le febbri periodiche familiari sono un gruppo di malattie genetiche di recente identificazione,



causate dalle mutazioni in geniche codificano per proteine che regolano il processo infiammatorio: in assenza di una corretta regolazione, questo processo si attiva in modo eccessivo, anche quando non ne esiste la necessità. Non è stato ancora stato identificato il gene responsabile di alcune forme, per cui non è ancora possibile stabilirne con certezza l'origine genetica. Queste malattie si manifestano nell'infanzia con febbri ricorrenti in assenza di cause obiettive, spesso accompagnate da dolori articolari o da sintomi infiammatori asettici (in assenza cioè di infezioni), come ad esempio la pleurite, la flebite, la peritonite, la pericardite, la meningite, la congiuntivite, l'uveite, l'orchite, la polisinusite.

Si tratta di malattie mendeliane, causate dalla mutazione di un singolo gene. Si conoscono diversi geni-malattia, come per esempio quello che codifica per la proteina pirina, coinvolto nell'insorgenza della febbre familiare mediterranea. In alcuni casi, la trasmissione è autosomica dominante, in altri autosomica recessiva.

La diagnosi si basa sui dati clinici, mentre in alcuni casi si può ricorrere all'analisi genetica, che non deve essere effettuata in maniera sistematica in quanto esistono febbri periodiche non genetiche.

Alcune forme, come la febbre mediterranea familiare, sono trattate con successo con la colchicina. Ottimi risultati sono stati ottenuti con gli inibitori dell'interleuchina-1 (una proteina che promuove l'infiammazione).

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA [RM0090]**

La fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP) è una malattia ereditaria gravemente disabilitante che interessa il tessuto connettivo. È caratterizzata da malformazioni congenite degli alluci e da un'ossificazione eterotopica progressiva con la formazione di osso qualitativamente normale in siti extra-scheletrici caratteristici. I neonati affetti alla nascita presentano alluce valgo, malformazione del primo metatarso e/o monofalangismo. Nella prima decade di vita, possono insorgere episodi sporadici con tumefazioni (riacutizzazioni) dolorose a livello dei tessuti molli, spesso dovute a lesioni, iniezioni intramuscolari, infezioni virali, stretching muscolare, cadute o affaticamento. Queste riacutizzazioni trasformano i muscoli scheletrici, i tendini, i legamenti, le fasce e le aponeurosi in osso eterotopico, rendendo impossibile il movimento. Sono stati descritti pazienti affetti da forme atipiche di FOP. Alcune (FOP plus) presentano i segni classici della FOP associati a un segno aggiuntivo o a diversi segni atipici (anemia aplastica concomitante, craniofaringioma, glaucoma infantile, ritardo della crescita); altre (varianti della FOP) presentano significative variazioni di uno o di entrambi i segni classici della FOP (alluci normali o grave accorciamento delle dita).

La FOP classica è dovuta ad una mutazione attivante ricorrente (617G>A; R206H) nel gene *ACVRI* (*ALK2*), che codifica per il recettore dell'attivina A tipo 1/attivina-like chinasi 2, un recettore tipo 1 delle proteine morfogenetiche dell'osso (BMP). I pazienti affetti dalla FOP atipica presentano anche mutazioni missenso eterozigoti del gene *ACVRI*, negli aminoacidi evolutivamente conservati. La diagnosi della FOP si basa sull'esame clinico. Le indagini radiografiche possono evidenziare le anomalie minori degli alluci e la presenza di ossificazione eterotopica. I test genetici consentono di confermare la diagnosi.

Al momento non esiste una terapia risolutiva. La somministrazione di corticosteroidi ad alto dosaggio per 4 giorni, iniziata entro le prime 24 ore successive alla riacutizzazione, può ridurre l'infiammazione acuta e l'edema tissutale osservati nei primi stadi della malattia. La prevenzione si basa sulla attivazione di interventi finalizzati a ridurre le cadute (miglioramento della sicurezza in casa, uso di un casco protettivo), ad impedire il declino respiratorio (spirometria incentivata) e le infezioni virali. L'attesa di vita media è di circa 40 anni. La maggior parte dei pazienti è costretta alla sedia a rotelle alla fine della seconda decade di vita e, di solito, muore per le complicazioni dovute a sindrome da insufficienza toracica. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA [afferisce a MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI PRIMITIVE - RHG010]**

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una malattia rara del polmone, la cui causa esatta resta tuttora ignota (da cui il termine 'idiopatica'). E' tuttavia noto che nella malattia si modificano i normali processi di guarigione del polmone, con una eccessiva produzione di tessuto cicatriziale che sostituisce gradualmente gli alveoli. Il quadro clinico non diventa sintomatico fino a quando il tessuto cicatriziale non si accumula nei polmoni, compromettendo la respirazione. Con il tempo, il processo di cicatrizzazione peggiora, i polmoni diventano più rigidi e la respirazione più difficile. Il paziente percepisce una progressiva mancanza di fiato. In molti casi possono trascorrere anche due dalla comparsa dei primi sintomi della malattia alla diagnosi di IPF. E' perciò opportuno consultare il medico nel caso in cui compaiano i sintomi descritti di seguito. I segni precoci della IPF comprendono di solito la tosse cronica, in genere secca, che non produce flegma né muco, la mancanza di fiato che si manifesta durante le attività fisiche, in particolare quelle che non causavano in precedenza quella sintomatologia. La dispnea e la tosse persistono anche durante il riposo, insieme all'allargamento delle dita e all'ispessimento dei letti ungueali che sono sintomi tardivi della malattia.

Molte altre malattie polmonari provocano sintomi simili a quelli della IPF. Il decorso clinico è diverso nei diversi pazienti e non è facilmente prevedibile, anche dopo la diagnosi. In alcuni casi la malattia e la sintomatologia rimangono relativamente stabili per anni, mentre in altri i sintomi possono peggiorare rapidamente. Un aspetto esclusivo dell'IPF è che la malattia può peggiorare per esacerbazioni inattese e improvvise, che sono caratterizzate da dispnea intensa, episodi di tosse violenta e spossatezza.

La sopravvivenza media oscilla tra 3 e 5 anni dopo la diagnosi. Al momento non è disponibile una cura risolutiva per l'IPF. Fino a poco tempo fa l'unica soluzione era il trapianto polmonare, ma oggi sono disponibili due farmaci in grado di ridurre in modo sensibile la progressione della malattia, pirfenidone e nintedanib. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **FINE-LUBINSKY, SINDROME DI [RN1820]**

La sindrome di Fine-Lubinsky è caratterizzata da ritardo psicomotorio, brachicefalia con viso piatto, naso piccolo, palatoschisi, cataratta, sordità, scroto ipoplastico e anomalie delle dita. Sono stati descritti meno di 10 pazienti. Sebbene la maggior parte dei casi sia sporadica, la sindrome è stata descritta in due fratelli (fratello e sorella) con una modalità di trasmissione apparentemente autosomica recessiva. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **FRASIER, SINDROME DI [afferisce a ALTRI DIFETTI GRAVI ED INVALIDANTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITA' DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO - RNG263]**

La sindrome di Frasier è una malattia rara caratterizzata dall'associazione tra lo pseudoermafroditismo maschile e la nefropatia glomerulare. Questa sindrome, dalla prevalenza non nota, comporta un elevato rischio di gonadoblastoma. I pazienti presentano genitali esterni femminili normali, strie gonadiche e cariotipo 46,XY. La nefropatia insorge durante l'infanzia e si associa a proteinuria e ad una sindrome nefrosica, che evolve nell'insufficienza renale terminale durante l'adolescenza o nell'età adulta. Sono state identificate mutazioni nel gene *WT1* in alcune pazienti. Il gene *WT1* contiene 10 esoni e codifica per una proteina 'zinc-finger' che lega il DNA e che riveste un ruolo importante nello sviluppo renale e gonadico. Le mutazioni responsabili della sindrome si localizzano nell'introne 9, un sito di splicing alternativo, con conseguente perdita o aploinsufficienza dell'isoforma WT1+KTS, un fattore di trascrizione. Le lesioni glomerulari sono lievi e aspecifiche e si associano alla ialinosi glomerulare focale e segmentale.

Nelle femmine, la diagnosi può essere posta nel corso degli esami finalizzati alla definizione della natura di una amenorrea primitiva o, in alcuni casi, dopo trapianto renale, se la nefropatia evolve verso l'insufficienza renale.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **FUCOSIDOSI [afferisce a OLIGOSACCARIDOSI - RCG091]**

La fucosidosi è una malattia molto rara da accumulo lisosomiale, che appartiene al gruppo delle oligosaccaridosi o delle glicoproteinosi. È dovuta a un difetto di alfa-L-fucosidasi, responsabile dell'accumulo generalizzato nei tessuti di glicolipidi, contenenti fucosio e oligosaccaridi.

La trasmissione è autosomica recessiva. Sono stati descritti meno di 100 casi (20 dei quali nel Sud Italia).

Esistono forme intermedie, con forme gravi (tipo 1, insorgenza tra 3 e 18 mesi), e moderate (tipo 2, a evoluzione più lenta). I segni clinici comprendono i dismorfismi facciali, le disostosi multiple, la lieve epatomegalia, il ritardo mentale grave, la sordità e, a seconda dell'età, gli angiocheratomi.

La diagnosi biologica viene posta sul profilo cromatografico caratteristico degli oligosaccaridi urinari. I risultati sono confermati con la misurazione dell'attività dell'alfa-L-fucosidasi nei leucociti. Il dosaggio dell'enzima negli amniociti e sul trofoblasto è difficile. Il gene-malattia è *FUCA1* localizzato sul cromosoma 1p36-p34; esiste anche uno pseudogene sul cromosoma 2. Sono state identificate oltre 20 mutazioni. Un locus polimorfo (*FUCA2*) mappato sul cromosoma 6 controlla l'attività enzimatica nel siero e nei fibroblasti. L'unico trattamento specifico consiste nell'allograpianto di midollo osseo, effettuato in un numero limitato di pazienti, con risultati non ancora accertati. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **GALATTOSIALIDOSI [afferisce a OLIGOSACCARIDOSI - RCG091]**

La galattosialidosi è una malattia rara da accumulo lisosomiale, da deficit di neuraminidasi e beta-galattosidasi, a trasmissione autosomica recessiva. È causata dal deficit primitivo di una terza proteina lisosomiale, la proteina bifunzionale Proteina Protettiva/Catepsina A (PPCA). La PPCA si lega alla beta-galattosidasi e alla neuraminidasi, formando un complesso multienzimatico, e garantisce la loro attività e la loro stabilità all'interno dei lisosomi. Sono noti tre fenotipi clinici della malattia: la forma congenita o della prima infanzia, caratterizzata da edema, ascite ed epatosplenomegalia (può simulare l'idrope fetale), disturbi neurologici, insufficienza renale, dismorfismi facciali, difetti scheletrici e oculari (macchia rosso-ciliegia e cecità precoce); la forma infantile tardiva, caratterizzata da sviluppo mentale normale o ritardo moderato; le forme giovanili o adulte (presenti soprattutto in Giappone) caratterizzate da disturbi neurologici lentamente progressivi, dismorfismi facciali, disostosi multiple, patologia oculare (macchia rosso-ciliegia e opacità corneali) e angiocheratomi.

La diagnosi biologica identifica il profilo cromatografico caratteristico degli oligosaccaridi urinari. I risultati vengono confermati con il dosaggio enzimatico dell'alfa-D-neuraminidasi e della beta-galattosidasi o della carbosipeptidasi A nei fibroblasti, negli amniociti o sul trofoblasto. Il gene-malattia è stato localizzato sul cromosoma 20q13, è stato clonato e sono state identificate diverse mutazioni (una mutazione specifica è responsabile della maggior parte dei casi Giapponesi). Il trattamento è sintomatico.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **GITELMAN, SINDROME DI [afferisce a TUBULOPATIE PRIMITIVE - RJG010]**

La sindrome di Gitelman (GS) o ipokaliemia-ipomagnesemia familiare, è caratterizzata da alcalosi metabolica ipokaliemica, associata ad una significativa ipomagnesemia e ad una ridotta secrezione urinaria di calcio.

La prevalenza è stimata in circa 1:40.000 e, di conseguenza, la prevalenza degli eterozigoti

è circa 1% nelle popolazioni Caucasiche; per questo si tratta di una delle tubulopatie renali ereditarie più frequenti.

Nella maggior parte dei casi, i sintomi non si manifestano prima dei sei anni e la malattia viene di solito diagnosticata durante l'adolescenza o nell'età adulta. Nei pazienti sono stati osservati spesso periodi transitori di debolezza muscolare e tetania, in associazione con dolori addominali, vomito e febbre. Spesso è presente parestesia, soprattutto al viso. Alcuni pazienti sono asintomatici, fatta eccezione per la comparsa nell'età adulta di una condrocalcosi che causa rigonfiamento, calore locale e fragilità degli arti interessati. La pressione sanguigna è più bassa rispetto a quella della popolazione generale. Occasionalmente è stato riportato un arresto cardiaco. In generale, la crescita è normale ma può essere ritardata nei pazienti affetti da GS con ipokaliemia e ipomagnesemia. La GS è trasmessa come carattere autosomico recessivo. Nella maggior parte dei pazienti sono state riscontrate mutazioni del gene *SLC12A3* (solute carrier family 12, member 3), che codifica per il cotrasportatore Na-Cl (NCC) tiazide-sensibile. Al momento, sono state identificate più di 140 mutazioni all'interno della proteina. In un piccolo gruppo di pazienti sono state identificate mutazioni nel gene *CLCNKB*, che codifica per il canale del cloro ClC-Kb. La diagnosi si basa sui sintomi clinici e sulle anomalie biochimiche (ipokaliemia, alcalosi metabolica, ipomagnesemia e ipocalciuria).

Molti dei pazienti asintomatici non ricevono trattamenti e si sottopongono a un monitoraggio ambulatoriale, di solito nefrologico, una volta all'anno. Si raccomanda la somministrazione di magnesio per tutta la vita (ossido di magnesio e solfato di magnesio). Deve essere prevista la stimolazione cardiaca per monitorare i fattori di rischio per le aritmie. Tutti i pazienti dovrebbero seguire una dieta ricca di sodio e potassio. In generale, la prognosi a lungo termine è eccellente.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **GLOMERULOPATIE PRIMITIVE [RJG020]**

Con il termine glomerulopatia si indica un gruppo molto eterogeneo di malattie che interessano l'integrità e le funzioni dei glomeruli renali. Queste condizioni dipendono da cause sistematiche, perciò la compromissione glomerulare è sempre bilaterale e simmetrica.

Dal punto di vista fisiopatologico, le conseguenze delle glomerulopatie dipendono da alterazioni qualitative e quantitative del filtrato glomerulare. Le alterazioni qualitative possono presentare due caratteristiche. La prima è un'alterazione delle proprietà dell'ultrafiltrato della membrana glomerulare, con passaggio nelle urine di proteine in quantità superiore a quella minima fisiologica (che di solito non viene rilevata). Questa è la base della proteinuria. La seconda aspetto dipende dalle lesioni dell'integrità anatomica della membrana glomerulare, dovute, di regola, all'azione di enzimi litici liberati dalle cellule infiammatorie. In questo caso, diverse cellule ematiche possono farsi strada attraverso la membrana glomerulare e comparire nelle urine: soprattutto i globuli rossi, ma anche i leucociti, se sono affluiti al glomerulo in conseguenza del processo infiammatorio. Questa è la base dell'ematuria e della leucocituria. Le alterazioni quantitative del filtrato glomerulare consistono in una sua riduzione (insufficienza renale), che può essere di grado lieve, ma anche notevole, fino a giungere a frazioni minime del valore normale. La classificazione più largamente seguita delle glomerulopatie rappresenta comunque un compromesso tra i criteri patogenetici, anatomopatologici e clinici. Una distinzione fondamentale è tra le glomerulopatie primitive e quelle secondarie. Le prime sono malattie a sé stanti, mentre le seconde si inscrivono nel quadro delle malattie più complesse che interessano anche altri organi e apparati, oltre ai reni.

Sia nell'ambito delle glomerulopatie primitive che di quelle secondarie, il termine glomerulonefrite è riservato a quelle in cui è evidente un processo infiammatorio nella determinazione del danno glomerulare. Più precisamente, con il termine glomerulonefrite si indica una malattia caratterizzata da infiammazione intraglomerulare e da proliferazione cellulare associata ad ematuria.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**GOLDBERG-SHPRINTZEN, SINDROME DI [RN0201]**

La sindrome da megacolon di Goldberg-Shprintzen è una condizione polimalformativa, caratterizzata dalla malattia di Hirschsprung (megacolon) associata a microcefalia, ipertelorismo, palatoschisi sottomucosa, bassa statura e difficoltà dell'apprendimento. È stata descritta in una decina di pazienti maschi e femmine. Alcuni casi presentavano capelli radi, fronte sfuggente, sopracciglia rade, telecanto, radice del naso ampia, orecchie grandi, mento appuntito, difetto interventricolare, ipospadia con scroto bifido, sindattilia cutanea tra il secondo e il terzo dito delle mani e piedi 'a piccozza'. La sindrome ha un'eredità autosomica recessiva ed è causata dalle mutazioni nel gene *KIAA1279*, localizzato sul cromosoma 10q21.3-q22.1. La diagnosi di megacolon congenito nei primi giorni di vita si basa sulla presenza di una grave costipazione, che si associa alla distensione dell'addome. L'esame istologico sulla biopsia del retto documenta l'agangliosi del plesso sottomucoso e conferma la diagnosi di malattia di Hirschsprung. Può essere necessaria la colostomia d'urgenza. In alcuni pazienti, l'epilessia si manifesta nei primi mesi. La tomografia computerizzata e la risonanza magnetica cerebrale sono utili per valutare le conseguenze della microcefalia e/o per ricercare le cause dell'epilessia. Si possono osservare polimicrogiria (malformazione della corteccia cerebrale caratterizzata da circonvoluzioni piccole e numerose, in presenza di un aumento del numero dei solchi), ventricolomegalia, riduzione del volume parenchimale (atrofia o ipoplasia cerebrale, in particolare della sostanza bianca), corpo calloso sottile e ipoplasico e diverse alterazioni della corteccia cerebrale. La consulenza genetica è utile per informare i genitori di un bimbo affetto circa un rischio di ricorrenza del 25% in eventuali future gravidanze. Dopo la nascita di un affetto, la malattia può essere sospettata nella vita fetale in base al riscontro ecografico di microcefalia, ritardo di crescita e/o intestino iperecogeno. In questo caso si dovrebbe effettuare una risonanza magnetica fetale per cercare eventuali anomalie cerebrali.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**GUILLAIN-BARRÉ, SINDROME DI (LIMITATAMENTE ALLE FORME CRONICHE, GRAVI ED INVALIDANTI) [RF0183]**

La sindrome di Guillain-Barré (SGB) definisce un gruppo di neuropatie post-infettive rare, che di solito si manifestano in pazienti peraltro in buona salute. La malattia è eterogenea dal punto di vista clinico e comprende la poliradicoloneuropatia demielinizante infiammatoria acuta (AIDP), la neuropatia assonale motoria acuta (AMAN), la neuropatia assonale sensitivo-motoria acuta (AMSAN), la sindrome di Miller-Fisher e altre varianti regionali.

L'incidenza annuale complessiva varia tra 1:55.000 e 1:91.000. In Europa e nel Nord America, l'AIDP è la forma più comune (circa il 90% dei casi) e, per questo motivo, il termine SGB, di solito, è sinonimo di AIDP nei Paesi occidentali. Le forme assonali rappresentano solo il 3-5% dei casi nei Paesi occidentali, ma sono più frequenti (30-50% dei pazienti) in Asia e nell'America Latina.

Nella maggior parte dei casi, la comparsa di debolezza agli arti a seguito di una infezione da *Campylobacter jejuni* (il segno più frequentemente identificato all'esordio) è preceduta da una malattia infettiva. È stato osservato che la SGB si manifesta dopo vaccinazione o interventi chirurgici. Il trattamento consiste nella somministrazione di immunoglobuline (IVIg) per via endovenosa o plasmaferesi. Sono importanti la fisioterapia e la riabilitazione. La prognosi varia a seconda delle forme della SGB: alcuni pazienti si ristabiliscono completamente, altri non sono in grado di camminare 6 mesi dopo l'esordio della malattia, altri ancora non sopravvivono. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**HALLERMANN-STREIFF, SINDROME DI [afferisce a SINDROMI CON CRANIOSINOSTOSI - RNG030]**

La sindrome di Hallermann-Streiff (HSF) è una malattia genetica rara caratterizzata, in particolare, da anomalie craniofacciali, come naso a becco, retrognazia, ipoplasia mandibolare,

brachicefalia con bozze frontali prominenti, anomalie dei denti (agenesia dei denti, denti neonatali, denti soprannumerari, agenesia grave dei denti permanenti, ipoplasia dello smalto), ipotricosi, problemi oculari (cataratta congenita, microftalmia bilaterale, ptosi, nistagmo), atrofia cutanea (soprattutto naso e linea mediana), telangectasie e bassa statura proporzionata. In alcuni casi è presente deficit cognitivo.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**HUTCHINSON-GILFORD, SINDROME DI [afferisce a SINDROMI PROGEROIDI - RNG094]**

La sindrome progeroide di Hutchinson-Gilford è una malattia estremamente rara caratterizzata da invecchiamento prematuro a insorgenza post-natale. La prevalenza della malattia è inferiore a 1/1.000.000.

Le principali caratteristiche cliniche e radiologiche comprendono l'alopecia, la cute sottile, l'ipoplasia ungueale, la perdita di grasso sottocutaneo, la rigidità articolare e l'osteolisi. L'intelligenza non è compromessa.

La morte precoce è generalmente causata da aterosclerosi, da patologie cardiovascolari e da difficoltà di alimentazione. La maggior parte dei casi è sporadica, ed è causata da una mutazione eterozigote *de novo* troncante a carico del gene della lamina A. La diagnosi differenziale si pone con le numerose altre sindromi progeroidi.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**IPERINSULINISMO CONGENITO [RCG061]**

Con il termine iperinsulinismo congenito si fa riferimento ad un gruppo eterogeneo di malattie, diverse tra loro dal punto di vista clinico, genetico e anatomopatologico. Più correttamente si dovrebbe parlare di "inappropriata secrezione di insulina", dato che i pazienti non presentano necessariamente livelli circolanti di insulina elevati in assoluto, ma livelli inappropriati rispetto ai valori glicemici.

Esempi di queste patologie sono l'iperinsulinismo isolato congenito dell'infanzia, che pur essendo una malattia rara rappresenta la causa più comune di ipoglicemia persistente in età pediatrica, oppure l'iperinsulinismo congenito da deficit di glucocinasi.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**IPERMANGANESEMIA ISOLATA AUTOSOMICO RECESSIVA [afferisce a ALTRI DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DI METALLI - RCG103]**

Il manganese (Mn) è un elemento essenziale per le vie metaboliche, ma può essere tossico quando presente in quantità eccessive nell'organismo. L'ipermanganesemia con distonia, la policitemia, la presenza di particolari segni cerebrali alla risonanza magnetica e la sofferenza epatica cronica sono i segni distintivi di un difetto ereditario del trasporto del manganese. Questo difetto è stato descritto recentemente e sono state individuate diverse mutazioni genetiche potenzialmente patogenetiche. La terapia chelante riduce il tasso di manganese nel sangue e comporta un notevole miglioramento clinico. In alcuni pazienti, è stata efficace anche la terapia con penicillamina. La prognosi è infausta in assenza di trattamento.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**IPERTENSIONE POLMONARE ARTERIOSA IDIOPATICA [RG0120]**

L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) è una malattia rara e progressiva, caratterizzata da pressione sanguigna pericolosamente alta (superiore a 25 mmHg) e resistenza vascolare. Le alterazioni strutturali dei vasi sanguigni creano, infatti, un'aumentata resistenza al flusso del sangue pompato dal cuore, che determina un progressivo affaticamento per il ventricolo destro che può culminare nello scompenso cardiaco anche Per ulteriori informazioni letale.

I principali sintomi comprendono l'affanno, le vertigini, la stanchezza. L'IAP colpisce circa 100.000 persone in tutto il mondo ed è più comune nelle femmine di 20-40 anni. In Italia, i pazienti con IAP grave sarebbero circa 2.000, ma non è possibile calcolare un numero esatto, in quanto, stante la aspecificità dei sintomi, molti casi non vengono diagnosticati. Il metodo migliore e non invasivo per diagnosticare la malattia è l'ecocardiogramma. La malattia può comparire isolatamente (forma idiopatica o primitiva - PAH), oppure essere correlata ad altre patologie, come cardiopatie, l'HIV o le malattie reumatiche. Un'ulteriore distinzione si pone la PAH familiare, causata dalle mutazioni del gene *BMPR2*, e la forma sporadica.

Fino a pochi anni fa, l'unica terapia, eseguita solo nei casi estremi, era il trapianto di polmoni o cuore-polmoni. Oggi esistono terapie alternative che possono rallentare la progressione della malattia e migliorare la qualità della vita. Si tratta di farmaci specifici per l'ipertensione polmonare che tendono a correggere il difettoso funzionamento delle cellule della parete del vaso polmonare. Nei pazienti nei quali la progressione della malattia non si arresta, il trapianto rimane l'unica soluzione. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO CONGENITO [RC0022]

L'ipogonadismo ipogonadotropo congenito (CHH) è una malattia rara dello sviluppo sessuale caratterizzata da deficit delle gonadotropine (Gn) associato a bassi livelli di steroidi sessuali, di ormone follicolo stimolante (FSH) e di ormone luteinizzante (LH).

La prevalenza non è nota, anche se può essere stimata attorno a 1/5.000.

Il CHH può essere sospettato: alla nascita, nei maschi con micropene (spesso associato a criptorchidismo); nell'adolescenza, in caso di mancata pubertà; nella vita adulta, come causa di infertilità. Il CHH è considerato isolato (IHH) quando il deficit si limita all'asse gonadico. Sono stati definiti due sottotipi di CHH: la sindrome di Kallmann (CHH con anosmia), che si associa a un difetto della migrazione embrionale dei neuroni che sintetizzano l'ormone che rilascia le gonadotropine (GnRH); il CHH normosomico (nCHH), nel quale l'ipogonadismo ipogonadotropo è l'unico sintomo e si associa, in particolare, a un'alterata regolazione del segnale e della secrezione delle GnRH. Il CHH si può associare anche ad altre patologie endocrine (come il deficit degli ormoni ipofisari, della leptina, del pro-ormone convertasi-1) e all'ipoplasia dei surreni. Inoltre, il CHH può fare parte di diverse condizioni complesse, come la sindrome di Prader-Willi, di Bardet-Biedl, di Laurence-Moon e CHARGE.

La diagnosi si basa sulla valutazione clinica dell'ipogonadismo (mediante l'uso della scala di Tanner per i pazienti diagnosticati durante l'adolescenza) e sugli esami di laboratorio, come il test da stimolo con GnRH (LHRH test) e i dosaggi di LH e FSH, utili per confermare il deficit di Gn. Gli esami di laboratorio devono essere effettuati nei primi sei mesi di vita oppure dopo che i pazienti abbiano raggiunto l'età ossea di 13 anni. L'analisi molecolare dei geni candidati costituisce un importante strumento per la diagnosi. Inoltre, sono utili al fine di orientare la diagnosi molecolare e di determinare la causa di CHH, le seguenti indagini: anamnesi familiare, test per verificare anosmia e/o perdita dell'udito, valutazione dei segni associati all'agenesia dentale e alle anomalie dello sviluppo delle mani e dei piedi e, infine, RMN (per identificare i difetti del solco e/o dei bulbi olfattivi e per individuare le anomalie dello sviluppo dell'ipofisi o della sindrome da interruzione del peduncolo ipofisario). La consulenza genetica può essere proposta per verificare la condizione di base (sindromica o isolata) e la modalità di trasmissione (legata all'X, autosomica recessiva o dominante).

La presa in carico dipende dall'età del paziente: la terapia ormonale viene utilizzata per il trattamento del micropene durante il periodo neonatale, per l'induzione della pubertà durante l'adolescenza (terapia estrogenica per le femmine e testosterone per i maschi) e per l'induzione della fertilità nell'età adulta. La prognosi è generalmente buona; le ripercussioni sulla fertilità dipendono dalla gravità del deficit degli ormoni sessuali e dall'età di avvio del trattamento. Sono stati descritti rari casi di remissione completa, anche se in questi pazienti la fisiopatologia non è stata chiarita.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### IPOMAGNESEMIA PRIMITIVA AUTOSOMICA DOMINANTE CON IPOCALCIURIA [afferisce a ALTRI DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DI METALLI - RCG103]

L'ipomagnesemia primitiva autosomica dominante con ipocalciuria (ADPHH) è una forma lieve di ipomagnesemia primitiva familiare. È caratterizzata da estrema debolezza, tetania e convulsioni, associate a difetti secondari nell'escrezione del calcio.

L'ADPHH può essere diagnosticata durante l'infanzia o nell'età adulta. La maggior parte delle persone affette è asintomatica, ma possono essere presenti convulsioni generalizzate. Nell'età adulta, può evidenziarsi condrocalcinosi.

L'ADPHH è causata dalle mutazioni nel gene *FXRD2* (cromosoma 11q23; mutazione p.Gly41Arg), che codifica per la subunità gamma della Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi, localizzata sulle membrane baso-laterali delle cellule epiteliali dei nefroni, che è espressa nel tubulo contorto distale. È presente un fenotipo simile in circa il 45-65% dei pazienti con mutazioni del gene *HNF1B* (fattore nucleare 1B dell'epatocita; 17q12), che codifica per un fattore di trascrizione espresso nell'epitelio renale, che stimola l'espressione trascrizionale del gene *FXRD2*. L'ipokaliemia è presente nel 46% dei pazienti con mutazioni del gene *HNF1B*. La trasmissione è autosomica dominante.

La diagnosi si basa sulla presenza di ipomagnesemia, ipermagnesuria e del fenotipo dell'ipocalciuria. Nei pazienti con mutazioni del gene *FXRD2*, non si osserva ipokaliemia o alcalosi metabolica. Viceversa, nei pazienti con mutazioni di *HNF1B*, può essere presente ipokaliemia. La diagnosi viene confermata con lo screening dei geni *FXRD2* e *HNF1B*.

La diagnosi differenziale si pone con tutte le cause di ipomagnesemia renale, in particolare le malattie associate ad ipocalciuria, come la sindrome di Gitelman, la sindrome EAST e l'ipomagnesemia primitiva familiare con normocalciuria e normocalcemia.

Nei pazienti con mutazioni di *HNF1B*, la diagnosi prenatale si basa sull'identificazione dell'iperecogenicità bilaterale dei reni, che hanno dimensioni normali o leggermente aumentate, all'esame ecografico.

La presa in carico è per lo più sintomatica e prevede l'integrazione orale di magnesio.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### KENNY-CAFFEY, SINDROME DI [RC0300]

La sindrome di Kenny-Caffey (KCS) è una sindrome dismorfica molto rara caratterizzata da bassa statura, ispessimento corticale e stenosi midollare delle ossa lunghe, chiusura tardiva della fontanella anteriore, anomalie dell'occhio e ipoparatiroidismo. Sono note due forme, rispettivamente autosomica recessiva (KCS tipo 1), causata dalle mutazioni del gene *TBCE*, e autosomica dominante (KCS tipo 2), causata dalle mutazioni del gene *FAM111A*.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### LARON, SINDROME DI [afferisce a SINDROMI DA RESISTENZA ALL'ORMONE DELLA CRESCITA - RCG031]

La sindrome di Laron è una malattia congenita, caratterizzata da statura molto bassa associata a livelli normali o elevati dell'ormone della crescita (GH) e livelli bassi del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1), che non aumentano dopo somministrazione di GH esogeno.

La malattia è stata diagnosticata in più di 250 casi ed è più frequente nelle popolazioni ebraiche o del Mediterraneo. I due sessi sono interessati in egual misura.

La crescita intrauterina e i parametri auxologici alla nascita sono inferiori alla norma. La crescita postnatale è rallentata e di solito sproporzionata, con un'età ossea ritardata; lo sviluppo motorio è ritardato a causa della diminuzione della massa muscolare. I neonati spesso presentano ipoglicemia e micropene. La pubertà è sovente ritardata. Sono comuni i dismorfismi facciali con fronte alta e prominente, orbite infossate, sella nasale ipoplastica e micrognazia. Durante l'infanzia i capelli possono essere radi. Sono spesso presenti obesità,

ritardo dell'eruzione dei denti, voce acuta, ossa e cute sottili e diminuzione della sudorazione. A volte, i pazienti presentano sclere blu e degenerazione dell'anca.

La malattia è dovuta alle mutazioni del gene *GHR* (5p14-p12). Le mutazioni che interessano il dominio extracellulare del recettore dell'ormone della crescita causano una diminuzione dei livelli della proteina legante l'ormone della crescita (GHBP, strutturalmente identica al dominio extracellulare di GHR) e una produzione anomala di IGF-1. La trasmissione è autosomica recessiva.

La diagnosi si basa sul quadro clinico e biologico. I test ormonali rivelano livelli normali o aumentati di GH e bassi livelli di IGF-1, che non aumentano dopo somministrazione di GH esogeno. I livelli di GHBP sono bassi in presenza di mutazioni del dominio extracellulare di GHR e normali nel caso di mutazioni del dominio intracellulare. È necessario effettuare indagini genetiche per ottenere una diagnosi eziologica precisa. Le diagnosi differenziali si pongono con il deficit grave dell'ormone della crescita (GHD), il ritardo della crescita da resistenza all'IGF-1 e il deficit di IGF-1 secondario di solito a problemi alimentari o a malattie pediatriche croniche.

La presa in carico ha lo scopo di facilitare la crescita e prevede un trattamento con iniezioni sottocutanee quotidiane di mecasemina, IGF-1 umano ricombinante, e una dieta con un adeguato apporto calorico. È necessario ricorrere a pasti ravvicinati per evitare l'ipoglicemia. Nell'agosto 2005, la mecasemina ha ottenuto dall'UE la designazione di farmaco orfano. Non esiste un trattamento in grado di guarire o prevenire la malattia. La prognosi sembra essere buona, anche se, con l'avanzare degli anni, i pazienti possono presentare obesità, ipercolesterolemia e un elevato rischio di fratture a causa dell'osteopenia.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **LARSEN, SINDROME DI [afferisce a OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA - RNG060]**

La sindrome di Larsen (LS) è una displasia scheletrica rara caratterizzata da dislocazione congenita delle grandi articolazioni, deformità dei piedi, displasia del tratto cervicale, scoliosi, falangi distali a forma di spatola e anomalie craniofacciali distintive, con palatoschisi.

La prevalenza alla nascita in Europa è 1:25.000 nati vivi.

I segni clinici primari sono le dislocazioni congenite delle articolazioni dell'anca, del ginocchio e del gomito, associate a piede deforme, che può essere equino-varo o equino-valgo (piedi torti). Altri segni frequenti comprendono le deformità della colonna vertebrale, come la scoliosi e la cifosi del tratto cervicale, a volte associate a mielopatia cervicale e falangi distali corte e larghe, a forma di spatola, con il coinvolgimento quasi costante del pollice. Le anomalie craniofacciali ricorrenti comprendono la fronte prominente, la radice nasale depressa, l'appiattimento medio-facciale e l'ipertelorismo oculare. È frequente la palatoschisi a livello della linea mediana e la sordità di conduzione.

La LS è dovuta alle mutazioni missenso o piccole delezioni in-frame del gene *FLNB* (localizzato sul cromosoma 3p14.3), che codifica per la proteina citoscheletrica filamina B. Ha una trasmissione autosomica dominante.

La diagnosi si basa sull'esame clinico e sulle radiografie dello scheletro, che mostrano, tra l'altro, centri di ossificazione soprannumerari delle ossa carpali e tarsali, e viene confermata dall'analisi genetica.

