REGIONE EMILIA-ROMAGNA
Atti amministrativi
GIUNTA REGIONALE

Delibera Num. 2359 del 23/12/2024

Seduta Num. 49

Questo lunedì 23 **del mese di** Dicembre

dell' anno 2024 **si è riunita in** via Aldo Moro, 52 BOLOGNA

la Giunta regionale con l'intervento dei Signori:

1) de Pascale Michele	Presidente
2) Colla Vincenzo	Vicepresidente
3) Allegni Gessica	Assessore
4) Baruffi Davide	Assessore
5) Conti Isabella	Assessore
6) Fabi Massimo	Assessore
7) Frisoni Roberta	Assessore
8) Mammi Alessio	Assessore
9) Mazzoni Elena	Assessore
10) Paglia Giovanni	Assessore
11) Priolo Irene	Assessore

Funge da Segretario: Colla Vincenzo

Proposta: GPG/2024/2463 del 17/12/2024

Struttura proponente: SETTORE ASSISTENZA OSPEDALIERA
DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

Assessorato proponente: ASSESSORE ALLE POLITICHE PER LA SALUTE

Oggetto: APPROVAZIONE DEL DOCUMENTO "LINEE DI INDIRIZZO PER L'ASSISTENZA AI PAZIENTI AFFETTI DA DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE DELLA REGIONE EMILIA ROMAGNA"

Iter di approvazione previsto: Delibera ordinaria

Responsabile del procedimento: Mattia Altini

LA GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA ROMAGNA

Viste:

- la propria delibera n. 266 del 28 febbraio 2023 "Recepimento del D.M. 29 luglio 2022 "Ripartizione del fondo finalizzato alle malattie rare della retina, con particolare attenzione alle distrofie retiniche ereditarie" e programmazione delle attività correlate", nella quale, oltre a recepire il predetto D.M., si è approvato il cronoprogramma Distrofie retiniche ereditarie Regione Emilia-Romagna di tali attività, le quali si sarebbero dovute concludere entro il 31.12.2023;
- la propria delibera n. 1489 dell'11 settembre 2023 "Approvazione del documento "Aggiornamento del cronoprogramma distrofie retiniche ereditarie Regione Emilia-Romagna" che – secondo quanto disposto dalla circolare n. 0030119-23/08/2023 della Direzione Generale della programmazione Sanitaria del Ministero della Salute – ha provveduto a prorogare lo svolgimento delle attività e l'utilizzo delle risorse entro l'anno 2024, rimodulando conseguentemente il cronoprogramma;
- la determina del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 9098 del 27 aprile 2023, con la quale si è provveduto a costituire il Gruppo tecnico regionale per le Distrofie retiniche ereditarie, costituito dai referenti di tutti i Centri di riferimento regionali per le patologie in oggetto e con il compito di procedere alla stesura di un modello di diagnosi e presa in carico condiviso dei pazienti;
- la propria delibera n. 1291 del 24 giugno 2024 "Riparto, assegnazione e concessione alle Aziende sanitarie della Regione Emilia-Romagna delle risorse destinate al finanziamento del Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026 e al riordino della Rete Nazionale delle Malattie Rare - anno 2023 - e delle risorse anni 2022 e 2023 del fondo di cui al D.M. 29 luglio 2022", con la quale si è provveduto:
  - al riparto, assegnazione e concessione alle Aziende Sanitarie e agli Enti del Servizio Sanitario Regionale delle risorse destinate ai Centri di riferimento regionali per le Distrofie retiniche ereditarie – individuati nell'ambito della Rete regionale per le malattie rare – a seguito del consolidamento della raccolta dati attraverso il registro regionale malattie rare e alla predisposizione di un modello di diagnosi e presa in carico condiviso dei pazienti con tali patologie;
  - a stabilire che il Dirigente regionale competente provvederà con successivo atto a liquidare alle Aziende sanitarie Centri di riferimento delle Distrofie retiniche ereditarie le risorse di cui trattasi, subordinatamente all'effettivo introito nel bilancio regionale dell'importo di euro di 38.417,00 riferito all'annualità 2023 e, in ogni caso, ad avvenuta rendicontazione delle attività da parte delle

suddette Aziende, da trasmettere al Settore Assistenza Ospedaliera con le modalità e le tempistiche che saranno successivamente comunicate dal medesimo Settore;

Considerato che il cronoprogramma definito nella delibera n. 1489 dell'11 settembre 2023 sopra citata prevede che entro il 31 dicembre 2024 venga adottato con delibera regionale il documento di rete per le Distrofie retiniche ereditarie;

Dato atto che il Coordinamento regionale per le malattie rare ha collaborato con il Gruppo tecnico regionale per le Distrofie retiniche ereditarie – costituito da tutti i relativi Centri di riferimento regionali - alla realizzazione di tale documento di rete, inserito quale allegato 1, parte integrante e sostanziale del presente atto con il titolo "Linee di indirizzo per l'assistenza ai pazienti affetti da Distrofie retiniche ereditarie della Regione Emilia Romagna";

Ritenuto pertanto necessario, in applicazione della propria delibera n. 1489/2023 sopra citata, procedere all'approvazione del documento di rete per le Distrofie retiniche ereditarie dal titolo "Linee di indirizzo per l'assistenza ai pazienti affetti da Distrofie retiniche ereditarie della Regione Emilia Romagna", allegato al presente provvedimento come sua parte integrante e sostanziale;