La presa in carico dovrebbe essere adattata ad ogni paziente e può prevedere il trattamento e il monitoraggio ortopedico, alcune procedure chirurgiche, in particolare per la dislocazione dell'anca, e la fisioterapia. In caso di sordità, si raccomanda il ricorso a un team multidisciplinare esperto in pediatria. È essenziale che tutti i neonati affetti si sottopongano ad esami mirati allo studio della colonna cervicale subito dopo la nascita, per escludere un'instabilità del tratto cervicale potenzialmente letale. La LS non compromette l'aspettativa di vita.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **LENZ, SINDROME DI [afferisce a ANOFTALMIA/MICROFTALMIA ISOLATE O SINDROMICHE - RFG150]**

La microftalmia tipo Lenz è una sindrome colobomatosa, di origine genetica, legata al cromosoma X, che al coloboma associa anoftalmia o microftalmia (97% dei casi) con cataratta. La malattia coinvolge lo scheletro e/o delle dita (79%), le clavicole e i pollici (clinodattilia), si associa a deficit cognitivo, difetti della crescita (66%), microcefalia (55%), padiglioni auricolari prominenti (53%), palato ogivale, anomalie dei denti (45%), ipoplasia renale (37%), criptorchidismo (34%) e cardiopatia congenita (8%). È necessario trattare specificatamente ogni anomalia. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **LEWIS-SUMNER, SINDROME DI [RF0182]**

La sindrome di Lewis-Sumner è una polineuropatia demielinizzante acquisita rara che interessa soprattutto le mani e le braccia, e pertanto gli arti superiori. I sintomi sono secondari ad un'inflammatione che esita nella distruzione della guaina mielinica dei nervi. La malattia è acquisita e la sua eziologia non è nota. La malattia insorge di solito nell'età adulta con debolezza alle mani e alle braccia, perdita dei riflessi degli arti superiori, perdita della sensibilità alle mani e alle dita e parestesie diffuse alle dita della mano. In alcuni casi, può interessare anche gli arti inferiori. Spesso viene confusa con altre forme di neuropatia demielinizzante. Di fatto, viene considerata una variante della polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica. Il trattamento con immunoglobuline ha successo nel ridurre la sintomatologia nell'80% dei casi.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **LINFEDIEMI PRIMARI CRONICI [RGG020]**

Il linfedema origina dal parziale, mancato o alterato sviluppo di alcune componenti anatomiche del sistema linfatico, e si estrinseca, dal punto di vista clinico, con un aumento del volume delle regioni affette (di solito gli arti inferiori e/o superiori), che può esitare anche in grave disabilità. Può essere presente alla nascita (linfedema connatale: 2-3% dei casi), oppure insorgere entro le prime due decadi di vita (linfedema precoce: meno del 1-2% dei casi) o dopo la seconda-sesta decade di vita (linfedema tardivo: 94-95% dei casi), spesso a seguito di traumi che slatentizzano una situazione di equilibrio clinico precario. In alcuni casi, la malattia si associa ad altre malformazioni più o meno gravi (cosiddetti linfedemi sindromici: 1-2% dei casi); in altri casi, è presente in più membri dello stesso nucleo familiare (linfedemi familiari: 3-4% dei casi), con trasmissione mendeliana. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, si manifesta come unica o prevalente manifestazione clinica, in soggetti che non presentano una familiarità accertata per la malattia (linfedemi primari sporadici: oltre il 95% dei casi). In molti di questi pazienti, all'origine della malattia viene implicata una mutazione genetica (indipendentemente dalle forme familiari o sporadiche) responsabile dell'incompleto sviluppo anatomico-funzionale del sistema linfatico loco-regionale.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **LOEYS-DIETZ, SINDROME DI [afferisce a SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE - RNG091]**

La sindrome di Loey-Dietz è una malattia caratterizzata dall'associazione tra aneurismi dell'aorta, ipertelorismo (aumento della distanza interoculare), palatoschisi e/o ugola bifida e tortuosità generalizzata delle arterie. Altre caratteristiche cliniche comprendono la craniostenosi, l'isotropia, la micrognazia e la retrognazia, le anomalie di struttura del sistema nervoso centrale, il deficit cognitivo, le cardiopatie congenite, l'assottigliamento della cute, l'iperlassità articolare e l'aneurisma con dissezione lungo l'albero arterioso. Si trasmette come

carattere autosomico dominante, ad espressività variabile. Sono state identificate mutazioni patogenetiche nei geni *TGFBR1* e *TGFBR2*, localizzati, rispettivamente, sui cromosomi 9q33 e 3p22. La sindrome di Loeys-Dietz deve essere differenziata dalla sindrome di Ehlers-Danlos di tipo vascolare, dalla sindrome di Marfan e dalla sindrome di Goldberg-Shprintzen.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### LOWE, SINDROME DI [RC0270]

La sindrome di Lowe (sindrome oculo-cerebro-renale di Lowe, OCRL) è una malattia multisistemica, caratterizzata da anomalie dell'occhio, del sistema nervoso centrale e del rene. All'anascita, sono presenti cataratta bilaterale e grave ipotonia. Nelle settimane e nei mesi successivi, si manifesta tubulopatia renale prossimale (tipo Fanconi) e il quadro oculare può complicarsi per l'insorgenza di glaucoma o di celioidi. Durante l'infanzia è evidente il ritardo psicomotorio, mentre durante l'adolescenza prevalgono i disturbi comportamentali e si sviluppano le complicanze renali. È una condizione legata al cromosoma X, con una prevalenza nella popolazione generale di circa 1:500.000. La malattia è causata dalle mutazioni del gene *OCRL1*, localizzato sul cromosoma Xq26.1 che codifica per l'enzima dell'apparato trans-Golgi fosfatidilinositolo (4,5) bisfosfato-5-fosfatasi (PtdIns[4,5]P2). Sono disponibili, per la conferma della diagnosi e la diagnosi prenatale della malattia, sia il test enzimatico che il test molecolare. La terapia si basa sulla correzione della cataratta, sul controllo del glaucoma, sulla psicomotricità e sulla logopedia, sull'uso di farmaci idonei a correggere i disturbi comportamentali e sul trattamento dell'acidosi tubulare e della patologia ossea, con bicarbonato, fosfato, potassio e acqua. L'aspettativa di vita raramente supera i 40 anni.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### LYNCH, SINDROME DI (CANCRO NON POLIPOSICO EREDITARIO DEL COLON - HNPCC) [RBG021]

Il cancro non poliposico familiare del colon (HNPCC) si trasmette come carattere autosomico dominante. La diagnosi viene posta su tre criteri, definiti nel 1991 ad Amsterdam e revisionati nel 1999: 1) almeno tre soggetti affetti, con tumori confermati istologicamente che appartengono allo spettro della sindrome HNPCC (tumori coloretali, endometriali, del piccolo intestino, delle vie urinarie); 2) uno dei soggetti deve essere un consanguineo di primo grado degli altri due, su due generazioni; 3) almeno uno dei tumori deve essere diagnosticato prima dei 50 anni. Nelle famiglie identificate secondo questi criteri, i pazienti sviluppano soprattutto tumori coloretali e/o endometriali, con un rischio cumulativo del 70-80% a 70 anni. Si consiglia monitoraggio con colonscopia ogni due anni dopo i 20 anni nei soggetti portatori di una mutazione nel gene *MSH2* (omologo 2 del MutS, 16 esoni), *MLH1* (omologo 1 del MutL, 19 esoni) o *MSH6* (2p16, 10 esoni). È anche consigliato il monitoraggio ginecologico delle donne dopo i 30 anni. Il trattamento di questi tumori è analogo a quello adottato in assenza di predisposizione. Non esiste un trattamento preventivo. I geni associati alla sindrome HNPCC appartengono alla famiglia dei geni del riparo dei difetti di appaiamento del DNA (DNA mismatch repair o MMR), cioè del controllo dell'esattezza della replicazione. I geni *MSH2*, *MLH1* e *MSH6* sono implicati, con frequenza decrescente, rispettivamente nel 35, 25 e 2% dei casi. In circa un terzo dei pazienti non sono state riscontrate mutazioni genetiche. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### MAINZER-SALDINO, SINDROME DI [RN1850]

La sindrome di Saldino-Mainzer è caratterizzata dall'associazione tra una malattia renale, la distrofia pigmentosa della retina, l'atassia cerebellare e una displasia scheletrica. Sono stati descritti una decina di casi. È stata osservata anche la bassa statura, lieve o moderata. Le indagini radiologiche rivelano falangi accorciate con epifisi a cono. Sono comuni le anomalie epifisarie

e metafisarie del femore. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### MALATTIA DA ACCUMULO DI ACIDO SIALICO [afferisce a OLIGOSACCARIDOSI - RCG091]

La malattia da sovraccarico di acido sialico (SSD) o malattia di Salla è una malattia molto rara da accumulo lisosomiale dovuta al difetto di un trasportatore della membrana lisosomiale che assicura l'escrezione dell'acido sialico (o acido N-acetilneuraminico) dal lisosoma. Ha una trasmissione recessiva. Solo nel Nord della Finlandia la malattia è meno rara con una frequenza di portatori stimata in 1:40. Il gene mappa sul cromosoma 6 e sono state identificate diverse mutazioni. Il trattamento è sintomatico. La malattia è molto eterogenea con forme gravi (ISSD: *Infantile Sialic Acid Storage Disease*) ad esordio perinatale con ascite fetale e anasarca fetoplacentare, o alla nascita, con ipotonia ed epato-splenomegalia (spesso associate all'ascite), lineamenti grossolani, anomalie ossee, interessamento motorio molto grave, deficit cognitivo e convulsioni. Le forme gravi sono letali nella prima infanzia. La forma moderata (inizialmente descritta in Finlandia con il nome di malattia di Salla) esordisce nel primo anno con ipotonia, seguita da spasticità, atassia, ritardo psicomotorio e, talvolta, tratti grossolani; la maggior parte dei pazienti vive sino all'età adulta, con ritardo mentale grave. La diagnosi biologica si basa sulla dimostrazione dell'escrezione urinaria di alti livelli di acido sialico e del suo accumulo nei fibroblasti, nel trofoblasto o negli amniociti.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### MALATTIA DA INCLUSIONI INTRANUCLEARI NEURONALI [RF0380]

La malattia da inclusioni intranucleari neuronali (NIID) è una patologia neurodegenerativa molto rara, caratterizzata dalla presenza di inclusioni intranucleari eosinofile e delle cellule gliali, con danni neuronali. I segni clinici sono molto variabili e dipendono dalle aree del sistema nervoso coinvolte (centrale, periferico, autonomo). I segni neurologici più comuni sono l'atassia, i segni extra-piramidali, i segni della bassa attività motoneuronale (assenza dei riflessi profondi tendinei, debolezza, perdita muscolare, deformità del piede) e i deficit comportamentali o cognitivi minori. La demenza è un sintomo predominante nei pazienti adulti, mentre i casi infantili/giovanili mostrano atassia e altri sintomi motori. Occasionalmente, è stata riscontrata una alterazione della motilità intestinale, con grave perdita di peso, se è coinvolto il sistema nervoso enterico.

La malattia può essere diagnosticata sulle biopsie rettali. La maggior parte dei casi sono sporadici. Nonostante siano noti casi familiari (compreso uno gemellare), non è stata identificata una specifica causa genetica. Attualmente non è disponibile nessuna cura efficace, ma i trattamenti sintomatici possono migliorare la qualità di vita dei pazienti. La malattia progredisce lentamente (circa 10-20 anni) ed è letale.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### MARDEN-WALKER, SINDROME DI [afferisce a SINDROMI CON ARTROGRIPOSI MULTIPLE CONGENITE - RNG020]

La sindrome di Marden-Walker (MWS) è una sindrome malformativa caratterizzata da contratture articolari multiple (artrogriposi), faccia a 'maschera' con blefarofimosi, micrognazia, palatoschisi o palato ogivale, orecchie a basso impianto, diminuzione delle masse muscolari, cifoscoliosi e aracnodattilia.

La malattia esordisce nel periodo neonatale o nell'infanzia. È caratterizzata da ritardo della crescita postnatale e contratture articolari multiple associate a limitazione della mobilità

articolare. I dismorfismi facciali comprendono la faccia asimmetrica, a 'maschera', con blefarofimosi, orecchie a basso impianto, palatoschisi o palato ogivale, micrognazia, collo corto e diminuzione delle masse muscolari. Altri segni comuni sono la cifoscoliosi, il *pectus excavatum* o *carinatum*, la limitazione della funzione muscolare a livello delle articolazioni della spalla, del gomito e del polso, l'aracnodattilia e la camptodattilia. Di solito è presente il piede equino varo, sono assenti i riflessi tendinei profondi e gli arti mostrano ipoplasia muscolare. Può essere presente ipospadia associata ad ernia inguinale bilaterale. I pazienti presentano deficit cognitivo, malformazioni cerebrali minori, anomalie cardiovascolari o renali.

L'origine della sindrome non è stata ancora chiarita, ma si presume che si tratti di un'anomalia dello sviluppo del sistema nervoso centrale. La prevalenza non è nota; sono stati descritti una cinquantina di casi. La trasmissione è autosomica recessiva.

Il trattamento della MWS è sintomatico e la presa in carico multidisciplinare. Sono indicati la fisioterapia e il trattamento ortopedico conservativo. Il deficit cognitivo della MWS è grave, mentre le contratture non sono progressive e diminuiscono con l'età e con il ricorso alla fisioterapia. A causa delle complicazioni (deformità scheletriche, infezioni polmonari, disturbi gastrointestinali), la prognosi a lungo termine è compromessa in molti pazienti.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### MASTOCITOSI SISTEMICA [RD0081]

Le mastocitosi sistemiche (SM) sono un gruppo eterogeneo di emopatie maligne rare, acquisite e croniche, dovute ad una proliferazione anomala dei mastociti nei tessuti, compreso il midollo osseo, con o senza interessamento della cute. La prevalenza è di 1:20.000-1:40.000. La malattia interessa prevalentemente la popolazione caucasica, senza predominanza di sesso. La SM viene classificata in una forma indolente (ISM) e in una forma aggressiva (ASM).

La SM si riscontra soprattutto negli adulti (l'età media alla diagnosi è 60 anni). I segni clinici dipendono dal rilascio dei mediatori dei mastociti e/o da una sindrome tumorale. Il rilascio dei mediatori (istamina, leucotrieni, prostaglandine, eparina) causa sincopi ricorrenti, cefalea, vampate di calore e, nei casi più gravi, shock anafilattico. La proliferazione dei mastociti nel midollo osseo può causare anomalie nel sangue periferico, con anemia (l'alterazione più frequente), citopenie e pancitopenia. L'infiltrazione dei mastociti può interessare anche l'apparato gastrointestinale, coinvolgendo l'esofago, lo stomaco, l'intestino (sindrome da malassorbimento) e il fegato (ascite, ipertensione portale ed epatomegalia, che può progredire fino alla fibrosi portale e, più raramente, alla cirrosi), con dolore addominale e, occasionalmente, diarrea, nausea e vomito. L'infiltrazione dei mastociti può interessare anche la cute (orticaria pigmentosa, talora pruriginosa), la milza (splenomegalia, che è generalmente asintomatica) e lo scheletro (dolore alle ossa, artralgie e osteolisi, osteosclerosi od osteoporosi alle indagini strumentali).

La SM è di solito sporadica, ma sono stati segnalati rari casi familiari. Sono state descritte diverse mutazioni puntiformi somatiche nel gene *KIT*. La mutazione più frequente (codone 816; D816V) provoca l'attivazione incontrollata del recettore della migrazione, della sopravvivenza e dell'attivazione dei mastociti, indipendente dal fattore delle cellule staminali.

La diagnosi si basa sulle indagini istologiche e citologiche del midollo osseo, che mostrano un'infiltrazione, spesso multifocale, di mastociti, il più delle volte con una morfologia atipica (cellule allungate e talora ipergranulose), che spesso esprimono marcatori anomali non mastocitari (CD25 e/o CD2). La diagnosi viene confermata dai livelli elevati della triptasi sierica (>20 ng/mL) o dalla presenza della mutazione attivante del gene *KIT*. La disseminazione della proliferazione dei mastociti può essere studiata con la diagnostica per immagini (radiografie, ecografie, TAC).

Il trattamento dipende dalla forma della malattia. La terapia della ISM è spesso sintomatica (antistaminici, corticosteroidi e disodio cromoglicato). Per la ASM il trattamento è sintomatico

(antistaminici anti H1 e anti H2) e antiproliferativo (interferone alfa con o senza corticosteroidi, cladribina). L'imatinib mesilato o il masitinib possono essere indicati nei rari pazienti senza la mutazione D816V del gene *KIT*. Sono in fase di sperimentazione molecole che inibiscono la mutazione D816V e altri approcci terapeutici (rapamicina, borteomib, talidomide). La prognosi dipende dal tipo di SM. Per la ISM, l'evoluzione è lenta e benigna e l'aspettativa di vita è normale. Per la ASM, l'età media di sopravvivenza è di 2-4 anni.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### MEGALOURETRA [afferisce a ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO - RNG264]

La megalouretra congenita primaria è una condizione idiopatica nella quale la vescica è normale ma l'uretere è dilatato. Può o meno essere ostruito e dare origine ad un reflusso. Molti casi si risolvono spontaneamente nei primi due anni di vita, in altri può essere necessario un intervento chirurgico.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### MELANOMA CUTANEO FAMILIARE E/O MULTIPLO [RB0071]

Il melanoma familiare maligno è una neoplasia dei melanociti, che insorge *de novo* o da un nevo benigno preesistente. Il melanoma familiare si presenta nelle famiglie in cui vengono diagnosticati due consanguinei di primo grado con melanoma, oppure tre affetti indipendentemente dal grado di consanguineità. L'incidenza del melanoma familiare è circa 1,5:100.000, ma la prevalenza è sconosciuta. Possono associarsi al melanoma altri carcinomi, compreso quello del pancreas, altri tumori gastrointestinali e il tumore della mammella. L'associazione tra il melanoma ed i nevi atipici all'interno della stessa famiglia viene definita come melanoma-nevo multiplo atipico familiare (FAMMM). Il melanoma è ereditario in circa il 10 % dei casi. Lo studio delle famiglie con un'incidenza elevata di melanoma ha permesso di identificare due geni di suscettibilità, *CDKN2A* e *CDK4*, i cui prodotti sono noti come componenti di vie metaboliche di oncosoppressori. *CDKN2A* ha un'organizzazione genomica insolita e complessa: codifica per due proteine che hanno un effetto oncosoppressore, con cornice di lettura alternativa, l'*INK4A* (anche nota come p16) e l'*ARF* (anche nota come p14). L'incidenza delle mutazioni di *CDKN2A* nelle famiglie con predisposizione al melanoma varia dal 25 al 40%. Le mutazioni nei prodotti di questo gene sono ereditate con modalità autosomica dominante. La mutazione nel gene *CDK4* è stata identificata in due famiglie con melanoma.

Il trattamento dipende dallo stadio del tumore. Allo stadio 0, le lesioni cancerogene vengono di solito asportate chirurgicamente. La somministrazione di imiquimod (un modulatore della risposta immunitaria) e la fototerapia dinamica sono state proposte per il trattamento della lentigo maligna (o efelide di Hutchinson). Nel tumore allo stadio I, si effettua la recisione del bordo della cute sana intorno al tumore. Nel melanoma allo stadio II, è consigliabile una biopsia dei linfonodi sentinella, specialmente se i linfonodi si sono gonfiati. È necessaria la linfodectomia allo stadio III. Può essere prescritta l'immunoterapia con l'interferone, oltre ad altre terapie adiuvanti come la radioterapia e la chemioterapia. Nel cancro allo stadio IV, la terapia mira essenzialmente ad alleviare i sintomi. Se il melanoma familiare viene diagnosticato in una famiglia, le persone colpite dal melanoma e i consanguinei di primo grado devono sottoporsi annualmente a una visita dermatologica a partire dall'età di 10 anni.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### MELOREOSTOSI [RM0100]

La meloreostosi è una displasia rara del mesenchima e una delle malattie sclerosanti dell'osso. È causata da un errore dello sviluppo, con una distribuzione sclerotomica, che spesso coinvolge un arto. Può essere asintomatica o manifestarsi con dolore, rigidità con limitazione della motilità, discrepanza della lunghezza delle gambe e deformazione degli arti. La meloreostosi

è dovuta a una mutazione con perdita di funzione nel gene *LEMD3* (o *MAN1*), che codifica per una proteina della membrana nucleare interna. Dal punto di vista radiologico, la malattia è caratterizzata da iperostosi corticale con un ispessimento che ricorda le colate di cera delle candele. Raramente sono calcificati i tessuti molli o addirittura sono ossificati. In alcuni casi, rari e complicati, può essere necessaria la correzione chirurgica.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **MENKES, SINDROME DI [afferisce a DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEL RAME - RCG102]**

La malattia di Menkes (MD) è un disturbo del metabolismo del rame, di solito grave, caratterizzato dal progressivo deterioramento neurologico e da anomalie significative del tessuto connettivo, compresi i capelli radi caratteristici a 'filo di ferro'. La prevalenza della malattia non è nota. L'incidenza alla nascita è 1:300.000 in Europa e 1:360.000 in Giappone. In Australia l'incidenza annuale è di molto superiore (1:50.000-100.000), probabilmente a causa di un "effetto fondatore".

La MD è legata all'X e interessa in genere i maschi, mentre le femmine portatrici di solito non sono affette. La MD è dovuta alle mutazioni del gene *ATP7A* (Xq21.1), che codifica per una proteina di trasporto del rame, l'alfa polipeptide-ATPasi trasportante Cu<sup>2+</sup>. Sono state descritte circa 200 mutazioni. Non è nota una specifica correlazione tra le mutazioni e il quadro clinico.

La malattia esordisce nel periodo neonatale e la maggior parte dei pazienti nasce a termine. Alla nascita sono stati descritti occasionalmente cefaloematomi e fratture spontanee. Subito dopo la nascita possono insorgere ittero prolungato, ipotermia, ipoglicemia e disturbi alimentari. Sono stati descritti anche *pectus excavatum*, ernie ombelicali e inguinali. Le alterazioni dei capelli, radi e crespi, sono il primo segno della malattia, che si manifesta a 1-2 mesi. I capelli sono tipicamente ipopigmentati o depigmentati, crespi, a 'lana d'acciaio', e si rompono facilmente, in particolare nelle aree soggette a frizione. Altri segni clinici sono il ritardo della crescita, le difficoltà all'alimentazione, il vomito e la diarrea. È stata descritta una *facies* tipica, con cute pallida, fronte e occipite prominenti, micrognatia e guance paffute. I pazienti sviluppano una progressiva disfunzione motoria e convulsioni. Spesso, nei primi anni di vita si osserva ipotonia, alla quale subentra spasticità e debolezza degli arti. Il decorso clinico è di solito grave. La sindrome può presentare alcuni quadri clinici varianti, come la sindrome del corno occipitale (OHS), che è la forma più lieve.

Il trattamento è essenzialmente sintomatico. L'assunzione precoce di integratori per via parenterale, a base di rame-istidina, può modificare la progressione della malattia e alcuni sintomi, attraverso l'apporto di rame ai tessuti e agli enzimi rame-dipendenti. Non è efficace l'assunzione orale di rame, in quanto resta confinato nell'intestino.

La prognosi è sfavorevole e i pazienti, di solito, muoiono all'inizio della vita adulta. Tuttavia, l'attesa di vita può essere aumentata da un'appropriate presa in carico medica e dalle integrazioni di rame.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **METAEMOGLOBINEMIA DA DEFICIT DI METAEMOGLOBINA REDUTTASI [afferisce a ANEMIE EREDITARIE - RDG010]**

La metaemoglobinemia da deficit di reductasi della metaemoglobina è una malattia ereditaria caratterizzata da un deficit o dall'assenza del trasporto dell'ossigeno da parte della molecola che normalmente svolge questa funzione, l'emoglobina. La malattia è causata dal difetto di uno specifico enzima. Si conoscono due tipi di metaemoglobinemia ereditaria: il tipo 1 è caratterizzato esclusivamente da cianosi a partire dalla nascita e, in genere, è ben tollerato; il tipo 2 è caratterizzato, oltre che da cianosi, da deficit cognitivo, ritardo della crescita, disturbi della deglutizione e atetosi (movimenti involontari di torsione).

La malattia è causata dalle mutazioni del gene che codifica per l'enzima NADH e si trasmette con modalità autosomica recessiva.

I pazienti vengono trattati con sostanze in grado di migliorare la funzione dell'enzima difettoso, come il blu di metilene, l'acido ascorbico o la riboflavina.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **MIASTENIA GRAVIS [afferisce a SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI - RFG101]**

La miastenia grave (MG) è una malattia autoimmune delle giunzioni neuromuscolari, caratterizzata da debolezza muscolare con affaticamento, fluttuante ma non dolorosa, che interessa specifici gruppi muscolari. La debolezza oculare associata a ptosi asimmetrica e diplopia binoculare è il sintomo iniziale più caratteristico, mentre la debolezza degli arti o orofaringea, isolata o precoce, è meno comune. Il decorso è variabile e molti pazienti con iniziale debolezza oculare sviluppano debolezza degli arti o bulbare nei tre anni successivi al primo sintomo. La MG è dovuta a una reazione immunitaria, mediata dalle cellule T, nella regione della placca motrice della membrana post-sinaptica. Nei pazienti con debolezza muscolare con affaticamento, la diagnosi di MG viene confermata dai test farmacologici con il cloruro di edrofonio, che migliora significativamente la forza; dai test elettrofisiologici associati ad esami basati sulla stimolazione ripetitiva dei nervi (RNS); dall'elettromiografia a fibra singola (EMG), che rivela un'anomalia primitiva delle giunzioni neuromuscolari postsinaptiche; dalla dimostrazione nel siero di anticorpi anti-recettori dell'acetilcolina (AChR) o anti-tirosina chinasi muscolare (MuSK). Il trattamento è specifico e può comprendere la terapia sintomatica con inibitori della colinesterasi e la modulazione immune con corticosteroidi, aziotiprina, ciclosporina e mofetil micofenolato. La plasmaferesi (PEX) o le immunoglobuline per via endovenosa (IVIg) migliorano rapidamente, ma solo temporaneamente, le crisi miasteniche e le esacerbazioni. La prognosi è buona, con un tasso di mortalità inferiore al 5%. Le aspettative di vita sono normali grazie al miglioramento dei test diagnostici, all'immunoterapia e alle cure intensive.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **MICROGASTRIA [afferisce a ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DELL'APPARATO DIGERENTE - RNG252]**

La microgastria congenita è una condizione displastica rara nella quale si interrompe lo sviluppo embrionale dello stomaco, che esita nel ridotto sviluppo della porzione cefalica dell'intestino primitivo. È caratterizzata da grave intolleranza alimentare e malnutrizione, associate ad un ritardo della crescita e, in assenza di trattamento, esita nella morte precoce. Si associa, di solito, ad anomalie congenite multiple.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **MIOSITE DA CORPI INCLUSI [RM0110]**

La miosite da corpi inclusi (IBM) è una malattia infiammatoria degenerativa lentamente progressiva della muscolatura scheletrica, caratterizzata da debolezza, ad esordio tardivo, di alcuni muscoli e peculiari caratteristiche istopatologiche.

La IBM esordisce dopo i 50 anni, ma può manifestarsi anche prima, nella 5° decade. I segni iniziali sono la debolezza o addirittura l'atrofia dei quadricipiti o dei flessori delle dita delle mani, con conseguenti cadute e difficoltà nel rialzarsi dalla sedia o dal suolo, nel camminare sulle scale, nell'afferrare, nel sollevare e nell'usare gli oggetti. Il *flexor digitorum profundus* e il *flexor pollicis longus* sono interessati in maniera più grave rispetto ai muscoli estensori dell'avambraccio, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia. Con il progredire della sintomatologia, vengono coinvolti altri gruppi di muscoli, come i flessori del gomito, dell'anca, del ginocchio o del collo e i flessori dorsali della caviglia, che causano piedi cadenti. I pazienti



presentano spesso una lieve debolezza dei muscoli facciali, fatta eccezione per i muscoli extraoculari. La disfagia può manifestarsi in circa il 66% dei pazienti nella fase avanzata della malattia e in alcuni casi può essere grave.

L'etiologia è poco nota. Non è stato identificato nessun gene-malattia, ma si è osservato che i genotipi HLA-DR3 e 8-1 MHC correlano con la suscettibilità alla IBM. Si sospetta che abbiano un ruolo scatenante alcuni fattori di invecchiamento e ambientali. È ancora oggetto di discussione se la IBM sia primariamente una malattia immuno-infiammatoria che esita nella degenerazione muscolare o una malattia degenerativa che evolve verso un'infiammazione muscolare; analogamente, non è chiaro il ruolo patogenetico di anti-IBM-43, un autoanticorpo diretto contro la 5'-nucleotidasi 1A citosolica a livello delle proteine dei muscoli, presente in circa la metà dei pazienti.

La diagnosi si basa sull'esame fisico (in particolare, sul rilevamento della debolezza dei flessori delle dita). Ulteriori indizi diagnostici sono l'età del paziente e la durata dei sintomi oltre i 6 mesi. La biopsia muscolare permette di identificare la presenza di cellule infiammatorie endomisiali che circondano le miofibrille, i vacuoli cerchiati e, occasionalmente, un numero abnormemente aumentato di fibre COX-negative. I risultati di laboratorio non sono specifici, in quanto la creatina chinasi nel siero è solo leggermente aumentata in alcuni casi. L'elettromiografia può essere di aiuto, in quanto conferma l'origine miopatica della debolezza o dell'atrofia. La risonanza magnetica contribuisce a delineare il quadro caratteristico del coinvolgimento muscolare.

Non è disponibile un trattamento risolutivo. I pazienti di solito non rispondono alle terapie anti-infiammatorie o immuno-modulatorie. I trattamenti sintomatici comprendono gli esercizi fisici, l'ergoterapia e i dispositivi ortottici.

Dopo 5 anni, la maggior parte dei pazienti necessita di ausili per la deambulazione e, dopo 10, la sedia a rotelle. Non è stata osservata una variazione significativa dell'aspettativa media di vita.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **MIOSITE EOSINOFILA IDIOPATICA [RM0111]**

Le miopatie associate ad eosinofilia sono un gruppo di condizioni rare caratterizzate da un elevato numero di eosinofili nel sangue periferico e/o dalla presenza di infiltrati eosinofili nel muscolo, rilevabili mediante incubazione con anticorpi che riconoscono la principale proteina basica secreta dagli eosinofili. Gli infiltrati eosinofili non sono peraltro facili da identificare all'esame istologico dei muscoli con le tecniche convenzionali, ma la principale proteina basica, la cui diffusione extracellulare è considerata di citotossicità da eosinofili, viene di solito testata con un esame immunoistochimico delle biopsie muscolari. La principale proteina basica è un peptide citotossico di 14 kDa situata all'interno degli eosinofili, implicata nei meccanismi di difesa della cellula ospite e del tessuto danneggiato. Anche le proteine cationiche, gli enzimi e le citochine (in particolare la IL-5) sembrano coinvolte nel processo patogenetico, insieme ai linfociti T e ai mastociti dell'infiltrato infiammatorio, che possono essere evidenziati in queste miopatie.

La miosite eosinofila è di solito una condizione benigna e isolata, prevalentemente caratterizzata da debolezza muscolare prossimale. La biopsia muscolare rimane l'unico strumento diagnostico. L'esame istologico convenzionale evidenzia quadri diversi, il più comune dei quali è l'infiammazione endomisiale debole-moderata, con modificazione aspecifiche del muscolo (diametro variabile delle fibre muscolari).

I principali agenti eziologici delle miopatie associate all'eosinofilia sono le infezioni parassitarie, le malattie del tessuto connettivo, le neoplasie ematologiche e non-ematologiche, i farmaci e le sostanze tossiche. Quando non è possibile identificare un fattore eziologico, la malattia viene considerata idiopatica.

La diagnosi differenziale è complessa ma è importante escludere le malattie infettive, in quanto

la somministrazione di glucocorticoidi e immunosoppressori nei pazienti che presentano un processo infettivo in atto può dare luogo ad esiti estremamente negativi. Nella miosite eosinofila focale, la somministrazione di glucocorticoidi o di antinfiammatori non steroidei può portare alla risoluzione dei sintomi e alla normalizzazione degli esami di laboratorio. La risposta alla terapia è comunque variabile e la prognosi in alcuni casi non è buona e la malattia può addirittura risultare fatale. La perimiosite eosinofila ha di solito una prognosi favorevole, con una risposta apparentemente buona ai glucocorticoidi, nonostante la mancanza di studi controllati su larga scala. I glucocorticoidi rappresentano la terapia di elezione nelle forme idiopatiche.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **MOEBIUS, SINDROME DI [afferisce a SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON ALTERAZIONE DELLA FACCIA COME SEGNO PRINCIPALE - RNG121]**

La sindrome di Moebius è una forma congenita di paralisi oculo-facciale. Sono noti circa 300 casi della malattia.

I neonati affetti presentano difficoltà alla suzione, associata a scialorrea e strabismo. Successivamente, il quadro clinico è dominato dall'amimia facciale, con incapacità di sorridere, ammiccare e muovere lateralmente gli occhi. Possono essere presenti altri difetti, come la deformità della lingua (che comporta difficoltà nel linguaggio) e le anomalie della mandibola. Un terzo dei pazienti presenta anche malformazioni degli arti, compresi i piedi torti, l'anomalia di Poland e l'agenesia delle dita delle mani o la presenza di pterigi. La maggior parte dei bambini è affetta da ipotonia, soprattutto nella parte superiore del corpo, che può comportare un ritardo nell'acquisizione della deambulazione. In circa il 10% dei casi, è presente un lieve deficit cognitivo. La sindrome di Moebius è causata da un'anomalia di sviluppo del VII nervo cranico (nervo facciale) che, nel 75% dei casi, si associa anche a un'anomalia del VI nervo cranico (nervo abducente). Occasionalmente, possono essere interessati anche altri nervi cranici (III, IV, V, IX, X e XII). Nella maggior parte dei casi, la malattia è sporadica e la storia familiare è negativa.

La sindrome di Moebius non è progressiva e la presa in carico è per lo più sintomatica. I neonati possono necessitare del biberon o di tubi alimentari speciali per la nutrizione. I pazienti possono beneficiare della fisioterapia e della logoterapia, per migliorare le capacità motorie e la coordinazione e per acquisire un controllo migliore del linguaggio e dell'alimentazione. Lo strabismo viene corretto chirurgicamente, così come le deformità scheletriche e della mandibola. Il trapianto muscolare può migliorare la motilità facciale e consentire ai pazienti di sorridere.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **MOHR, MALATTIA DI [afferisce a SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON ALTERAZIONE DELLA FACCIA COME SEGNO PRINCIPALE - RNG121]**

La sindrome oro-facio-digitale (OFD) tipo 2 o sindrome o malattia di Mohr, è caratterizzata da deformità delle mani e dei piedi, dismorfismi facciali, schisi sulla linea mediana che coinvolge il labbro superiore e amartomi linguali. I principali segni clinici sono la polidattilia preassiale bilaterale delle mani e dei piedi, la duplicazione parziale dell'alluce, la brachidattilia, la sindattilia, la scoliosi, il *pectus excavatum*, la bassa statura, l'ipotonia muscolare e la sordità di tipo trasmissivo. I dismorfismi facciali comprendono l'ipoplasia della porzione media del viso, l'ipertelorismo, le rime palpebrali oblique in basso e verso l'esterno, la sella nasale ampia, la bifidità della punta del naso, la palatoschisi, la microglossia, la lingua lobulata, il frenulo ispessito e le orecchie a bassa attaccatura. Sono stati osservati anche il deficit cognitivo e la suscettibilità alle infezioni respiratorie. L'interessamento del sistema nervoso centrale (atrofia

cerebellare) sembra essere un segno clinico della OFD2. È stata suggerita una trasmissione autosomica recessiva, ma non è stato ancora identificato il gene-malattia.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**NANCE-HORAN, SINDROME DI [afferisce a ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE INTERESSAMENTO DELL'APPARATO VISIVO - RNG111]**

La sindrome di Nance-Horan (SNH) identifica l'associazione, in pazienti maschi, tra la cataratta congenita con microcornea, le anomalie dei denti e i dismorfismi facciali.

La SNH è una malattia rara, probabilmente sottodiagnosticata, la cui prevalenza non è nota. Sono state descritte almeno 36 famiglie.

I sintomi oculari consistono nella cataratta congenita bilaterale (100% dei casi), di solito grave, opaca e molto spesso totale, associata alla microcornea (96%) o a microftalmia. Nel 93% dei casi causa grave deficit visivo, con nistagmo (93%) a volte associato a strabismo (43%). Le anomalie dei denti sono quasi costanti, interessano sia quelli permanenti che quelli decidui e hanno un alto valore diagnostico, anche se spesso sono trascurate. I difetti più frequenti sono i diastemi, la presenza di incisivi e i denti posteriori sovrannumerari, spesso dismorfici (sono caratteristici i denti 'a forma di cacciavite'). I dismorfismi facciali sono comuni e comprendono il viso allungato, il prognatismo, il naso largo con sella alta e le orecchie grandi spesso prominenti. Un deficit cognitivo è presente in circa il 30% dei casi, con discreta variabilità inter- e intra-familiare. Si tratta, di solito, di un deficit lieve o moderato (80%), senza compromissione motoria; nel 20% dei casi può essere grave/profondo e associarsi a tratti di autismo. Nelle femmine eterozigoti, i segni clinici si sovrappongono a quelli dei maschi affetti, anche se sono più lievi e spesso subclinici. La SNH ha una trasmissione semi-dominante legata all'X, con penetranza elevata nelle femmine eterozigoti. La malattia è dovuta a mutazioni nel gene *SNH*, localizzato sul cromosoma Xp22.2, che tipicamente producono una proteina tronca. L'espressione differenziale delle due isoforme di SNH (SNH-A e SNH-1A) e la diversa localizzazione subcellulare delle proteine che codificano per queste isoforme, spiegano in parte la variabilità della sintomatologia clinica. In assenza di marcatori biologici, la diagnosi si basa sul quadro clinico. Le anomalie dei denti richiedono esami clinici e radiologici mirati. Le anomalie oculari necessitano spesso la correzione chirurgica, per l'estrazione della cataratta, che spesso non dà risultati soddisfacenti. Le complicazioni (glaucoma, distacco della retina, ecc.) vengono trattate dal punto di vista medico e chirurgico, a seconda della tipologia e della gravità. È spesso necessario una presa in carico specifica della disabilità visiva e la programmazione della scolarità presso scuole dedicate ai soggetti affetti da deficit visivi. Le anomalie dei denti richiedono un trattamento ortodontico. Il deficit cognitivo necessita di un'educazione appropriata.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**NANISMO PRIMORDIALE MICROCEFALICO OSTEODISPLASTICO (MOPD) [afferisce a SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON BASSA STATURA COME SEGNO PRINCIPALE - RNG092]**

Il nanismo primordiale microcefalico osteodisplastico definisce un gruppo di condizioni molto rare caratterizzate da nanismo, microcefalia e altre malformazioni. La forma più comune è la sindrome di Seckel (codificata però con codice RN1100).

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**NASU-HAKOLA, SINDROME DI [afferisce a LEUCODISTROFIE - RFG010]**

La malattia di Nasu-Hakola (NHD), nota anche come osteodisplasia lipomembranosa policistica con leucoencefalopatia sclerosante (PLOS), è una leucodistrofia ereditaria rara con demenza presenile progressiva, associata a fratture ossee ricorrenti secondarie a lesioni

scheletriche policistiche agli arti inferiori e superiori. Sono stati descritti oltre 200 casi, molti dei quali nella popolazione giapponese e finlandese. La prevalenza in Finlandia è stimata tra 1:500.000 e 1:1.000.000. È dovuta alle mutazioni dei geni *TYROBP* o *TREM2*, che codificano, rispettivamente, per la proteina dell'adattatore legante la tirosina chinasi o per il recettore espresso sulla superficie delle cellule mieloidi 2, che fanno parte di un complesso dei segnali implicati nella regolazione delle risposte immunitarie, nella differenziazione delle cellule dendritiche e degli osteoclasti e nell'attività fagocitica della microglia. Non è noto l'esatto meccanismo patogenetico.

Il decorso comprende quattro stadi: latente, osseo, neurologico precoce e avanzato. Dopo uno sviluppo infantile normale (stadio latente), la malattia esordisce nell'adolescenza o nella prima età adulta (20-30 anni) con dolore alle mani, ai polsi, alle caviglie e ai piedi. I pazienti, in seguito, presentano fratture ossee ricorrenti da lesioni osteoporotiche e policistiche nello scheletro degli arti (stadio osseo). Nella terza-quarta decade di vita (stadio neurologico precoce), si osservano marcate alterazioni della personalità (euforia, mancanza di concentrazione, perdita del giudizio e delle inibizioni sociali) tipiche della sindrome del lobo frontale. I pazienti soffrono di solito di disturbi della memoria progressivi, all'inizio lievi. Si osservano spesso convulsioni epilettiche. Nello stadio neurologico avanzato, i pazienti sviluppano demenza profonda, sono incapaci di parlare e muoversi, e di solito muoiono prima dei 50 anni. Solo raramente il decorso è diverso, con i sintomi neurologici che precedono quelli ossei.

La diagnosi si basa sull'esame clinico e radiologico. La diagnostica per immagini dello scheletro rivela lesioni cistiche multifocali sulle ossa delle mani, dei polsi, dei piedi e delle caviglie. Le neuroimmagini (TAC, RMN) mostrano una marcata atrofia della sostanza bianca cerebrale nella regione frontale. Sono caratteristiche le calcificazioni bilaterali dei gangli della base. L'EEG è normale nei primi stadi, sebbene evidenzia un diffuso rallentamento e un'attività irritativa negli stadi avanzati. Dal punto di vista istologico, si osserva la perdita degli assoni e della mielina e gliosi fibrillare. Nei casi dubbi, la diagnosi è confermata dai test molecolari. La trasmissione è autosomica recessiva. I figli dei pazienti sono portatori sani obbligati della mutazione, a meno che non abbiano ereditato la mutazione patogenetica nei geni *TYROBP* e *TREM2* anche dall'altro genitore.

Non è disponibile una cura. La presa in carico è sintomatica. Sono indicati i farmaci antiepilettici per prevenire le convulsioni. Si raccomanda un monitoraggio a cadenza regolare neurologico e ortopedico. La malattia è progressiva, di solito letale nella quinta decade di vita.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**NEURODEGENERAZIONE ASSOCIATA A PANTOTENATO CHINASI (PKAN) [afferisce a NEURODEGENERAZIONE CON ACCUMULO CEREBRALE DI FERRO - RFG041]**

La neurodegenerazione con accumulo di ferro a livello cerebrale (NBIA, in precedenza definita sindrome di Hallervorden-Spatz) comprende un gruppo di patologie neurodegenerative caratterizzate da disfunzioni extrapiramidali progressive (distonia, rigidità, coreoatetosi), accumulo di ferro nel cervello, presenza di sferoidi assonali, di solito limitati al sistema nervoso centrale. In base al numero di casi osservati in una singola popolazione, la prevalenza è stata stimata in circa 1-3:1.000.000.

La forma più comune è la neurodegenerazione associata alla pantotenato-chinasi (PKAN), che costituisce circa il 50% di tutti i casi. La NBIA può avere un esordio precoce e una rapida progressione, come nel caso della forma classica di neurodegenerazione correlata alla pantotenato-chinasi (PKAN), nel caso della distrofia neuroassonale infantile (INAD) e della distrofia neuroassonale atipica (NAD atipica); alternativamente la malattia può insorgere più tardivamente ad avere una progressione più lenta, come nel caso della PKAN atipica, della neuroferritinopatia e della aceruloplasminemia. La NBIA idiopatica può manifestarsi in entrambe le forme di esordio e di progressione.

La maggior parte dei tipi di NBIA è trasmessa con modalità autosomica recessiva, ad eccezione della neuroferritinopatia, che si trasmette con modalità autosomica dominante con elevata penetranza. Le PKAN classica e atipica sono causate dalle mutazioni nel gene *PANK2* (cromosoma 20p13-p12.3); le distrofie neuroassonale infantile e atipica sono causate dalle mutazioni nel gene *PLA2G6* (cromosoma 22q13.1); l'aceruloplasminemia è causata dalle mutazioni nel gene della ceruloplasmina (*CP*) (cromosoma 3q23-q24); la neuroferritinopatia è causata dalle mutazioni nel gene della catena leggera della ferritina (*FTL1*) (cromosoma 19q13.3-q13.4).

La NBIA idiopatica è verosimilmente causata da altri geni non ancora identificati. Questo gruppo eterogeneo di malattie può essere differenziato in base alle caratteristiche cliniche, radiologiche e molecolari. La RMN cerebrale è lo strumento di elezione per la diagnosi di tutte le forme di NBIA. I pazienti con le sindromi PKAN e HARP, che sono parte dello spettro delle malattie PKAN, mostrano un caratteristico segno di 'occhio di tigre' alla RMN, una regione centrale di iperintensità circondata da un alone di ipointensità sulle immagini T2 coronali o trasverse del globo pallido. Le NAD infantili e atipiche mostrano dei caratteristici rigonfiamenti assonali lungo il sistema nervoso centrale e periferico. La diagnosi di aceruloplasminemia si basa sull'assenza della ceruloplasmina sierica in associazione ad un accumulo di ferro alla RMN.

La maggior parte dei trattamenti sono palliativi. La ricerca è finalizzata all'identificazione di nuovi geni-malattia e a migliorare le possibilità terapeutiche attraverso l'identificazione delle cause di queste malattie.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### NEUROPATIA MOTORIA MULTIFOCALE [RF0181]

La neuropatia motoria multifocale (MMN) è una patologia autoimmune rara caratterizzata dalla presenza di un blocco della conduzione dei nervi motori ma non di quelli sensitivi. La malattia è caratterizzata dall'elevata presenza di titoli anticorpali anti-GM1.

I pazienti lamentano un progressivo indebolimento muscolare, una sintomatologia clinica simile alla sclerosi laterale amiotrofica (SLA), con la quale può essere confusa. Rispetto alla SLA, la funzione motoria nella MMN diminuisce molto più lentamente e soprattutto la malattia può essere trattata con successo.

La malattia interessa circa 1:100.000 persone. I maschi sembrano colpiti tre volte più frequentemente rispetto alle femmine. L'età media all'esordio è di 40 anni.

Si ritiene che la MMN sia una malattia autoimmune, che cioè il sistema immunitario non 'riconosca' le proprie cellule nervose ma le identifichi come estranee. Il sistema immunitario inizia quindi a produrre anticorpi con il preciso obiettivo di distruggere le cellule nervose e la guaina mielinica che le avvolge. La guaina mielinica permette la conduzione degli stimoli nervosi e pertanto le lesioni si traducono in un rallentamento e in un difetto della conduzione nervosa.

I sintomi iniziano di solito con una graduale e progressiva debolezza alle mani. Può seguire la debolezza alle gambe e ai piedi, la diminuzione del volume muscolare, i crampi e le contrazioni involontarie. La debolezza è di solito asimmetrica e può essere interessato anche un solo lato del corpo. Possono insorgere formicolii o intorpidimenti delle zone interessate senza perdita della sensibilità. La progressione della malattia è di solito lenta.

La diagnosi richiede sia un attento esame fisico e l'elettromiografia (EMG). L'esame fisico rivela debolezza e diminuzione della massa muscolare, riflessi anomali, spasmi, in assenza di perdita della sensibilità. L'EMG, che misura l'attività elettrica nel muscolo a riposo e sotto sforzo, rivela la presenza di contrazioni muscolari anomale.

I sintomi principali sono trattati con efficaci con immunoglobuline IVIg per via endovenosa ad alte dosi. Questa terapia ha purtroppo un effetto di breve durata e deve essere mantenuta con infusioni periodiche. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### NEUTROPENIA CRONICA IDIOPATICA GRAVE [afferisce a NEUTROPENIE CONGENITE - RDG051]

Con il termine neutropenia si intende una condizione caratterizzata dalla diminuzione del numero dei neutrofilici circolanti nel sangue. I neutrofilici sono cellule molto importanti nella difesa dell'organismo dalle infezioni batteriche, e un soggetto con pochi neutrofilici diventa pertanto più suscettibile alle infezioni. Diversi meccanismi sono alla base della neutropenia, ad esempio una chemioterapia o le infezioni virali. In molti casi la neutropenia è congenita ed origina da cause non sempre note.

Il grado della neutropenia può essere molto variabile. Il sangue del soggetto adulto normale contiene di solito 1.500-7.000 neutrofilici per  $\text{mm}^3$  ( $1,5 - 7,0 \times 10^9/\text{l}$ ). Nei bambini di età inferiore ai 6 anni, i valori normali dei neutrofilici possono essere anche più bassi. La gravità della neutropenia dipende, in ogni caso, dal numero assoluto dei neutrofilici (NAN), ed è definita come neutropenia lieve, quando il numero assoluto dei neutrofilici è minore di 1.500 per  $\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ), ma rimane superiore a 1.000 per  $\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ); come neutropenia moderata, quando il numero assoluto dei neutrofilici è compreso tra 500 per  $\text{mm}^3$  ( $0,5 \times 10^9/\text{l}$ ) e 1.000 per  $\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ); come neutropenia grave, quando il numero assoluto dei neutrofilici è inferiore a 500 per  $\text{mm}^3$  ( $0,5 \times 10^9/\text{l}$ ). La neutropenia può essere di breve o lunga durata. Nei casi di breve durata, il paziente viene inquadrato in una neutropenia acuta, mentre nei casi di neutropenia di durata, superiore ai tre mesi, il paziente viene definito affetto da neutropenia cronica.

I sintomi presentati dal paziente dipendono dal grado della neutropenia e dalla sua durata. I soggetti con un numero di neutrofilici molto basso, con una neutropenia di durata superiore ai tre giorni hanno un elevato rischio di infezioni. Il paziente con neutropenia può soffrire di otite media, tonsillite, faringite, ulcere della mucosa orale, infezioni gengivali e infezioni cutanee. Ogni episodio febbrile (febbre  $>$  di  $38,5\text{C}^\circ$ ) in corso di neutropenia deve essere attentamente considerato, e il medico deve esserne rapidamente informato.

La neutropenia grave può associarsi ad importanti problemi che richiedono un rapido inquadramento e cure immediate, per prevenire le infezioni batteriche, fungine o miste, che possono mettere a rischio la sua vita; è pertanto importante che il paziente sia visitato quanto prima dal medico in caso di comparsa dei segni di infezione e che sia avviata una terapia antinfettiva, ad esempio con antibiotici.

Il termine 'neutropenia idiopatica' identifica diversi tipi di neutropenia che possono insorgere per cause non note, in ogni momento della vita.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### NIJMEGEN, SINDROME DI [afferisce a IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE - RCG160]

La sindrome di Nijmegen è una malattia genetica rara caratterizzata da microcefalia, bassa statura, scarsa efficienza del sistema immunitario (con infezioni ripetute), aspetto particolare del viso (*facies* a 'becco d'uccello'), estrema sensibilità alle radiazioni ed elevata predisposizione alle leucemie e ai linfomi. Altri segni clinici sono il ritardo mentale lieve-moderato, la presenza di discromie cutanee e le malformazioni degli arti. L'analisi citogenetica rivela una notevole instabilità cromosomica, associata a riarrangiamenti e rotture preferenzialmente a carico dei cromosomi 7 e 14.

La sindrome è causata dalle mutazioni nel gene *NBS1*, che codifica per una proteina (nibrina) coinvolta nel mantenimento della stabilità del genoma, in particolare nei meccanismi di riparo delle rotture del DNA. La trasmissione è autosomica recessiva. La diagnosi viene posta in base alle caratteristiche cliniche e viene confermata con gli esami di laboratorio, in particolare l'analisi citogenetica (che evidenzia l'instabilità cromosomica), l'immunoblotting (che misura la presenza della nibrina), l'analisi molecolare (che identifica le mutazioni nel gene *NBS1*).

Non è disponibile una cura risolutiva per la malattia. Le infezioni devono essere tenute sotto stretto controllo; le neoplasie devono essere trattate con protocolli particolari, in quanto

l'ipersensibilità alle radiazioni rende la radioterapia estremamente tossica. Le malformazioni degli arti possono essere trattate chirurgicamente.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **ONDINE, SINDROME DI [afferisce a SINDROMI GRAVI ED INVALIDANTI CON IPOVENTILAZIONE CENTRALE CONGENITA - RHG011]**

La sindrome di Ondine o ipoventilazione alveolare centrale congenita (CCHS) è una malattia rara, causata da un grave difetto nel controllo centrale della respirazione e da una disfunzione del sistema nervoso autonomo. La prevalenza è stimata in 1:200.000 nati vivi. Nel 90% dei pazienti è presente una mutazione eterozigote del gene *PHOX2B*.

I pazienti non hanno le reazioni respiratorie correttive e involontarie, regolate dal sistema nervoso autonomo, a seguito dell'aumento dell'anidride carbonica ed alla riduzione dell'ossigeno nel sangue. Di conseguenza i pazienti sono incapaci di percepire coscientemente l'asfissia, a riposo o dopo esercizio fisico, e non istaurano i quei comportamenti di difesa, compresa l'ansia, che normalmente accompagnano la 'fame d'aria'. Trattandosi di una patologia dello sviluppo del sistema nervoso autonomo, sono presenti spesso altre disfunzioni vegetative ed anche malattie vere e proprie, come la malattia di Hirschsprung o il neuroblastoma, ma anche sintomi specifici, come la ridotta risposta pupillare alla luce, i disturbi della motilità esofagea, la riduzione della temperatura del corpo, le abbondanti sudorazioni, i disturbi del ritmo cardiaco.

Sebbene la CCHS sia considerata una malattia tipica del neonato, la diagnosi può in alcuni casi essere più tardiva, addirittura in età adulta. Queste forme sono di solito più lievi e tendono a manifestarsi dopo l'esposizione a fattori ambientali precipitanti, come l'anestesia generale.

La CCHS ha una trasmissione autosomica dominante, ma la maggior parte dei casi, cioè non sono familiari, ma sporadici. Nel 5-10% dei casi la mutazione patogenetica viene ereditata da un genitore non affetto, che presenta la mutazione in mosaico. Il gene-malattia è *PHOX2B* che codifica per un fattore di trascrizione, una proteina che regola l'espressione di altri geni importanti per lo sviluppo del sistema nervoso autonomo durante la vita embrionale.

La diagnosi viene posta con l'analisi genetica, che dovrebbe essere eseguita in tutti i soggetti, neonati e non, che presentino una persistente ipoventilazione durante il sonno ( $\text{PaCO}_2 > 60$  mmHg), in assenza di malattie polmonari, neuromuscolari o cardiache in grado di spiegare il quadro clinico. Il sospetto diagnostico viene posto di solito poco dopo la nascita, in presenza di cianosi con necessità di ventilazione meccanica e difficoltà di svezzamento dalla ventilazione assistita.

Non sono disponibili terapie farmacologiche in grado di modificarne la storia naturale della malattia. I pazienti necessitano di assistenza respiratoria meccanica durante il sonno e, nelle forme più gravi, anche durante la veglia. Recentemente è stato osservato casualmente che l'assunzione di un progestinico (desogestrel) a scopo contraccettivo è in grado di migliorare la respirazione durante il sonno. Su questa base è stato avviato uno studio clinico prospettico che intende valutare l'efficacia di questa terapia.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **ONFALOCELE [RN0322]**

L'onfalocele è una embriopatia appartenente al gruppo delle celosomie addominali. È caratterizzata da una grande ernia della parte addominale, centrata nel cordone ombelicale, nella quale gli organi erniati sono protetti da un sacco. La prevalenza è stimata in circa 1:8.500 nati.

Le malformazioni associate interessano circa la metà dei pazienti e comprendono, in particolare, le cardiopatie congenite, i difetti cranio-facciali, le anomalie cromosomiche (trisomia 13, 18, 21). Le dimensioni della schisi addominale sono variabili: da una piccola ernia del cordone, contenente alcune anse intestinali, agli onfaloceli di grandi dimensioni, nei

quali sporge gran parte del fegato. L'onfalocele origina da un'anomala chiusura della parete addominale nell'embrione prima della 9° settimana di gravidanza, ovvero all'11° settimana di amenorrea. La diagnosi, di solito, è possibile prima della nascita con l'ecografia, che permette di individuare le malformazioni associate e di organizzare una presa in carico tempestiva del neonato presso unità specialistiche. La presa in carico è chirurgica e prevede la chiusura dell'apertura addominale e il riposizionamento dei visceri sporgenti all'interno dell'addome. La prognosi dell'onfalocele isolato, quando non è di grosse dimensioni, è buona, se l'intervento chirurgico viene effettuato precocemente e in buone condizioni. I recenti progressi della rianimazione e delle tecniche chirurgiche (che prevedono l'utilizzo di protesi addominali) hanno migliorato considerevolmente la prognosi dell'onfalocele di grosse dimensioni negli ultimi trenta anni.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **PARALISI BULBARE PROGRESSIVA CON SORDITA' NEUROSENSORIALE [RF0390]**

Il deficit del trasportatore di riboflavina (RTD) è una malattia progressiva dei motoneuroni, con insufficienza respiratoria, sordità neurosensoriale e paralisi ponto-bulbare progressiva. L'esordio della malattia avviene nel periodo compreso tra l'epoca neonatale e l'adolescenza. La malattia esordisce spesso con la sordità neurosensoriale e in alcuni pazienti, per settimane, o persino per una decina di anni, non compaiono altri sintomi. I pazienti ad esordio giovanile (prima dei 4 anni) spesso presentano una compromissione respiratoria, a progressione molto rapida, secondaria alla paralisi diaframmatica. La paralisi bulbare si manifesta con debolezza dei muscoli della faccia, ptosi, riduzione dei movimenti oculari orizzontali, disfagia, linguaggio farfugliato. Possono manifestarsi i sintomi della compromissione dei motoneuroni degli arti, con spalle addotte e spioventi in maniera asimmetrica, scapole alate, contratture delle caviglie e riflessi tendinei profondi abnormemente vivaci. Possono essere presenti disturbi della deambulazione. In alcuni casi, si osserva retinite pigmentosa e iperpigmentazione della macula. Sono state segnalate disfunzioni del sistema autonomo (nel 7% dei casi a esordio tardivo), tremore (8%) ed epilessia (4%).

Il RTD è causato dalle mutazioni dei geni *SLC52A2* (cromosoma 8q24.3) e *SLC52A3* (cromosoma 20p13, noto in precedenza come *C20orf54*). Questi geni, insieme a *SLC52A1*, codificano per proteine putative trasportatrici della riboflavina, il cui ruolo nel sistema nervoso non è ancora definito. Nei casi ad esordio infantile, sono state segnalate la perdita dei neuroni nei nuclei motori dei nervi cranici, a livello del bulbo, e la degenerazione delle cellule delle corna anteriori del midollo spinale.

Il trattamento sintomatico deve essere avviato tempestivamente nei casi ad esordio precoce: può essere utile la ventilazione assistita, la tracheostomia quando indicata, e il mantenimento della nutrizione con gastrostomia. Dato che alcuni sintomi possono essere irreversibili, la somministrazione quotidiana di riboflavina (10 mg/kg al giorno in 3 dosi) deve iniziare prima della diagnosi definitiva. La valutazione clinica regolare durante il trattamento deve essere accompagnata dall'esame neurologico e dei nervi cranici, dai test della funzione uditiva e dalla valutazione ecografica del diaframma. La progressione è molto variabile. Nei pazienti non trattati con esordio prima dei 4 anni, l'aspettativa di vita è inferiore a un anno dopo la diagnosi e la mortalità è dell'85%. I pazienti non trattati con esordio nell'infanzia (4-10 anni) e nell'adolescenza (11-17 anni) hanno un'aspettativa migliore (mortalità del 53% e del 19%, rispettivamente), superiore ai 10 anni dopo l'esordio. La malattia diventa generalizzata con ipotonia, amiotrofia e paralisi progressiva; l'insufficienza respiratoria è la causa del decesso. Il trattamento con riboflavina produce significativi miglioramenti clinici in alcuni pazienti nell'arco di pochi giorni mentre in altri le condizioni migliorano nell'arco di diversi mesi.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#). [clicca qui](#).

**PENDRED, SINDROME DI [RF0400]**

La sindrome di Pendred (PDS) è una malattia caratterizzata da sordità neurosensoriale bilaterale e gozzo eutiroideo. È una delle forme più frequenti di sordità genetica sindromica. Sebbene la prevalenza non sia nota, la PDS potrebbe rappresentare oltre il 7,5% dei casi di sordità congenita.

La malattia si presenta con una grande variabilità fenotipica. Il principale segno clinico di esordio è la sordità neurosensoriale prelinguale. Occasionalmente la sordità si sviluppa durante l'infanzia. Il grado di sordità è variabile: può essere lieve-moderata e progressiva in alcuni pazienti, e grave-profonda in altri. Sono comuni le fluttuazioni dell'udito, che possono associarsi alle vertigini o precederle. L'esordio e la comparsa del gozzo eutiroideo (75%) è molto variabile all'interno della stessa famiglia e tra le diverse famiglie, e si associa ad un ingrossamento della tiroide, di solito nel periodo tardo-infantile o nella prima età adulta. La tireomegalia è secondaria a un difetto nel trasporto dello ioduro, dai tireociti al colloide, ma l'organificazione non è compromessa. In presenza di uno scarso apporto nutrizionale di ioduro, può svilupparsi ipotiroidismo. La sordità genetica associata al locus *DFNB4* appartiene ad uno spettro fenotipico che comprende la PDS, a un estremo, e la sordità neurosensoriale non sindromica autosomica recessiva tipo *DFNB* all'altro. Nei pazienti che presentano quest'ultima malattia, la funzione tiroidea è normale.

In circa la metà dei casi, sono state identificate mutazioni genetiche omozigoti in *SLC26A4* (cromosoma 7q31) oppure digeniche in *SLC26A4* e *FOXI1* (cromosoma 5q34) o in *SLC26A4* e *KCNJ10* (cromosoma 1q23.2). La maggior parte dei pazienti presenta mutazioni omozigoti nel gene *SLC26A4*, che codifica per la pendrina, uno scambiatore multifunzionale di anioni di 780 aminoacidi. Meno dell'1% dei pazienti presenta doppie mutazioni eterozigoti. La trasmissione è autosomica recessiva.

La diagnosi si basa sulla presenza di sordità, di anomalie dell'osso temporale dell'orecchio interno, di anomalie al test di dismissione con il perclorato (se disponibile) o del gozzo. Le anomalie dell'orecchio interno variano dalla dilatazione dell'acquedotto vestibolare (EVA, molto comune nella *DFNB4*), all'ipoplasia cocleare (oltre all'EVA, la diminuzione del numero di giri cocleari, che è molto rara nella *DFNB4* e comune nella PDS). Queste anomalie possono essere diagnosticate con la TAC e/o la RMN, ma la prima fornisce migliore definizione delle alterazioni scheletriche. La diagnosi è confermata dall'analisi molecolare.

La presa in carico prevede audiogrammi annuali associati a un'adeguata amplificazione (protesi acustiche), non appena viene posta la diagnosi del deficit uditivo. In presenza di una sordità grave-profonda, deve essere preso in considerazione l'impianto cocleare. Quando indicati, possono essere implementati programmi educativi specifici per il deficit uditivo. I difetti funzionali della tiroide dovrebbero essere trattati con la terapia standard. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**PERRAULT, SINDROME DI [afferisce a DIFETTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITA' DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO - RNG262]**

La sindrome di Perrault (PS) è caratterizzata dalla disgenesia ovarica e dalla sordità neurosensoriale, eventualmente associate ad anomalie neurologiche, in particolare l'atassia progressiva e il deficit cognitivo.

La prevalenza non è nota, ma sono stati descritti poco più di una trentina di pazienti, in prevalenza femmine, in una quindicina di famiglie. La sindrome è probabilmente sottodiagnosticata, in quanto l'ipogonadismo non è rilevabile nei maschi e, in assenza di una sorella affetta, la sindrome non viene riconosciuta. L'età media alla diagnosi è 22 anni, e si basa sulla presenza di ritardo puberale nelle femmine, associato a sordità neurosensoriale. I difetti dell'udito sono stati osservati in tutti i casi con un'unica eccezione (età media alla diagnosi 8 anni). La sordità è sempre neurosensoriale e bilaterale, ma la gravità è variabile (leggera-

profonda), anche tra i pazienti della stessa famiglia. È stata osservata disgenesia ovarica in tutte le femmine affette, mentre non sono state osservate anomalie gonadiche nei maschi. L'amenorrea è di solito primitiva, ma è stata osservata anche amenorrea secondaria. È stato riportato un ritardo della crescita (statura inferiore al terzo percentile) nella metà dei casi. La frequenza delle anomalie neurologiche non è nota. I segni neurologici sono progressivi e in genere compaiono tardivamente, anche se sono noti pazienti giovani con ritardo motorio o che presentano frequenti cadute. Tra i sintomi neurologici sono comuni l'atassia, la disprassia, la limitazione dei movimenti extraoculari e la polineuropatia. Sono stati descritti anche alcuni casi di scoliosi.

La trasmissione è autosomica recessiva ed è causata dalle mutazioni omozigoti del gene *HSD17B4* (cromosoma 5q23) che codifica per la 17-beta-deidrogenasi idrossisteoidea IV, che è coinvolta nella beta-ossidazione degli acidi grassi perossisomiali. Il trattamento e il follow-up dovrebbero essere multidisciplinari (specialisti audiologi, endocrinologi e neurologi). Per la correzione della sordità possono essere utili le protesi acustiche o gli impianti cocleari. Le attese di vita sono normali. I risultati del trattamento sono variabili e dipendono dall'associazione con altri segni clinici, in particolare la presenza di una malattia neurologica. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**PIASTRINOPATIE AUTOIMMUNI PRIMARIE CRONICHE [RDG031]**

Le piastrinopatie autoimmuni primarie croniche sono un gruppo di patologie ematologiche autoimmuni caratterizzate da un'alterazione qualitativa delle piastrine. In questo gruppo rientra la piastrinopenia immune, in precedenza definita porpora trombocitopenica idiopatica (ITP) o immune. È caratterizzata da una carenza di piastrine nel sangue (piastrinopenia o trombocitopenia) in assenza di altre patologie. La gravità dei sintomi emorragici varia sensibilmente da soggetto a soggetto, con quadri che variano dai sanguinamenti muco-cutanei con porpora alle gravi emorragie gastrointestinali o cerebrali, più rare ma potenzialmente letali. In circa un terzo dei casi, la malattia è asintomatica. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**PIERRE ROBIN, SINDROME DI [afferisce a SINDROMI CON CRANIOSINOSTOSI - RNG030]**

La sindrome di Pierre Robin (o sequenza di Pierre Robin) è caratterizzata da una triade di anomalie della morfologia oro-facciale: retrognazia, glossoptosi e schisi della parte mediale posteriore del palato molle. Si tratta di una sequenza, dato che la schisi del palato molle è secondaria a un difetto dello sviluppo della mandibola. Nelle prime settimane di vita fetale, l'ipoplasia mandibolare obbliga la lingua a una posizione sollevata nel cavo orale, che ostacola la fusione delle lamine palatine. Le cause di questa anomalia dello sviluppo mandibolare sono diverse, ma capita raramente che all'origine della condizione vi sia un difetto osseo. Nella maggior parte dei casi, la malformazione della mandibola è secondaria all'ipomobilità oro-facciale fetale, generalmente correlata a un difetto funzionale del romboencefalo (cervello posteriore). Questo spiega la frequenza e la gravità del quadro clinico nei neonati, che include problemi di suzione, deglutizione e respirazione, con difficoltà nell'allattamento, anomalie della deglutizione, alterazioni della motilità esofagea, ostruzione respiratoria glosso-faringo-laringea e sincope vagale. La prevalenza stimata è 1/10.000 nati, anche se è difficile definirla con precisione, in quanto la diagnosi della sindrome è complicata dalla possibilità di identificare il difetto nell'ambito di sindromi complesse, nosologicamente diverse.

La sequenza di Pierre Robin viene generalmente diagnosticata alla nascita. La diagnosi prenatale è possibile se la retrognazia viene rilevata mediante ecografia. Un buon indicatore diagnostico è costituito dalla evidenza di polidramnios. La palatoschisi non è invece visibile, ma può essere sospettata nei casi in cui la lingua occupi una posizione anomala (posteriore e verticale nella cavità orale). La consulenza genetica è raccomandata a tutte le famiglie, anche nei casi sporadici.

La sequenza di Pierre Robin isolata (in assenza di altre malformazioni associate) è presente in circa la metà dei casi. Circa il 10% delle forme isolate è familiare, ma i geni-malattia non sono ancora noti. La prognosi è generalmente buona se il trattamento viene avviato nel corso del primo anno. La glossoptosi e i problemi di nutrizione e respirazione associati si risolvono generalmente nei primi due anni di vita, e la crescita della mandibola corregge la retrognazia prima dei 3-6 anni. La palatoschisi può essere corretta chirurgicamente prima dei 9 mesi di vita. Anche la prognosi neurologica dei pazienti è buona. Tuttavia, la persistenza del rischio di otiti, di ipoacusia trasmissiva e di difficoltà nella fonazione richiede un controllo periodico da parte di specialisti otorinolaringoiatri e terapisti del linguaggio.

Nella metà dei casi, la sequenza di Pierre Robin fa parte di una sindrome malformativa complessa. Tra le condizioni nella quali può essere presente la sequenza di Pierre Robin devono essere particolarmente prese in considerazione le collagenopatie, le patologie da alterato sviluppo del primo arco brachiale, le patologie cromosomiche (compresa la microdelezione del cromosoma 22q11), le fenocopie da agenti tossici (ad esempio alcol o valproato di sodio) e altre associazioni più complesse. Per i pazienti con sequenza di Pierre Robin sindromica, la prognosi varia in rapporto patologia di base.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **PIODERMA GANGRENOSO CRONICO [RL0090]**

Il pioderma gangrenoso (PG) è essenzialmente una dermatosi neutrofila infiammatoria sterile, caratterizzata da ulcere cutanee ericorrenti, associate ad un essudato emorragico o muco-purulento. Lesatta prevalenza non è nota. L'incidenza stimata varia tra 1 e 3,3:330.000 soggetti. L'incidenza maggiore si verifica tra i 20 e i 50 anni, e le femmine sono colpite maggiormente rispetto ai maschi. Dal punto di vista clinico, la malattia esordisce con pustole sterili che progrediscono rapidamente ed evolvono in ulcere molto dolorose, di profondità e grandezza variabili, dai bordi violacei o bluastri, non definiti, circondate da eritema. Sono maggiormente colpiti gli arti inferiori, ma possono essere interessate anche le altre parti del corpo e le mucose. Il decorso clinico può essere mite o maligno, cronico o ricorrente, con una significativa morbilità. In molti casi, il PG si associa ad una malattia di base, molto spesso una malattia infiammatoria viscerale, una malattia ematologica o reumatica o un tumore maligno. L'etiologia non è stata ancora definita con certezza. La diagnosi si basa sulla concomitanza di un'altra grave malattia, sul quadro clinico tipico, sull'istopatologia e sull'esclusione di altre malattie che presentano quadri clinici simili. Il trattamento è problematico. I migliori trattamenti documentati sono i corticosteroidi sistemici e la ciclosporina A. Sono usate combinazioni di steroidi con farmaci citotossici nei casi resistenti. L'associazione tra gli steroidi e i sulfamidici è stata usata in alternativa agli steroidi. La terapia anti-TNF alfa (fattore di necrosi tumorale alfa), usata nella malattia di Crohn, produce un rapido miglioramento del PG. I trapianti cutanei e l'applicazione di cute sintetica possono ridurre il dolore e il rischio di infezioni secondarie. Nonostante i recenti progressi terapeutici, non è facile definire la prognosi del PG.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **POICHILODERMA CONGENITO (ROTHMUND-THOMSON, SINDROME DI) [afferisce a SINDROMI PROGEROIDI - RNG094]**

La sindrome di Rothmund-Thomson (RTS) è una genodermatosi caratterizzata da un caratteristico rash facciale (poichiloderma) associato a bassa statura, ritardo della crescita pre- e post-natale, capelli radi, ciglia e/o sopracciglia rade o assenti, cataratta giovanile, anomalie scheletriche, difetti radiali, invecchiamento precoce e predisposizione al cancro.

La prevalenza non è nota; sono stati descritti circa 300 casi. La malattia è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è eterogenea dal punto di vista genetico. La RTS2 è dovuta alle mutazioni omozigoti o eterozigoti composte del gene dell'elicasi *RECQL4* (cromosoma

8q24.3; identificate nel 60-65% dei pazienti), mentre l'etiologia della RTS1 non è nota.

Di solito, la cute è normale alla nascita, ma comparire sulle guance un eritema a 3-6 mesi, che in seguito si estende agli arti e alle natiche. Il tronco e l'addome sono di solito risparmiati. Durante il decorso della malattia, si sviluppa un'atrofia cutanea con zone reticolate di ipo- e iper-pigmentazione, con persistente telangiectasia. Altre caratteristiche cliniche sono le anomalie ai denti, la distrofia delle unghie e le lesioni ipercheratosiche palmo-plantari. I segni extracutanei sono eterogenei e definiscono due sottotipi di RTS, la forma di tipo 1 (RTS1), caratterizzata da poichiloderma, displasia ectodermica e cataratta giovanile, e la forma di tipo 2 (RTS2), caratterizzata da poichiloderma, difetti scheletrici congeniti (fronte prominente, naso a sella e difetti radiali: ipo- o a-plasia del pollice o aplasia radiale) e aumento del rischio di osteosarcoma nell'infanzia e di carcinoma cutaneo a cellule squamose, in epoca successiva. In alcuni pazienti sono stati descritti sintomi gastrointestinali (emesi e diarrea cronica), respiratori ed ematologici, benigni e maligni (anemia, neutropenia e mielodisplasia), ipogonadismo e osteopenia.

La diagnosi si basa sui segni clinici (essenzialmente l'età del paziente e la comparsa e la diffusione del poichiloderma) e sull'analisi molecolare del gene *RECQL4*. La diagnosi di RTS deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti con osteosarcoma, in particolare se associato ad alterazioni cutanee. Nei pazienti con RTS2 è opportuno monitorare l'eventuale sviluppo di tumori. La presa in carico comprende il trattamento laser delle lesioni teleangectasiche, le visite oftalmologiche annuali e le radiografie in caso di dolore osseo, claudicazione o fratture (segni suggestivi di osteosarcoma). I pazienti affetti da RTS possono essere sensibili agli effetti collaterali della chemioterapia e presentano un rischio elevato di tumori secondari (rischio del 5% di sviluppare un tumore della cute). La prognosi della RTS è variabile: l'attesa di vita è normale in assenza di tumori, mentre la prognosi dei pazienti con tumore dipende dalla qualità e dalla frequenza dello screening tumorale e della presa in carico.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **POLMONITE INTERSTIZIALE ACUTA [afferisce a MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI PRIMITIVE - RHG010]**

La polmonite interstiziale acuta (AIP), definita anche sindrome di Hamman-Rich, è una forma rapidamente progressiva e istologicamente distinta di polmonite interstiziale idiopatica. La prevalenza è stimata in circa 1/25.000.

L'AIP ha una età di esordio variabile, mediamente attorno ai 50 anni. Non mostra una prevalenza diversa in base al sesso o associazioni con il fumo di sigaretta. L'esordio è acuto/subacuto (1-3 settimane), con dispnea e tosse, seguite da un rapido deterioramento della funzionalità respiratoria e necessità di ventilazione meccanica nella maggior parte dei pazienti. La febbre è presente all'esordio in circa la metà dei casi e, in molti di essi, l'anamnesi è positiva per una sintomatologia simil-virale in assenza di evidenze di laboratorio di infezioni batteriche o virali. Le lesioni dell'AIP sono visibili bilateralmente alla radiografia del torace e alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT), con opacità alveolari associate ad aree meno addensate 'a vetro smerigliato'. Nella maggior parte dei casi, sono visibili aree di consolidamento della lesione, anche se non sono così comuni come le aree ipodense 'a vetro smerigliato'. La biopsia polmonare rivela i segni istologici della fase acuta e/o di organizzazione del danno alveolare diffuso (DAD). La fase essudativa mostra edema, membrane ialine e trombi microvascolari mentre la fase di organizzazione della lesione rivela un vago addensamento fibroso, per lo più nei setti alveolari, e un'iperplasia degli pneumociti di tipo 2.

La diagnosi di AIP viene posta nei pazienti con presentazione clinica compatibile con la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) senza chiara eziologia. Non è disponibile un trattamento, anche se vengono comunemente usati i corticosteroidi ad alte dosi e la ciclofosfamide per controllare la sintomatologia. La prognosi è grave e la mortalità precoce è elevata.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**PROTEINOSI ALVEOLARE POLMONARE CONGENITA [RH0022]**

La proteinosi alveolare polmonare è un accumulo di surfattante negli alveoli. L'eziologia è quasi sempre sconosciuta. I sintomi sono la dispnea, l'astenia e il malessere generalizzato. La diagnosi si basa sul lavaggio broncoalveolare, anche se sono presenti caratteristiche alterazioni radiologiche e degli esami di laboratorio. Il trattamento si basa sul lavaggio polmonare e, in alcuni casi, sulla somministrazione del fattore ricombinante stimolante le colonie dei granulociti-macrofagi. La sopravvivenza a cinque anni è 80% nei pazienti trattati.

Di solito la malattia è idiopatica ed insorge nei maschi e nelle femmine apparentemente sani di 30- 50 anni. Rare forme secondarie si manifestano nei pazienti affetti da silicosi acuta, da infezione da *Pneumocystis jirovecii*, da tumori ematologici maligni, nei pazienti immunosoppressi da farmaci o notevolmente esposti all'alluminio, al titanio, al cemento e alle polveri di cellulosa. Sono note anche rare forme congenite, che causano insufficienza respiratoria nel neonato. Non è chiaro se le forme idiopatiche e i casi secondari condividano una fisiopatologia comune. Si ritiene che concorra alla malattia un alterato metabolismo del surfattante dei macrofagi alveolari, secondario a un'anomala stimolazione da parte del fattore di stimolazione delle colonie dei granulociti e dei macrofagi (GM-CSF), forse secondario ad una riduzione della funzione o all'assenza della catena  $\beta$  del recettore per GM-CSF/IL-13/IL-5 a livello delle cellule mononucleate (documentati in alcuni bambini, ma non negli adulti affetti). Nella maggior parte dei pazienti si riscontrano anticorpi anti-GM-CSF. Nelle forme secondarie ad inalazione è stato sospettato ma non provato un danno polmonare tossico.

In assenza di trattamento, la proteinosi alveolare polmonare regredisce spontaneamente in circa il 10% dei pazienti. Un singolo lavaggio completo del polmone è risolutivo in circa il 40% dei casi; altri pazienti richiedono un lavaggio ogni 6-12 mesi per diversi anni. La sopravvivenza a cinque anni è dell'80%; la più comune causa di morte è l'insufficienza respiratoria, che tipicamente si verifica nel primo anno dalla diagnosi. Occasionalmente, si sviluppano infezioni secondarie batteriche (per esempio *Mycobacteria*, *Nocardia*) o da altri microrganismi (*Aspergillus*, *Cryptococcus* e altri funghi opportunisti), mediate dalla ridotta funzionalità dei macrofagi; queste infezioni richiedono un trattamento. Il trattamento non è viceversa necessario nei pazienti che non presentano sintomi o in quelli che presentano una sintomatologia lieve. Nei casi di dispnea ostinata si esegue il lavaggio dell'intero polmone in anestesia generale, utilizzando un tubo endotracheale a doppio lume. Ogni polmone viene lavato fino a 15 volte con 1-2 litri di soluzione fisiologica, mentre l'altro polmone viene ventilato. Il processo viene poi invertito. Il trapianto di polmone non viene eseguito, poiché la malattia recidiva anche nel polmone trapiantato.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**PROTEINOSI ALVEOLARE POLMONARE IDIOPATICA [RH0021]**

La proteinosi alveolare polmonare (PAP) è una malattia rara del polmone caratterizzata da accumulo, negli spazi aerei polmonari distali, di una sostanza lipoproteica che si colora con l'acido periodico di Schiff (PAS).

La prevalenza è stimata in circa 1-9/1.000.000.