Ritenuto opportuno prevedere che le risorse precedentemente descritte dovranno essere destinate dalle Aziende sede dei centri di riferimento per le Distrofie retiniche ereditarie alla completa realizzazione di quanto previsto nelle Linee di indirizzo sopra citate, e che ciascun centro dovrà quindi implementare nella propria realtà territoriale quanto necessario a tal fine in termini strumentali, clinici o organizzativi;

Richiamati:

- il D.Lgs. del 14 marzo 2013, n. 33 "Riordino della disciplina riguardante il diritto di accesso civico e gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni";
- la L.R. 26 novembre 2001, n. 43 "Testo unico in materia di organizzazione e di rapporti di lavoro nella Regione Emilia-Romagna" e successive modificazioni;

Richiamate inoltre le proprie deliberazioni:

- n. 468 del 10 aprile 2017 "Il sistema dei controlli interni nella Regione Emilia-Romagna" e le circolari del Capo di Gabinetto PG/2017/0660476 del 13 ottobre 2017 e PG/2017/0779385 del 21 dicembre 2017, relative ad indicazioni procedurali per rendere operativo il sistema dei controlli interni predisposte in attuazione della deliberazione di Giunta n. 468/2017;
- n. 325 del 07/03/2022 "Consolidamento e rafforzamento delle capacità amministrative: riorganizzazione dell'Ente a seguito

del nuovo modello di organizzazione e gestione del personale”;

- n. 426 del 21/3/2022 “Riorganizzazione dell'ente a seguito del nuovo modello di organizzazione e gestione del personale. Conferimento degli incarichi ai Direttori generali e ai Direttori di agenzia”;
- n. 2077 del 27 novembre 2023 “Nomina del Responsabile per la Prevenzione della Corruzione e della Trasparenza”;
- n. 2319 del 22 dicembre 2023 “Modifica degli assetti organizzativi della Giunta regionale. provvedimenti di potenziamento per fare fronte alla ricostruzione post alluvione. Indirizzi operativi”;
- n. 876 del 20 maggio 2024 “Modifica dei macro-assetti organizzativi della Giunta regionale”;
- n. 1276 del 28 giugno 2024, recante “Disciplina organica in materia di organizzazione dell’ente e gestione del personale. Consolidamento in vigore dal 1° luglio 2024”;
- n. 1453 del 1° luglio 2024 "Piano Integrato delle Attività e dell'Organizzazione 2024 - 2026 - Primo Aggiornamento;

Richiamate infine le determinazioni dirigenziali:

- n. 2335 del 9 febbraio 2022 “Direttiva di indirizzi interpretativi degli obblighi di pubblicazione previsti dal Decreto legislativo n. 33 del 2013. Anno 2022”;
- n. 6229 del 31 marzo 2022 “Riorganizzazione della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare. Istituzione aree di lavoro. Conferimento incarichi dirigenziali”;
- n. 7162 del 15 aprile 2022 “Ridefinizione dell'assetto delle aree di lavoro dirigenziali della Direzione Generale Cura della Persona ed approvazione di alcune declaratorie”;
- n. 27228 del 29 dicembre 2023, recante “Proroga incarichi dirigenziali presso la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare”;

Dato atto che il responsabile del procedimento ha dichiarato di non trovarsi in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

Dato atto dei pareri allegati;

Su proposta dell’Assessore alle Politiche per la Salute;

A voti unanimi e palesi

D e l i b e r a

1. di approvare il documento “Linee di indirizzo per l’assistenza ai pazienti affetti da Distrofie retiniche ereditarie della

Regione Emilia Romagna”, allegato al presente provvedimento come sua parte integrante e sostanziale;

2. di prevedere che le risorse precedentemente descritte dovranno essere destinate dalle Aziende sede dei centri di riferimento per le Distrofie retiniche ereditarie alla completa realizzazione di quanto previsto nelle Linee di indirizzo sopra citate, e che ciascun centro dovrà quindi implementare nella propria realtà territoriale quanto necessario a tal fine in termini strumentali, clinici o organizzativi;
3. di dare mandato al dirigente competente del Settore Assistenza Ospedaliera della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare di inviare il presente provvedimento alla Direzione Generale della programmazione Sanitaria del Ministero della Salute;
4. di dare atto che per quanto previsto in materia di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni, si provvederà ai sensi dell’art. 7 bis, comma 3 del D.lgs. n. 33/2013, così come riportato nelle disposizioni normative ed amministrative richiamate in premessa.

Linee di indirizzo per l'assistenza ai pazienti affetti da distrofie retiniche ereditarie della Regione Emilia-Romagna

Gruppo di Lavoro per le Distrofie Retiniche Ereditarie

Il 28 febbraio 2023, attraverso la delibera di Giunta regionale n. 266, la Regione Emilia-Romagna ha determinato le modalità e le tempistiche per la ripartizione del fondo finalizzato alle malattie rare della retina, con particolare attenzione alle distrofie retiniche ereditarie, in attuazione di quanto sancito dal Decreto Ministeriale 29 luglio 2022. Nello stesso anno, è stato formalizzato con determinazione del Direttore Generale n. 9098 il Gruppo regionale per le distrofie retiniche ereditarie. Tale gruppo ha integrato i propri lavori con un Gruppo di Lavoro costituito dai Centri di coordinamento e dagli specialisti dei Centri di riferimento delle Regioni Veneto e delle Province Autonome di Trento e di Bolzano.

La Rete per le Distrofie Retiniche Ereditarie

Il contesto italiano

La Rete Nazionale per le malattie rare in Italia è stata istituita formalmente con il Decreto Ministeriale 279/2001 con l'obiettivo di garantire assistenza e cure omogenee e di qualità su tutto il territorio nazionale. La rete è costituita dall'insieme delle reti regionali. In due casi tali reti hanno assunto carattere interregionale: rete comprendente Valle d'Aosta e Piemonte; rete comprendente Regione del Veneto, Province Autonome di Trento e Bolzano.