L'età di esordio della malattia è tipicamente nella terza-quarta decade di vita. I sintomi principali sono l'affanno e la tosse. L'esame obiettivo è generalmente negativo, ma sono comunemente presenti crepitii inspiratori. I test di funzionalità polmonare dimostrano un deficit ventilatorio restrittivo e una ridotta capacità diffusiva. Alla radiografia diretta del torace possono essere osservate, bilateralmente, aree di addensamento. La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) dimostra opacità polmonari associate a un ispessimento dei setti interlobulari, definiti 'crazy paving'. La diagnosi di PAP si basa sul quadro osservato con la HRCT in associazione con un tipico aspetto del lavaggio bronco-alveolare, caratterizzato da un liquido lattescente ricco in depositi granulari extracellulari contenenti basofili, macrofagi e detriti cellulari (May-Grunwald Giemsa). Nei casi in cui la diagnosi non venga raggiunta con

questi strumenti, la PAP viene inquadrata alla biopsia polmonare.

I trattamenti maggiormente utilizzati comprendono il lavaggio bronchiale e la somministrazione sottocutanea di GM-CSF (fattore di stimolazione dei granulociti-macrofagi).

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**RACHITISMO VITAMINA D DIPENDENTE TIPO I [afferisce a DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DELLA VITAMINA - RCG094]**

Il rachitismo ipocalcémico dipendente dalla vitamina D (VDDR-I) è un difetto ereditario del metabolismo della vitamina D ad esordio precoce, caratterizzato da ipocalcemia grave che provoca osteomalacia e deformazioni scheletriche da rachitismo e da ipofosfatemia moderata. La prevalenza alla nascita è stimata in circa 1:2.000. La malattia è più frequente nella popolazione canadese francofona della regione del Saguenay, in Quebec.

La malattia esordisce nel primo anno di vita con ipotonia, tetania, convulsioni, debolezza muscolare e scarsa crescita. I pazienti sviluppano progressivamente deformità da rachitismo (gambe incurvate e rosario rachitico). Raramente è presente ipoplasia dello smalto dei denti. La malattia è causata dalle mutazioni inattivanti del gene *CYP27B1* (cromosoma 12q14), che codifica per la 1-alfa-idrossilasi, che converte il calcidiolo precursore della vitamina D in calcitriolo, il metabolita attivo della vitamina D. Questo difetto della sintesi della vitamina D provoca l'assorbimento intestinale anomalo del calcio e dei fosfati. La trasmissione è autosomica recessiva.

La diagnosi si basa sui segni biochimici e radiologici. I segni radiologici classici del rachitismo sono le anomalie scheletriche a livello dei piatti di crescita e delle metafisi, l'osteomalacia e l'osteoporosi. I segni biochimici comprendono l'ipocalcemia grave e l'ipofosfatemia moderata, con valori sierici normali di calcidiolo (25-idrossivitamina D) e bassi di calcitriolo (1,25-diidrossivitamina D<sub>3</sub>), aminoaciduria e elevate concentrazioni periferiche di ormone paratiroideo. La biopsia ossea può rivelare osteomalacia. La diagnosi viene confermata dalle analisi molecolari.

Il trattamento ha l'obiettivo di migliorare la crescita, ripristinare i normali livelli sierici di calcio, fosforo, fosfatasi alcalina e ormone paratiroideo e di guarire/prevenire le deformità scheletriche. Consiste nella somministrazione giornaliera di forti dosi di vitamina D e di dosi fisiologiche di calcitriolo. Il trattamento può esitare nella nefrocalcinosi, nell'ipercalcemia e nell'iperfosfatemia. È perciò necessario programmare un monitoraggio regolare (esame clinico e biochimico, radiografie delle mani, ecografia renale). Il trattamento comporta una buona prognosi.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**REFETTOFF, SINDROME DI [RC0280]**

La sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei, descritta per la prima volta da Refetoff, è una patologia molto rara, geneticamente determinata, causata da una mutazione del recettore nucleare dell'ormone tiroideo (TR-beta). Ne consegue una compromissione del meccanismo di feed-back esercitato fisiologicamente sull'ipofisi dagli ormoni tiroidei, in base al quale le cellule ipofisarie che secernono TSH vengono normalmente inibite dalla presenza in circolo degli ormoni FT<sub>4</sub> e FT<sub>3</sub>.

Nelle rare forme a trasmissione recessiva, la forma grave di resistenza si manifesta solo in caso di omozigosi, mentre gli eterozigosi sono normali. Il 75-80% dei casi sono ereditari-familiari a trasmissione autosomica dominante.

A causa della ridotta sensibilità alla presenza in circolo degli ormoni tiroidei, le cellule ipofisarie dei pazienti producono un eccesso di TSH, che stimola e induce la tiroide a secernere maggiori quantità di ormoni FT<sub>4</sub> e FT<sub>3</sub>. La resistenza agli ormoni tiroidei può essere "generalizzata" (forma eu-ipotiroidica), cioè interessare le cellule di più organi, oppure "ipofisaria" (forma ipertiroidica), cioè interessare esclusivamente (o quasi) le cellule ipofisarie.

Nel caso della resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei (90% dei casi), il soggetto, pur avendo concentrazioni sieriche elevate sia di ormoni tiroidei che di TSH, non presenta i sintomi dell'ipertiroidismo, ma sviluppare disturbi da iperattività o deficit dell'attenzione. Nel caso della resistenza ipofisaria agli ormoni tiroidei (8% dei casi), i pazienti manifestano, sin dall'età pediatrica, i sintomi e i segni tipici dell'ipertiroidismo. La resistenza parziale periferica è ancora più rara (<2%). Alcuni soggetti possono presentare solo difetti della conversione della FT4 in FT3, con una sindrome da resistenza parziale, che è stata associata alla fibromialgia o alla sindrome da affaticamento cronico. In questi casi i valori ematici di rT3 possono essere aumentati. Il 18-25% dei casi di resistenza agli ormoni tiroidei presenta sordità neurosensoriale. Le forme da THR vanno differenziate dalle forme di 'pseudoresistenza' agli ormoni tiroidei in corso di tireopatie autoimmuni, nelle quali la presenza di anticorpi anti T4 o anti T3 interferisce con i dosaggi ormonali e possono richiedere dosi sproporzionatamente elevate di L-T4 per sopprimere il TSH. Tali forme di pseudoresistenza hanno una base autoimmunitaria.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **REIFENSTEIN, SINDROME DI [afferisce a DIFETTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITÀ DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO - RNG262]**

La sindrome da insensibilità completa agli androgeni (CAIS) è una forma di insensibilità agli androgeni, un disturbo dello sviluppo sessuale (DSD) caratterizzato dalla presenza di genitali esterni femminili in soggetti a cariotipo 46,XY, che presentano testicoli normali, ma ritenuti, e livelli di androgeni non corrispondenti ai valori normali per l'età.

Un segno tipico è l'amenorrea primaria nell'adolescenza. In epoca prenatale o durante l'infanzia, la CAIS può essere caratterizzata da ernia inguinale o dalla presenza di protuberanze labiali, che contengono i testicoli. Lo sviluppo del seno è normale alla pubertà, anche se i peli ascellari e pubici sono assenti o radi. I genitali esterni femminili sono normali, mentre quelli interni sono assenti. I pazienti adulti sono alti. Altri segni possono essere casuali, come il riscontro di una discrepanza tra il sesso prenatale (XY) e il fenotipo femminile alla nascita, un'anamnesi familiare positiva per la correzione di un'ernia inguinale in una sorella maggiore, o la comparsa di un tumore pelvico nell'età adulta.

La malattia è dovuta alle mutazioni del recettore degli androgeni (AR), che mappa sul braccio corto del cromosoma X (Xq11-12). Il gene AR codifica per un fattore di trascrizione nucleare che comprende tre domini funzionali. Le mutazioni sono distribuite lungo tutto il gene, in particolare in 5 degli 8 esoni che codificano per il dominio che lega il ligando. Il fenotipo della CAIS si associa a una mutazione del gene AR che ne blocca completamente la funzione; le cellule bersaglio non rispondono al testosterone o al diidrotestosterone (DHT). In oltre il 95% dei pazienti è stata descritta una mutazione del gene AR; nel 30% dei casi, le mutazioni sono *de novo*. La malattia è trasmessa con modalità recessiva legata all'X. L'incidenza è stimata tra 1:20.000 e 1:99.000 maschi nati vivi.

La diagnosi si basa sui segni clinici e biochimici nelle femmine a cariotipo 46,XY. Il profilo ormonale caratteristico comprende l'aumento basale dell'ormone luteinizzante (LH), dei livelli di testosterone negli adulti e di testosterone nei neonati dopo stimolazione con gonadotropina corionica umana (HCG). I livelli sierici dell'ormone anti-Mülleriano (AMH) sono normali o aumentati. L'ecografia o la risonanza pelvica mostrano l'assenza delle strutture Mülleriane (utero, tube di Falloppio e porzione superiore della vagina), a seguito dell'azione dell'ormone anti-Mülleriano (AMH) testicolare. A causa della resistenza agli androgeni, mancano le strutture che derivano dai dotti di Wolff (dotti deferenti, epididimo, vescichette seminali). La diagnosi viene confermata dall'analisi del gene AR.

La presa in carico comprende la rimozione dei testicoli, che può essere eseguita dopo la pubertà, quando la femminilizzazione è completa, o prima della pubertà, ma in questo deve essere instaurata una terapia estrogenica sostitutiva. Può rendersi necessaria la dilatazione

della vagina per evitare la dispareunia. Nei pazienti adulti è necessario misurare la densità minerale ossea ogni cinque anni. È necessario un sostegno psicologico. I pazienti adulti hanno una normale identità femminile, sono sterili e sono a rischio di osteoporosi se la terapia sostitutiva ormonale è inadeguata. Il rischio di carcinoma *in situ* (una lesione premaligna) e di gonadoblastoma è inferiore al 5%.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **RENE POLICISTICO AUTOSOMICO RECESSIVO [RJ0040]**

Il rene policistico autosomico recessivo (ARPKD) è una malattia ereditaria caratterizzata dallo sviluppo di cisti nei dotti collettori. Spesso presenta un coinvolgimento epatico.

L'ARPKD è una malattia rara, che colpisce 1:40.000 bambini. La prevalenza nella popolazione generale è 1:85.000. La malattia si trasmette con modalità autosomica recessiva e il gene-malattia, *PKHD1*, mappa sul braccio corto del cromosoma 6. Il gene contiene più di 80 esoni e codifica per una proteina, la fibrocistina o poliduttina. Dopo la nascita, oltre alla nefromegalia, sono comuni, e spesso gravi, l'ipertensione arteriosa e le infezioni delle vie urinarie. Il coinvolgimento epatico può decorrere in maniera asintomatica o può manifestarsi con ipertensione portale, infezioni del dotto biliare e colangiti. La funzione epatica si mantiene normale. L'ecografia evidenzia la presenza di reni iperecogeni, di volume aumentato, occasionalmente con piccole cisti. La visualizzazione del mezzo di contrasto all'urografia intravenosa è prolungata (>24 ore). Alla biopsia renale, si osserva una distribuzione radiale delle dilatazioni cistiche dei dotti collettori. L'ecografia epatica mostra ectasia dei dotti biliari, con parenchima eterogeneo e possibili segni di ipertensione portale. La biopsia evidenzia disgenesia biliare con dotti biliari multipli, dilatati e fibrosi nelle regioni periportali. L'interessamento del fegato configura la fibrosi epatica congenita. L'ecografia prenatale evidenzia reni iperecogeni, dilatati e, nei casi più gravi, oligoidramnios. L'insufficienza renale costituisce la maggiore complicazione, ma lo stadio terminale raramente si manifesta prima dei 15 anni. Il trattamento dell'insufficienza renale terminale consiste nella dialisi e nel trapianto renale.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **ROTHMUND-THOMSON, SINDROME DI [afferisce a SINDROMI PROGEROIDI - RNG094]**

Si veda la voce POICHILODERMA CONGENITO.

#### **SARCOIDOSI (ESENZIONE DA RICONFERMARE DOPO I PRIMI 12 MESI, SOLO PER LE FORME PERSISTENTI) [RH0011]**

La sarcoidosi è una malattia infiammatoria, multisistemica, che esordisce di solito tra i 20 e i 40 anni. È la più comune malattia interstiziale polmonare, con un'incidenza stimata di circa 1:6.300 maschi e 1:5.300 femmine, con maggiore prevalenza nei Paesi scandinavi.

Sono maggiormente interessati l'apparato linfatico e quello polmonare, anche se potenzialmente può essere colpito ogni organo. Altre localizzazioni riguardano il cuore, il sistema nervoso, gli occhi, i reni, il laringe. In molti casi, la sarcoidosi viene riconosciuta in base alla tosse secca persistente, ai sintomi oculari o cutanei, alla presenza di linfonodi periferici, all'affaticamento, alla perdita di peso, alla febbre o al sudore notturno e all'eritema nodoso. Sono coesistere anomalie del metabolismo della vitamina D3, a livello delle lesioni granulomateose, e ipercalcemia. In circa il 90% dei casi, la radiografia del torace mostra una linfadenopatia e/o infiltrati polmonari (con o senza fibrosi) che definiscono gli stadi I-IV della malattia.

L'eziologia non è nota, anche se l'ipotesi prevalente è che vari antigeni non identificati, probabilmente poco degradabili, di origine infettiva e/o ambientale, provochino una reazione immunitaria esagerata negli ospiti geneticamente suscettibili.

La diagnosi si basa sulla sintomatologia clinica e radiologica, sull'individuazione dei granulomi non caseosi sulle biopsie ottenute con endoscopia tracheo-bronchiale o prelevate da altri



distretti, e sull'esclusione di tutte le altre malattie granulomatosi. L'evoluzione e la gravità della sarcoidosi sono altamente variabili. In molti casi benigni (risoluzione spontanea entro 24-36 mesi), non è necessaria la terapia, ma soltanto un regolare follow-up fino alla guarigione. Nei casi più gravi, è necessario un trattamento medico iniziale o successivo, durante il follow-up, a seconda del quadro clinico e della sua evoluzione. I corticosteroidi per via sistemica sono indispensabili per trattare la sarcoidosi. La durata minima del trattamento è 12 mesi. In alcuni pazienti con ricadute costanti è necessaria una terapia corticosteroidica a lungo termine e a basso dosaggio. Altri trattamenti (farmaci immunosoppressori e aminochinoline) possono essere utili nel caso di una risposta non soddisfacente o una scarsa tolleranza ai corticosteroidi, oppure come agenti di seconda scelta quando è necessario un alto dosaggio di corticosteroidi per un lungo periodo. In casi molto rari, che non rispondono alla terapia standard, gli agenti anti-TNF-alfa offrono preziosi benefici. Alcuni pazienti beneficiano di corticosteroidi topici. La mortalità associata alla sarcoidosi è stimata tra lo 0,5 e il 5%.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### SCHILDER, MALATTIA DI [RF0111]

La malattia di Schilder è un disordine demielinizzante progressivo del sistema nervoso centrale, di cui, finora, sono stati segnalati meno di 20 casi sporadici (prevalentemente maschi).

La patologia è caratterizzata da un'ampia demielinizzazione bilaterale degli emisferi cerebrali, con lesioni assonali di vario grado. L'etiologia resta poco chiara. Di solito, la malattia di Schilder insorge in età infantile (5-14 anni), spesso in seguito a una malattia infettiva, e può manifestarsi con mal di testa, malessere e febbre. Progressivamente, si sviluppano anomalie neurologiche variabili che includono cambiamenti di personalità, difficoltà di attenzione, demenza, afasia, cefalea, vomito, tremore, convulsioni, instabilità di equilibrio, incontinenza e debolezza muscolare. Sono comuni la sordità, la paralisi oculare, il nistagmo, la neurite ottica e l'atrofia ottica. Malnutrizione e cachessia sono state riscontrate nelle fasi croniche più avanzate della malattia. La malattia di Schilder viene considerata come una variante o una forma di confine della sclerosi multipla.

La diagnosi è basata su esami di neuroimaging sequenziale (per rilevare la presenza di sclerosi mielinoclastica diffusa, subacuta o cronica) e su elettroencefalografia.

La gestione è principalmente sintomatica e di supporto (fisioterapia, terapia occupazionale e supporto nutrizionale nelle fasi avanzate). I corticosteroidi si sono dimostrati efficaci in alcuni pazienti. Ulteriori trattamenti includono beta-interferone e/o farmaci immunosoppressivi.

La prognosi della malattia di Schilder è variabile. Il decorso clinico è solitamente progressivo, ma sono stati descritti anche miglioramenti significativi e remissioni. La sopravvivenza finora riportata è inferiore ai 10 anni dall'insorgenza della patologia. I pazienti che rispondono bene ai corticosteroidi, come quelli che presentano minori lesioni cerebrali, hanno una prognosi generalmente migliore.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### SCHINDLER, MALATTIA DI [afferisce a OLIGOSACCARIDOSI - RCG091]

Il deficit di alfa-N-acetilgalattosaminidasi (NAGA) o malattia di Schindler, è una condizione molto rara di accumulo lisosomiale, clinicamente e patologicamente eterogenea, caratterizzata da deficit dell'attività di NAGA.

È stata descritta un'estrema variabilità clinica. I pazienti possono presentare tre sottotipi clinici: il [deficit di NAGA tipo 1](#), e tipo 3. Il tipo 1 è caratterizzato da una distrofia neuroassonale ad esordio infantile; il tipo 2 si manifesta nei pazienti adulti con *angiokeratoma corporis diffusum* e lieve interessamento del sistema nervoso: il tipo 3 è una forma clinica intermedia con segni che variano tra il declino cognitivo, la disfunzione neurologica e le convulsioni, fino a segni neurologici e psichiatrici più lievi, come il ritardo del linguaggio, e sintomi simil-autistici.

Tutti i pazienti presentano mutazioni del gene dell'alfa-N-acetilgalattosaminidasi (NAGA;

cromosoma 22q13.2), ma non tutti sviluppano i sintomi neurologici. È stato identificato un certo numero di mutazioni in NAGA. Considerata l'eterogeneità clinica dei casi noti, non è stata ancora definita nessuna correlazione diretta tra il genotipo e il fenotipo. È stato suggerito che altri fattori o geni contribuiscano alla comparsa dei sintomi neurologici, anche se non vi è alcuna prova definitiva a conferma di questa ipotesi.

I casi noti sono stati identificati documentando una riduzione dell'attività dell'enzima NAGA, con saggi enzimatici sui leucociti, sul plasma o sulle colture di linfoblasti o di fibroblasti, oppure con l'analisi delle urine su strato sottile dei profili degli oligosaccaridi e dei glicopeptidi, mediante cromatografia, che rivelava un aumento dei loro livelli. La diagnosi può essere confermata dall'analisi del gene NAGA.

Il trattamento è sintomatico e di supporto. Comprende un'adeguata alimentazione e idratazione, la presa in carico delle malattie infettive (con la terapia antibiotica), il controllo delle crisi epilettiche con farmaci antiepilettici, la riduzione della spasticità e del dolore con farmaci appropriati, il ricorso ad una postura adeguata e alla fisioterapia per evitare le contratture articolari o la polmonite, e la profilassi dell'aspirazione, possibilmente con la nutrizione enterale. Il deficit di NAGA è stato classificato come malattia da alterato ripiegamento delle proteine. Per questo si sta studiando una possibile terapia con chaperonine farmacologiche o con enzimi sostitutivi. La terapia genica è in fase di valutazione come possibile alternativa terapeutica in alcune malattie da accumulo lisosomiale.

La prognosi è variabile a seconda del tipo di deficit: il tipo 1 è la forma più grave, mentre gli altri tipi causano quadri clinici più lievi. Non sono disponibili tassi di mortalità basati sulle evidenze o stime sull'aspettativa di vita, a causa dei pochi pazienti noti.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### SCHINZEL-GIEDION, SINDROME DI [afferisce a SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON ALTERAZIONE DELLA FACCIA COME SEGNO PRINCIPALE - RNG121]

La sindrome di Schinzel-Giedion (SGS) è una displasia ectodermica caratterizzata essenzialmente da dismorfismi craniofacciali caratteristici, idronefrosi, grave ritardo dello sviluppo, malformazioni scheletriche tipiche, anomalie genitali e cardiopatie.

La prevalenza della SGS alla nascita non è nota. Sono stati riportati più di 50 casi.

Alla nascita, la malattia è caratterizzata da dismorfismi craniofacciali caratteristici e riconoscibili, che comprendono la bozze frontali prominenti, retrazione lungo la linea mediana del volto (che conferisce un aspetto a 'otto allargato' nei casi più marcati) e naso corto rivolto verso l'alto. Si osservano, inoltre, anomalie viscerali e ipertricosi. Nella maggior parte dei casi (91%), è presente idronefrosi. Le cardiopatie (che comprendono i difetti dei setti, la displasia valvolare, l'ipoplasia dei ventricoli, la pervietà del dotto arterioso - 43%) e le anomalie urogenitali (76%), compreso il criptorchidismo, il micropene, l'ipospadia, l'utero ipoplasico, l'ipoplasia delle piccole e delle grandi labbra, un solco labiale profondo e la dislocazione anteriore dell'ano sono comuni. Spesso, i neonati presentano arti corti e malformati: piede valgo o varo, brachimelia mesomelica con unghie ipoplasiche e iperconvesse e linea delle quattro dita. I neonati affetti mostrano ipotonia, insufficienza respiratoria caratteristica e grave ritardo dello sviluppo, che si associa a crisi epilettiche (spesso refrattarie) e deficit della vista e dell'udito. Inoltre, è stata riportata una prevalenza maggiore, rispetto alla popolazione generale, di tumori neuroepiteliali (17%). La SGS è causata dalle mutazioni *de novo* nel gene *SETBP1* (18p21.1).

La diagnosi si basa sui segni clinici (compresi i dismorfismi facciali caratteristici), sul riscontro dell'idronefrosi (tramite ecografia) e sui segni radiologici relativi alle malformazioni scheletriche multiple tipiche, che comprendono la sclerosi della base del cranio, l'ampia sincondrosi occipitale, l'aumento di spessore/densità corticale e l'allargamento delle costole. Prima dei 12 mesi di vita, le radiografie del cranio rivelano una diastasi tra le due metà dell'osso

occipitale, ed è comune aumentata densità delle piramidi. È possibile l'analisi del gene *SETBP1*. L'idronefrosi è presente nell'ecografia prenatale tra la 18° e la 37° settimana di gravidanza, in circa il 40% dei casi.

La SGS è una malattia autosomica dominante. La quasi totalità dei casi è sporadica; l'identificazione del probando giustifica la consulenza genetica ai genitori.

La presa in carico è di supporto ed è basata su cure palliative. Le principali complicazioni sono caratterizzate da insufficienza respiratoria, intolleranza alimentare, crisi epilettiche refrattarie e infezioni ricorrenti e frequenti.

La prognosi è grave e la maggior parte dei pazienti non sopravvive oltre la prima infanzia, a causa della neuro-degenerazione progressiva, dell'aumento del rischio di tumori, delle infezioni ricorrenti e dell'insufficienza respiratoria. In alcuni casi, i pazienti raggiungono l'adolescenza. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### SCHNITZLER, SINDROME DI [RC0290]

La sindrome di Schnitzler è una malattia rara, sottodiagnosticata negli adulti, caratterizzata da febbri eruttive ricorrenti, dolore osseo e/o articolare, ingrossamento dei linfonodi, affaticamento, presenza di componenti monoclonali IgM, leucocitosi e risposta infiammatoria sistemica.

Esordisce, in media, verso i 50 anni, con una lieve predominanza maschile. Spesso sono necessari oltre 5 anni per formulare la diagnosi. Il primo segno clinico è di solito un'eruzione cutanea moderata e non pruriginosa. Le lesioni elementari sono le macule rosacee o rossastre o le placche lievemente sopraelevate, che si riassorbono nell'arco di 24 ore. Le lesioni possono interessare tutto il corpo, ma è raro l'interessamento della faccia e delle estremità. La frequenza e la durata delle eruzioni sono variabili. Quasi tutti i pazienti sviluppano una febbre intermittente e la temperatura corporea può superare i 40°C. La febbre è di solito bene tollerata, spesso senza brividi. Circa l'80% dei pazienti lamenta dolori ossei e/o articolari. È frequente l'interessamento dello scheletro (30-40% dei casi). I livelli di IgM sono stabili o aumentano in modo progressivo, ad un tasso di circa 0,5-1 g/L/l'anno. Altri segni sono l'aumento della velocità di eritrosedimentazione, l'anemia infiammatoria a volte associata a trombocitosi (fino al 50% dei casi), i linfonodi palpabili (45%) e l'ingrossamento del fegato e della milza (30%). La presenza di componenti monoclonali IgM è un segno caratteristico. L'amiloidosi AA infiammatoria può rappresentare una complicazione grave. Il decorso è cronico. L'eziologia non è nota, anche se la sindrome rappresenta probabilmente una malattia autoinfiammatoria acquisita. Diversi segni sono condivisi da alcune malattie autoinfiammatorie genetiche. La diagnosi si basa sull'associazione tra i segni clinici e radiologici e gli esami di laboratorio, e sull'esclusione di altre cause. La biopsia cutanea mostra una significativa infiltrazione del derma da parte dei neutrofili, in assenza di vasculite ed edemi rilevanti, caratteristici della dermatosi orticarioide neutrofila. La diagnosi è supportata dalla risposta immediata e significativa al trattamento con anakinra. Le diagnosi differenziali si pongono con la malattia di Still ad esordio nell'età adulta, la vasculite orticarioide con riduzione del complemento, la sindrome iper-IgD e il deficit acquisito dell'inibitore-C1. Il check-up iniziale comprende l'esame del midollo osseo, l'immunolettroforesi delle proteine sieriche e urinarie e la valutazione dei sottotipi delle immunoglobuline. Questi due ultimi esami possono richiedere un follow-up a cadenza biennale. I linfonodi devono essere biopsizzati quando sono ingranditi. Alcune terapie riescono a migliorare solo parzialmente e/o in modo transitorio la malattia o a controllare i sintomi (steroidi, farmaci antinfiammatori non-steroidi, colchicina, dapsons, pelacina, fototerapia), mentre altre non sono in genere efficaci (antistaminici, rituximab, immunoglobuline intravenose, agenti bloccanti del TNF, farmaci immunosoppressivi). Al contrario, l'anakinra, antagonista del recettore dell'IL-1, allevia tutti i sintomi nelle ore successive alla prima iniezione. Sono frequenti le reazioni, spesso gravi, nei siti in cui viene iniettato l'anakinra. Queste reazioni possono costituire delle

serie complicazioni. Deve essere monitorato il numero dei neutrofili. La prognosi complessiva dipende dalla comparsa delle complicazioni linfoproliferative, come il linfoma, il mieloma IgM o la malattia di Waldenström. Anche se queste complicazioni sono state descritte in circa il 20% dei casi, la loro incidenza è superiore, in quanto insorgono di solito oltre 10-20 anni dopo la comparsa dei primi segni della sindrome.

La prevalenza non è nota; sono stati descritti circa 150 casi, in particolare in Europa.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### SCLEROSI CUTANEA DIFFUSA AD ALTA GRAVITÀ CLINICA [RL0080]

La sclerosi sistemica cutanea diffusa (dcSSc) è un sottotipo di sclerosi sistemica, caratterizzato dalla fibrosi cutanea delle estremità e del tronco, con una significativa e precoce generalizzazione del processo (malattia polmonare interstiziale, insufficienza renale con riduzione del filtrato, malattia gastrointestinale e coinvolgimento del muscolo cardiaco). La prevalenza è stimata in circa 1:25.000 adulti. Le femmine sono maggiormente predisposte a sviluppare la malattia (rapporto F/M circa 4:1). L'esordio avviene, di solito, attorno ai 40-50 anni. È possibile l'insorgenza della malattia in età pediatrica, ma è estremamente rara. Il fenomeno di Raynaud rappresenta spesso il primo segno della malattia. Di solito, gli altri segni compaiono qualche mese dopo, con un indurimento della cute delle dita delle mani e del viso, che tende rapidamente a estendersi. Occasionalmente sono presenti telangectasie sul torace, sul viso, sulle labbra, sulla lingua e sulle dita delle mani. Sono state osservate irregolarità a livello dei tendini. Sono comuni le alterazioni della motilità dell'esofago, che provocano un reflusso gastroesofageo e, a volte, disfagia. Possono essere presenti anche malassorbimento gastrointestinale con disturbi della motilità, associati alla perdita di peso, al vomito, alla diarrea o all'occlusione. Possono anche manifestarsi secchezza del cavo orale e coinvolgimento dei denti. Sono frequenti le artralgie e le acroosteolisi. L'interessamento dei muscoli può provocare dolori, associati a debolezza muscolare e crampi. Possono essere interessati i reni, la cui disfunzione può costituire un elemento prognostico sfavorevole (circa il 2% dei casi). Si osserva spesso fibrosi polmonare (60% dei casi). Nel 10-15% dei casi è presente ipertensione polmonare. L'esatta causa della malattia non è nota, ma è verosimilmente riconducibile ad una reazione autoimmune che provoca un'iperproduzione di collagene. In alcuni casi, la malattia è secondaria all'esposizione agli agenti chimici (silice, solventi, idrocarburi). La diagnosi si basa sui segni clinici caratteristici e sull'identificazione di una microangiopatia specifica con capillari ingranditi alla capillaroscopia periungueale. Di solito, non è necessaria la biopsia cutanea. Gli esami ematologici mostrano la presenza di caratteristici autoanticorpi diretti contro le topoisomerasi, nel 30-40% dei casi. Quando necessario, la gravità della malattia può essere valutata con TAC, l'elettrocardiogramma, l'ecocardiografia, le radiografie delle mani e la fibroscopia gastrica. Le diagnosi differenziali si pongono con la sindrome di Sharp, il lupus eritematoso sistemico, la sindrome da antifosfolipidi, la poliartrite nodosa, la polimiosite e l'artrite reumatoide. La presa in carico è esclusivamente sintomatica. Il fenomeno di Raynaud può essere trattato con inibitori dei canali del calcio, e il reflusso gastrico con inibitori della pompa protonica. Può essere necessaria la resezione chirurgica delle calcinosi. Le lesioni cutanee recenti e gravi e la fibrosi polmonare progressiva devono essere trattate con basse dosi di corticosteroidi ed immunosoppressori. Nel caso di ipertensione arteriosa polmonare è utile la somministrazione di vasodilatatori polmonari. I pazienti necessitano di un follow-up clinico regolare, il monitoraggio precoce della funzione polmonare e l'ecocardiogramma. La prognosi è grave (il tasso di sopravvivenza a 10 anni è 60-70%), a causa della possibilità di sviluppare complicazioni che mettono a rischio la vita dei pazienti (crisi renali, interessamento importante del tubo digerente, fibrosi polmonare grave, occasionale coinvolgimento cardiaco e ipertensione arteriosa polmonare).

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA [RM0120]**

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia generalizzata delle piccole arterie, dei microvasi e del tessuto connettivo, caratterizzata da fibrosi e obliterazione vascolare della cute e di altri organi, in particolare i polmoni, il cuore e il tubo digerente. Si conoscono due sottotipi di SSc: la SSc cutanea diffusa (dcSSc) e la SSc cutanea limitata (lcSSc).

La malattia di solito insorge tra i 40 e i 50 anni. Il fenomeno di Raynaud è spesso il primo segno della malattia. Altri segni possono comparire pochi mesi più tardi, nel sottotipo cutaneo diffuso, e qualche anno dopo, nel sottotipo cutaneo limitato. Nel sottotipo cutaneo limitato, il coinvolgimento della cute è confinato alle mani, ai piedi, al viso e agli avambracci, mentre nel sottotipo diffuso la malattia diventa rapidamente generalizzata. Sono comuni le anomalie della motilità dell'esofago, che provocano il reflusso gastroesofageo e, a volte, la disfagia. Alcune complicazioni possono mettere a rischio la vita del paziente, come la fibrosi polmonare e, meno frequentemente, l'ipertensione arteriosa polmonare. I pazienti affetti da SSc limitata non mostrano un interessamento della cute ma solo il fenomeno di Raynaud, e sono a rischio di un coinvolgimento viscerale.

La causa esatta della SSc non è nota. La malattia è dovuta ad una reazione autoimmune che provoca un'iperproduzione localizzata di collagene. In alcuni casi, la SSc si associa all'esposizione agli agenti chimici (silice, solventi, idrocarburi, ecc.).

La diagnosi si basa sui segni clinici caratteristici e sull'evidenza di una microangiopatia specifica, con capillari ingranditi, visibili alla capillaroscopia. Gli esami ematologici evidenziano la presenza di caratteristici autoanticorpi antinucleo. La gravità della malattia può essere valutata, quando necessario, mediante TAC, elettrocardiogramma, ecocardiografia, radiografie delle mani e fibroscopia gastrica ed esofagea.

La presa in carico è per lo più sintomatica. Il fenomeno di Raynaud può essere trattato con inibitori dei canali del calcio e il reflusso esofageo con inibitori della pompa protonica. Nei casi di coinvolgimento recente e grave della cute, o in presenza di fibrosi polmonare progressiva, sono indicate basse dosi di corticosteroidi associate agli immunosoppressori. In presenza di ipertensione arteriosa polmonare, sono indicati i vasodilatatori polmonari. I pazienti devono essere inseriti in un follow-up clinico regolare, che comprenda la valutazione della funzione polmonare e l'ecocardiografia. La prognosi dipende dal sottotipo di SSc. Nei casi di SSc cutanea limitata, la prognosi è relativamente buona (il tasso di sopravvivenza a 10 anni è dell'80-90%). Tuttavia, la prognosi può essere aggravata dall'ipertensione arteriosa polmonare, che insorge in circa il 10% dei casi, oppure dalla fibrosi polmonare grave. La prognosi della SSc cutanea diffusa è più grave (il tasso di sopravvivenza a 10 anni del 60-70%), a causa del rischio di sviluppare complicazioni che possono mettere a rischio la vita del paziente (crisi renali, coinvolgimento grave del tratto gastroenterico, fibrosi polmonare grave e, a volte, coinvolgimento cardiaco grave e ipertensione arteriosa polmonare).

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SENIOR-LOKEN, SINDROME DI [afferisce a MALATTIA RENALE CISTICA GENETICA - RNG261]**

La sindrome di Senior-Loken (SLSN) è una malattia oculo-renale autosomica recessiva molto rara, caratterizzata dall'associazione tra nefronoftisi (NPHP), malattia renale cronica e distrofia retinica. La prevalenza annuale è stimata in circa 1/1.000.000. La malattia si manifesta dopo la nascita o durante l'infanzia con i sintomi della nefronoftisi, compresa la poliuria, la polidipsia, l'enuresi secondaria e l'anemia. La progressione della malattia può provocare un'insufficienza renale acuta o cronica fino ad esitare in una malattia renale allo stadio terminale (ESKD). I segni oculari comprendono la cecità congenita, o ad esordio precoce, da distrofia retinica. In alcuni pazienti possono essere presenti altri segni clinici, come la fibrosi epatica, l'obesità e i disturbi neurologici.

La SLSN è una ciliopatia geneticamente eterogenea. Sono state descritte mutazioni in 8 geni

(*NPHP1*, *NPHP4*, *IQCB1*, *CEP290*, *SDCCAG8*, *TRAF3IP1*, *SLSNI*, *WDR19*) che codificano per proteine del cilio primario, implicate nello sviluppo e nella funzione di diversi tipi di cellule, compresi i fotorecettori retinici e le cellule epiteliali dei tubuli renali. Si ipotizza che le interazioni epistatiche, la trasmissione oligogenica e gli alleli modificatori influenzino l'espressività dei diversi fenotipi extrarenali.

La diagnosi si basa sulle indagini sulla funzionalità renale (compreso l'esame delle urine e l'ecografia addominale) e sulle indagini oculistiche (fondoscopia, test dell'acuità visiva, difetti di rifrazione, test sulla visione dei colori, motilità oculare ed elettroretinogramma). Sono consigliate le indagini epatiche per escludere la fibrosi del fegato (funzione epatica ed ecografia addominale) e l'esame neurologico nei neonati. La diagnosi genetica della SLSN richiede lo screening mutazionale dei geni-malattia; la delezione del gene *NPHP1* è l'anomalia più frequente.

I bambini affetti devono essere monitorizzati regolarmente dal nefrologo pediatra, con la valutazione del peso e dell'altezza, il controllo della pressione ematica, l'esame della funzionalità renale, la misurazione della concentrazione dell'urina e la valutazione dell'eliminazione urinaria del sodio. La presa in carico precoce della NPHP può ritardare la progressione verso l'insufficienza renale e minimizzare le complicazioni secondarie. In caso di ESKD, i pazienti necessitano della dialisi o del trapianto renale. Al momento, nessuna terapia previene la progressione della perdita della vista. La prognosi dipende soprattutto dalle complicazioni renali, che rappresentano la principale causa di morte, in assenza di una diagnosi e di una presa in carico tempestiva.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SHPRINTZEN-GOLDBERG, SINDROME DI [afferisce a SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE - RNG091]**

La sindrome di Shprintzen-Goldberg è una malattia estremamente rara (sono stati descritti meno di 50 casi), ed è di solito caratterizzata da un *habitus* Marfanoid associato ad anomalie craniofacciali (craniosinostosi, *facies* dismorfica caratteristica), scheletriche e cardiovascolari, e difficoltà di apprendimento. I casi sono sporadici; in alcuni pazienti sono state identificate mutazioni nel gene della fibrillina-1.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SHWACHMAN-DIAMOND, SINDROME DI [RD0080]**

La sindrome descritta da Shwachman e Diamond nel 1964 associa difetti ematologici con una sindrome dismorfica, caratterizzata da lipomatosi del pancreas, che causa insufficienza pancreatica.

Alla RMN si osserva un caratteristico segnale ridotto in T2. Altri segni clinici comprendono le alterazioni cutanee (ittiosi), i difetti ossei, come la disostosi metafisaria, il torace carenato e il ritardo psicomotorio. Si osserva anche neutropenia associata a ridotta chemiotassi e lieve trombocitopenia ed anemia, con aumento dei livelli di emoglobina fetale. Questa grave malattia ematologica tende a peggiorare nel tempo e, nel 25% dei casi, evolve verso l'aplasia. Nonostante le analogie con la sindrome di Pearson, la sindrome di Shwachman-Diamond non può essere spiegata da difetti del DNA mitocondriale. Nella maggior parte dei pazienti sono state riscontrate mutazioni nel gene *SBDS*, localizzato sul cromosoma 7, un gene pleiotropico, che difficilmente spiega il complesso quadro clinico. Il trattamento dei pazienti può essere dietetico (somministrazione di enzimi pancreatici, supporto nutrizionale e vitaminico), fino a quando la neutropenia rimane poco importante e asintomatica. In qualche caso, il fattore di crescita G-CSF può essere utile.

I pazienti presentano un rischio elevato di leucemia secondaria, soprattutto mieloblastica acuta, tipo FAB 5 o 6, oppure un rischio di sindrome mielodisplastica, con anomalie citologiche, in

particolare anomalie clonali, che di solito coinvolgono il cromosoma 7. Quando la malattia evolve verso l'aplasia midollare o la trasformazione tumorale, è necessario ricorrere al trapianto di midollo osseo.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **SIALIDOSI [afferisce a OLIGOSACCARIDOSI - RCG091]**

La sialidosi è una malattia da accumulo lisosomiale che fa parte del gruppo delle oligosaccaridosi o glicoproteinosi. Sono stati identificati due forme di sialidosi, il tipo 1 e il tipo 2.