Le reti regionali per le malattie rare sono state oggetto di costanti revisioni e aggiornamenti nel corso degli anni. Nel 2021 la Legge 175 "*Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione di farmaci orfani*" ha delineato ulteriormente la cornice normativa italiana con lo scopo di promuovere parimenti la ricerca in ambito di malattie rare, confermando le buone pratiche e i percorsi già sviluppati. La Legge dispone che la rete nazionale malattie rare sia costituita dalle reti regionali e interregionali, identificandone gli elementi essenziali costituenti: Centri di coordinamento regionali, Centri di riferimento e Centri di eccellenza, ovvero i Centri di riferimento ammessi come Membri Effettivi secondo normativa europea alle reti di riferimento europee - *European Reference Network*s (ERNs), istituite sin dal 2017 in applicazione della Direttiva Europea 2011/24/UE sull'assistenza transfrontaliera.

Sia il Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026 che il Documento di Riordino della Rete Nazionale delle Malattie Rare previsti dalla Legge 175/2021 sono stati approvati con Accordo Stato-Regioni (rep. Atti 121/2023), recepiti a livello regionale e in corso di attuazione.

Il PNMR 2023-2026 rappresenta un quadro comune degli obiettivi da implementare nel prossimo triennio e identifica le azioni tramite cui raggiungerli. In maniera complementare, il Documento di riordino della rete nazionale malattie rare definisce gli elementi costituenti, che diventano così comuni e imprescindibili per ciascuna rete regionale, disciplinandone nello specifico compiti e funzioni.

I **Centri di riferimento** sono aggregazioni funzionali per gruppi di malattie rare e includono una o più unità operative, che possono trovarsi all'interno di uno stesso ospedale pubblico o in ospedali diversi. Hanno il compito di diagnosticare e definire il piano di assistenza per il paziente. I Centri di riferimento vengono individuati da Regioni e Province Autonome sulla base di dati relativi all'attività svolta. Rivalutazioni periodiche possono confermare, revocare o designare nuovi Centri. I compiti dei Centri di riferimento includono la definizione diagnostica e la sua certificazione; la formulazione di un piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato comprendente trattamenti farmacologici e non farmacologici; l'aggiornamento dei registri e dei sistemi informativi regionali; la partecipazione alla definizione di protocolli operativi e percorsi assistenziali. È inoltre parte integrante delle attività dei Centri di riferimento il mantenimento dei rapporti con servizi territoriali, con le associazioni di pazienti e con gli altri professionisti sanitari.

I Centri partecipanti alle Reti europee di riferimento, detti **Centri di eccellenza**, sono individuati tra i Centri di riferimento, selezionati in base a criteri di esperienza clinica, competenza specifica e capacità di innovazione e ricerca, certificata a livello regionale e approvata poi dal Ministero della Salute, e rispettano i criteri strutturali, organizzativi e di attività definiti a livello europeo e gli indicatori predisposti dalla Commissione Europea e dai Coordinamenti di ciascuna ERN.

I principali compiti dei Centri di eccellenza, oltre alle responsabilità che li caratterizzano in quanto Centri di riferimento, sono:

- La condivisione con la rete regionale delle conoscenze acquisite tramite le ERN;

- La facilitazione dell'accesso alle consulenze per i casi clinici ad elevata complessità clinica attraverso la piattaforma *Clinical Patient Management System* (CPMS) predisposta per quest' attività ERN dalla Commissione Europea.

Reti di riferimento europee: l'attività dell'ERN-EYE

La European Reference Network ERN-EYE è la rete europea specificatamente dedicata alle malattie rare che interessano l'apparato visivo. La rete copre 24 dei 27 paesi dell'UE, con 52 membri a pieno titolo e 8 partners affiliati per garantire la copertura delle azioni europee su oltre 900 malattie oculari rare. Attualmente è coordinata dall' Hôpitaux Universitaires di Strasburgo, Francia. La partecipazione dei singoli healthcare providers (HCP) è oggetto di un complesso processo di selezione avvenuto su base regionale, nazionale ed infine europea. A livello europeo le attività dei membri sono poi oggetto di monitoraggio e valutazione periodica. Al momento per l'Italia partecipano 9 HCP in qualità di membri a pieno titolo. Ulteriori informazioni sono reperibili alla pagina web https://www.ern-eye.eu/healthcare-providers-list/?_sft_pays-profsan=italy.

Centri di Riferimento per le Distrofie Retiniche Ereditarie (DGR 124/2024) della Regione Emilia-Romagna

Azienda Sanitaria	***Ospedale***	***Centro Autorizzato***
Azienda USL di Piacenza	Ospedale Guglielmo Da Saliceto	U.O. Oculistica
Azienda USL di Reggio Emilia	Arcispedale S. Maria Nuova	U.O. Genetica Medica
Azienda USL di Reggio Emilia	Arcispedale S. Maria Nuova	U.O. Oculistica
Azienda USL di Bologna	Ospedale Maggiore	U.O. Oculistica
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma	Ospedale Maggiore	U.O. Oculistica
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena	Policlinico Di Modena	U.O. Oculistica
IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna	Ospedale S. Orsola-Malpighi	U.O. Oftalmologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara	Arcispedale S. Anna	U.O. Audiologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara	Arcispedale S. Anna	U.O. Clinica Oculistica
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara	Arcispedale S. Anna	U.O. Pediatria

1. Introduzione

Le distrofie retiniche ereditarie (DRE) costituiscono un gruppo di patologie oculari di origine genetica che colpiscono principalmente la retina, con conseguente compromissione della funzione visiva.
All'interno delle DRE vengono ricondotte patologie fenotipicamente e geneticamente eterogenee tra loro, che possono manifestarsi in forma isolata (*Patologia retinica ereditaria isolata* - codice ORPHA:520817), ovvero quando il coinvolgimento è limitato all'occhio, o sindromica (*Patologia retinica sindromica ered*itaria – codice ORPHA:519325), quando le anomalie oculari si inseriscono in un quadro clinico più complesso caratterizzato da manifestazioni che coinvolgono anche altri organi. Nella classificazione delle malattie rare curata da Orphanet (ultima versione pubblicata a luglio 2024), sono più di 140 le distrofie retiniche ereditarie codificate. Sin dal 2001, le DRE sono incluse nell'elenco delle malattie rare aventi diritto all'esenzione, da ultimo nell'allegato 7 del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) del 12.01.2017. Retinite Pigmentosa, Malattia di Stargardt, e Amaurosi congenita di Leber sono alcune delle DRE più note.
Alterazione del campo visivo (centrale/periferico), scotoma, cecità notturna, acromatopsia, fotofobia, nistagmo, sono solo alcune delle alterazioni derivanti da modificazioni del trofismo retinico e dal tipo di cellula colpita che possono manifestarsi nei pazienti con DRE. Queste patologie, infatti, possono comportare una degenerazione dei fotorecettori (coni e/o bastoncelli), della macula o una degenerazione corioretinica. Talvolta presentano sintomi sovrapponibili, soprattutto in stadi avanzati di malattia, aspetto che complica il processo diagnostico.
Generalmente le DRE hanno un decorso progressivo e peggiorano nel tempo, giungendo nei casi più gravi alla cecità completa. Inoltre, possono insorgere complicanze secondarie, come cataratta, edema maculare cistoide, membrana epiretinica, neo-vascolarizzazione coroideale ed anomalie vascolari retiniche. Vi sono anche forme non degenerative, quali cecità notturna stazionaria e acromatopsia, che possono rappresentare sfide diagnostiche complesse specie in età pediatrica.
Nonostante i progressi nella ricerca degli ultimi anni e la recente approvazione da parte di AIFA della prima terapia genica specifica per i pazienti con diagnosi di DRE secondarie a mutazioni bialleliche ultra-rare del gene RPE65, non esistono ancora altre cure risolutive e, per le restanti forme genotipiche di DRE, i trattamenti attualmente disponibili non intervengono sul meccanismo eziopatogenetico, ma sono mirati al tentativo di rallentare la progressione della patologia e a gestirne le complicanze. Da qui l'importanza dell'individuazione precoce dei pazienti a rischio da avviare al percorso diagnostico.

I pazienti con DRE richiedono una presa in carico integrata, secondo un approccio multidisciplinare coinvolgente non solo oftalmologi esperti in DRE, ma anche pediatri, genetisti, neurologi, audiologi, ginecologi, ortottisti assistenti in oftalmologia, infermieri, riabilitatori, tiflologi, psicologi e assistenti sociali oltre al pediatra di libera scelta e al medico di medicina generale.
La definizione condivisa di un percorso di cura preventivo, terapeutico e/o riabilitativo riguardante ogni fase delle diverse tipologie di DRE, partendo dalla diagnosi e dalla gestione del successivo follow-up, si configura come uno strumento essenziale di management sanitario che permette di individuare con chiarezza ruoli ed interventi, riducendo la disparità e garantendo quindi gli stessi diritti a tutti i pazienti. Allo stesso tempo permette di implementare la pratica clinica, in modo da offrire alle persone le migliori cure possibili in quel contesto specifico.

Scopo del documento

Lo scopo del presente documento è quello di definire in maniera formale i percorsi di prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione e presa in carico dei pazienti con distrofie retiniche ereditarie, sia isolate che sindromiche, definendo in modo chiaro competenze e riferimenti.
Con rimando al decreto del Ministero della Salute 29 luglio 2022 relativo alla ripartizione del fondo finalizzato alle malattie rare della retina, in particolare alle distrofie retiniche ereditarie, il presente documento costituisce un riferimento per la stesura di percorsi per le DRE all'interno della Regione Emilia-Romagna, che tiene conto di quanto predisposto all'interno della ERN-EYE in modo da riversare contenuti e assistenza innovativa definita a livello europeo all'interno dei percorsi assitenziali per i pazienti. I Centri di riferimento per le distrofie retiniche ereditarie della rete

regionale malattie rare, i cui clinici e specialisti hanno partecipato alla stesura del presente documento, declineranno le indicazioni ivi contenute istituendo percorsi specifici, adeguati alla loro organizzazione aziendale e alla realtà territoriale. L'obiettivo è quello di uniformare il comportamento dei professionisti relativamente alla presa in carico delle persone affette da DRE e ridurre la variabilità nelle decisioni cliniche, in modo da garantire equità di accesso ai servizi sanitari, assicurare l'appropriatezza degli interventi e delle prestazioni, ottimizzando al tempo stesso l'utilizzo delle risorse pubbliche.

Destinatari del documento

Sono destinatari di questo documento gli assistiti con DRE e i loro familiari, oftalmologi, genetisti, professionisti sanitari, infermieri, farmacisti, pediatri, psicologi, assistenti sociali pediatri di libera scelta, medici di medicina generale e altri professionisti coinvolti nel percorso di cura della persona con DRE.