La sialidosi tipo 1 è definita anche normomorfa o sindrome 'macchia rosso ciliegia-mioclono'. La malattia esordisce tra gli 8 e i 25 anni, con difficoltà nel camminare e/o perdita dell'acuità visiva. Quasi tutti i pazienti presentano una macchia rosso ciliegia sulla retina. Possono essere presenti mioclonie generalizzate, occasionalmente associate a crisi epilettiche. La visione dei colori si riduce progressivamente, in concomitanza con la comparsa della cecità notturna, delle opacità corneali e, in alcuni casi, del nistagmo. A differenza della sialidosi tipo 2, i pazienti non presentano dismorfismi facciali, displasia ossea, né ritardo psicomotorio.

La sialidosi è dovuta al deficit di alfa-D-neuraminidasi (o sialidasi 1), che provoca un deposito di sialo-oligosaccaridi nei tessuti. La trasmissione è autosomica recessiva. Il gene-malattia è *NEU1* (localizzato sul cromosoma 6p21). La diagnosi può essere suggerita dall'esame dell'escrezione urinaria di sialo-oligosaccaridi, ma, dato che i livelli possono essere molto bassi, deve essere confermata con l'identificazione del deficit di neuraminidasi nei leucociti o, preferibilmente, nei fibroblasti in coltura. La più importante diagnosi differenziale si pone con la galattosialidosi, che è caratterizzata da deficit di neuraminidasi e beta-galattosidasi. Nelle famiglie a rischio, l'identificazione dei soggetti eterozigoti tra i consanguinei è molto attendibile se le due mutazioni sono note nel caso indice. La diagnosi prenatale può essere effettuata con la misurazione dell'attività enzimatica o con l'analisi molecolare, nei casi in cui le mutazioni siano note. Stante l'indisponibilità di terapie specifiche, la presa in carico deve essere multidisciplinare, in modo da ottenere un trattamento sintomatico adeguato, essenziale per migliorare la qualità della vita dei pazienti.

Per ulteriori informazioni sulla sialidosi di tipo 1 [clicca qui](#).

Per ulteriori informazioni sulla sialidosi di tipo 2 [clicca qui](#).

#### **SINDROME C [afferisce a SINDROMI CON CRANIOSINOSTOSI - RNG030]**

La sindrome C è una malattia rara con deficit cognitivo e anomalie congenite multiple (RM/ACM), caratterizzata da trigonocefalia, sinostosi della sutura metopica, anomalie facciali e scheletriche e deficit cognitivo. La prevalenza è stata stimata in 1/800.000-1/1.000.000, con più di 40 casi noti.

Le anomalie craniofacciali comprendono rime palpebrali oblique verso l'alto, epicanto, emangioma capillare della linea mediana sulla fronte, strabismo, sella nasale infossata con setto e columella corti e spessi, filtro piatto con colonne sottili, micrognazia, palato fortemente arcuato, frenuli orali e gengivali e anomalie delle orecchie. La palatoschisi può essere presente ma non è un segno costante. Il collo appare corto, probabilmente per la presenza di linfedema nucale residuo. E' possibile la presenza di linfedema generalizzato. Le anomalie scheletriche comprendono brevità rizo-acromelica degli arti, gomiti ipermobili con crepitio, polidattilia (di solito post-assiale), sindattilia delle dita dei piedi, fossetta sacrale e torace deformato. Il deficit cognitivo può essere grave, anche se alcuni pazienti presentano un QI normale. In alcuni pazienti è riportata epilessia. Possono essere presenti anomalie aggiuntive come ernie (in particolare diaframmatica), anomalie dei genitali (ipertrofia del clitoride, micropene), difetti anali e cardiovascolari (50% dei casi), distrofia renale, agenesia renale e reni cistici o a ferro di cavallo.

L'etiologia non è nota. La maggior parte dei pazienti presenta quadri sporadici anche sono descritti rari casi di ricorrenza familiare. In questo caso, la ricorrenza in fratelli nati da genitori

non affetti ha fatto supporre un modello di trasmissione legato a mosaicismo germinale.

La diagnosi si basa sulla valutazione clinica, sulla risonanza magnetica cerebrale, sull'ecocardiografia e sull'ultrasonografia renale. La diagnosi prenatale è possibile ecograficamente grazie alla visualizzazione di un feto con crescita prenatale nella norma e anomalie caratteristiche associate a oligoidramnios, nel caso di anomalie renali gravi. In considerazione della ricorrenza familiare descritta è indicato monitoraggio delle gravidanze successive.

Il trattamento è esclusivamente sintomatico. La prognosi è variabile con tasso di mortalità perinatale del 50% e deficit cognitivo variabilmente presente.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **SINDROME CACH [afferisce a LEUCODISTROFIE - RFG010]**

La sindrome CACH (atassia infantile con ipomielinizzazione del sistema nervoso centrale) o VWM (Vanishing White Matter, sostanza bianca evanescente) è una leucoencefalopatia identificabile in base alla presentazione clinica e alle evidenze della RMN cerebrale. La patologia è caratterizzata da esordio tra i 2 e i 5 anni, con sindrome cerebello-spastica aggravata da episodi febbrili o traumi cranici che possono portare al decesso dopo un'evoluzione della malattia di 5-10 anni. E' presente coinvolgimento diffuso della sostanza bianca alla RMN cerebrale, con un'intensità di segnale simile alla CSF (cavitazione). La trasmissione è di tipo autosomico recessivo. Sono presenti segni neuropatologici significativi associati a leucodistrofia ortocromatica con cavitazioni e aumento del numero degli oligodendrociti, a volte dall'aspetto 'schiumoso'. Ad oggi sono noti circa 150 casi.

La sindrome CACH è causata da mutazioni a carico di 5 geni *EIF2B*, che codificano per altrettante subunità del fattore di iniziazione eucariotica 2B (eIF2B) e sono implicati nella sintesi proteica e nella sua regolazione durante stress cellulare. I sintomi clinici sono variabili in base alla forma specifica dalla forma infantile letale (leucoencefalopatia di Cree), alle forme congenite con patologia extra-neurologica e alle forme giovanili o dell'età adulta (ovarioleucodistrofia), caratterizzate da disfunzioni cognitive e comportamentali e da un'evoluzione lenta verso le leucoencefalopatie legate a eIF2B.

La diagnosi si basa sulla diagnosi genetica che identifica alterazioni del eIF2B, prevalentemente mutazioni a carico del gene *EIF2B5*. La diminuzione dell'attività intrinseca del fattore eIF2B nei linfoblasti dei pazienti inoltre ha valore diagnostico.

La fisiopatologia della malattia comporta un deficit della maturazione degli astrociti, che determina un aumento della suscettibilità della sostanza bianca allo stress cellulare. Fatta eccezione per la 'prevenzione' dello stress cellulare, non esiste alcun trattamento specifico. A volte, i corticosteroidi sono utili nelle fasi acute. La prognosi dipende dall'età di esordio e della forma.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **SINDROME CEREBRO-OCULO-NASALE [afferisce a ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE INTERESSAMENTO DELL'APPARATO VISIVO - RNG111]**

La sindrome cerebro-oculo-nasale è una sindrome malformativa multisistemica, osservata in una decina di pazienti. I segni clinici comprendono l'anofthalmia bilaterale, le anomalie delle narici e del sistema nervoso centrale ed il ritardo psicomotorio. Possono essere presenti anche la brachicefalia (il naso può essere sostituito da una proboscide) ed altre anomalie facciali, come la fronte ampia, le arcate sovraorbitarie piatte, l'ipertelorismo, l'epicanto, le rime palpebrali rivolte verso il basso e l'esterno, lesopraccigliarade, assenti medialmente, le ciglia diradate, l'ipoplasia della regione mascellare, il filtro lungo, il palato ogivale eventualmente associato a labioschisi atipica, l'incisivo centrale unico, le orecchie retrorotote con trago ipoplasico e conca ampia. Sono stati osservati anche alcuni difetti extrafacciali come la polidattilia postassiale e l'ipoplasia dei genitali.

Tutti i casi sono sporadici, suggerendo che la sindrome sia causata da una mutazione dominante *de novo*. Non è stato diagnosticato nessun caso in epoca prenatale.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **SINDROME CLOVE [afferisce a ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEI VASI PERIFERICI - RNG142]**

La sindrome CLOVE (acronimo di *Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, and Epidermal nevi*) è caratterizzata da escrescenze lipomatose congenite, malformazioni vascolari combinate complesse e progressive del tronco e nevi epidermici. I pazienti presentano anche una distribuzione anomala e sproporzionata del tessuto adiposo. La sindrome CLOVE può associarsi a scoliosi di gravità variabile e ad un ingrandimento delle ossa senza iperplasia progressiva. La presenza dei segni scheletrici e della scoliosi ha suggerito che l'acronimo CLOVE potesse essere sostituito da CLOVES. A differenza della deformazione scheletrica caratteristica della sindrome Proteus, le deformazioni della sindrome CLOVE insorgono solo dopo gli interventi chirurgici importanti.

Sono stati sporadicamente osservati asimmetria del cranio e sintomi a carico del sistema nervoso centrale (convulsioni generalizzate, emimegalencefalia, disgenesia del corpo calloso e difetti della migrazione neuronale). La malattia è causata dalle mutazioni postzigotiche (in mosaico) del gene *PIK3CA* (cromosoma 3q26.32) che codifica per una fosfatidil-inositolo chinasi. Sono stati descritti meno di 20 casi.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **SINDROME CODAS [afferisce a ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE INTERESSAMENTO DELL'APPARATO VISIVO - RNG111]**

La sindrome CODAS è un'associazione di anomalie congenite multiple che comprendono anomalie Cerebrali, Oculari, Dentali, Auricolari e Scheletriche. Sono stati descritti una decina di pazienti. I segni caratteristici comprendono il ritardo psicomotorio, la cataratta, un'alterazione morfologica dei denti (comprese alcune irregolarità dello smalto che si estendono dalle punte delle cuspidi), il ritardo nell'eruzione dei denti, le malformazioni delle orecchie (che appaiono eccessivamente accartocciate con contorni 'martellati'), la sordità neurosensoriale, il ritardo dell'età ossea e le anomalie del bacino e della colonna vertebrale. La malattia è dovuta alle mutazioni omozigoti del gene *LONPI* (cromosoma 19p13.3) che codifica per una peptidasi mitocondriale. La diagnosi differenziale si pone con la condrodiplasia puntata (tipo rizomelico, Conradi-Hunermann e dominante legato all'X) e con la sindrome di Kabuki. La presa in carico richiede un approccio multidisciplinare neurologico, oculistico, otorinolaringoiatrico, odontoiatrico, ortopedico e genetico.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **SINDROMI CON MALFORMAZIONE ARTEROVENOSA E MALFORMAZIONE DEI CAPILLARI (CMAVM) [afferisce a ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEI VASI PERIFERICI - RNG142]**

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **SINDROME DA DELEZIONE 22q11.2 [afferisce a SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI - RNG090]**

La sindrome da delezione 22q11.2 (DS) è causata da un'aberrazione cromosomica che causa una patologia malformativa congenita, i cui segni caratteristici comprendono le cardiopatie, le anomalie del palato, i dismorfismi facciali, il ritardo dello sviluppo e il deficit immunitario. Il fenotipo clinico può variare da lieve a grave. Le cardiopatie (77% dei casi) sono soprattutto difetti troncoconali: tronco arterioso, tetralogia di Fallot, difetto del setto ventricolare. Oltre il 75%

dei pazienti presenta anomalie del palato (palatoschisi aperta, labiopalatoschisi, insufficienza velofaringea), che possono causare voce ipernasale, disturbi alimentari e della deglutizione. È frequente un ritardo dello sviluppo. Molti pazienti mostrano lievi dismorfismi facciali (ipoplasia della regione malare, ptosi, ipertelorismo, epicanto, radice nasale prominente) e anomalie vertebrali (vertebre a farfalla, emivertebre). Il 75% dei pazienti presenta un deficit immunitario da aplasia/ipoplasia del timo, che li rende suscettibili alle infezioni. Sono a rischio di sviluppare una malattia autoimmune, come la porpora trombocitopenica idiopatica e l'artrite idiopatica giovanile. Nel 50% dei casi, alla nascita si osserva ipocalcemia, che di solito regredisce spontaneamente, anche se può ricomparire a tutte le età, dopo un'infezione, un'operazione chirurgica o durante la gravidanza. Altri segni clinici sono le anomalie gastrointestinali (malrotazione intestinale, ano imperforato), le sordità, le anomalie renali (agenesia renale), le anomalie dei denti (ipoplasia dello smalto), i disturbi dell'apprendimento e/o disturbi psichiatrici (disturbo da deficit dell'attenzione-iperattività, schizofrenia). L'ampio spettro di fenotipi clinici della sindrome l'ha fatta classificare in passato con nomi diversi (sindrome di DiGeorge, velo-cardio-facciale, cardiofacciale), ma oggi è noto che si tratta di sindromi identiche riconducibili alla delezione 22q11.2.

Nella maggior parte dei casi (circa il 15%), la sindrome è dovuta a una delezione di 3 milioni di basi (Mb) nella regione cromosomica 22q11.2, fiancheggiata da sequenze ripetute, ma può avere dimensioni variabili. La delezione è dovuta a una ricombinazione meiotica non allelica durante la spermatogenesi o l'oogenesi. Sono note anche delezioni atipiche all'interno della regione critica di DiGeorge, alcune delle quali comprendono il gene *TBX1*, un fattore di trascrizione coinvolto nello sviluppo del cuore, delle paratiroidi, del timo e del viso. Si ritiene che la variabilità di espressione della delezione 22q11.2 sia dovuta a geni modificatori presenti sull'altro cromosoma 22q o su altri cromosomi.

La diagnosi si basa sull'esame clinico e sulla presenza dei difetti (cardiopatie rilevabili con l'ecocardiografia, anomalie vertebrali osservabili con la radiografia della regione cervicale). La diagnosi viene confermata dall'identificazione della delezione 22q11.2 mediante ibridazione *in situ* fluorescente (FISH), MLPA, a-CGH o microarray SNP genome-wide. La delezione origina *de novo* nel 90% dei casi. Il rischio di ricorrenza per gli affetti è del 50%.

Il trattamento dipende dai difetti presenti. Può essere necessaria la chirurgia cardiaca e/o del palato, la logopedia, l'alimentazione mediante sondino nasogastrico, l'integrazione di calcio e la psicoterapia. È necessario sorvegliare regolarmente il quadro immunologico.

La prognosi varia in base alla gravità della malattia. Il tasso di mortalità infantile è relativamente basso (4% circa); negli adulti, la mortalità è più elevata rispetto alla popolazione generale.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **SINDROME DA FEBBRE PERIODICA CON IPER IgD [afferisce a SINDROMI AUTOINFIAMMATORIE EREDITARIE/FAMILIARI - RCG161]**

L'iperimmunoglobulinemia D con febbre periodica (HIDS) è una malattia rara autoinfiammatoria, caratterizzata da attacchi febbrili periodici e da una reazione infiammatoria sistemica (linfadenopatia cervicale, dolore addominale, vomito, diarrea, artralgia e segni cutanei).

La prevalenza non è nota; sono stati descritti circa 200 pazienti.

La malattia esordisce di solito nel primo anno di vita e consiste in attacchi febbrili ricorrenti associati a dolori addominali, vomito e diarrea. Possono anche essere coinvolte le articolazioni (artralgia/artrite), con infiammazione dei linfonodi, lesioni cutanee e cefalea. Di solito, gli attacchi durano 3-7 giorni e ricorrono ogni 2-8 settimane, ma possono essere variabili nei diversi pazienti. La frequenza degli attacchi è più comune durante l'infanzia e di solito diminuisce con l'età. Gli attacchi possono essere spontanei o secondari alle vaccinazioni, alle infezioni, allo stress emotivo o fisico. La crescita e lo sviluppo non sono di solito compromessi. Le complicazioni della malattia, occasionalmente presenti negli adulti, comprendono l'amiloidosi, le aderenze a livello addominale e, molto raramente, le contratture articolari.

L'HIDS è una sindrome a trasmissione autosomica recessiva dovuta alle mutazioni del gene della mevalonato chinasi (*MVK*), che comportano una diminuzione (ma non l'abolizione) dell'attività dell'enzima *MVK*. La diagnosi prenatale è teoricamente possibile, anche se di solito non viene richiesta.

La diagnosi si basa sui segni caratteristici della malattia e sull'identificazione del deficit di *MVK* mediante test genetici e biochimici. I livelli sierici di IgD sono spesso elevati (anche se spesso sono normali prima dei 3 anni). È stato descritto anche un aumento dei livelli di IgA nell'80% dei casi. Durante gli attacchi, aumentano la velocità di eritrosedimentazione e i livelli sierici della proteina C-reattiva (CRP) e di IL-1, IL-6 e TNF-alfa. L'analisi molecolare rivela una mutazione omozigote nel gene *MVK* in tutti i pazienti affetti da HIDS. Anche l'aciduria mevalonica (MVA) è causata da una mutazione nel gene *MVK*, che comporta un deficit pressoché completo delle attività della *MVK*.

Al momento, non è disponibile una cura efficace né un trattamento consolidato. Alcuni pazienti rispondono al prednisone a forti dosi. In alcuni casi, si è rivelata utile l'anakinra (un antagonista del recettore dell'IL-1) e l'inibitore del TNF-alfa, etanercept. A malattia ha comunque una prognosi buona. L'attesa di vita non è ridotta, ad eccezione dei rari casi associati alle infezioni gravi o all'amiloidosi.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **SINDROME DA INSENSIBILITÀ COMPLETA AGLI ANDROGENI [afferisce a DIFETTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITÀ DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO - RNG262]**

Vedi REIFENSTEIN, SINDROME DI

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **SINDROME DEL CUORE SINISTRO IPOPLASICO [afferisce a SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEL CUORE E DEI GRANDI VASI - RNG141]**

Il cuore sinistro ipoplasico (HLHS) è caratterizzato dallo sviluppo anomalo delle strutture cardiache sinistre, secondario all'ostruzione della circolazione ematica nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro. La sindrome comporta un ridotto sviluppo del ventricolo sinistro, dell'aorta e dell'arco aortico, oltre all'atresia o alla stenosi della valvola mitrale.

È stata riportata una prevalenza di 1-2:6.250 nati vivi. I neonati affetti nascono di solito al termine della gravidanza e inizialmente appaiono sani, fino a quando il dotto arterioso si ostruisce, la perfusione sistemica diminuisce esitando in ipossiemia, acidosi e shock cardiogenico. Di solito non è presente un soffio cardiaco (può essere presente un soffio non specifico). Il secondo tono del cuore è accentuato e non sdoppiato, a causa dell'atresia aortica. Spesso, l'allargamento del fegato è secondario all'insufficienza cardiaca congestizia. Analogamente alla maggior parte delle cardiopatie congenite, il difetto embrionario responsabile della malattia non è noto. La tecnica di elezione per la diagnosi è l'ecocardiografia.

La sindrome può essere diagnosticata attraverso l'ecocardiografia fetale tra le 18 e le 20 settimane. La diagnosi differenziale si pone con altre lesioni ostruttive sinistre, nelle quali la circolazione sistemica è dipendente dal flusso del dotto arterioso (stenosi aortica critica, coartazione dell'aorta, interruzione dell'arco aortico). Quando i bambini affetti presentano una circolazione sistemica dotto-dipendente, necessitano di una correzione chirurgica alla nascita. Al momento sono previste due modalità d'intervento: il trapianto cardiaco primitivo o, in alternativa, una serie di interventi palliativi, che consentono la funzione cardiaca univentricolare. Il trattamento dipende dalle preferenze dell'istituzione nella quale viene fatto l'intervento e dall'esperienza del chirurgo. Anche se le possibilità di sopravvivenza dopo l'intervento chirurgico sono nettamente migliorate negli ultimi 20 anni, queste due strategie chirurgiche si associano a una significativa mortalità e morbilità. Di conseguenza, i cardiologi

pediatrici devono confrontarsi con le famiglie, discutendo la scelta del trattamento e la prognosi a lungo termine, in quanto i dati relativi alla sopravvivenza a lungo termine e alla qualità della vita dei pazienti affetti dalla sindrome sono limitati.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **SINDROME DEL NEVO BASOCELLULARE [RB0070]**

La sindrome di Gorlin o sindrome del nevo basocellulare o sindrome del carcinoma nevico delle cellule basali (NBCCS), è una malattia ereditaria caratterizzata da un'ampia gamma di anomalie dello sviluppo e dalla predisposizione alle neoplasie.

La prevalenza stimata varia da 1:57.000 e 1:256.000, con un rapporto maschi/femmine di 1:1. I principali sintomi clinici sono i carcinomi basocellulari multipli, le cheratocisti odontogene della mascella, l'ipercheratosi del palmo delle mani e della pianta dei piedi, le anomalie scheletriche, le calcificazioni ectopiche endocraniche e i dismorfismi facciali (macrocefalia, schisi labiopalatina e difetti oculari). Il deficit intellettivo può essere presente nel 5% dei casi. I carcinomi basocellulari multipli (che variano clinicamente dalle papule di colore carne alle placche ulcerose, con diametro di 1-10 mm) si localizzano spesso sul viso, sulla schiena e sul torace. Il loro numero può arrivare fino a diverse migliaia. Le cisti mascellari sono presenti nel 90% dei casi e le anomalie scheletriche (alterazioni delle costole, delle vertebre e del cranio) sono comuni. Possono essere presenti anche alterazioni della vista, dell'apparato uro-genitale e cardiovascolare. Quasi il 5-10% dei soggetti sviluppa un medulloblastoma, che costituisce una possibile causa di morte precoce. L'NBCCS è causata dalle mutazioni del gene *PTCH1*, e si trasmette con modalità autosomica dominante a penetranza completa ed espressività variabile. La diagnosi clinica si basa su criteri specifici e viene confermata dall'analisi genetica. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Bazex, con il tricoepitelioma multiplo familiare e con la sindrome di Muir-Torre. La presa in carico richiede un approccio multidisciplinare. Le cheratocisti devono essere asportate chirurgicamente, mentre è possibile intervenire chirurgicamente sui carcinomi basocellulari quando il numero delle lesioni è limitato. Altri interventi possibili comprendono l'asportazione mediante laser, la terapia fotodinamica e la chemioterapia topica. Deve essere evitata la radioterapia. Gli analoghi della vitamina A possono prevenire lo sviluppo di nuovi carcinomi multipli. Le attese di vita sono sostanzialmente normali, ma le complicazioni della malattia possono aumentare la morbilità. Il follow-up deve essere gestito da un team multidisciplinare (dermatologi, neurologi, odontoiatri). L'esposizione al sole è fortemente sconsigliata.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### **SINDROME DELLA PERSONA RIGIDA [RF0411]**

La sindrome dell'uomo rigido (chiamata anche sindrome STIFF MAN o STIFF PERSON) è una malattia neurologica rara caratterizzata da rigidità fluttuante del torace e degli arti, spasmi muscolari dolorosi, fobia legata a determinati compiti, tendenza a sussultare in maniera anomala e deformità anchilosanti, come la postura lombare fissa in iperlordosi. La prevalenza è stimata in 1:1.000.000. Il 66% circa dei pazienti è di sesso femminile. L'esordio avviene attorno ai 45 anni e i sintomi si sviluppano nel corso di mesi o anni. La rigidità muscolare progressiva immobilizza il torace e le anche, l'andatura diventa rigida e impacciata. I concomitanti spasmi muscolari dolorosi, spontanei o indotti dai riflessi, possono causare cadute rovinose. La paura di attraversare gli spazi aperti (pseudo-agorafobia) provoca arresti improvvisi dell'andatura, spasmi improvvisi e cadute. Non sono presenti segni neurologici focali. Le varianti cliniche della sindrome comprendono la sindrome dell'arto rigido (SLS), nella quale i sintomi interessano un solo arto, e l'encefalomielite progressiva con rigidità e mioclonia (PERM), nella quale la rigidità e gli spasmi mioclonici si associano a segni neurologici focali.

Molti pazienti presentano diabete mellito insulino-dipendente (30%), tiroidite autoimmune

(10%), gastrite atrofica associata ad anemia perniciososa (5%), carcinoma della mammella, dei polmoni o del colon. La presenza di anticorpi contro la decarbossilasi dell'acido glutammico (GADs), in circa il 70% dei casi, suggerisce una patogenesi autoimmune. Gli anticorpi GADs interrompono la sintesi di un neurotrasmettitore inibitore, l'acido gamma-aminobutirrico (GABA), che, di conseguenza, attenua l'inibizione dei motoneuroni spinali. La diagnosi si basa essenzialmente sull'osservazione clinica e viene confermata dalla rilevazione dei GADs nel siero e dalle caratteristiche anomalie elettromiografiche. La tomografia del midollo spinale è utile per escludere altre cause meccaniche, come l'ernia discale o la cisti del midollo spinale. Le benzodiazepine e il baclofene sono utilizzati per il trattamento sintomatico. Sono state proposte terapie immunomodulanti (corticosteroidi, immunoglobulina intravenosa e plasmateresi), con risultati variabili. Nella maggior parte dei pazienti affetti da SMS e da SLS, il trattamento permette di controllare i sintomi. La PERM è più difficile da controllare e la sua prognosi non è buona.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SINDROME DOOR (Congenital deafness, onycho-osteodystrophy and mental retardation) [afferisce a OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA - RNG060]**

La sindrome DOORS è una malattia autosomica recessiva rara, caratterizzata da sordità, oncodistrofia, osteodistrofia, ritardo mentale e crisi epilettiche. Sono stati descritti una cinquantina di casi. Circa la metà dei paziente presenta una mutazione omozigote nel gene *TBC1D24* (cromosoma 16p13.3), che codifica per una proteina coinvolta nel traffico intracellulare. Negli altri casi la causa non è ancora nota.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SINDROME FG [RN1021]**

La sindrome FG è una malattia genetica legata all'X, che colpisce quasi esclusivamente i maschi. È caratterizzata da disabilità intellettiva, ipotonia, pollici larghi e dita grandi, anomalie del corpo calloso e anomalie anali. I pazienti hanno una faccia caratteristica con fronte alta e prominente, orecchie piccole e rime palpebrali oblique in basso e verso l'esterno.

La prevalenza della malattia non è nota, ma sono stati descritti diverse centinaia di casi in tutto il mondo. La malattia è legata ad un mutazione recessiva del gene *MED12* (cromosoma Xq13.1) che codifica per un mediatore della trascrizione dell'RNA polimerasi II.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SINDROME IDROLETALE [afferisce a ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE ALTERAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO - RNG011]**

La sindrome idroletale (HLS) è una grave malattia malformativa del feto, caratterizzata da dismorfismi craniofacciali, anomalie del sistema nervoso centrale, delle vie respiratorie, degli arti e del cuore. La sindrome è soprattutto presente nelle famiglie di origine Finlandese, dove la prevalenza annuale è stata stimata in 1:20.000. La HLS è dovuta a mutazioni dei geni *HYLS1* (cromosoma 11q24.2) e *KIF7* (cromosoma 15q26.1). Tutti i casi finlandesi sono omozigoti per una mutazione A-G nell'esone 6 del gene *HYLS1*, che causa una sostituzione D211G. La mutazione in *KIF7* è stata finora identificata in un'unica famiglia. Entrambi i geni codificano per le proteine ciliari o centriolari coinvolte nelle fasi precoci dello sviluppo delle strutture della linea mediana. La frequenza delle mutazioni nei portatori è dell'1,1% nelle regioni occidentali della Finlandia, mentre nelle regioni centrali e orientali è del 2,5%. La malattia è molto rara nelle altre aree geografiche. La prevalenza non è nota.

I principali dismorfismi della sindrome sono la micrognatia e la retrognatia, la labio/palatoschisi, l'iposviluppo del naso, le orecchie retrorotote e gli occhi infossati. È presente

un difetto mediano dell'osso occipitale dorsalmente al forame magno, a forma di serratura. Le anomalie cerebrali comprendono l'idrocefalo e l'agenesia delle strutture mediane, come il corpo calloso, il verme cerebellare e il setto pellucido, con la conseguente formazione di un ampio spazio, ripieno di liquido, tra i ventricoli laterali. È presente la polidattilia post- e pre-assiale, a livello delle mani e dei piedi, che sono torti. Circa la metà dei pazienti presenta ampi difetti dei setti cardiaci. Sono anche presenti anomalie della lobatura dei polmoni, stenosi delle vie aeree (laringe, trachea o bronchi) e anomalie genitali (compreso l'utero bifido nelle femmine e l'ectopia testicolare nei maschi).

L'esame ecografico durante la gravidanza spesso è in grado di rivelare l'idrocefalo e le anomalie strutturali del cervello. Possono essere visibili anche la labio/palatoschisi, la polidattilia (in particolare l'alluce doppio), i piedi torti e le cardiopatie. La diagnosi neonatale si basa sull'esame fisico, sull'autopsia o sull'imaging cerebrale e/o sui test genetici. I test genetici sui pazienti, oltre a confermare la diagnosi, forniscono informazioni utili per la diagnosi prenatale nelle successive gravidanze dei genitori. La HLS si associa ad alterazioni del liquido amniotico (spesso importanti) e a parto prematuro, nei casi in cui la gravidanza evolva spontaneamente. Non è disponibile nessun trattamento efficace. La morte intrauterina o neonatale è costante, anche se in rari casi è stata riferita la sopravvivenza per diversi mesi.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SINDROME KBG [afferisce a ALTRE ANOMALIE CONGENITE MULTIPLE GRAVI ED INVALIDANTI CON RITARDO MENTALE (LIMITATAMENTE A SINDROMI NOTE) - RNG100]**

La sindrome KBG è una malattia rara caratterizzata da dismorfismi facciali tipici, macrodonzia degli incisivi centrali superiori, anomalie scheletriche (soprattutto costo-vertebrali) e ritardo dello sviluppo. Sono stati descritti oltre una cinquantina di pazienti. Le caratteristiche cliniche osservate in più della metà dei casi sono la bassa statura, le anomalie elettroencefalografiche (con o senza crisi epilettiche) e l'impianto anomalo dei capelli. Caratteristiche meno comuni sono la sindattilia cutanea, il collo corto con pterigio, il criptorchidismo, l'ipoacusia, le anomalie del palato, lo strabismo e le cardiopatie congenite. La diagnosi si basa quadro clinico e sull'analisi molecolare che dimostra una mutazione eterozigote nel gene-malattia *ANKRD11* (cromosoma 16q24.3), un gene che appartiene ad una famiglia di cofattori. La diagnosi clinica viene posta di solito solo dopo l'eruzione degli incisivi centrali superiori permanenti, all'età di 7-8 anni, quando il trattamento delle possibili anomalie congenite avrebbe già dovuto essere pianificato. È utile effettuare, al momento della diagnosi, una valutazione completa dello sviluppo e, in presenza di ritardi, avviare un programma di stimolazione. La presa in carico deve comprendere l'EEG, la valutazione ortodontica completa, l'esame dello scheletro (con particolare attenzione alle curvature del rachide dorsale e alla asimmetria degli arti), l'esame oculistico e quello dell'udito.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SINDROME MEGALOCORNEA-RITARDO MENTALE [RN1830]**

La sindrome megalocornea-deficit cognitivo è una malattia rara caratterizzata da megalocornea, ipotonia congenita, disabilità intellettiva di vario grado, ritardo psicomotorio e dello sviluppo, convulsioni e dismorfismi facciali lievi. Esiste una ampia variabilità tra i pazienti. Sono stati proposti 5 sottotipi: il tipo 1 o syndrome di Neuhauser, con ipoplasia dell'iride e anomalie minori; il tipo 2 con camptodattilia, scoliosi e ritardo della crescita; il tipo 3 con iridi normali, grave ipotonia, macrocefalia e anomalie minori; il tipo 4 con iridi normali, macrocefalia e obesità; il tipo 6 che include tutti i casi non classificabili nelle precedenti forme.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SINDROME MEN TIPO 1 [afferisce a SINDROMI DA NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE - RCG162]**

La neoplasia endocrina multipla tipo 1 (MEN1) è una sindrome tumorale ereditaria rara, caratterizzata da tumori delle paratiroidi, del pancreas endocrino e dell'ipofisi anteriore. La penetranza è elevata, con uguale frequenza nei due sessi.

La prevalenza è circa 1:30.000 persone. Sono state descritte due forme, sporadica e familiare. La forma sporadica è caratterizzata dalla presenza, nel paziente, di due dei tre principali tumori correlati alla MEN1 (adenomi delle paratiroidi, tumori entero-pancreatici e tumori ipofisari), mentre quella familiare è caratterizzata dalla presenza di MEN1 in un soggetto, e di uno dei caratteristici tumori endocrini in un consanguineo di primo grado. Sono state descritte altre alterazioni endocrine e non, come i tumori della corteccia surrenalica, i carcinoidi dei bronchi, dell'intestino e del timo, i timomi, i lipomi, gli angiofibromi e i collagenomi. La trasmissione è autosomica dominante.

La sindrome è causata dalle mutazioni inattivanti nel gene soppressore tumorale *MEN1* (cromosoma 11q13) che codifica per una proteina nucleare di 610 aminoacidi, la menina, che non mostra omologia di sequenza con altre proteine umane. Probabilmente, questo gene è coinvolto nella regolazione di varie funzioni cellulari, come la replicazione e il riparo del DNA e il processo di trascrizione.

L'esame obiettivo e i test genetici, insieme alle migliorate conoscenze sulle basi molecolari della sindrome, hanno migliorato la presa in carico dei pazienti. Il trattamento è chirurgico e/o farmacologico, spesso in associazione alla radioterapia o alla chemioterapia. Il test del DNA permette di identificare le mutazioni germinali nei portatori asintomatici, per i quali si raccomanda un controllo periodico (screening biochimico e/o radiologico per identificare lo sviluppo di tumori e di lesioni associate alla MEN1).

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SINDROME MEN TIPO 2A [afferisce a SINDROMI DA NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE - RCG162]**

La sindrome da neoplasia endocrina multipla 2A (MEN2A) è una forma della MEN2, ed è caratterizzata dal carcinoma midollare della tiroide (MTC), associato al feocromocitoma e a iperparatiroidismo primitivo sfumato (da iperplasia o adenoma delle cellule paratiroidi).

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SINDROME MEN TIPO 2B [afferisce a SINDROMI DA NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE - RCG162]**

La neoplasia endocrina multipla 2B (MEN2B) è una forma della sindrome MEN2, ed è caratterizzata dal carcinoma midollare della tiroide (MTC), dal feocromocitoma, da ganglioneuromi delle mucose e da un *habitus* marfanoide.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SINDROME METAMERICA ARTEROVENOSA CEREBROFACCIALE [afferisce a ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEI VASI PERIFERICI - RNG142]**

La sindrome metamerica arterovenosa cerebrale (CAMS) comprende numerose malformazioni vascolari maxillofacciali/intracraniche. La sindrome viene classificata in tre forme, a seconda delle aree maggiormente interessate: la CAMS I (gruppo mediale prosencefalico con coinvolgimento del naso e dell'ipotalamo); la CAMS II (gruppo laterale prosencefalico con coinvolgimento del lobo occipitale, del chiasma ottico, del tratto ottico, del talamo, della retina e della mascella); la CAMS III (gruppo romboencefalico con coinvolgimento del cervelletto, del ponte e della mandibola).

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SINDROME MICHELIN TIRE BABY [RL0070]**

Nota anche come sindrome di Kunze-Riehm o MTBS, la malattia, che prende il nome dal noto pneumatico, è caratterizzata da pieghe cutanee circonferenziali benigne multiple sulle braccia e sulle gambe, che conferiscono ai pazienti il tipico aspetto 'Michelin'. Le pieghe non causano problemi o danni, e scompaiono normalmente con la crescita. La MTBS può essere associata anche a lievi anomalie facciali o ritardi nello sviluppo. La sindrome è dovuta ad una mutazione autosomica dominante, geneticamente eterogenea che può interessare alternativamente il gene *TUBB* (cromosoma 6p21.33), che codifica per una tubulina beta o il gene *MAPRE2* (cromosoma 18q12.1-q12.2) che codifica per una proteina associata ai microtubuli.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SINDROME PHARC [afferisce a DIFETTI CONGENITI DELLA SINTESI DEI FOSFOLIPIDI E DEI GLICOSFINGOLIPIDI - RCG073]**

PHARC è l'acronimo di *Polyneuropathy-Hearing loss-Ataxia-Retinitis pigmentosa-Cataract*, e definisce una condizione caratterizzata dall'associazione tra polineuropatia, perdita dell'udito, atassia, retinite pigmentosa e cataratta, che si manifestano, di solito, nella terza decade di vita. Definita anche neuropatia periferica di tipo Fiskerstrand, la sindrome è stata descritta in tre pazienti consanguinei. La causa della malattia è stata individuata nel gene *ABHB12* (cromosoma 20p11.21-q12), che codifica per una proteina che contiene un dominio per l'idrolasi AB.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SINDROME PRUNE BELLY [RN0321]**

La sindrome Prune Belly è un difetto congenito raro appartenente alle ostruzioni fetali del basso tratto delle vie urinarie. È caratterizzata da una dilatazione variabile del tratto urinario inferiore, associata ad assenza parziale o totale della muscolatura laterale e inferiore della parete addominale e, nei maschi, a testicoli non palpabili. L'eziologia della sindrome è del tutto nota ma alcuni casi hanno una chiara segregazione autosomica recessiva. Un gene-malattia è *CHRM3* (cromosoma 1q43) che codifica per un recettore colinergico. La maggioranza dei casi è sporadica. La diagnosi viene normalmente posta in epoca perinatale. Durante la gravidanza è necessario uno stretto monitoraggio delle vie urinarie e del volume del liquido amniotico. Alla nascita si effettuano gli eventuali trattamenti chirurgici. La prognosi dipende dal grado di dilatazione del tratto urinario e di compromissione dei reni. Nei casi più gravi, la condizione può essere letale. Sono tuttavia noti pazienti che, nonostante le anomalie, hanno poi presentato una crescita normale e una normale funzione renale.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SINDROME RAPADILINO [afferisce a ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON ALTERAZIONE DEGLI ARTI COME SEGNO PRINCIPALE - RNG131]**

RAPADILINO è un acronimo che identifica i segni principali della sindrome: RA per la presenza di difetti del radio, PA per la presenza di ipoplasia o aplasia della rotula e palatoschisi o palato alto e arcuato, DI per diarrea e dislocazioni articolari, LI per bassa statura e difetti degli arti, NO per naso lungo e sottile e intelligenza normale. La prevalenza non è nota, ma la malattia è rara. È stata descritta per la prima volta in famiglie di origine finlandese, ma sono stati osservati pazienti di origine differente. Il ritardo della crescita pre- e post-natale è aggravato dalle difficoltà alimentari e dalla diarrea. La sindrome RAPADILINO è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è dovuta alle mutazioni del gene *RECQL4*, che fa parte della famiglia genica delle RecQ-elicasi, responsabili di malattie caratterizzate da suscettibilità ai tumori.