Metodologia

Le indicazioni alla base del presente documento derivano dalla revisione delle migliori evidenze scientifiche disponibili in letteratura, dalla pratica clinica e dal parere motivato dei clinici affiliati ai Centri di Riferimento per le DRE e di esperti del settore, qui riassunte attraverso un processo di consenso.
Il documento rappresenta, quindi, un importante supporto alla pratica clinica. Si precisa che queste indicazioni non sostituiscono il giudizio del medico nelle scelte terapeutiche e non eliminano, di conseguenza, la sua autonomia e responsabilità professionale. Il clinico è sempre tenuto a valutarne l'applicabilità alla specifica situazione ed effettuare la scelta di cura/assistenza più adeguata, considerando le peculiarità del caso e la volontà del paziente.
I contenuti del presente documento andranno revisionati e aggiornati periodicamente rispetto al consolidamento di nuove conoscenze, avanzamenti tecnologici/scientifici ed eventuali modifiche della normativa di riferimento.

Normativa

- Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 recante "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie"
- Delibera di Giunta regionale 2 febbraio 2004, n. 160. Istituzione della Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, ai sensi del DM 18.05.2001, n. 279.
- Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio n. 24 del 9 marzo 2011
- "Piano nazionale per le malattie rare (PNMR)" del 16 ottobre 2014 (rep atti 140/CSR)
- Delibera di Giunta regionale 21 gennaio 2013, n. 54. Individuazione dei medicinali erogabili in esenzione dalla partecipazione al costo per assistiti con cistite interstiziale, malattie rare dermatologiche, malattie rare oftalmologiche e malattie metaboliche ereditarie ex DM 18 maggio 2001 n. 279.
- Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 avente ad oggetto la "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del D. L. 30.12.1992, n. 502"
- Legge 10 novembre 2021, n. 175, recante "Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani"
- Accordo, ai sensi dell'articolo 9, commi 1 e 3, della legge 10 novembre 2021, n. 175, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul "Piano nazionale malattie rare 2023 – 2026" e sul documento per il "Riordino della rete nazionale delle malattie rare". Rep. atti n. 121/CSR del 24 maggio 2023.
- Decreto del ministero della Salute 29 luglio 2022 - Ripartizione del fondo finalizzato alle malattie rare della retina, con particolare attenzione alle distrofie retiniche ereditarie (GU n. 231 del 3-10-2022).
- Delibera di Giunta regionale 4 dicembre 2023, n. 2093. Recepimento del "Piano nazionale malattie rare 2023-2026" e del documento "Riordino della rete nazionale delle malattie rare".

2. Il contesto organizzativo

Epidemiologia delle DRE

Gli studi epidemiologici condotti a livello internazionale mostrano stime di prevalenza delle DRE che vanno da 1/750 a 1/5.000 casi, in base all'area geografica in cui sono stati condotti e alle patologie considerate negli studi. Secondo una recente revisione della letteratura, la prevalenza globale di retinite pigmentosa (RP), la più comune delle DRE, va da 11,09 a 26,43 casi per 100.000 persone, con tassi superiori in contesti caratterizzati da consanguineità. Per quanto riguarda le DRE a trasmissione autosomica recessiva, sarebbero circa 5,5 milioni le persone colpite in tutto il mondo e addirittura 2,7 miliardi i portatori sani di almeno una mutazione che può causarle. Un esempio di DRE autosomica recessiva è l'Amaurosi congenita di Leber, caratterizzata da una grave compromissione visiva o da cecità con insorgenza durante il primo anno di vita del bambino. Secondo le stime, ha una prevalenza di 1/50.000-1/33.000 casi; rappresenta il 5% di tutte le distrofie retiniche diagnosticate nel bambino ed è la causa di cecità in 1/5 dei casi pediatrici in età scolare. In generale, nel bambino si osserva una notevole variabilità di fenotipi e sono più frequenti le forme sindromiche, in particolare associate ad una grande varietà di disordini neurologici. Queste malattie rappresentano una delle principali cause di disabilità visiva in tutto il mondo, soprattutto considerando le persone in età scolare e lavorativa.
Le DRE possono presentarsi sia come forme isolate (circa 85% dei casi) che come forme sindromiche (circa 15% dei casi). In generale, le DRE sono causate da un singolo gene, ma sono presenti delle eccezioni digeniche. Le forme sindromiche hanno quasi sempre una trasmissione autosomica recessiva o mitocondriale, esprimendosi nella maggior parte dei casi come eredo-distrofie retiniche bastoncelli-coni (rod-cone) o retiniti pigmentose tipiche. Ne sono state individuate più di 80 forme, ma oltre il 90% di esse sono rappresentate dalle 3 principali tipologie di sindrome di Usher.
Sebbene le DRE possano manifestarsi in età pediatrica, la diagnosi clinica è più frequentemente effettuata in età giovanile o adulta, con alcuni pazienti inquadrati in modo definitivo anche dopo i 50 anni di vita. Ad esempio, l'Amaurosi congenita di Leber, citata in precedenza, la malattia di Best e la retinoschisi legata al cromosoma X sono DRE che insorgono durante l'infanzia/giovane età adulta; la distrofia del fondo di Sorsby è una distrofia della macula che insorge in età adulta, tra i 30-60 anni, mentre la malattia di Stargardt si manifesta generalmente durante la giovinezza, ma è presente anche una forma tardiva con esordio dopo i 45 anni.

Geni e trasmissione

Le DRE rappresentano un gruppo di patologie oculari causate da mutazioni genetiche che vengono trasmesse da una generazione all'altra secondo diverse modalità di ereditarietà: autosomica dominante, autosomica recessiva, legata al cromosoma X e mitocondriale.
Nel caso dell'ereditarietà dominante, la malattia colpisce frequentemente tutte le generazioni di una famiglia, poiché la trasmissione avviene con una probabilità del 50% ai discendenti, come nel caso della malattia di Best, della distrofia maculare vitelliforme e di circa il 30-35% delle retiniti pigmentose.
Per l'ereditarietà a carattere recessivo, i portatori di una singola mutazione genetica sono sani, mentre quelli con due mutazioni nello stesso gene sviluppano la malattia. La probabilità che due genitori portatori sani abbiano un figlio affetto dalla patologia è del 25%, come nel caso della maggior parte delle retiniti pigmentose tipiche (rod-cone) e delle distrofie coni-bastoncelli (cone-rod).
Infine, alcune DRE seguono i pattern di ereditarietà mendeliana legate al cromosoma X (più spesso recessive ma talvolta semi-dominanti). Altre ancora derivano da mutazioni del DNA mitocondriale, e sono quindi trasmesse solo dalla madre. Al momento sono stati identificati circa 300 geni coinvolti nell'eziologia delle distrofie retiniche ereditarie, evidenziando la grande eterogeneità genotipica che caratterizza questo gruppo di malattie – vedi sito web https://retnet.org

I dati della Regione dell'Emilia-Romagna

Il Registro malattie rare in regione Emilia-Romagna raccoglie dal 2007 i dati dei pazienti con malattie rare e ne supporta i percorsi all'interno della rete assistenziale. Collega infatti i Centri di riferimento deputati alla diagnosi e presa in carico dei pazienti, con i Distretti di residenza dei pazienti, inclusi i Servizi farmaceutici territoriali. I pazienti residenti in regione Emilia-Romagna viventi al 30.09.2024 con diagnosi di una delle patologie rientranti nel gruppo delle Distrofie Retiniche Ereditarie (codice ORPHA:71862; codice di esenzione RFG110) risultano essere 771, di cui 399 donne (52%) e 372 uomini

(48%). La distribuzione per fasce di età indica che il 20% dei pazienti è rappresentato da soggetti in età pediatrica, l'11% appartiene alla fascia d'età compresa tra i 18 e i 65 anni, mentre quasi 7 pazienti su 10 (69%) hanno più di 65 anni.
Per quanto riguarda la prevalenza, in linea con quanto riportato in letteratura, la Retinite Pigmentosa (codice ORPHA:791), si conferma la DRE più frequentemente diagnosticata, contando quasi 400 pazienti residenti in regione. A seguire, in ordine decrescente, vi sono la malattia di Stargardt (codice ORPHA:827), la distrofia dei coni (codice ORPHA:1871), e la malattia di Best (codice ORPHA:1243).
Sul fronte della gestione assistenziale, al 57% dei pazienti è stato redatto un piano terapeutico-riabilitativo personalizzato (PTP). Circa l'80% dei pazienti emiliano-romagnoli al 30.09.2024 è seguito da Centri di riferimento all'interno della regione, mentre sono 151 (19.6%) quelli seguiti da Centri di Riferimento di fuori Regione. Il 9.2% (63) dei pazienti con DRE seguiti da Centri di Riferimento dell'Emilia-Romagna sono pazienti provenienti da altre regioni.

3. Il percorso assistenziale

Popolazione di riferimento

Sono destinatari del percorso delineato nel presente documento tutte le persone con sospetto o diagnosi confermata di DRE, riconosciute come malattie rare in Italia ed incluse nell'allegato 7 del DPCM del 12 Gennaio del 2017. In Regione Emilia-Romagna – nell'ambito della condivisione del Sistema Informativo Malattie Rare con la Regione Veneto – si è provveduto ad esplicitare tutte le entità effettivamente comprese nei gruppi di cui all'elenco nazionale. Tale lavoro è in continua evoluzione, sia per la descrizione di nuove entità e sotto-forme sia per la riorganizzazione delle classificazioni esistenti, frutto anche del lavoro in corso che coinvolge esperti della rete ERN-EYE e di Orphanet.

Fasi

Le fasi in cui si articola il percorso per le DRE sono:

- Fase di sospetto diagnostico
- Fase diagnostica
- Fase assistenziale
- Fase di monitoraggio (follow-up)

Setting: strutture/servizi coinvolti

Le strutture nelle quali si svolge il percorso del paziente con sospetta DRE o DRE diagnosticata sono:

- Ambulatori dei MMG e dei PLS
- Strutture ospedaliere della rete malattie rare sede di Centri di riferimento
- Ambulatori specialistici
- Strutture riabilitative presenti nel territorio

Rappresentazione a matrice del percorso

Servizio/Professionista	*Sospetto*	*Diagnosi*	*Certificazione diagnostica*	*Trattamento*	*Follow-up*	*Riabilitazione*
Medico di MG - PLS	X				X	
Altri specialisti (es. oculista)	X					
Centro di riferimento DRE	X	X	X	X	X	X
Altri ospedali/servizi territoriali	X				X	X

4. Fase di sospetto diagnostico

Sospetto diagnostico

Il sospetto diagnostico si pone durante una prima visita presso il MMG/PLS o il medico specialista in oftalmologia che, valutando anamnesticamente e clinicamente il paziente, rileva la presenza di sospetto a seguito di:

- eventuale presenza di forme eredo-degenerative già diagnosticate nell'ambito familiare;
- movimenti oculari anomali (nistagmo, sguardo erratico, etc.);
- segni oculo/digitali (pressione/sfregamento del bulbo oculare- segno di Franceschetti);
- alterazioni del visus - nel bambino assenza di fissazione, fissazione dubbia, avvicinamento agli oggetti, nell'adulto deficit di acuità visiva;
- difficoltà di adattamento alle variazioni di luminosità ambientale (fotofobia, cecità notturna);
- alterazioni del campo visivo - nel bambino inciampo su oggetti incontrati nel campo visivo periferico, nell'adulto difficoltà di visione periferica, orientamento e/o mobilità autonoma;
- alterazioni della percezione dei colori;
- alterazioni retiniche sospette al fundus oculi (pigmentazione retinica, aspetto distrofico del fondo, anomalie maculari)

Un elenco dettagliato dei sintomi e delle manifestazioni delle diverse DRE deriva dal lavoro svolto da esperti della rete ERN-EYE, Orphanet e curatori dell'ontologia dei segni e sintomi umani Human Phenotype Ontology (HPO). Esso è costantemente aggiornato e reso disponibile da Orphanet con un rilascio annuale.

Criteri di entrata/uscita dal percorso

In presenza di un sospetto di DRE, il medico (MMG, PLS, medico specialista in oftalmologia) deve indirizzare il paziente ad uno dei Centri di Riferimento per le DRE componenti la rete delle malattie rare. Per i Centri di riferimento identificati dalle altre regioni si possono consultare i siti dei rispettivi Coordinamenti regionali e il portale del Ministero della Salute (https://www.malattierare.gov.it/). Per la Regione Emilia-Romagna, l'elenco dei Centri di riferimento è consultabile alla sezione specifica del sito della Regione, all'indirizzo https://wwwservizi.regione.emilia-romagna.it/malattierare/

È all'interno di tali Centri che si svolge il percorso diagnostico del paziente, secondo esami clinici e/o test genetici individuati dallo specialista per confermare o escludere il sospetto diagnostico sulla base delle condizioni del paziente. È inoltre eventualmente consigliato indirizzare al Centro di riferimento anche i pazienti asintomatici con una storia familiare accertata di DRE.

Tutte le prestazioni volte alla diagnosi di DRE incluse nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)devono essere erogate in esenzione dalla partecipazione al costo. Infatti, sia che vi sia una successiva conferma, sia che il sospetto non venga confermato, è sufficiente l'indicazione del codice R e del sub-codice 99. Lo stesso codice R99 deve essere usato anche per le eventuali indagini genetiche sui familiari dell'assistito con malattia ereditaria della retina (probando) o nel caso in cui vi sia sospetto diagnostico, o nel caso in cui le indagini siano essenziali per la diagnosi del probando. Tali indagini sono proposte dal medico genetista al termine della consulenza genetica-familiare prescritta al paziente affetto da DRE e/o dal medico oculista esperto di oftalmologia genetica. Il codice R99 può essere indicato esclusivamente da un medico specialista su ricettario pubblico.

Se confermato il sospetto di DRE, lo specialista prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi sempre utilizzando il codice R99 per il sospetto di malattia rara, che consente l'erogazione delle prestazioni rientranti nei LEA nell'ambito del percorso diagnostico in regime di gratuità per il paziente, sia che la malattia rara sia poi effettivamente confermata o meno. Il codice può essere anche utilizzato per effettuare indagini genetiche (sempre rientranti nei LEA) nei familiari, qualora essenziali per formulare la diagnosi nel paziente probando.

Per la diagnosi di malattia rara di cui all'elenco nazionale vigente (allegato 7 DPCM 12.01.2017), i test genetici sono prescritti dagli specialisti operanti in un Centro di riferimento per le malattie rare individuato a livello regionale/interregionale per la malattia rara o il gruppo a cui la malattia appartiene.

Il paziente uscirà dal percorso descritto dal presente documento solo nel caso in cui il sospetto diagnostico non sia confermato. Infatti, essendo la maggior parte delle DRE patologie degenerative, è necessario un costante monitoraggio di medio-lungo termine. Anche le forme definite non evolutive, come l'acromatopsia, necessitano di un costante follow-up per la possibilità di insorgenza di complicanze. A seconda della complessità clinica manifestata, i pazienti verranno seguiti per il follow-up presso i Centri di riferimento con accessi Day hospital/Day Service o ambulatoriali.

5. Fase diagnostica

Anamnesi

Presso il Centro di riferimento a cui il paziente è stato indirizzato per sospetta DRE, il clinico avvia un percorso diagnostico articolato, che prevede:

- anamnesi familiare, generale e oculare con costruzione dell'albero genealogico familiare;
- esame del fondo oculare con documentazione retinografica.

L'anamnesi familiare mira a identificare eventuali altri casi di patologie retiniche ereditarie all'interno della famiglia. Anche in assenza di una storia familiare di DRE, viene valutata la possibile presenza di consanguineità, un aspetto che può aumentare il rischio di DRE, come nel caso dell'amaurosi congenita di Leber.
Poiché le distrofie retiniche possono manifestarsi come quadri sindromici multiorgano, è importante indagare altre eventuali problematiche non oculari. Ad esempio, deficit visivi associati a ipoacusia neurosensoriale potrebbero indicare una sindrome di Usher, mentre manifestazioni come obesità, polidattilia o anomalie renali potrebbero suggerire il sospetto di sindrome di Bardet-Biedl. Particolare attenzione va dedicata alle strategie di adattamento che il paziente potrebbe aver messo in atto per compensare i sintomi visivi, come l'abitudine a evitare ambienti scarsamente illuminati per gestire la cecità notturna o a modificare i propri movimenti per adattarsi al restringimento del campo visivo.
Altrettanto importante è la raccolta di informazioni su eventuali esami diagnostici precedentemente effettuati, terapie in corso o pregresse, eventuali comorbidità e assunzione di farmaci.