È consigliata la presa in carico ortopedica e nutrizionale, quando necessaria. Si raccomanda monitoraggio volto ad identificare precocemente eventuali suggestivi di osteosarcoma.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).



**SINDROME ROHHAD [afferisce a SINDROMI GRAVI ED INVALIDANTI CON IPOVENTILAZIONE CENTRALE CONGENITA - RHG011]**

ROHHAD è l'acronimo dell'obesità infantile ad esordio rapido con disfunzione ipotalamica, ipoventilazione e disregolazione del sistema autonomo. Come suggerisce la definizione, i sintomi più caratteristici sono l'obesità infantile (che di solito insorge nei primi 10 anni di vita), la disfunzione dell'ipotalamo con conseguenti problemi di crescita (troppo veloce o troppo lenta), la sintomatologia legata alla disregolazione del sistema autonomo (problemi di pressione arteriosa, difficoltà respiratorie) e l'iperventilazione alveolare. Nei casi gravi, i pazienti possono andare incontro a blocchi cardiorespiratori. La causa della malattia non è nota e il trattamento è sintomatico. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SINDROME SAPHO [RM0121]**

La sindrome SAPHO (acronimo che sta per sinovite, acne, pustolosi, iperostosi e osteite) è una malattia autoinfiammatoria, caratterizzata dall'associazione tra un interessamento dei neutrofili della cute e un'osteomielite cronica. Sebbene l'incidenza e la prevalenza siano probabilmente sottostimate, la sindrome SAPHO viene considerata una malattia rara. L'esordio della malattia varia dall'infanzia alla tarda età adulta, con un'età media tra i 30 e i 40 anni. Comprende un ampio spettro di anomalie, caratterizzate da diverse combinazioni di segni osteoarticolari e cutanei di gravità variabile. L'esordio del dolore osseo e articolare, con rigidità e gonfiore, è spesso insidioso. Negli adulti, l'infiammazione si manifesta soprattutto nella parte superiore del torace, ma anche nella colonna vertebrale e meno spesso nella mandibola e nelle ossa iliache; nei bambini, l'infiammazione ha una distribuzione simile a quella dell'osteomielite non batterica (ossa lunghe, clavicola, colonna vertebrale). Quando presente, la sinovite si manifesta per lo più a livello dell'articolazione sacroiliaca, sterno-clavicolare, dell'anca e delle ginocchia. A seconda della gravità dei sintomi, può manifestarsi una limitazione dei movimenti. La cute è interessata con l'acne grave, la pustolosi palmo-plantare e la psoriasi pustolosa. Questi sintomi spesso esordiscono 1-2 anni dopo le alterazioni scheletriche, ma possono comparire anche simultaneamente o dopo 20 anni. I pazienti possono presentare dolore addominale, diarrea, ragadi o ascessi anali, che suggeriscono un'eventuale associazione con la malattia infiammatoria dell'intestino (IBD).

L'etiologia non è nota. La sindrome SAPHO sembra avere un'origine multifattoriale con componenti genetiche, ambientali, immunologiche e infettive. Alcuni batteri a crescita lenta, come il *Propionibacterium acnes*, potrebbero agire da fattori scatenanti. La maggior parte dei casi è sporadica. Sono stati descritti alcuni casi familiari.

La diagnosi, sospettata con l'esame clinico, deve essere confermata con le tecniche di diagnostica per immagini (radiografie, TAC, RMN), che evidenziano una combinazione di osteolisi e osteosclerosi con iperostosi secondaria, edema del midollo osseo, infiammazione endostale-periostale, miosite perifocale e artrite contigua.

Il trattamento è per lo più sintomatico e si basa su farmaci antinfiammatori non steroidei, eventualmente sostituiti dai corticosteroidi. La malattia, di solito, ha un'evoluzione cronica, con episodi alternanti di remissione e recidiva, talvolta associati alla comparsa di nuove lesioni osteosclerotiche. È possibile la risoluzione spontanea. Le complicazioni comprendono il deterioramento della funzionalità scheletrica e articolare, la compressione vascolare, la sindrome da dolore cronico e la progressione verso la spondiloartrite classica.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SINDROME SERKAL [afferisce a ALTRI DIFETTI GRAVI ED INVALIDANTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITÀ DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO - RNG263]**

La sindrome SERKAL (*Sex Reversion, Kidneys, Adrenal and Lung dysgenesis* ovvero reversione

sessuale, reni, disgenesia polmonare e surrenalica) è caratterizzata dalla reversione sessuale, da femmina a maschio, e da anomalie dello sviluppo dei reni, dei surreni e dei polmoni.

La sindrome è letale ed è stata descritta in tre feti. È trasmessa come carattere autosomico recessivo; è dovuta a mutazioni omozigote nel gene *WNT4*.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SINDROME TORACO ADDOMINALE (PENTALOGIA DI CANTRELL) [afferisce a ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DELLA PARETE ADDOMINALE - RNG132]**

Come suggerito dal termine 'pentalogia', questa rara sindrome è caratterizzata da cinque segni clinici principali: 1) difetti della linea mediana della parete addominale sopraombelicale; 2) deficit del diaframma anteriore; 3) difetti del pericardio diaframmatico; 4) difetti della parte inferiore dello sterno; 5) cardiopatie congenite. Questa associazione coinvolge strutture della linea mediana, con l'eterizzazione del cuore, o 'ectopia cordis', come difetto principale. L'onfalocele, in particolare al di sopra dell'ombelico, è indicativo per la ricerca delle caratteristiche della pentalogia di Cantrell, soprattutto le cardiopatie e l'ernia diaframmatica anteriore. Le anomalie intracardiache possono essere eterogenee, ma la tetralogia di Fallot o il diverticolo ventricolare sinistro suggeriscono la ricerca di altre deformità della pentalogia di Cantrell. I difetti cardiaci costituiscono il fattore più importante che influenza la morbilità e la mortalità. In singoli pazienti, sono state descritte varie malformazioni rare associate alla pentalogia: encefalocele, igroma cistico del collo, schisi orofacciale, rene displastico, agenesia della cistifellea, polisplenia. Questi segni possono contribuire all'identificazione precoce, mediante ultrasonografia, delle malformazioni associate.

La prevalenza della pentalogia di Cantrell nella popolazione generale è stata stimata in 5,5 casi per milione di bambini nati vivi. Non è stata ancora identificata la causa: anche se questa condizione è sporadica nella maggior parte dei bambini, in alcune famiglie è stata suggerita una trasmissione recessiva legata all'X. In una parte di questi casi potrebbero essere coinvolti i geni localizzati sul cromosoma X (Xq25-q26.1). È stata descritta un'estesa famiglia nella quale 5 maschi, per altrettante generazioni, imparentati per via materna, presentavano 6 diversi difetti consistenti in malformazioni della linea mediana oppure associate alla linea mediana: idrocefalo, anencefalia, labioschisi, difetto cardiaco congenito, agenesia renale e ipospadia. È stato suggerito che la linea mediana sia un campo di sviluppo, e che la mutazione di un singolo gene, per esempio sul cromosoma X, ne interrompa lo sviluppo.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SINDROME TRAPS [RC0243]**

È stato dimostrato che il gene *TNFRSF1A*, che codifica per il recettore tipo 1 del fattore di necrosi tumorale (TNFR1), che si ritiene sia coinvolto nella risposta infiammatoria attraverso l'attivazione del fattore nucleare KB, è responsabile della febbre ricorrente autosomica dominante: per designare questa malattia è stato proposto l'acronimo TRAPS (*TNFR-Associated Periodic Syndrome*). La TRAPS è una malattia autosomica dominante ad esordio prevalentemente infantile, caratterizzata da attacchi con febbre elevata e raffreddori che durano da 2 a 3 settimane, associati a dolore addominale diffuso, nausea, vomito, ostruzione intestinale come da appendicite, pseudocellulite e mialgia localizzata del tronco o degli arti. L'amiloidosi AA è la complicazione principale della TRAPS ed è presente nel 25% dei casi. Esiste una forma solubile del recettore TNFRSF1A, che deriva dalla proteolisi delle membrane. Il ruolo fisiologico della forma solubile non è del tutto chiaro, ma potrebbe inibire l'infiammazione, intrappolando il TNF-alfa. È stato osservato che, nei pazienti affetti da TRAPS, il livello di TNFRSF1A solubile non è aumentato durante gli attacchi infiammatori, come è stato osservato in altre malattie infiammatorie o infettive. La presenza di una reazione acuta, che contrasta con un livello sierico di TNFRSF1A solubile normale o diminuito, è una costante nei pazienti affetti da

TRAPS. In questo modo, la misurazione dei livelli di TNFRSF1A solubile durante gli attacchi può concorrere a diagnosticare la febbre ricorrente di origine sconosciuta.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

### SINDROMI MIELODISPLASTICHE [RDG050]

Le sindromi mielodisplastiche (SMD) sono un gruppo di malattie del sangue caratterizzate da un difetto nel midollo osseo, il quale non riesce più a produrre, in numero sufficiente, alcune linee cellulari come i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine. Le SMD sono anche definite malattie preleucemiche in quanto possono evolvere, con il tempo, nella leucemia acuta. La causa di questo gruppo di malattie non è ancora nota, ma verosimilmente è ascrivibile a mutazioni genetiche, ereditate o acquisite.

Le sindromi mielodisplastiche sono patologie frequenti nella popolazione anziana e, sebbene possano insorgere a qualsiasi età, colpiscono soprattutto le persone dopo i 70 anni. Vengono diagnosticati 2-15.000 nuovi casi ogni anno.

Non sono presenti sintomi specifici in grado di ricondurre alle SMD. L'anemia è un sintomo principale, con il pallore e la spossatezza, l'eccessiva perdita di peso, l'elevata predisposizione alle infezioni, legata alla leucopenia, e le emorragie ricorrenti associate a un calo nella produzione delle piastrine (piastropenia). La classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, adottata dal 2008, distingue diverse forme di SMD, in relazione alle caratteristiche biologiche e genetiche delle cellule difettose nel sangue: citopenia refrattaria con displasia monolineare (anemia refrattaria, neutropenia refrattaria, trombocitopenia refrattaria), anemia refrattaria con sideroblasti ad anello, citopenia refrattaria con displasia multilineare, anemia refrattaria con eccesso di blasti di tipo 1 e 2, sindrome mielodisplastica inclassificabile e sindrome mielodisplastica con delezione del braccio lungo del cromosoma 5 (5q).

Oltre ai sintomi dovuti al difetto nel midollo osseo, i pazienti possono sviluppare altri quadri clinici secondari. L'evoluzione in leucemia mieloide acuta può avvenire con tempi scanditi dalla gravità della malattia iniziale (da 2-3 mesi a 10 anni). Il ricorso alle trasfusioni, per rimpiazzare il numero insufficiente dei globuli rossi, può comportare un accumulo di ferro nel fegato, nel pancreas, nella tiroide e nel cuore, con conseguenti deficit funzionali.

Le SMD sono trattate come altre emopatie maligne, e il trapianto di midollo osseo l'unico trattamento al momento in grado di guarirle. Altre opzioni terapeutiche comprendono la chemioterapia, che comporta l'impiego di più farmaci in associazione in base a schemi codificati, la terapia di supporto, che consente di attenuare i sintomi legati al deficit del midollo attraverso le trasfusioni, la somministrazione di farmaci antiemorragici, di terapie ferrochelanti per ridurre l'accumulo di ferro negli organi e di antibiotici per ridurre l'insorgere di infezioni. Negli ultimi anni è stato introdotto l'uso di immunomodulanti, come lenalidomide, un farmaco disponibile attraverso la legge 648/96 per la sindrome mielodisplastica a basso rischio con delezione del braccio lungo del cromosoma 5, o di immunosoppressori come la ciclosporina, gli steroidi, gli androgeni e la globulina antitumorale, che agiscono sulla reazione autoimmunitaria di alcune di queste patologie. La terapia con farmaci demetilanti come la azacitidina e la decitabina (non approvata in Europa) è stata approvata per le SMD ad alto rischio. Questa terapia è soprattutto indicata per i pazienti che non possono sottoporsi al trapianto di cellule staminali.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

### SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON DISOSTOSI COME SEGNO PREVALENTE [RNG271]

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

### SINDROMI ORO-FACIO-DIGITALI [afferisce a SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON ALTERAZIONE DELLA FACCIA COME SEGNO PRINCIPALE - RNG121]

Le sindromi oro-facio-digitali (OFDS) sono un gruppo eterogeneo di condizioni caratterizzate da malformazioni orali, anomalie facciali e anomalie digitali. Per ulteriori informazioni sulla la OFDS tipo 1 [clicca qui](#). Per ulteriori informazioni sulla OFDS si veda la voce MALATTIA DI MOHR.

### SIRINGOMIELIA – SIRINGOBULBIA [RF0410]

La siringomielia è caratterizzata da cavità intramidollari contenenti liquido cerebrospinale (CSF), secondarie ad una causa nota (siringomielia secondaria, SS) o, più raramente, a una causa non nota (siringomielia primitiva, SP). La prevalenza stimata è di 8,4:100.000. Sono stati descritti casi di siringomielia familiare autosomica recessiva, con un'incidenza stimata del 2% tra i casi di siringomielia.

Sebbene la siringomielia possa causare la rottura delle connessioni neurali del midollo spinale e danni neurologici, il 50% dei pazienti non presenta nessun tipo di invalidità, o in alternativa solo una lieve invalidità. Nei pazienti sintomatici, l'esordio è caratterizzato, di solito, da dolore e disturbi sensitivi, che variano dall'assenza di sensibilità alle punture (spilli, aghi) o alla temperatura, a un aumento della sensibilità agli stimoli. Anche se non esistono chiare indicazioni all'esame neurologico, sono relativamente comuni e caratteristici all'esordio la perdita della capacità di differenziare le sensazioni tra il caldo e il freddo, con il mantenimento della sensibilità tattile e alla luce agli arti superiori e al tronco, e la riduzione dei riflessi agli arti superiori. I sintomi motori, di solito, oscillano tra la debolezza, di entità variabile, la spasticità e la perdita dell'autonomia. Possono comparire alterazioni della funzione vescicale e sessuale. Leziologia della SP non è nota. La SS origina da un danno diretto al midollo o dall'ostruzione della circolazione del liquido cerebrospinale nel canale spinale, correlata a diverse condizioni: malformazione di Chiari tipo 1 (CM1) con o senza scoliosi, invaginazione della base, disturbi della neurulazione, aracnoidite post-infettiva/post-traumatica, compressione post-traumatica del canale spinale, mielomalacia post-ischemica/post-traumatica, oppure presenza di una cavità/fistola adiacente ad un tumore intraspinale. Per definire la diagnosi sono necessari gli esami neurologici e la RMN, che è la tecnica di elezione, in quanto è in grado di identificare la presenza delle cavità ripiene di liquido all'interno del midollo spinale, con estensione orizzontale e verticale variabili, che possono comprendere il coinvolgimento di un livello superiore fino all'interessamento di tutto il midollo spinale.

Il trattamento consiste nel follow-up a lungo termine e nell'intervento chirurgico, nel caso di progressivo deterioramento neurologico. La tipologia dell'intervento viene definita dal tipo e dalla causa che ha determinato la lesione. Nella SP, lo shunt diretto tra la lesione e lo spazio subaracnoideo spinale e la cavità peritoneale o pleurica, rappresenta l'unica modalità di trattamento. Nella SS, il trattamento si basa sulla correzione della causa che ha determinato la lesione e dipende significativamente dal tipo di scelta e dall'esperienza del chirurgo. La SP tende ad avere un decorso benigno e oltre i 2/3 dei pazienti non sviluppano nessun tipo di invalidità. Circa il 50% dei pazienti affetti da CM1 associata a siringomielia presentano quadri stabili dal punto di vista neurologico. Nei casi di siringomielia post-traumatica da compressione del midollo spinale, la ricostruzione del canale spinale produce risultati simili. La prognosi è peggiore nei casi in cui la sola opzione chirurgica sia lo shunt diretto della fistola, in quanto provoca spesso deficit neurologico e recidive.

La siringobulbia è una forma di siringomielia estesa anche al midollo allungato, con interessamento dei nuclei bulbari del trigemino, dei nervi facciali, ecc.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**SOTOS, SINDROME DI [RC0310]**

La sindrome di Sotos è un gigantismo caratterizzato da alcuni segni clinici principali, come la crescita eccessiva durante l'infanzia, la macrocefalia, l'aspetto peculiare del viso, le difficoltà di apprendimento, di grado variabile, in associazione ad altri segni clinici minori. L'esatta prevalenza non è nota, ma sono stati descritti centinaia di casi.

La diagnosi, di solito, viene sospettata dopo la nascita, in base al significativo aumento del peso e della circonferenza occipito-frontale (OFC), all'età ossea avanzata e alle complicazioni neonatali, che comprendono l'ipotonia, i problemi dell'alimentazione e le caratteristiche facciali (viso lungo e stretto, mento appuntito, fronte larga bombata, capelli radi e sottili, ipertelorismo con rime palpebrali oblique verso il basso). Altre anomalie meno costanti sono la scoliosi, le anomalie genito-urinarie e cardiache, le crisi epilettiche e la vivacità dei riflessi tendinei profondi. Il deficit cognitivo e il ritardo dello sviluppo motorio sono variabili. La sindrome si associa ad un aumento del rischio di tumore. Le mutazioni e le delezioni del gene *NSD1* (localizzato sul cromosoma 5q35, che codifica per una metiltransferasi istonica implicata nella regolazione trascrizionale) sono responsabili di più del 75% dei casi. L'analisi FISH, la MLPA e la PCR quantitativa multipla permettono di individuare le delezioni parziali/totali di *NSD1*, mentre il sequenziamento diretto identifica le mutazioni di *NSD1*. La maggior parte delle anomalie di *NSD1* origina *de novo* e, pertanto, sono molto rari i casi familiari. Tuttavia, anche se molti casi sono sporadici, sono stati descritti casi a trasmissione autosomica dominante. Non è mai stato osservato un mosaicismo germinale; per questo, il rischio di ricorrenza per i genitori non affetti è molto basso (<1%). La malattia è geneticamente eterogenea. La sindrome di Sotos 2 è dovuta ad una mutazione autosomica dominante del gene *NFIX* (cromosoma 19p13.13) che codifica per un fattore nucleare. È stata proposta l'esistenza di una rara forma della sindrome di tipo 3 da mutazione omozigote del gene *APC2* (cromosoma 19p13.3, che codifica per una proteina coinvolta nello sviluppo cerebrale).

La presa in carico è multidisciplinare. Durante il periodo neonatale, le terapie sono soprattutto sintomatiche e comprendono la fototerapia in caso di ittero, il trattamento dei problemi alimentari e del reflusso gastroesofageo e dell'eventuale ipoglicemia. Un follow-up pediatrico generale è importante nei primi anni di vita, per permettere di individuare e di prendere in carico le complicazioni cliniche, come la scoliosi e le crisi febbrili. È importante, per lo sviluppo globale del paziente, un adeguato programma psicologico ed educativo, in associazione alla terapia del linguaggio e alla stimolazione motoria. È difficile prevedere la statura finale; tuttavia, la crescita tende a stabilizzarsi dopo la pubertà.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**TORIELLO-CAREY, SINDROME DI [afferisce a ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE ALTERAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO - RNG011]**

La sindrome di Toriello-Carey è una malattia da difetti congeniti multipli, caratterizzata da dismorfismi craniofacciali, anomalie cerebrali, difficoltà alla deglutizione, cardiopatie e ipotonia. I segni clinici principali comprendono il telecaneto, le rime palpebrali corte, il naso piccolo con narici anteverse, la sequenza di Pierre Robin (micrognatia, glossoptosi e palatoschisi), le orecchie dismorfiche, la cute del collo ridondante, i difetti strutturali della linea mediana con agenesia del corpo calloso, le anomalie della laringe e le cardiopatie congenite. Possono anche essere presenti mani corte e ipotonia. I pazienti mostrano una disabilità cognitiva moderata-grave.

Leziologia della sindrome di Toriello-Carey non è del tutto chiara, ma vi è l'evidenza che si tratti di una condizione eterogenea, con la presenza di anomalie cromosomiche in circa il 20% dei casi, e almeno due possibili geni candidati, *MNI* (cromosoma 22q121), mutato in un paziente con microdelezione, e *SATB2* (2q33.1), rotto da una traslocazione bilanciata *de novo* in un altro paziente.

La diagnosi è suggerita dalle neuroimmagini, che individuano le anomalie del corpo calloso,

e dall'esame clinico, con particolare riferimento all'aumento della distanza tra gli occhi e alla schisi del palato. L'analisi di microarray cromosomica è indicata in tutti i bambini con un fenotipo suggestivo della sindrome di Toriello-Carey.

La diagnosi è suggerita dall'associazione tra le anomalie del corpo calloso e la micrognatia, visibili all'ecografia prenatale. Se è stata esclusa una microdelezione/duplicazione cromosomica, la trasmissione può essere autosomica recessiva, con rischio di ricorrenza verosimile del 25%. La presa in carico è sintomatica; la sindrome si associa ad una riduzione dell'aspettativa di vita. Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

**TREACHER COLLINS, SINDROME DI [afferisce a SINDROMI CON CRANIOSINOSTOSI - RNG030]**

La sindrome di Treacher-Collins è una malattia congenita dello sviluppo craniofacciale, ed è caratterizzata da displasia otomandibolare bilaterale e simmetrica, senza anomalie degli arti, associata a diverse anomalie della testa e del collo. L'incidenza annuale è stimata in 1/50.000 nati vivi.

I bambini presentano dismorfismi facciali caratteristici, con ipoplasia bilaterale e simmetrica delle ossa zigomatiche e del bordo infra-orbitale (80% dei casi) o della mandibola (78%; retrognazia, retrogenia), che comporta una malocclusione dentale caratterizzata, spesso, da un morso mandibolare aperto anteriormente. A livello delle ossa zigomatiche, del bordo orbitale inferiore e delle guance, è presente un'ipoplasia che interessa prevalentemente i tessuti molli. Sono state descritte anche anomalie complesse dell'articolazione temporo-mandibolare, che causano limitazione, di gravità variabile, nell'apertura della bocca, obliquità in basso e verso l'esterno delle rime palpebrali (89%) e coloboma delle palpebre inferiori nel punto di incontro tra il terzo esterno e il terzo medio (69%), con agenesia delle ciglia nel terzo esterno della palpebra inferiore. Il palato è ogivale e, occasionalmente, è presente palatoschisi (28%). Sono spesso presenti anomalie dell'orecchio esterno (60%), compresa l'anotia o la microtia, l'atresia dei condotti uditivi esterni e le anomalie della catena degli ossicini, che esitano in una sordità di conduzione. Di solito, l'intelligenza è normale. Nei primi anni di vita possono insorgere difficoltà respiratorie e alimentari, a causa della riduzione delle dimensioni delle vie respiratorie superiori e della limitata apertura della bocca. Segni meno costanti sono gli encondromi e/o le fistole pretragali, le anomalie della colonna, le cardiopatie e le schisi commissurali bilaterali.

La sindrome è dovuta alle mutazioni del gene *TCOF1* (5q32-q33.1), che codifica per la fosfoproteina nucleolare Treacle, o dei geni *POLR1C* (6p21.1) e *POLR1D* (13q12.2), che codificano per le subunità delle RNA polimerasi I e III.

La diagnosi si basa sul quadro clinico e sugli esami complementari, e può essere confermata dai test molecolari. È possibile la diagnosi molecolare prenatale sui villi coriali. L'ecografia prenatale può evidenziare i dismorfismi facciali tipici e le anomalie auricolari bilaterali.

La trasmissione della malattia è autosomica dominante, con penetranza del 90% ed espressione variabile, anche all'interno della stessa famiglia. Le mutazioni di *POLR1C* sono trasmesse con modalità autosomica recessiva. La consulenza genetica è complicata dall'espressione variabile della sindrome e dovrebbe essere offerta da un'equipe multidisciplinare esperta nella diagnosi prenatale.

La presa in carico è multidisciplinare. Nel caso di distress respiratorio postnatale, deve essere presa in considerazione la tracheotomia, la ventilazione non invasiva o la distrazione della mandibola. La chirurgia e la plastica maxillofacciale permettono di correggere l'ipoplasia dei tessuti molli (rimodellamento del volto con lipostruttura), l'ipoplasia scheletrica (distrazione osteogenetica, innesti ossei), il coloboma palpebrale e la palatoschisi (correzione chirurgica). È molto difficile il trattamento del difetto di apertura della bocca. È necessaria la chirurgia otorinolaringoiatrica specialistica per le anomalie dell'orecchio medio (chirurgia funzionale) e dell'orecchio esterno (ricostruzione dei padiglioni). La presa in carico dei

disturbi dell'udito deve essere precoce (protesi acustiche e chirurgia funzionale), per favorire il normale sviluppo.

Se il trattamento è adeguato, la prognosi delle forme lievi della malattia è favorevole.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### TUBULOPATIE PRIMITIVE [RJG010]

Esempi di patologie afferenti a questo gruppo sono la sindrome di Dent, la sindrome di Bartter e la sindrome di Gitelman (si vedano queste voci nella guida).

#### WAARDENBURG, SINDROMI DI [RNG095]

Le sindromi di Waardenburg (WS) rientrano nelle sindromi da sordità con anomalie della pigmentazione. Si caratterizzano per la trasmissione autosomica dominante e la depigmentazione non omogenea. L'incidenza annuale per le WS di tutti i tipi è 1:270.000 nati. Le caratteristiche principali della WS sono la sella nasale ampia, la sordità cocleare e i difetti della pigmentazione, come l'eterocromia dell'iride (i due occhi hanno colori diversi), un ciuffo bianco di capelli sulla fronte, le ciglia bianche e l'incanutimento precoce dei capelli. Si consigliano protesi acustiche e il trattamento delle malformazioni associate.

Per ulteriori informazioni sulla sindrome di Waardenburg di tipo 1 [clicca qui](#).

Per ulteriori informazioni sulla sindrome di Waardenburg di tipo 2 [clicca qui](#).

Per ulteriori informazioni sulla sindrome di Waardenburg di tipo 3 [clicca qui](#).

Per ulteriori informazioni sulla sindrome di Waardenburg di tipo 4 [clicca qui](#).

#### WIEDEMANN-RAUTENSTRAUCH, SINDROME DI [afferisce a SINDROMI PROGEROIDI - RNG094]

La sindrome di Wiedemann-Rautenstrauch è una malattia molto rara, con segni d'invecchiamento precoce alla nascita, riduzione del grasso sottocutaneo, ipotricosi, macrocefalia e dismorfismi. Sono stati descritti meno di 30 pazienti.

I dismorfismi comprendono viso triangolare con aspetto vecchieggiante, capelli, ciglia e sopracciglia rade, micrognazia e aumento delle dimensioni del cranio con fontanella anteriore allargata e vene ben visibili, in particolare sul cuoio capelluto. I denti neonatali sono un segno comune, ma variabile. Il quadro clinico è ampio, ma i segni cardinali sono il ritardo della crescita prenatale e la riduzione del grasso sottocutaneo. È comune il deficit cognitivo lieve-moderato.

Di solito, la sindrome è fatale entro l'età di 7 mesi, anche se, in rari casi, i pazienti possono sopravvivere fino all'adolescenza.

Leziologia della sindrome non è nota. L'elevato tasso di rotture cromosomiche osservate in alcuni casi suggerisce un difetto nella riparazione del DNA. La trasmissione sembra essere autosomica recessiva.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#)

#### WOLMAN, MALATTIA DI [afferisce a ALTRE MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE - RCG180]

La malattia di Wolman è il più grave quadro clinico da deficit di lipasi acida lisosomiale. I fenotipi più moderati sono tutti riconducibili ad una malattia da accumulo degli esteri del colesterolo. L'enzima della lipasi acida riveste un ruolo essenziale nell'idrolisi lisosomiale sia del colesterolo esterificato che dei trigliceridi di origine lipoproteica. Nelle forme più rare di deficit di lipasi acida associata alla malattia di Wolman, questi lipidi si accumulano in molti tessuti. Sono stati descritti circa 50 casi. La malattia può a volte avere una presentazione fetale con epatomegalia, ascite, surreni calcificati, anche se l'esordio avviene tipicamente nelle prime settimane di vita, con distensione addominale ed epatosplenomegalia grave o significativa (che può presentarsi nel periodo neonatale) e, occasionalmente, ascite. La presenza calcificazioni

nei surreni (visibili nelle radiografie) è un segno caratteristico quasi sempre costante. I mielogrammi rivelano la presenza di istiociti schiumosi, ma non offrono una diagnosi specifica. I bambini presentano significativi disturbi digestivi (vomito e diarrea con steatorrea) che possono causare un arresto improvviso della crescita ponderale e un deterioramento psicomotorio progressivo, in assenza di segni neurologici specifici. In seguito, compare una grave anemia e la cachessia. Pochi bambini superano l'anno di vita.

La trasmissione della malattia è autosomica recessiva, causata da mutazioni omozigoti nel gene della lipasi acida (*LIPA* o *LAL*), localizzato sul cromosoma 10q24-q25. La diagnosi può essere rapidamente confermata misurando l'attività enzimatica sui leucociti (o sui fibroblasti), che rivela un deficit quasi totale. La diagnosi prenatale può essere effettuata con il dosaggio enzimatico o l'analisi molecolare sui villi coriali.

Al momento, non è disponibile un trattamento specifico. Tuttavia, rari casi, il trapianto molto precoce di sangue del cordone e di midollo osseo hanno dato buoni risultati ad un follow-up di quattro anni. Sebbene la terapia enzimatica sostitutiva e la terapia genica abbiano dato risultati promettenti sui topi *knock-out*, questo tipo di studi non possono immediatamente mutuari alla malattia di Wolman, in quanto il fenotipo del topo è più vicino a quello della malattia da accumulo degli esteri del colesterolo.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

#### XANTOMATOSI CEREBROTENDINEA [afferisce a DIFETTI CONGENITI DELLA SINTESI DEGLI ACIDI BILIARI - RCG072]

La xantomatosi cerebrotendinea (CTX) è un difetto congenito della sintesi degli acidi biliari con colestasi neonatale, cataratta ad esordio infantile, xantomi tendinei ad esordio nell'adolescenza/ prima età adulta e xantomi cerebrali con disfunzione neurologica ad esordio nell'età adulta. Sono stati descritti oltre 300 pazienti, con una prevalenza di circa 1:50.000 nella popolazione caucasica.

I segni clinici iniziali sono la colestasi neonatale o la diarrea cronica sin dall'epoca neonatale. Nel 75% dei casi, la cataratta è il primo segno, spesso ad esordio infantile. I neonati presentano disfunzione epatica. Gli xantomi esordiscono nella 2° o 3° decade di vita, a livello del tendine di Achille o degli altri tendini (gomiti, mani, rotula, collo). Alcuni pazienti presentano un deficit cognitivo sin dal periodo neonatale, anche se la maggior parte di essi ha capacità cognitive normali o subnormali fino alla pubertà. La disfunzione neurologica progressiva ad esordio nell'età adulta comprende la demenza, i disturbi psichiatrici, i segni piramidali e/o cerebellari, le convulsioni e la neuropatia. La demenza esordisce a 20-30 anni in oltre il 50% dei casi. Possono essere prominenti i sintomi neuropsichiatrici (alterazioni comportamentali, allucinazioni, agitazione, aggressività, depressione e tendenze al suicidio). I segni piramidali e/o l'atassia cerebellare esordiscono a 20-40 anni. I pazienti possono presentare segni extrapiramidali (distonia e parkinsonismo atipico) e neuropatia periferica. La CTX è dovuta alle mutazioni del gene della sterolo-27-idrossilasi (*CYP27A1*; cromosoma 2q33-qter), che catalizza la prima tappa dell'ossidazione della catena laterale degli intermedi dello sterolo nella sequenza di sintesi degli acidi biliari (BAS). La funzione enzimatica deficitaria interrompe la BAS causando depositi di colesterolo e colestano, responsabili del processo degenerativo. La trasmissione è autosomica recessiva.

Le analisi delle urine, con spettrometria di massa, permettono una diagnosi precoce nei bambini con i tipici metaboliti biliari dell'alcol. La diagnosi negli adulti si basa sulla diarrea intrattabile, sulla cataratta presenile, sui xantomi tendinei, sui disturbi neurologici e sui livelli anomali di colestano nel siero e nei tendini. Le concentrazioni plasmatiche di colesterolo sono basse o normali. La RMN evidenzia iperintensità bilaterale dei nuclei dentati e della materia bianca cerebrale e cerebellare. Per confermare la diagnosi possono essere utili le analisi molecolari.

Il trattamento di elezione si basa sulla terapia sostitutiva con acido chenodesossicolico (CDCA), che normalizza la BAS e le concentrazioni di colestano e migliora i sintomi neurologici.

Vengono usati anche gli inibitori della HMG-CoA reduttasi, da soli o in combinazione con CDCA, anche se possano causare danni muscolari. L'estrazione della cataratta è di solito necessaria attorno ai 50 anni. È stato utilizzato anche il trattamento con acido colico, per sopprimere la BAS e la produzione di colestano, ma il trattamento non è efficace come quello con CDCA, rispetto al quale non mostra epatotossicità. La diagnosi e il trattamento precoci sono essenziali per prevenire l'accumulo progressivo di colestano e colesterolo. L'evoluzione della malattia può essere arrestata e, in alcuni casi, fatta regredire. I pazienti trattati possono avere un'attesa di vita normale. In assenza di trattamento, l'attesa di vita si attesta intorno ai 50-60 anni. Sono stati descritti anche alcuni decessi precoci neonatali.

Per ulteriori informazioni [clicca qui](#).

## 9. L'ELENCO COMPLETO DELLE MALATTIE RARE ESSENTI, AGGIORNATO A SETTEMBRE 2017

L'elenco pubblicato di seguito fa riferimento all'Allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017, semplificato e rielaborato in ordine alfabetico.<sup>[1]</sup>

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
AARSKOG, SINDROME DI	RN0790				
AASE-SMITH, SINDROME DI	RN1340				
ABETALIPOPROTEINEMIA	RCG070		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE (Escluso: Ipercolesterolemia familiare eterozigote tipo IIa e IIb; Ipercolesterolemia primitiva poligenica; Ipercolesterolemia familiare combinata; Iperlipoproteinemia di tipo III)	RCG070	BASSEN-KORNZWEIG, SINDROME DI
ACERULOPLASMINEMIA CONGENITA	RC0120				
ACIDEMIA PIPECOLICA	RCG084		MALATTIE PEROSSISOMIALI	RCG084	
ACONDROGENESI	RNG050		CONDRODISTROFIE CONGENITE	RNG050	
ACONDROPLASIA	RNG050		CONDRODISTROFIE CONGENITE	RNG050	
ACROCEFALOSINDATTILIA	RNG030				
ACRODISOSTOSI	RN0280				
ADAMS-OLIVER, SINDROME DI	RN0340				
ADRENOLEUCODISTROFIA	RF0120				
ADRENOLEUCODISTROFIA NEONATALE	RCG084		MALATTIE PEROSSISOMIALI	RCG084	
ADRENOLEUCODISTROFIA X-LINKED	RCG084		MALATTIE PEROSSISOMIALI	RCG084	
AFALLIA	RNG264		ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO	RNG264	
AGAMMAGLOBULINEMIA	RCG160		IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	RCG160	
AGENESIA CEREBELLARE	RN0030				
AICARDI, SINDROME DI	RNG111		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE INTERESSAMENTO DELL'APPARATO VISIVO	RNG111	
AICARDI-GOUTIERES, SINDROME DI	RFG010		LEUCODISTROFIE	RFG010	
ALAGILLE, SINDROME DI	RN1350				
ALBINISMO	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	
ALCAPTONURIA	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	
ALEXANDER, MALATTIA DI	RFG010		LEUCODISTROFIE	RFG010	
ALFA-MANNOSIDOSI	RCG091		OLIGOSACCARIDOSI	RCG091	
ALLGROVE, SINDROME DI	RI0010		ACALASIA ISOLATA E ACALASIA ASSOCIATA A SINDROMI	RI0010	
ALPERS, MALATTIA DI	RF0010				
ALPORT, SINDROME DI	RN1360				
ALSTRÖM, SINDROME DI	RN1370				
ALTRE ACIDEMIE/ACIDURIE ORGANICHE PRIMITIVE DA DIFETTO DEL METABOLISMO DEGLI AMINOACIDI A CATENA RAMIFICATA	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	
AMAUSOSI CONGENITA DI LEBER	RFG110		DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	RFG110	
AMILOIDOSI SISTEMICHE	RCG130				

1 Dal punto di vista strettamente legale può far fede solo e unicamente l'Allegato 7 del DPCM 21 gennaio 2017. L'allegato è scaricabile a [questo link](#).

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
ANDERMANN, SINDROME DI	RNG150		AGENESIA/DISGENESIA DEL CORPO CALLOSO IN FORMA ISOLATA O SINDROMICA	RNG150	
ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI	RDG010		ANEMIE EREDITARIE (ESCLUSO: DEFICIT DI GLUCOSIO-6-FOSFATO DEIDROGENASI)	RDG010	
ANEMIE APLASTICHE ACQUISITE (ESCLUSO: FORME MIDOLLARI APLASTICHE TRANSITORIE)	RD0070				
ANEMIE SIDEROBLASTICHE	RDG010		ANEMIE EREDITARIE (ESCLUSO: DEFICIT DI GLUCOSIO-6-FOSFATO DEIDROGENASI)	RDG010	
ANGELMAN, SINDROME DI	RN1300				
ANGIOEDEMA ACQUISITO DA DEFICIT DI C1 INIBITORE	RC0191				
ANGIOEDEMA EREDITARIO	RC0190				EDEMA
ANGIOMATOSI CISTICA DIFFUSA DELL'OSSO	RM0070				
ANIRIDIA	RN0110				
ANOMALIA "MORNING-GLORY"	RN0130				
ANTLEY-BIXLER, SINDROME DI	RN0800				
APERT, SINDROME DI	RNG030		SINDROMI CON CRANIOSINOSTOSI	RNG030	
APLASIA CONGENITA DELLA CUTE	RN0640				
ARACNODATTILIA CONTRATTURALE CONGENITA	RNG020		SINDROMI CON ARTROGRIPOSI MULTIPLE CONGENITE	RNG020	BEALS, SINDROME DI
ARGININEMIA	RCG050		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEL CICLO DELL'UREA E IPERAMMONIEMIE EREDITARIE	RCG050	
ARGININSUCCINICO ACIDURIA	RCG050		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEL CICLO DELL'UREA E IPERAMMONIEMIE EREDITARIE	RCG050	
ARNOLD-CHIARI, SINDROME DI	RN0010				
ARTERITE A CELLULE GIGANTI	RG0080				HORTON, MALATTIA DI
ASSOCIAZIONE VACTERL/VATER	RN1250				
ATASSIA CEREBELLARE EREDITARIA DI MARIE	RFG040		MALATTIE SPINOCEREBELLARI	RFG040	
ATASSIA DI FRIEDREICH	RFG040		MALATTIE SPINOCEREBELLARI	RFG040	
ATASSIA FRIEDREICH-LIKE	RFG040		MALATTIE SPINOCEREBELLARI	RFG040	DEFICIENZA FAMILIARE DI VITAMINA E
ATASSIA PERIODICA	RFG040		MALATTIE SPINOCEREBELLARI	RFG040	ATASSIA
ATASSIA-TELEANGECTASIA	RFG040		MALATTIE SPINOCEREBELLARI	RFG040	LOUIS-BAR, SINDROME DI
ATRANSFERRINEMIA CONGENITA	RC0130				
ATRESIA BILIARE	RN0210				
ATRESIA COLICA	RNG251		DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI	RNG251	
ATRESIA DEL DIGIUNO	RN0170				
ATRESIA ESOFAGEA E/O FISTOLA TRACHEOESOFAGEA	RN0160				
ATRESIA ILEALE	RNG251		DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI	RNG251	
ATRESIA INTESTINALE MULTIPLA	RNG251		DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI	RNG251	
ATRESIA O STENOSI DUODENALE	RN0180				
ATROFIA DENTATORUBRO-PALLIDOLUYSIANA	RF0050				
ATROFIA ESSENZIALE DELL'IRIDE	RF0240				
ATROFIA MULTISISTEMICA	RF0081				
ATROFIA OTTICA DI LEBER	RF0300				
AUSTIN, SINDROME DI	RCG180		ALTRE MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE	RCG180	

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
AXENFELD-RIEGER, ANOMALIA DI	RN0090				
AXENFELD-RIEGER, SINDROME DI	RN1050				
BALLER-GEROLD, SINDROME DI	RN0810				
BANNAYAN-ZONANA, SINDROME DI	RNG200		AMARTOMATOSI MULTIPLE	RNG200	MACROCEFALIA-LIPOMI MULTIPLI-EMANGIOMI
BARAITSER-WINTER, SINDROME DI	RNG111		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE INTERESSAMENTO DELL'APPARATO VISIVO	RNG111	
BARDET-BIEDL, SINDROME DI	RN1380				LAURENCE-MOON, SINDROME DI
BARTTER, SINDROME DI	RJG010		TUBULOPATIE PRIMITIVE	RJG010	
BATTEN, MALATTIA DI	RFG020		CEROIDOLIPOFUSCINOSI	RFG020	
BECKWITH-WIEDEMANN, SINDROME DI	RN0820				
BEHÇET, MALATTIA DI	RC0210				
BEHR, SINDROME DI	RF0220				
BEN ARI-SHUPER-MIMOUNI, SINDROME DI	RNG011		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE ALTERAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO	RNG011	
BERNARD-SOULIER, SINDROME DI	RDG030		PIASTRINOPATIE EREDITARIE	RDG030	
BETA-MANNOSIDOSI	RCG091		OLIGOSACCARIDOSI	RCG091	
BLACKFAN-DIAMOND, ANEMIA DI	RDG010		ANEMIE EREDITARIE (ESCLUSO: DEFICIT DI GLUCOSIO-6-FOSFATO DEIDROGENASI)	RDG010	ANEMIA CONGENITA IPOPLASTICA
BLOOM, SINDROME DI	RN0830				
BLUE RUBBER BLEB NEVUS	RN0150				BEAN, SINDROME DI
BONNEMANN-MEINECKE, SINDROME DI	RNG011		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE ALTERAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO	RNG011	PORENCEFALIA-IPOPLASIA CEREBELLARE-MALFORMAZIONI MULTIPLE
BÖRJESON-FORSSMAN-LEHMANN, SINDROME DI	RN0840				
BUDD-CHIARI, SINDROME DI	RG0110				
BYLER, MALATTIA DI	RIG010		COLESTASI INTRAEPATICHE PROGRESSIVE FAMILIARI	RIG010	
CADASIL	RF0310				ARTERIOPATIA CEREBRALE AUTOSOMICA DOMINANTE CON INFARTI
CALCINOSI TUMORALE	RC0230				
CAMPTODATTILIA FAMILIARE	RN0290				
CANAVAN, MALATTIA DI	RFG010		LEUCODISTROFIE	RFG010	
CARENZA CONGENITA DI ALFA-1-ANTITRIPSINA	RC0200				
CAROLI, MALATTIA DI	RN0220				
CARPENTER, SINDROME DI	RN1390				
CHAR, SINDROME DI	RN1780				
CHARCOT-MARIE-TOOTH, MALATTIA DI	RFG060		NEUROPATIE EREDITARIE	RFG060	ATROFIA MUSCOLARE PERONEALE
CHEDIAK-HIGASHI, MALATTIA DI	RD0060				
CHERATOCONO	RF0280				



NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
CHERATODERMIE PALMOPLANTARI EREDITARIE	RNG130				
CHERATOSI FOLLICOLARE ACUMINATA	RN0530				
CISTINOSI	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	
CISTINURIA	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	
CISTITE INTERSTIZIALE	RJ0030				
CITRULLINEMIA	RCG050		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEL CICLO DELL'UREA E IPERAMMONIEMIE EREDITARIE	RCG050	
CLOACA PERSISTENTE	RNG251		DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI	RNG251	
COATS, MALATTIA DI	RF0201				
COCKAYNE, SINDROME DI	RN1400				
COFFIN-LOWRY, SINDROME DI	RN0350				
COFFIN-SIRIS, SINDROME DI	RN0360				
COGAN, DISTROFIA DI	RF0270		DISTROFIE EREDITARIE DELLA CORNEA	RF0270	DISTROFIA CORNEALE ANTERIORE
COGAN, SINDROME DI	RF0270				
COHEN, SINDROME DI	RN0401				
COLANGITE PRIMITIVA SCLEROSANTE	RI0050				
COLESTASI INTRAEPATICA PROGRESSIVA FAMILIARE DI TIPO II	RIG010		COLESTASI INTRAEPATICHE PROGRESSIVE FAMILIARI	RIG010	
COLESTASI INTRAEPATICA PROGRESSIVA FAMILIARE DI TIPO III	RIG010		COLESTASI INTRAEPATICHE PROGRESSIVE FAMILIARI	RIG010	
COLOBOMA CONGENITO CORIORETINICO	RNG101		COLOBOMA CONGENITO OCULARE ISOLATO O SINDROMICO	RNG101	
COLOBOMA CONGENITO DEL DISCO OTTICO	RN0120				
COLOBOMA CONGENITO DELL'IRIDE	RNG101		COLOBOMA CONGENITO OCULARE ISOLATO O SINDROMICO	RNG101	
COMPLESSO CARNEY	RBG020				
COMPLESSO DI VON MEYENBURG	RNG200		AMARTOMATOSI MULTIPLE	RNG200	
COMPLESSO OEIS	RNG251		DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI	RNG251	ESTROFIA DELLA CLOACA
CONDRODISPLASIA PUNCTATA RIZOMELICA	RCG084		MALATTIE PEROSSISOMIALI	RCG084	
CONGIUNTIVITE LIGNEA	RF0290				
CONN, SINDROME DI	RCG010		IPERALDOSTERONISMI PRIMITIVI	RCG010	
CONNETTIVITE MISTA	RM0030				
CONRADI-HÜNERMANN-HAPPLE, SINDROME DI	RNG060				
COREA DI HUNTINGTON	RF0080				
CORNEA GUTTATA	RF0140		DISTROFIE EREDITARIE DELLA CORNEA	RF0140	
CORNELIA DE LANGE, SINDROME DI	RN1410				
COROIDITE MULTIFOCAL	RF0320				
COROIDITE SERPIGINOSA	RF0330				
COSTELLO, SINDROME DI	RC0250				
COWDEN, MALATTIA DI	RNG200		AMARTOMATOSI MULTIPLE	RNG200	
CRANIOSINOSTOSI PRIMARIA	RNG040				
CRIGLER-NAJJAR, SINDROME DI	RC0180				
CRIOGLOBULINEMIA MISTA	RC0110				
CRISPONI, SINDROME DI	RNG020		SINDROMI CON ARTROGRIPOSI MULTIPLE CONGENITE	RNG020	
CRONKHITE-CANADA, MALATTIA DI	RB0030				
CROUZON, MALATTIA DI	RNG040				

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
CUORE CRISS-CROSS	RNG141		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEL CUORE E DEI GRANDI VASI (ESCLUSI: DIFETTO INTERVENTRICOLARE ISOLATO; DIFETTO INTERATRIALE ISOLATO; STENOSI ISOLATA DELLA VALVOLA POLMONARE; PERVIETÀ DEL DOTTO DI BOTALLO)	RNG141	
CURRARINO, SINDROME DI	RN0190		MALFORMAZIONE ANO-RETTALE IN FORMA ISOLATA O SINDROMICA	RN0190	
CUTE MARMORATA TELEANGECTASICA CONGENITA	RN0540				
CUTIS LAXA	RN0500				
DANDY-WALKER, SINDROME DI	RNG150		AGENESIA/DISGENESIA DEL CORPO CALLOSO IN FORMA ISOLATA O SINDROMICA	RNG150	
DARIER, MALATTIA DI	RN0550				
DE SANCTIS-CACCHIONE, MALATTIA DI	RN1420				
DEFICIENZA CONGENITA DI ALTRI FATTORI DELLA COAGULAZIONE	RDG020		DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	RDG020	
DEFICIENZA CONGENITA DI ZINCO	RC0070				ACRODERMATITE ENTEROPATICA
DEFICIENZA DI ACTH	RC0010				
DEFICIT CONGENITO DEL TRASPORTATORE MITOCONDRIALE DI ASPARTATO -GLUTAMMATO TIPO I	RCG083		ALTRI DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO ENERGETICO MITOCONDRIALE	RCG083	
DEFICIT CONGENITO DI BIOTINIDASI	RCG092		DIFETTI CONGENITI RESPONSIVI ALLA BIOTINA	RCG092	
DEFICIT CONGENITO DI COBALAMINA C	RCG093		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DELLA COBALAMINA E DEL FOLATO	RCG093	
DEFICIT CONGENITO DI LATTASI	RCG060		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEI CARBOIDRATI ESCLUSO DIABETE MELLITO	RCG060	
DEFICIT CONGENITO DI PIRUVATO DEIDROGENASI FOSFATASI	RCG076		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEL PIRUVATO E DEL CICLO DEGLI ACIDI TRICARBOSSILICI	RCG076	
DEFICIT CONGENITO ISOLATO DI GH	RC0021				
DEFICIT DI 3-IDROSSIACIL-CoA DEIDROGENASI DEGLI ACIDI GRASSI A CATENA LUNGA	RCG074		DIFETTI CONGENITI DELLA OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE DEGLI ACIDI GRASSI	RCG074	
DEFICIT DI 5'-PIRIDOSSAMINA FOSFATO OSSIDASI	RCG095		ALTRI DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DI VITAMINE E COFATTORI NON PROTEICI	RCG095	
DEFICIT DI ACIL-CoA DEIDROGENASI DEGLI ACIDI GRASSI A CATENA CORTA (SCAD)	RCG074		DIFETTI CONGENITI DELLA OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE DEGLI ACIDI GRASSI	RCG074	
DEFICIT DI ACIL-CoA DEIDROGENASI DEGLI ACIDI GRASSI A CATENA MEDIA (MCAD)	RCG074		DIFETTI CONGENITI DELLA OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE DEGLI ACIDI GRASSI	RCG074	
DEFICIT DI ACIL-CoA DEIDROGENASI DEGLI ACIDI GRASSI A CATENA MOLTO LUNGA (VLCAD)	RCG074		DIFETTI CONGENITI DELLA OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE DEGLI ACIDI GRASSI	RCG074	
DEFICIT DI ALFA METIL ACETOACETIL-COA TIOLASI	RCG075		DIFETTI CONGENITI DELLA CHETOGENESI E DELLA CHETOLISI	RCG075	
DEFICIT DI CARBAMMIL-FOSFATO SINTETASI	RCG050		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEL CICLO DELL'UREA E IPERAMMONIEMIE EREDITARIE	RCG050	
DEFICIT DI CARNITINA-PALMITOIL TRANSFERASI	RCG074		DIFETTI CONGENITI DELLA OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE DEGLI ACIDI GRASSI	RCG074	
DEFICIT DI CITOCROMO C OSSIDASI	RCG077		DIFETTI CONGENITI ISOLATI DI UN COMPLESSO DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE	RCG077	
DEFICIT DI CoA LIGASI DEGLI ACIDI BILIARI	RCG072		DIFETTI CONGENITI DELLA SINTESI DEGLI ACIDI BILIARI	RCG072	
DEFICIT DI DOPAMINA BETA-IDROSSILASI	RCG085		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEI NEUROTRASMETTITORI E DEI PICCOLI PEPTIDI	RCG085	
DEFICIT DI FRUTTOSIO-1,6-BISFOSFATASI	RCG060		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEI CARBOIDRATI ESCLUSO DIABETE MELLITO	RCG060	
DEFICIT DI GUANIDINOACETATO-METILTRANSFERASI (GAMT)	RCG082		SINDROMI DA DEFICIT CONGENITO DI CREATINA	RCG082	
DEFICIT DI LECITINCOLESTEROLO ACILTRANSFERASI	RCG070		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE (Escluso: Ipercolesterolemia familiare eterozigote tipo IIa e IIb; Ipercolesterolemia primitiva poligenica; Ipercolesterolemia familiare combinata; Iperlipoproteinemia di tipo III)	RCG070	

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
DEFICIT DI N-ACETILGLUTAMMATO SINTETASI (NAGS)	RCG050		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEL CICLO DELL'UREA E IPERAMMONIEMIE EREDITARIE	RCG050	
DEFICIT DI ORNITINA CARBAMOILTRANSFERASI (OCT)	RCG050		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEL CICLO DELL'UREA E IPERAMMONIEMIE EREDITARIE	RCG050	
DEFICIT FAMILIARE DI LIPASI LIPOPROTEICA	RCG070		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE (Escluso: Ipercolesterolemia familiare eterozigote tipo IIa e IIb; Ipercolesterolemia primitiva poligenica; Ipercolesterolemia familiare combinata; Iperlipoproteinemia di tipo III)	RCG070	
DEFORMITA' DI SPRENGEL	RN0270				
DEGENERAZIONE CEREBELLARE SUBACUTA	RFG040		MALATTIE SPINOCEREBELLARI	RFG040	
DEGENERAZIONE MARGINALE	RFG130		DEGENERAZIONI DELLA CORNEA	RFG130	TERRIEN, SINDROME DI
DEGENERAZIONE NODULARE	RFG130		DEGENERAZIONI DELLA CORNEA	RFG130	
DEGENERAZIONE PARENCHIMATOSA CORTICALE CEREBELLARE	RFG040		MALATTIE SPINOCEREBELLARI	RFG040	
DEGENERAZIONE SPINOCEREBELLARE DI HOLMES	RFG040		MALATTIE SPINOCEREBELLARI	RFG040	ATROFIA CEREBELLO OLIVARE
DEJERINE-SOTTAS, SINDROME DI	RFG060		NEUROPATIE EREDITARIE	RFG060	NEUROPATIA EREDITARIA SENSITIVO-MOTORIA DI TIPO III
DENIS-DRASH, SINDROME DI	RN1430				
DENT, SINDROME DI	RJG010		TUBULOPATIE PRIMITIVE	RJG010	
DERCUM, MALATTIA DI	RC0090				ADIPOSI DOLOROSA
DERMATOMIOSITE	RM0010				
DESBUQUOIS, SINDROME DI	RNG050		CONDRODISTROFIE CONGENITE	RNG050	
DIABETE INSIPIDO NEFROGENICO	RJ0010				
DIARREA CONGENITA CON MALASSORBIMENTO DEL SODIO	RIG020		DIFETTI CONGENITI GRAVI ED INVALIDANTI DEL TRASPORTO INTESTINALE	RIG020	
DIARREA CONGENITA CON PERDITA DI CLORURI	RIG020		DIFETTI CONGENITI GRAVI ED INVALIDANTI DEL TRASPORTO INTESTINALE	RIG020	CLORIDORREA CONGENITA
DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DELLO ZINCO	RCG101		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DELLO ZINCO	RCG101	
DIFETTI CONGENITI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA MITOCONDRIALE	RCG078		DIFETTI CONGENITI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA MITOCONDRIALE	RCG078	
DIFETTI CONGENITI DELLA GLICOSILAZIONE PROTEICA (CDGS)	RCG190				
DIFETTI CONGENITI DELLA SINTESI DEL COLESTEROLO	RCG071		DIFETTI CONGENITI DELLA SINTESI DEL COLESTEROLO	RCG071	
DIFETTI DEL POOL DI DEPOSITO DELLE PIASTRINE	RDG030		PIASTRINOPATIE EREDITARIE	RDG030	
DIFETTI DEL TRASPORTO DEL GLUCOSIO	RCG060		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEI CARBOIDRATI ESCLUSO DIABETE MELLITO	RCG060	
DIFETTI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA NUCLEARE	RCG081		DIFETTI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA MITOCONDRIALE DA ALTERAZIONI DEL DNA NUCLEARE	RCG081	
DIFETTI EREDITARI TROMBOFILICI (ESCLUSO: SOGGETTI ASINTOMATICI ETEROZIGOTI PER LA SOLA MUTAZIONE G1691A DEL GENE DEL FATTORE V LEIDEN; SOGGETTI ASINTOMATICI ETEROZIGOTI PER LA SOLA MUTAZIONE G20210A DEL GENE DELLA PROTROMBINA; SOGGETTI OMOZIGOTI PER LA MUTAZIONE C677T DEL GENE MTHFR)	RDG020		DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	RDG020	
DIFETTO CONGENITO DI SACCARASI-ISOMALTASI	RCG060		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEI CARBOIDRATI ESCLUSO DIABETE MELLITO	RCG060	
DIGEORGE, SINDROME DI (ESCLUSI TUTTI GLI ALTRI SOGGETTI CON FENOTIPI DA DELEZIONE 22q11.2, DA CERTIFICARE CON CODICE RNG090)	RCG160		IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	RCG160	

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
DISCHERATOSI CONGENITA	RN0560				
DISCINESIE CILIARI PRIMARIE	RNG110		DISCINESIE CILIARI PRIMARIE	RNG110	
DISCONDROSTEOSI	RNG060		OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	RNG060	
DISGENESIA GONADICA	RNG262		DIFETTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITA' DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO	RNG262	
DISOSTOSI ACROFACCIALE DI NAGER	RN1000		NAGER, SINDROME DI	RN1000	
DISOSTOSI MAXILLOFACCIALE	RNG040				
DISPLASIA CAMPOMELICA	RNG050		CONDRODISTROFIE CONGENITE	RNG050	
DISPLASIA CEREBRO-FACIO-TORACICA	RNG011		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE ALTERAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO	RNG011	
DISPLASIA CRANIOMETAFISARIA	RNG060		OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	RNG060	
DISPLASIA DI KNIEST	RNG050		CONDRODISTROFIE CONGENITE	RNG050	
DISPLASIA DIASTROFICA	RNG060		OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	RNG060	
DISPLASIA ECTODERMICA IPOIDROTICA	RNG151		SINDROMI CON DISPLASIA ECTODERMICA	RNG151	
DISPLASIA EPIFISARIA EMIMELICA	RNG050		CONDRODISTROFIE CONGENITE	RNG050	
DISPLASIA FIBROSA	RNG060		OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	RNG060	
DISPLASIA FRONTO-FACIO-NASALE	RNG040				
DISPLASIA MAXILLONASALE	RNG040				
DISPLASIA METATROPICA	RNG050		CONDRODISTROFIE CONGENITE	RNG050	
DISPLASIA NEUROECTODERMICA TIPO CHIME	RNG151		SINDROMI CON DISPLASIA ECTODERMICA	RNG151	
DISPLASIA OCULO-DENTO-DIGITALE	RN1440				
DISPLASIA PSEUDODIASTROFICA	RNG060		OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	RNG060	
DISPLASIA SETTO-OTTICA	RN0860				DE MORSIER, SINDROME DI
DISPLASIA SPONDILOEPIFISARIA CONGENITA	RN1450				
DISPLASIA SPONDILOEPIFISARIA TARDA	RNG060		OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	RNG060	
DISSINERGIA CEREBELLARE MIOCLONICA DI HUNT	RFG040		MALATTIE SPINOCEREBELLARI	RFG040	ATROFIA SPINODENTATA
DISTONIA DI TORSIONE IDIOPATICA	RF0090				
DISTONIE PRIMARIE	RFG160		DISTONIE PRIMARIE	RFG160	
DISTROFIA COMBINATA DELLA CORNEA	RFG140		DISTROFIE EREDITARIE DELLA CORNEA	RFG140	
DISTROFIA CORNEALE ENDOTELIALE POSTERIORE POLIMORFA	RFG140		DISTROFIE EREDITARIE DELLA CORNEA	RFG140	
DISTROFIA CORNEALE GRANULARE DI TIPO I	RFG140		DISTROFIE EREDITARIE DELLA CORNEA	RFG140	DISTROFIA CORNEALE DI GROENOUW DI TIPO I
DISTROFIA CORNEALE GRANULARE DI TIPO III	RFG140		DISTROFIE EREDITARIE DELLA CORNEA	RFG140	DISTROFIA CORNEALE DI REIS-BÜCKLERS
DISTROFIA CORNEALE MACULARE	RFG140		DISTROFIE EREDITARIE DELLA CORNEA	RFG140	DISTROFIA CORNEALE DI GROENOUW TIPO II

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
DISTROFIA CORNEALE RETICOLARE	RFG140		DISTROFIE EREDITARIE DELLA CORNEA	RFG140	DISTROFIA LATTICE; AMILOIDOSI CORNEALE
DISTROFIA DEI CONI	RFG110		DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	RFG110	
DISTROFIA ENDOTELIALE DI FUCHS	RFG140		DISTROFIE EREDITARIE DELLA CORNEA	RFG140	
DISTROFIA IALINA DELLA RETINA	RFG110		DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	RFG110	GOLDMANN-FAVRE, MALATTIA DI
DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER	RFG080		DISTROFIE MUSCOLARI	RFG080	
DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE	RFG080		DISTROFIE MUSCOLARI	RFG080	
DISTROFIA MUSCOLARE DI ERB	RFG080		DISTROFIE MUSCOLARI	RFG080	
DISTROFIA MUSCOLARE DI LANDOUZY-DEJERINE	RFG080		DISTROFIE MUSCOLARI	RFG080	
DISTROFIA MUSCOLARE OCULO-GASTRO-INTESTINALE	RFG080		DISTROFIE MUSCOLARI	RFG080	
DISTROFIA NEUROASSONALE INFANTILE	RFG041		NEURODEGENERAZIONE CON ACCUMULO CEREBRALE DI FERRO	RFG041	SEITELBERG, MALATTIA DI
DISTROFIA TORACICA ASFISSIANTE	RNG050		CONDRODISTROFIE CONGENITE	RNG050	
DISTROFIA VITELLIFORME DI BEST	RFG110		DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	RFG110	FUNDUS
DISTROFIA VITREO-RETINICA	RFG110		DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	RFG110	RETINOSCHISI GIOVANILE
DISTROFIE EREDITARIE DELLA COROIDE	RFG120				
DISTROFIE STROMALI DELLA CORNEA	RFG140		DISTROFIE EREDITARIE DELLA CORNEA	RFG140	
DRAVET, SINDROME DI	RF0061				
DUBOWITZ, SINDROME DI	RN0870				
DUPLICAZIONI DEL TUBO DIGERENTE	RNG251		DIFETTI CONGENITI DEL TUBO DIGERENTE: AGENESIA, ATRESIE, FISTOLE E DUPLICAZIONI	RNG251	
DYGGVE-MELCHIOR-CLAUSEN (DMC), SINDROME DI	RN0370				
EALLES, MALATTIA DI	RF0210				
EATON-LAMBERT, SINDROME DI	RF0190				
EBSTEIN, ANOMALIA DI	RNG141		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEL CUORE E DEI GRANDI VASI (ESCLUSI: DIFETTO INTERVENTRICOLARE ISOLATO; DIFETTO INTERATRIALE ISOLATO; STENOSI ISOLATA DELLA VALVOLA POLMONARE; PERVIETÀ DEL DOTTO DI BOTALLO)	RNG141	
ECTRODATTILIA - DISPLASIA ECTODERMICA - PALATOSCHISI	RN0880				SINDROME EEC
EHLERS-DANLOS, SINDROME DI	RN0330				
ELLIS-VAN CREVELD, SINDROME DI	RNG060		OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	RNG060	
EMBRIOFETOPATIA RUBEOLICA	RP0010				
EMBRIOPATIA DA IPERFENILANINEMIA	RP0080				
EMERALOPIA CONGENITA	RF0250				
EMICRANIA EMIPLEGICA FAMILIARE	RF0350				
EMIIPERTROFIA CONGENITA	RNG093		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CARATTERIZZATE DA UN ACCRESCIMENTO PRECOCE ECCESSIVO	RNG093	
EMIPLEGIA ALTERNANTE	RF0360				
EMOCROMATOSI EREDITARIA	RCG100		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO	RCG100	EMOCROMATOSI FAMILIARE
EMOFILIA A	RDG020		DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	RDG020	
EMOFILIA B	RDG020		DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	RDG020	

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA	RD0020				MARCHIAFAVA-MICHELI, MALATTIA DI
EMOSIDEROSI POLMONARE IDIOPATICA	RH0020				
ENDOCARDITE REUMATICA	RG0010				
ENGELMANN, MALATTIA DI	RNG060		OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	RNG060	
EPIDERMOLISI BOLLOSA EREDITARIA	RN0570				
EPILESSIA MIOCLONICA PROGRESSIVA	RF0060				
EPISPADIA	RNG264		ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO	RNG264	
ERITROCHERATODERMIA SIMMETRICA PROGRESSIVA	RN0580				
ERITROCHERATODERMIA VARIABILE	RN0590				
ERITROCHERATOLISI HIEMALIS	RL0010				
ERMAFRODITISMO VERO	RN0240				
ESTROFIA VESCICALE	RN1810				
ETEROPLASIA OSSEA PROGRESSIVA	RM0080				OSSIFICAZIONE ETERTOPICA
FABRY, MALATTIA DI	RCG080		DIFETTI DA ACCUMULO DI LIPIDI	RCG080	
FAHR, MALATTIA DI	RF0370				
FAIRBANK, MALATTIA DI	RNG060		OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	RNG060	DISPLASIA EPIFISARIA MULTIPLA
FANCONI, ANEMIA DI	RDG010		ANEMIE EREDITARIE (ESCLUSO: DEFICIT DI GLUCOSIO-6-FOSFATO DEIDROGENASI)	RDG010	PANCITOPENIA DI FANCONI
FARBER, MALATTIA DI	RC0100				DEFICIENZA DI CERAMIDASI
FASCITE DIFFUSA	RM0050				
FASCITE EOSINOFILA	RM0040				
FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE	RC0241				
FEBBRE PERIODICA EREDITARIA	RCG161		SINDROMI AUTOINFIAMMATORIE EREDITARIE/FAMILIARI	RCG161	
FENILCHETONURIA/IPERFENILALANINEMIA	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	
FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA	RM0090				MIOSITE OSSIFICANTE PROGRESSIVA
FIBROSI EPATICA CONGENITA	RP0070				
FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA	RHG010		MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI PRIMITIVE	RHG010	ALVEOLITE FIBROSANTE
FIBROSI RETROPERITONEALE	RJ0020				
FILIPPI, SINDROME DI	RN0380				
FINE-LUBINSKY, SINDROME DI	RN1820				
FOCOMELIA	RN0260				
FOIX-CHAVANY-MARIE, SINDROME DI	RN0070				
FRASER, SINDROME DI	RN1460				
FRASIER, SINDROME DI	RNG263		ALTRI DIFETTI GRAVI ED INVALIDANTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITA' DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO	RNG263	
FREEMAN-SHELDON, SINDROME DI	RN0890				
FRYNS, SINDROME DI	RN0900				
FUCOSIDOSI	RCG091		OLIGOSACCARIDOSI	RCG091	

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
GALATTOSEMIA	RCG060		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEI CARBOIDRATI ESCLUSO DIABETE MELLITO	RCG060	
GALATTOSIALIDOSI	RCG091		OLIGOSACCARIDOSI	RCG091	
GANGLIOSIDOSI	RFG030				
GARDNER, SINDROME DI	RB0040				
GASTRITE IPERTROFICA GIGANTE	RI0020				
GASTROENTERITE EOSINOFILA	RI0030				
GASTROSCHISI	RN0320				
GAUCHER, MALATTIA DI	RCG080		DIFETTI DA ACCUMULO DI LIPIDI	RCG080	
GERSTMANN, SINDROME DI	RQ0010				
GITELMAN, SINDROME DI	RJG010		TUBULOPATIE PRIMITIVE	RJG010	
GLICOGENOSI	RCG060		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEI CARBOIDRATI ESCLUSO DIABETE MELLITO	RCG060	
GLOMERULOPATIE PRIMITIVE (ESCLUSO: GLOMERULOPATIA A LESIONI MINIME)	RJG020				
GLUTARICO ACIDURIA	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	
GOLDBERG-SHPRINTZEN, SINDROME DI	RN0201				
GOLDENHAR, SINDROME DI	RN0910				
GOODMAN, SINDROME DI	RNG030		SINDROMI CON CRANIOSINOSTOSI	RNG030	
GOODPASTURE, SINDROME DI	RG0060				
GRANULOMATOSI CON POLIANGITE	RG0070				
GRANULOMATOSI EOSINOFILICA CON POLIANGITE	RG0050				CHURG- STRAUSS, SINDROME DI
GUILLAIN-BARRÉ, SINDROME DI (LIMITATAMENTE ALLE FORME CRONICHE, GRAVI ED INVALIDANTI)	RF0183				
HALLERMANN-STREIFF, SINDROME DI	RNG030		SINDROMI CON CRANIOSINOSTOSI	RNG030	
HANSEN, MALATTIA DI	RA0010				
HARTNUP, MALATTIA DI	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	
HARTSFIELD-BIXLER-DEMYER, SINDROME DI	RN0060		OLOPROSENCEFALIA ISOLATA O SINDROMICA	RN0060	
HAY-WELLS, SINDROME DI	RN1470				
HERMANSKY-PUDLAK, SINDROME DI	RN0920				
HIRSCHSPRUNG, MALATTIA DI	RN0200				
HOLT-ORAM, SINDROME DI	RN0930				
HUNTER, SINDROME DI	RCG140		MUCOPOLISACCARIDOSI	RCG140	
HURLER, SINDROME DI	RCG140		MUCOPOLISACCARIDOSI	RCG140	
HUTCHINSON-GILFORD, SINDROME DI	RNG094		SINDROMI PROGEROIDI	RNG094	
INCONTINENTIA PIGMENTI	RN0510				BLOCH- SULZBERGER, MALATTIA DI
INTOLLERANZA ALLE PROTEINE CON LISINURIA	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	
INTOLLERANZA EREDITARIA AL FRUTTOSIO	RCG060		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEI CARBOIDRATI ESCLUSO DIABETE MELLITO	RCG060	
IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO DA IPERPLASIA SURRENALE	RCG010		IPERALDOSTERONISMI PRIMITIVI	RCG010	
IPERCHERATOSI EPIDERMOLITICA	RN0600				ERITRODERMA ITTIOSIFORME CONGENITO NON BOLLOSO

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE TIPO IIa	RCG070		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE (Escluso: Ipercolesterolemia familiare eterozigote tipo IIa e IIb; Ipercolesterolemia primitiva poligenica; Ipercolesterolemia familiare combinata; Iperlipoproteinemia di tipo III)	RCG070	
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE TIPO IIb	RCG070		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE (Escluso: Ipercolesterolemia familiare eterozigote tipo IIa e IIb; Ipercolesterolemia primitiva poligenica; Ipercolesterolemia familiare combinata; Iperlipoproteinemia di tipo III)	RCG070	
IPERGLICINEMIA NON CHETOTICA	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	
IPERINSULINISMO CONGENITO DA DEFICIT DI GLUCOCHINASI	RCG061		IPERINSULINISMI CONGENITI	RCG061	
IPERMANGANESEMIA ISOLATA AUTOSOMICO RECESSIVA	RCG103		ALTRI DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DI METALLI	RCG103	
IPERORNITINEMIA	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	
IPERORNITINEMIA-IPERAMMONIEMIA-OMOCITRULLINURIA	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	SINDROME HHH
IPERPROLINEMIA	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	
IPERTENSIONE POLMONARE ARTERIOSA IDIOPATICA	RG0120				
IPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIARE	RCG070		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE (Escluso: Ipercolesterolemia familiare eterozigote tipo IIa e IIb; Ipercolesterolemia primitiva poligenica; Ipercolesterolemia familiare combinata; Iperlipoproteinemia di tipo III)	RCG070	
IPERVALINEMIA	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	
IPOBETALIPOPROTEINEMIA	RCG070		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE (Escluso: Ipercolesterolemia familiare eterozigote tipo IIa e IIb; Ipercolesterolemia primitiva poligenica; Ipercolesterolemia familiare combinata; Iperlipoproteinemia di tipo III)	RCG070	
IPOFOSFATASIA	RC0160				
IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO CONGENITO	RC0022				
IPOMAGNESEMIA PRIMITIVA AUTOSOMICA DOMINANTE CON IPOCALCIURIA	RCG103		ALTRI DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DI METALLI	RCG103	
IPOMELANOSI DI ITO	RN1480				
IPOPLASIA FOCALE DERMICA	RN0610				GOLTZ, SINDROME DI
IPOPLASIA MEGACARIOCITICA IDIOPATICA	RDG040		TROMBOCITOPENIE EREDITARIE	RDG040	
IPOPLASIA/APLASIA DELLA MUSCOLATURA DELLA PARETE GASTRICA	RNG252		ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DELL'APPARATO DIGERENTE	RNG252	
IRIDOCICLITE ETEROCROMICA DI FUCHS	RF0230				
ISAACS, SINDROME DI	RN1490				
ISTIDINEMIA	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	
ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGERHANS	RCG150		ISTIOCITOSI CRONICHE	RCG150	
ITTIOSI A ISTRICE, TIPO CURTH-MACKLIN	RNG070		ITTIOSI CONGENITE (ESCLUSO: FORME NON GRAVI DI ITTIOSI VOLGARE)	RNG070	
ITTIOSI CONGENITA	RNG070		ITTIOSI CONGENITE (ESCLUSO: FORME NON GRAVI DI ITTIOSI VOLGARE)	RNG070	
ITTIOSI LAMELLARE RECESSIVA	RNG070		ITTIOSI CONGENITE (ESCLUSO: FORME NON GRAVI DI ITTIOSI VOLGARE)	RNG070	ERITRODERMA ITTIOSIFORME CONGENITO BOLLOSO
ITTIOSI TIPO "ARLECCHINO"	RNG070		ITTIOSI CONGENITE (ESCLUSO: FORME NON GRAVI DI ITTIOSI VOLGARE)	RNG070	



NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
ITTIOSI X-LINKED	RNG070		ITTIOSI CONGENITE (ESCLUSO: FORME NON GRAVI DI ITTIOSI VOLGARE)	RNG070	
IVEMARK , SINDROME DI	RN0740				ASPLENIA CON ANOMALIE
JACKSON-WEISS, SINDROME DI	RN0400				
JARCHO-LEVIN, SINDROME DI	RN0410				DISPLASIA
JOUBERT, SINDROME DI	RN0040				
KALLMANN, SINDROME DI	RC0020				IPOGONADISMO CON ANOSMIA
KARTAGENER, SINDROME DI	RN0950				
KEARNS-SAYRE, SINDROME DI	RF0020				
KENNEDY, MALATTIA DI	RFG050		ATROFIE MUSCOLARI SPINALI	RFG050	
KENNY-CAFFEY, SINDROME DI	RC0300				
KERNITTERO	RP0060				
KLIPPEL-FEIL SINDROME DI	RN0310				
KLIPPEL-TRENAUNAY, SINDROME DI	RN1510				
KRABBE, MALATTIA DI	RFG010				
KUFS, MALATTIA DI	RFG020		CEROIDOLIPOFUSCINOSI	RFG020	
KUGELBERG-WELANDER, MALATTIA DI	RFG050		ATROFIE MUSCOLARI SPINALI	RFG050	
LANDAU-KLEFFNER, SINDROME DI	RN1520				
LARON, SINDROME DI	RCG031		SINDROMI DA RESISTENZA ALL'ORMONE DELLA CRESCITA	RCG031	RESISTENZA RECETTORIALE CONGENITA ALL'ORMONE DELLA CRESCITA
LARSEN, SINDROME DI	RNG050		CONDRODISTROFIE CONGENITE	RNG050	
LEIGH, MALATTIA DI	RF0030				
LENNOX-GASTAUT, SINDROME DI	RF0130				
LENZ, SINDROME DI	RFG150		ANOFTALMIA/MICROFTALMIA ISOLATE O SINDROMICHE	RFG150	
LEPRECAUNISMO	RC0050				DONOHUE, SINDROME DI
LESCH-NYHAN, MALATTIA DI	RCG120		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE PURINE E DELLE PIRIMIDINE	RCG120	
LEUCINOSI	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	MALATTIA DELLE URINE A SCIROPPO DI ACERO
LEUCODISTROFIA METACROMATICA	RFG010				
LEVY-HOLLISTER, SINDROME DI	RN1540				SINDROME LACRIMO-AURICOLO-DENTO-DIGITALE
LEWIS SUMNER, SINDROME DI	RF0182				
LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS	RL0060				
LINFANGECTASIA INTESTINALE PRIMITIVA	RI0080				
LINFEDEMA EREDITARIO DI TIPO I	RGG020		LINFEDEMI PRIMARI CRONICI	RGG020	LINFEDEMA DI NONNE-MILROY
LINFEDEMA EREDITARIO DI TIPO II	RGG020		LINFEDEMI PRIMARI CRONICI	RGG020	LINFEDEMA DI MEIGE
LINFEDEMA IDIOPATICO	RGG020		LINFEDEMI PRIMARI CRONICI	RGG020	
LINFEDEMA PRIMITIVO AUTOSOMICO RECESSIVO	RGG020		LINFEDEMI PRIMARI CRONICI	RGG020	
LINFOANGIOLEIOMIOMATOSI	RB0060				

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
LIPODISTROFIA TOTALE	RC0080				
LISSENCEFALIA ISOLATA O SINDROMICA	RN0050				
LOEYS-DIETZ, SINDROME DI	RNG091		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE	RNG091	
LOWE, SINDROME DI	RC0270				SINDROME OCULO-CEREBRO-RENALE
LYME, MALATTIA DI	RA0030				
LYNCH, SINDROME DI	RBG021		CANCRO NON POLIPOSICO EREDITARIO DEL COLON	RBG021	
MAFFUCCI, SINDROME DI	RN0960				
MAINZER-SALDINO, SINDROME DI	RN1850				SINDROME CONORENALE; DISPLASIA RENALE - DISTROFIA PIGMENTATA DELLA RETINA - ATASSIA CEREBELLARE - DISPLASIA SCHELETRICA
MALATTIA DA ACCUMULO DI ACIDO SIALICO	RCG091		OLIGOSACCARIDOSI	RCG091	MALATTIA DI SALLA
MALATTIA DA CORPI DI POLIGLUCOSANO	RCG060		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEI CARBOIDRATI ESCLUSO DIABETE MELLITO	RCG060	
MALATTIA DA INCLUSIONE DEI MICROVILLI	RI0070				
MALATTIA DA INCLUSIONI INTRANUCLEARI NEURONALI	RF0380				
MALATTIA DEL FEGATO POLICISTICO	RN0230				
MALATTIA GRANULOMATOSA CRONICA	RD0050				DISFAGOCITOSI CRONICA
MALATTIA RENALE CISTICA GENETICA (ESCLUSO RENE POLICISTICO AUTOSOMICO DOMINANTE)	RNG261		MALATTIA RENALE CISTICA GENETICA (ESCLUSO RENE POLICISTICO AUTOSOMICO DOMINANTE)	RNG261	SINDROME RENALE-RETINICA; NEFRONOPTISI GIOVANILE CON AMAUROSIS DI LEBER; DISPLASIA RENALE CON APLASIA RETINICA
MARDEN-WALKER, SINDROME DI	RNG020		SINDROMI CON ARTROGRIPOSIS MULTIPLE CONGENITE	RNG020	
MARFAN, SINDROME DI	RN1320				
MARINESCO-SJÖGREN, SINDROME DI	RFG040		MALATTIE SPINOCEREBELLARI	RFG040	
MAROTEAUX-LAMY, SINDROME DI	RCG140		MUCOPOLISACCARIDOSI	RCG140	
MARSHALL, SINDROME DI	RN0970				
MARSHALL-SMITH, SINDROME DI	RN1550				
MASTOCITOSI SISTEMICA	RD0081				
McCUNE-ALBRIGHT, SINDROME DI	RNG060		OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	RNG060	OSTEITE FIBROSA DISSEMINATA
MECKEL, SINDROME DI	RN0980				

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
MEESMANN, DISTROFIA DI	RFG140		DISTROFIE EREDITARIE DELLA CORNEA	RFG140	DISTROFIA CORNEALE EPITELIALE GIOVANILE
MEGALOURETRA	RNG264		ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO	RNG264	
MELANOMA CUTANEO FAMILIARE E/O MULTIPLIO	RB0071				
MELKERSSON-ROSENTHAL, SINDROME DI	RF0160				
MELOREOSTOSI	RM0100				
MENKES, SINDROME DI	RCG102		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DEL RAME	RCG102	MALATTIA DEI CAPELLI CRESPI
METAEMOGLOBINEMIA DA DEFICIT DI METAEMOGLOBINAREDUPTASI	RDG010		ANEMIE EREDITARIE (ESCLUSO: DEFICIT DI GLUCOSIO-6-FOSFATO DEIDROGENASI)	RDG010	
METILMALONICO ACIDURIA	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	
MIASTENIA GRAVIS	RFG101		SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE E DISIMMUNI	RFG101	
MICROCEFALIA ISOLATA O SINDROMICA	RN0020				
MICROGASTRIA	RNG252		ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DELL'APPARATO DIGERENTE	RNG252	
MIOCLONO ESSENZIALE EREDITARIO	RF0070				
MIOPATIA CENTRAL CORE	RFG070		MIOPATIE CONGENITE EREDITARIE	RFG070	
MIOPATIA CENTRONUCLEARE	RFG070		MIOPATIE CONGENITE EREDITARIE	RFG070	
MIOPATIA DA DIFETTI QUALITATIVI/QUANTITATIVI DELLA DESMINA	RFG070		MIOPATIE CONGENITE EREDITARIE	RFG070	
MIOPATIA NEMALINICA	RFG070		MIOPATIE CONGENITE EREDITARIE	RFG070	
MIOSITE A CORPI INCLUSI	RM0110				
MIOSITE EOSINOFILA IDIOPATICA	RM0111				
MOEBIUS, SINDROME DI	RNG121		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON ALTERAZIONE DELLA FACCIA COME SEGNO PRINCIPALE	RNG121	
MOHR, MALATTIA DI	RNG121		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON ALTERAZIONE DELLA FACCIA COME SEGNO PRINCIPALE	RNG121	
MORQUIO, MALATTIA DI	RCG140		MUCOPOLISACCARIDOSI	RCG140	
MUCOLIPIDOSI TIPO II	RCG090		MUCOLIPIDOSI	RCG090	
MUCOLIPIDOSI TIPO III	RCG090		MUCOLIPIDOSI	RCG090	
MUCOLIPIDOSI TIPO IV	RCG090		MUCOLIPIDOSI	RCG090	
NANCE-HORAN, SINDROME DI	RNG111		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE INTERESSAMENTO DELL'APPARATO VISIVO	RNG111	
NANISMO OSTEODISPLASTICO MICROCEFALICO PRIMITIVO (MOPD)	RNG092		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON BASSA STATURA COME SEGNO PRINCIPALE	RNG092	
NARCOLESSIA	RF0150				
NASU-HAKOLA, SINDROME DI	RFG010		LEUCODISTROFIE	RFG010	OSTEODISPLASIA
NETHERTON, SINDROME DI	RNG070		ITTIOSI CONGENITE (ESCLUSO: FORME NON GRAVI DI ITTIOSI VOLGARE)	RNG070	
NEU-LAXOVA, SINDROME DI	RN1560				
NEUROACANTOCITOSI	RN1570				
NEURODEGENERAZIONE ASSOCIATA A PANTOTENATO CHINASI (PKAN)	RFG041		NEURODEGENERAZIONE CON ACCUMULO CEREBRALE DI FERRO	RFG041	
NEUROFIBROMATOSI	RBG010				
NEUROPATIA ASSONALE GIGANTE	RFG060		NEUROPATIE EREDITARIE	RFG060	
NEUROPATIA CONGENITA IPOMIELINIZZANTE	RFG060		NEUROPATIE EREDITARIE	RFG060	

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
NEUROPATIA EREDITARIA CON PREDISPOSIZIONE ALLE PARALISI DA COMPRESIONE	RF0060		NEUROPATIE EREDITARIE	RF0060	POLINEUROPATIA RICORRENTE FAMILIARE; NEUROPATIA TOMACULARE
NEUROPATIA EREDITARIA SENSORIALE ED AUTONOMICA TIPO 3	RF0060		NEUROPATIE EREDITARIE	RF0060	RILEY-DAY, SINDROME DI
NEUROPATIA MOTORIA MULTIFOCAL	RF0181				
NEUROPATIA SENSORIALE EREDITARIA	RF0060		NEUROPATIE EREDITARIE	RF0060	
NEUTROPENIA CICLICA	RD0040				
NEUTROPENIA CRONICA IDIOPATICA GRAVE	RDG051		NEUTROPENIE CONGENITE	RDG051	
NIEMANN-PICK TIPO A, B, MALATTIA DI	RCG080		DIFETTI DA ACCUMULO DI LIPIDI	RCG080	
NIEMANN-PICK TIPO C, MALATTIA DI	RCG080		DIFETTI DA ACCUMULO DI LIPIDI	RCG080	
NIJMEGEN, SINDROME DI	RCG160		IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE	RCG160	
NOONAN, SINDROME DI	RN1010				
NORRIE, MALATTIA DI	RN1580				
OGUCHI, SINDROME DI	RF0260				
OMOCISTINURIA	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	
ONDINE, SINDROME DI	RHG011		SINDROMI GRAVI ED INVALIDANTI CON IPOVENTILAZIONE CENTRALE CONGENITA	RHG011	
ONFALOCELE	RN0322				
OPITZ, SINDROME DI	RN1020				SINDROME DI OPITZ G/BBB TIPO I
ORO-FACIO-DIGITALE, SINDROME DI TIPO I	RNG121		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON ALTERAZIONE DELLA FACCIA COME SEGNO PRINCIPALE	RNG121	PAPILLON-LEAGE E PSAUME, SINDROME DI
OSTEOCONDROMI MULTIPLI	RNG050		CONDRODISTROFIE CONGENITE	RNG050	ESOSTOSI MULTIPLE
OSTEOGENESI IMPERFETTA	RNG060		OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	RNG060	
OSTEOPETROSI	RNG060		OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	RNG060	
PACHIDERMOPERIOSTOSI	RN0620				TOURAIN-SOLENTE-GOLE, SINDROME DI
PALATOSCHISI ISOLATA O SINDROMICA	RNG040		ALTRE ANOMALIE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEL CRANIO E/O DELLE OSSA DELLA FACCIA, DEI TEGUMENTI E DELLE MUCOSE ( ESCLUSO: SCHISI ISOLATA DELL'UGOLA E LABIOSCHISI ISOLATA)	RNG040	
PALLISTER W, SINDROME DI	RN0420				SINDROME W DI PALLISTER
PALLISTER-HALL, SINDROME DI	RN1030				
PALLISTER-KILLIAN, SINDROME DI	RN1590				
PARALISI BULBARE PROGRESSIVA CON SORDITA' NEUROSENSORIALE	RF0390				BROWN-VIALETTO-VAN LAERE, SINDROME DI
PARALISI NORMOKALIEMICHE, IPO E IPERKALIEMICHE	RF0100				
PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA	RF0170				STEELE-RICHARDSON-OLSZEWSKI, SINDROME DI

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
PARAPLEGIA SPASTICA EREDITARIA	RF040		MALATTIE SPINOCEREBELLARI	RF040	STRUMPELL-LORRAIN, MALATTIA DI
PARRY-ROMBERG, SINDROME DI	RN0650				ATROFIA EMIFACCIALE PROGRESSIVA
PEARSON, SINDROME DI	RN1600				
PELIZAEUS-MERZBACHER, MALATTIA DI	RF010		LEUCODISTROFIE	RF010	
PEMFIGO	RL0030				
PEMFIGOIDE BENIGNO DELLE MUCOSE	RL0050				
PEMFIGOIDE BOLLOSO	RL0040				
PENDRED, SINDROME DI	RF0400				
PERRAULT, SINDROME DI	RNG262		DIFETTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITA' DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO	RNG262	
PERSISTENZA DELLA MEMBRANA PUPILLARE	RN0140				
PETERS, ANOMALIA DI	RN0100				
PEUTZ-JEGHERS, SINDROME DI	RN0760				
PFEIFFER, SINDROME DI	RN1040				
PIASTRINOPATIE AUTOIMMUNI PRIMARIE CRONICHE	RDG031				
PIERRE ROBIN, SINDROME DI	RNG030		SINDROMI CON CRANIOSINOSTOSI	RNG030	
PIODERMA GANGRENOSO CRONICO	RL0090				
POICHILODERMA CONGENITO	RNG094		SINDROMI PROGEROIDI	RNG094	ROTHMUND-THOMSON, SINDROME DI
POLAND, SINDROME DI	RN0430				
POLIANGIOITE MICROSCOPICA	RG0020				POLIARTERITE MICROSCOPICA
POLIARTERITE NODOSA	RG0030				
POLICONDRITE RICORRENTE	RM0060				
POLIMIOSITE	RM0020				
POLINEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE	RF0180				
POLIPOSI FAMILIARE	RB0050				
POLMONITE INTERSTIZIALE ACUTA	RHG010		MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI PRIMITIVE	RHG010	HAMMAN-RICH, SINDROME DI
PORFIRIE	RCG110		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE PORFIRINE E DELL'EME	RCG110	
PORPORA DI HENOCH-SCHÖNLEIN RICORRENTE	RD0030				VASCULITE DA IgA
PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA	RG010		MICROANGIOPATIE TROMBOTICHE	RG010	MOSHCOWITZ, SINDROME DI
PRADER-WILLI, SINDROME DI	RN1310				
PROTEINOSI ALVEOLARE POLMONARE CONGENITA	RH0022				
PROTEINOSI ALVEOLARE POLMONARE IDIOPATICA	RH0021				
PSEUDOERMAFRODITISMI	RNG010				
PSEUDOXANTOMA ELASTICO	RN0630				
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA (ESENZIONE DI DURATA PARI A 5 ANNI, RINNOVABILE)	RC0040				
RACHITISMO IPOFOSFATEMICO VITAMINA D RESISTENTE	RC0170				
RACHITISMO VITAMINA D DIPENDENTE TIPO I	RCG094		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DELLA VITAMINA D	RCG094	

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
REFETOFF, SINDROME DI	RC0280				RESISTENZA CONGENITA AGLI ORMONI TIROIDEI
REFSUM MALATTIA DI	RF060				EREDOPATIA ATATTICA
RENE CON MIDOLLARE A SPUGNA	RN0250				
RENE POLICISTICO AUTOSOMICO RECESSIVO	RJ0040				
RETINITE PIGMENTOSA	RF0110		DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	RF0110	DISTROFIA PIGMENTOSA RETINICA
RETINITE PUNCTATA ALBESCENS	RF0110		DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	RF0110	FUNDUS ALBIPUNCTATUS
RETINOBLASTOMA (ATTESTATO DI ESENZIONE RINNOVABILE DOPO 5 ANNI)	RB0020				
RETT, SINDROME DI	RF0040				
ROBERTS, SINDROME DI	RN1060				
ROBINOW, SINDROME DI	RN1070				
ROSENBERG-CHUTORIAN, SINDROME DI	RF060		NEUROPATIE EREDITARIE	RF060	
ROUSSY-LEVY, SINDROME DI	RF060		NEUROPATIE EREDITARIE	RF060	
RUBINSTEIN-TAYBI, SINDROME DI	RN1620				
RUSSELL-SILVER, SINDROME DI	RN1080				
SANFILIPPO, SINDROME DI	RC0140		MUCOPOLISACCARIDOSI	RC0140	
SARCOIDOSI (ESENZIONE DA RICONFERMARE DOPO I PRIMI 12 MESI, SOLO PER LE FORME PERSISTENTI)	RH0011				
SCHEIE, SINDROME DI	RC0140		MUCOPOLISACCARIDOSI	RC0140	
SCHILDER, MALATTIA DI	RF0111				
SCHINDLER, MALATTIA DI	RC0091		OLIGOSACCARIDOSI	RC0091	DEFICIT DI ALFA-N-
SCHINZEL-GIEDION, SINDROME DI	RNG121		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON ALTERAZIONE DELLA FACCIA COME SEGNO PRINCIPALE	RNG121	
SCHMIDT, SINDROME DI	RC0030		POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	RC0030	
SCHNITZLER, SINDROME DI	RC0290				ORTICARIA CRONICA CON
SCLEROSI CUTANEA DIFFUSA AD ALTA GRAVITÀ CLINICA	RL0080				
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	RF0100				
SCLEROSI LATERALE PRIMARIA	RF0110				
SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA	RM0120				
SCLEROSI TUBEROSA	RN0750				
SECKEL, SINDROME DI	RN1100				
SEQUENZA DA IPOCINESIA FETALE	RN1110				SINDROME DI PENA-SHOKEIR DI TIPO I
SEQUENZA SIRENOMELICA	RN0440				
SFEROCITOSI EREDITARIA	RDG010		ANEMIE EREDITARIE (ESCLUSO: DEFICIT DI GLUCOSIO-6-FOSFATO DEIDROGENASI)	RDG010	
SHORT SINDROME	RN0730				
SHPRINTZEN-GOLDBERG, SINDROME DI	RNG091		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE CON ALTERAZIONE DEL TESSUTO CONNETTIVO COME SEGNO PRINCIPALE	RNG091	
SHWACHMAN-DIAMOND, SINDROME DI	RD0080				
SIALIDOSI	RC0091		OLIGOSACCARIDOSI	RC0091	

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
SIMPSON-GOLABI-BEHMEL, SINDROME DI	RN1120				
SINDROME ACROCALLOSA	RN1630				
SINDROME ALCOLICA FETALE	RP0040				
SINDROME ANOFTALMIA PLUS	RFG150		ANOFTALMIA/MICROFTALMIA ISOLATE O SINDROMICHE	RFG150	
SINDROME BRANCHIO-OCULO-FACCIALE	RN1130				
SINDROME BRANCHIO-OTO-RENALE	RN1140				
SINDROME C	RNG030		SINDROMI CON CRANIOSINOSTOSI	RNG030	
SINDROME CACH	RFG010		LEUCODISTROFIE	RFG010	ATASSIA INFANTILE CON
SINDROME CARDIOFACCIALE DI CAYLER	RN1770				
SINDROME CARDIO-FACIO-CUTANEA	RN1150				
SINDROME CEFALOPOLISINDATTILIA DI GREIG	RN0390				
SINDROME CEREBRO-COSTO-MANDIBOLARE	RN0450				
SINDROME CEREBRO-OCULO-FACIO-SCHELETRICA	RN1640				SINDROME DI PENA-SHOKEIR DI TIPO II
SINDROME CEREBRO-OCULO-NASALE	RNG111		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE INTERESSAMENTO DELL'APPARATO VISIVO	RNG111	
SINDROME CHARGE	RN0850				
SINDROME CINCA	RCG161		SINDROMI AUTOINFIAMMATORIE EREDITARIE/FAMILIARI	RCG161	
SINDROME CLOVE	RNG142		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEI VASI PERIFERICI	RNG142	
SINDROME CODAS	RNG111		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE INTERESSAMENTO DELL'APPARATO VISIVO	RNG111	
SINDROME CON MALFORMAZIONE DEI CAPILLARI E MALFORMAZIONE ARTEROVENOSA (CMAVM)	RNG142		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEI VASI PERIFERICI	RNG142	
SINDROME CON TREMORE/ATASSIA ASSOCIATE ALL'X FRAGILE	RFG040		MALATTIE SPINOCEREBELLARI	RFG040	
SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (FORMA PRIMITIVA)	RC0220				
SINDROME DA ANTICORPI ANTISINTETASI	RM0021				
SINDROME DA INSENSIBILITA' COMPLETA AGLI ANDROGENI	RNG262		DIFETTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITA' DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO	RNG262	
SINDROME DA INSENSIBILITA' PARZIALE AGLI ANDROGENI	RNG262		DIFETTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITA' DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO	RNG262	REIFENSTEIN, SINDROME DI
SINDROME DA IPER IgD	RCG161		SINDROMI AUTOINFIAMMATORIE EREDITARIE/FAMILIARI	RCG161	
SINDROME DA MALASSORBIMENTO DI METIONINA	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	
SINDROME DA PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE	RI0040				
SINDROME DA PTERIGI MULTIPLI	RN1670				
SINDROME DA REGRESSIONE CAUDALE	RN0300				
SINDROME DEL "CRI DU CHAT"	RN0670				SINDROME DA DELEZIONE BRACCIO CORTO CROMOSOMA 5

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
SINDROME DEL CROMOSOMA X FRAGILE	RN1330				MARTIN-BELL, SINDROME DI
SINDROME DEL CUORE SINISTRO IPOPLASICO	RNG141		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEL CUORE E DEI GRANDI VASI (ESCLUSI: DIFETTO INTERVENTRICOLARE ISOLATO; DIFETTO INTERATRIALE ISOLATO; STENOSI ISOLATA DELLA VALVOLA POLMONARE; PERVIETÀ DEL DOTTO DI BOTALLO)	RNG141	
SINDROME DEL NEVO BASOCELLULARE	RB0070				GORLIN-GOLTZ, SINDROME DI
SINDROME DEL NEVO DISPLASTICO	RN1650				
SINDROME DEL NEVO EPIDERMICO	RN1660				
SINDROME DELLA PERSONA RIGIDA	RF0411				SINDROME STIFF-PERSON; MOERSCH-WOLTMAN, SINDROME DI
SINDROME DOOR	RNG060		OSTEODISTROFIE CONGENITE ISOLATE O IN FORMA SINDROMICA	RNG060	
SINDROME EMOLITICO UREMICA	RD0010				
SINDROME FEMORO-FACCIALE	RN0460				
SINDROME FETALE DA ACIDO VALPROICO	RP0020				
SINDROME FETALE DA IDANTOINA	RP0030				
SINDROME FG	RN1021				KELLER, SINDROME DI
SINDROME IDROLETALE	RNG011		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE ALTERAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO	RNG011	
SINDROME IPERFERRITINEMIA-CATARATTA CONGENITA	RCG100		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEL FERRO	RCG100	
SINDROME KABUKI	RN0940				NIKAWA-KUROKI, SINDROME DI
SINDROME KBG	RNG100		ALTRE ANOMALIE CONGENITE MULTIPLE GRAVI ED INVALIDANTI CON RITARDO MENTALE (LIMITATAMENTE A SINDROMI NOTE)	RNG100	
SINDROME KID	RN1500				SINDROME CHERATITE-ITTIOSI-SORDITA'
SINDROME LEOPARD	RN1530				
SINDROME MEGALOCORNEA-RITARDO MENTALE	RN1830				NEÜHAUSER, SINDROME DI
SINDROME MELAS	RN0710				MIOPATIA MITOCONDRIALE-ENCEFALOPATIA-ACIDOSI LATTICA-ICTUS
SINDROME MEN, TIPO 1	RCG162		SINDROMI DA NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE	RCG162	
SINDROME MEN, TIPO 2A	RCG162		SINDROMI DA NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE	RCG162	
SINDROME MEN, TIPO 2B	RCG162		SINDROMI DA NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE	RCG162	
SINDROME MERRF	RN0720				EPILESSIA MIOCLONICA E FIBRE ROSSE IRREGOLARI
SINDROME METAMERICA ARTEROVENOSA CEREBROFACCIALE	RNG142		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DEI VASI PERIFERICI	RNG142	
SINDROME MICHELIN TIRE BABY	RL0070				KUNZE-RIEHM, SINDROME DI



NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
SINDROME NAIL-PATELLA	RN1190				
SINDROME OCULO-CEREBRO-CUTANEA	RN1160				
SINDROME OTO-PALATO-DIGITALE	RN0470				
SINDROME PHARC	RCG073		DIFETTI CONGENITI DELLA SINTESI DEI FOSFOLIPIDI E DEI GLICOSFINGOLIPIDI	RCG073	
SINDROME POEMS	RN1610				
SINDROME PROTEUS	RN1170				
SINDROME PRUNE BELLY	RN0321				
SINDROME RAPADILINO	RNG131		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON ALTERAZIONE DEGLI ARTI COME SEGNO PRINCIPALE	RNG131	
SINDROME ROHHAD	RHG011		SINDROMI GRAVI ED INVALIDANTI CON IPOVENTILAZIONE CENTRALE CONGENITA	RHG011	
SINDROME SAPHO	RM0121				SINOVITE-ACNE- PUSTOLOSI- IPEROSTOSI- OSTEITE
SINDROME SERKAL	RNG263		ALTRI DIFETTI GRAVI ED INVALIDANTI DELLO SVILUPPO SESSUALE CON AMBIGUITA' DEI GENITALI E/O DISCORDANZA CARIOTIPO/SVILUPPO GONADICO E/O FENOTIPO	RNG263	
SINDROME TORACO-ADDOMINALE	RNG132		ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI DELLA PARETE ADDOMINALE	RNG132	PENTALOGIA DI CANTRELL
SINDROME TRAPS	RC0243				
SINDROME TRICO-DENTO-OSSEA	RN1680				
SINDROME TRICO-RINO-FALANGEA	RN1180				
SINDROME TRISMA-PSEUDOCAMPTODATTILIA	RN0480				
SINDROME TROMBOCITOPENICA CON APLASIA DEL RADIO	RN1690				
SINDROME WAGR	RN1730				TUMORE DI WILMS - ANIRIDIA - ANOMALIE GENITO- URINARIE - RITARDO MENTALE
SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE	RCG020				IPERPLASIA ADRENALICA CONGENITA
SINDROMI DA ANEUPLOIDIA CROMOSOMICA (ESCLUSO: TRISOMIA 21; SOGGETTI CON CARIOTIPO 47,XXY; SINDROME DEL TRIPLO X; SINDROME DEL DOPPIO Y)	RNG080		SINDROMI DA ANEUPLOIDIA CROMOSOMICA (ESCLUSO: TRISOMIA 21; SOGGETTI CON CARIOTIPO 47,XXY; SINDROME DEL TRIPLO X; SINDROME DEL DOPPIO Y)	RNG080	
SINDROMI DA DELEZIONE 22q11.2 (ESCLUSO: SINDROME DI DIGEORGE, DA CERTIFICARE CON CODICE RCG160 E SINDROME CARDIOFACCIALE DI CAYLER, DA CERTIFICARE CON CODICE RN1770)	RNG090		SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI	RNG090	
SINDROMI DI WAARDENBURG	RNG095				
SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON DISOSTOSI COME SEGNO PREVALENTE	RNG271		SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON DISOSTOSI COME SEGNO PREVALENTE	RNG271	
SINDROMI MIELODISPLASTICHE	RDG050				
SIRINGOMIELIA-SIRINGOBULBIA (LIMITATAMENTE ALLE FORME ANATOMICAMENTE E/O CLINICAMENTE RILEVANTI)	RF0410				
SJÖGREN-LARSSON, SINDROME DI	RN1700				
SLY, SINDROME DI	RCG140		MUCOPOLISACCARIDOSI	RCG140	
SMITH-LEMLI-OPITZ, SINDROME DI	RN1200				
SMITH-MAGENIS, SINDROME DI	RN1210				

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
SOTOS, SINDROME DI	RC0310				GIGANTISMO CEREBRALE
STARGARDT, MALATTIA DI	RFG110		DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	RFG110	
STEINERT, MALATTIA DI	RFG090		DISTROFIE MIOTONICHE	RFG090	
STICKLER, SINDROME DI	RN1220				
STURGE-WEBER, SINDROME DI	RN0770				
SUMMITT, SINDROME DI	RN1230				
TAKAYASU, MALATTIA DI	RG0090				
TALASSEMIE (ESCLUSO: TALASSEMIE MINOR)	RDG010		ANEMIE EREDITARIE (ESCLUSO: DEFICIT DI GLUCOSIO-6-FOSFATO DEIDROGENASI)	RDG010	
TANGIER, MALATTIA DI	RCG070		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE LIPOPROTEINE (Escluso: Ipercolesterolemia familiare eterozigote tipo IIa e IIb; Ipercolesterolemia primitiva poligenica; Ipercolesterolemia familiare combinata; Iperlipoproteinemia di tipo III)	RCG070	DEFICIT FAMILIARE DI
TAY, SINDROME DI	RN1710				
TELEANGECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA	RG0100				RENDU-OSLER-WEBER, MALATTIA DI
THOMSEN, MALATTIA DI	RFG090		DISTROFIE MIOTONICHE	RFG090	
TIROSINEMIA	RCG040		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	RCG040	
TORIELLO-CAREY, SINDROME DI	RNG011		ALTRE SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CON PREVALENTE ALTERAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO	RNG011	
TOWNES-BROCKS, SINDROME DI	RN1240				
TREACHER COLLINS, SINDROME DI	RNG030		SINDROMI CON CRANIOSINOSTOSI	RNG030	
TROMBOASTENIA DI GLANZMANN	RDG030		PIASTRINOPATIE EREDITARIE	RDG030	
TURNER, SINDROME DI	RN0680				
VITREORETINOPATIA ESSUDATIVA FAMILIARE	RF0200				CRISWICK-SCHEPENS, SINDROME DI
VOGT-KOYANAGI-HARADA, SINDROME DI	RN1720				
VON EULENBURG, MALATTIA DI	RFG090		DISTROFIE MIOTONICHE	RFG090	
VON HIPPEL-LINDAU, SINDROME DI	RN0780				
VON WILLEBRAND, MALATTIA DI	RDG020		DIFETTI EREDITARI DELLA COAGULAZIONE	RDG020	
WALKER-WARBURG, SINDROME DI	RN1740				
WEAVER, SINDROME DI	RN0490				
WEILL-MARCHESANI, SINDROME DI	RN1750				
WERDNIG-HOFFMANN, MALATTIA DI	RFG050		ATROFIE MUSCOLARI SPINALI	RFG050	
WERNER, SINDROME DI	RC0060				
WEST, SINDROME DI	RF0140				
WHIPPLE, MALATTIA DI	RA0020				LIPODISTROFIA INTESTINALE
WIEDEMANN-RAUTENSTRAUCH, SINDROME DI	RNG094		SINDROMI PROGEROIDI	RNG094	
WILDERVANCK, SINDROME DI	RN1260				
WILLIAMS, SINDROME DI	RN1270				
WILMS, TUMORE DI (ATTESTATO DI ESENZIONE RINNOVABILE DOPO 5 ANNI)	RB0010				
WILSON, MALATTIA DI	RC0150				
WINCHESTER, SINDROME DI	RN1280				

NOME MALATTIA O GRUPPO DI PATOLOGIE	CODICE		GRUPPO DI AFFERENZA	CODICE GRUPPO	SINONIMI
WOLF-HIRSCHHORN, SINDROME DI	RN0700				SINDROME DA DELEZIONE BRACCIO CORTO CROMOSOMA 4; PITT-ROGERS-DANKS, SINDROME DI
WOLFRAM, SINDROME DI	RN1290				
WOLMAN, MALATTIA DI	RCG180		ALTRE MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE	RCG180	
XANTINURIA	RCG120		DIFETTI CONGENITI DEL METABOLISMO DELLE PURINE E DELLE PIRIMIDINE	RCG120	
XANTOMATOSI CEREBROTENDINEA	RCG072		DIFETTI CONGENITI DELLA SINTESI DEGLI ACIDI BILIARI	RCG072	DEFICIT DI STEROLO 27-IDROSSILASI
XERODERMA PIGMENTOSO	RN0520				
ZELLWEGER, SINDROME DI	RN1760				

## 10. OSSERVATORIO MALATTIE RARE

**Osservatorio Malattie Rare (OMaR)** è l'unica testata giornalistica, in Italia e in Europa, esclusivamente focalizzata sulla tematica delle malattie rare e dei farmaci orfani, ad accesso gratuito. L'Osservatorio produce e rende disponibili informazioni facilmente comprensibili, scientificamente corrette, su tematiche poco note, mettendo a disposizione degli altri Media, dei pazienti e di tutti i portatori di interesse, le proprie competenze. La correttezza scientifica è assicurata da un accurato vaglio delle fonti e dal controllo di un comitato scientifico, composto dai maggiori esperti del settore.

**Nato nel 2010**, da un'idea di Ilaria Ciancaleoni Bartoli, in questi anni ha costruito stretti rapporti di scambio di informazioni e di collaborazione con le Istituzioni, le associazioni dei pazienti, i medici, i ricercatori, le aziende farmaceutiche.

Il portale dell'Osservatorio ha ottenuto la certificazione Hon Code per l'affidabilità dell'informazione medica.

Grazie alla capacità di raccogliere informazioni e di veicolarle in modo corretto, l'Osservatorio ha guadagnato la **stima delle istituzioni di riferimento**, al punto da essere invitato a partecipare – quale unico relatore sul tema delle Malattie Rare – agli Stati Generali della Salute organizzati dal Ministro Lorenzin, oltre ad **essere audito, sul tema degli screening neonatali, dalla Commissione Sanità del Senato**. Il tema dello **screening neonatale allargato** e uniforme ha rappresentato, infatti, una delle battaglie principali dell'Osservatorio, che è riuscito a sensibilizzare le istituzioni fino al punto di fare approvare un emendamento apposito che lo introduce tra le misure di prevenzione obbligatorie, destinando a questi specifici finanziamenti.

**Dal 2012, Osservatorio Malattie Rare organizza anche un concorso annuale** ([www.premiomalattierare.it](http://www.premiomalattierare.it)) volto a premiare i giornalisti che trattano le difficili tematiche inerenti all'universo delle patologie rare con rigore scientifico e con la capacità di coinvolgere i lettori, e le associazioni dei pazienti, svolgendo attività di divulgazione e sensibilizzazione. Il Premio è **organizzato in partnership** con il **Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS, Orphanet-Italia, Uniamo Fimr onlus e Telethon, e con il patrocinio di Eurordis**, la rete europea delle associazioni dei pazienti con malattie rare.

**Nel 2016**, con il Centro di ricerca C.R.E.A. Sanità (Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità), OMaR ha fondato l'**Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR)**, ([www.osservatoriofarmaciorfani.it](http://www.osservatoriofarmaciorfani.it)) il primo think-tank interamente dedicato allo sviluppo delle policies per la governance e la sostenibilità nel settore delle malattie rare e dei farmaci orfani. L'obiettivo di OSSFOR è sistematizzare le informazioni esistenti, colmare le lacune di conoscenze e di informazioni sul settore, e favorire un confronto aperto e diretto tra le istituzioni e i principali portatori di interesse.

Nell'ambito delle proprie attività, l'Osservatorio Malattie Rare organizza convegni, conferenze stampa e corsi di Formazione Professionale Continua per i giornalisti. Inoltre, collabora con le principali reti televisive e testate giornalistiche per la costruzione di servizi e inchieste, e con i parlamentari sensibili al tema delle malattie rare e dei farmaci orfani, impegnati nel raccogliere informazioni per mozioni, interrogazioni e disegni di legge in materia.

Per ulteriori informazioni vi invitiamo a visitare [questo link](#).

## 11. ORPHANET

**Orphanet** è il portale internazionale di riferimento per le informazioni sulle malattie rare e sui farmaci orfani e si rivolge a un vasto pubblico. Ha lo scopo di contribuire a migliorare la diagnosi, la presa in carico e la cura dei pazienti affetti da malattie rare.

Orphanet offre una serie di servizi gratuiti e ad accesso libero:

- un elenco delle malattie rare con relative classificazioni, stabilite sulla base di quelle esistenti pubblicate da esperti;
- un'enciclopedia delle malattie rare in francese e in inglese, progressivamente tradotta nelle altre lingue del sito;
- un elenco dei farmaci orfani con tutte le loro fasi di sviluppo;
- un elenco dei servizi specialistici presenti nei Paesi che fanno parte di Orphanet, con informazioni sui centri esperti, sui laboratori di diagnosi, sui progetti di ricerca in corso, sulle sperimentazioni cliniche, sui registri, sui network, sulle piattaforme tecnologiche e sulle associazioni di pazienti;
- un servizio di assistenza alla diagnosi che permette la ricerca per segni e sintomi;
- un'enciclopedia sulle raccomandazioni per la presa in carico in situazioni d'urgenza e per l'anestesia;
- una newsletter elettronica a cadenza quindicinale, OrphaNews, che offre una panoramica sulle notizie di attualità in campo scientifico e politico sulle malattie rare e sui farmaci orfani, in lingua francese, inglese e italiana;
- una raccolta di studi e articoli tematici, i Quaderni di Orphanet, che trattano argomenti trasversali e sono direttamente scaricabili dal sito.

**Orphanet è gestito da un consorzio di 40 Paesi**, coordinato dal team francese dell'INSERM. I team nazionali hanno il compito di raccogliere informazioni sui centri esperti, sui laboratori di diagnosi, sulle attività di ricerca in corso e sulle associazioni di pazienti nei rispettivi Paesi. Inoltre, si occupano della traduzione delle informazioni nelle rispettive lingue nazionali. Tutti i team si attengono alle Procedure Operative Standard di Orphanet. Il team coordinatore francese è responsabile della gestione del database e del sito web, del controllo di qualità, dell'elenco delle malattie rare, delle classificazioni e dell'edizione dell'enciclopedia di Orphanet. Orphanet è gestito da diversi comitati che si occupano in modo indipendente della supervisione del progetto, per assicurarne la coerenza, lo sviluppo tecnologico e la continuità.

### A livello internazionale:

Un comitato di gestione costituito dai coordinatori nazionali di Orphanet, presieduto dal direttore dell'unità Inserm-Orphanet; questo comitato ha il compito di individuare le opportunità di finanziamento e di dirigere il progetto.

Un comitato direttivo costituito dai rappresentanti delle agenzie e degli enti che finanziano i servizi principali di Orphanet, presieduto dal direttore dell'unità Inserm-Orphanet; questo comitato garantisce che i contenuti di Orphanet riflettano la politica, la strategia o la pianificazione a livello nazionale nel campo delle malattie rare.

Un comitato scientifico internazionale costituito da esperti, indicati dal comitato di gestione e nominati dal comitato direttivo; i componenti del comitato scientifico hanno il compito di consigliare il comitato direttivo per tutto quello che concerne le strategie del progetto.

### A livello nazionale:

Il comitato scientifico nazionale costituito da esperti nominati dalle istituzioni ufficiali competenti, che sono definiti a livello nazionale; i componenti del comitato contribuiscono alle attività di Orphanet con le loro competenze a livello nazionale.

Orphanet-Italia ha sede presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

## 12. RINGRAZIAMENTI

Questa guida è stata realizzata da Osservatorio Malattie Rare in collaborazione con Orphanet-Italia.

La guida nasce da un'idea di Ilaria Ciancaleoni Bartoli, direttore di O.Ma.R. Il progetto editoriale è stato curato da Ilaria Vacca, caporedattore di O.Ma.R.

Si ringraziano:

Bruno Dallapiccola, responsabile del progetto Orphanet-Italia, per la supervisione scientifica.

Rita Mingarelli, Orphanet-Italia, per la redazione e revisione scientifica.

Francesca Clementina Radio, Orphanet-Italia, per la redazione e revisione scientifica.

Serena Ciampa, Orphanet-Italia, per la redazione e revisione scientifica.

Martina Di Giacinto, Orphanet-Italia, per la redazione e revisione scientifica.

Roberta Venturi, Osservatorio Farmaci Orfani, per la consulenza legale.

Carlo Dionisi Vici, Presidente Società Italiana Per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale, per la consulenza medica.

Emanuele Conti, Osservatorio Malattie Rare, per la consulenza editoriale.

Alessandro Peccol, Università degli Studi di Padova, per il data management.

Kemal Comert, per la realizzazione grafica.

Questa guida è stata realizzata grazie  
al contributo di:

The logo for Alexion, featuring the word "ALEXION" in a bold, blue, sans-serif font. A blue arc with a red dot at its end curves over the letters "X" and "I".The logo for Anylam Pharmaceuticals, featuring a stylized blue and white graphic of a person or a molecule to the left of the word "Anylam" in a blue, sans-serif font. Below "Anylam" is the word "PHARMACEUTICALS" in a smaller, blue, sans-serif font.The Pfizer logo, consisting of the word "Pfizer" in a white, italicized, sans-serif font inside a blue oval.The logo for Sanofi Genzyme, featuring the words "SANOFI GENZYME" in a blue, sans-serif font. To the right is a small, stylized logo consisting of a blue and yellow circle.The Shire logo, featuring the word "Shire" in a bold, blue, sans-serif font. A blue arc curves over the letter "S".The logo for OMAR, featuring the word "OMAR" in a large, bold, black, sans-serif font. To the left of "OMAR" is a stylized green and white eye icon. Below "OMAR" is the text "OSSERVATORIO MALATTIERARE" in a smaller, blue, sans-serif font. At the bottom is the word "orphanet" in a blue, sans-serif font, with a blue arc over the letter "n".