> Secondo i risultati di una **survey europea** condotta da **EVICR.net e ERN-EYE** nel **2021,** oltre alla ridotta acuità visiva, le problematiche principali riportate dalle persone che giungono all'attenzione dello specialista per le DRE sono: nistagmo e strabismo nei pazienti pediatrici fino ai 6 anni, cecità notturna e campo visivo ridotto per gli altri pazienti.

Valutazioni diagnostiche e indagini strumentali

Se è confermato il sospetto di distrofia retinica ereditaria attraverso valutazione anamnestica e clinica del paziente, lo specialista prescrive, utilizzando il codice di esenzione per sospetto diagnostico R99, le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi, quali:
- esame del senso cromatico;
- esame della sensibilità al contrasto;
- esame dell'acuità visiva a bassa luminanza;
- esame del campo visivo per la valutazione della visione periferica;
- elettroretinogramma secondo standard ISCEV 2022 comprensivo di risposte scotopiche, maximal rod-cone response, risposte fotopiche a 1 e 30 Hz (tale esame è spesso dirimente per la diagnosi differenziale delle DRE, nel bambino piccolo con nistagmo può rappresentare l'unico esame diagnostico effettuabile);
- esame tomografico a coerenza ottica (Optical Coherence Tomography, OCT);
- esame dell'autofluorescenza retinica;
- esame retinografico;
- esame della microperimetria.

Per molti dei suddetti esami è richiesto un livello di collaborazione da valutare caso per caso, specie nei pazienti in età pediatrica.
È indicato il coinvolgimento degli ortottisti assistenti in oftalmologia e di altre figure tecniche specialistiche per l'effettuazione delle valutazioni diagnostiche rientranti nei loro profili professionali.

Presa in carico

Se il quadro clinico e strumentale conferma la diagnosi di DRE, si procederà a:
- coinvolgere gli altri membri del team multidisciplinare e multiprofessionale per la valutazione globale del paziente volta a impostare la presa in carico abilitativa/riabilitativa, l'eventuale terapia ed il follow-up;
- comunicare la diagnosi al paziente e/o alla famiglia;
- indirizzare il paziente alla conferma di diagnosi genetica molecolare, laddove appropriato;
- redigere il piano terapeutico, abilitativo e/o riabilitativo personalizzato e focalizzato sulle esigenze di ciascun paziente nel corso delle diverse fasi di progressione della malattia attraverso il Sistema informativo malattie rare;
- impostare il follow-up, che viene eseguito presso il Centro di riferimento o, quando possibile ed indicato, in un Centro di prossimità con specifica expertise e funzionalmente collegato al Centro stesso, avvalendosi anche eventualmente di prestazioni di telemedicina;
- effettuare specifiche valutazioni delle funzioni visive, anche indirizzate alla gestione di eventuali riconoscimenti di invalidità (ipovisione grave, cecità parziale, cecità totale) presso le preposte commissioni invalidi civili e ciechi civili;
- informare il paziente e/o la famiglia dell'esistenza di associazioni che si occupano specificamente di persone affette da malattie rare retiniche (isolate o sindromiche) e/o di persone colpite da disabilità della vista.

Il team multidisciplinare e multi-professionale può comprendere, a seconda del quadro clinico dei pazienti, le seguenti figure sanitarie operanti all'interno dello stesso Centro di riferimento o in collaborazione con altri Centri della rete che, nel caso della valutazione dei bambini, devono avere specifiche esperienze e capacità:

- oculista;
- ortottista assistente in oftalmologia;
- pediatra;
- audiologo;
- nefrologo;
- neurologo;
- cardiologo;
- genetista.

Comunicazione della diagnosi

Già durante l'avvio del percorso diagnostico, fin dal primo accesso per sospetto di DRE, la comunicazione con il paziente ed i suoi familiari o tutore legale/caregiver deve essere caratterizzata da un atteggiamento empatico di ascolto, di supporto e di gradualità delle informazioni. Terminato l'iter diagnostico viene effettuato un incontro per la comunicazione della diagnosi al paziente da parte del medico specialista, con strumenti comunicativi adeguati allo specifico quadro clinico e all'età del paziente. L'obiettivo della comunicazione è anche quello di fornire concrete indicazioni di comportamento al paziente, facilitando il suo adattamento alla specifica situazione. Nel caso di pazienti in età evolutiva, l'interazione con la coppia genitoriale e/o altri componenti significativi del nucleo familiare tende ad individuare le modalità più adeguate di interazione col paziente, volte a diminuire vissuti di impotenza e isolamento sociale e a fornire strategie di adattamento all'evolversi della malattia.

In questo contesto si considera auspicabile la presenza dello psicologo al fine di accompagnare il percorso di comunicazione e in particolare - rispetto al paziente in età evolutiva - supportare nella individuazione di risorse e capacità di adattamento sia del paziente che del nucleo familiare.

Indagini genetiche

Una volta effettuata la diagnosi clinica, è indicato che i pazienti con DRE accedano ad un percorso di consulenza genetica, utile anche a valutare se la DRE si inserisce in un quadro sindromico o meno. La consulenza comprende l'effettuazione di un'accurata anamnesi familiare e la definizione dell'albero genealogico. Contestualmente, si consiglia l'effettuazione di test genetico molecolare, previo consenso informato del paziente (probando) e/o dei genitori e/o tutore nel caso di minori. Le indagini sono effettuate su prelievo di sangue venoso periferico. Particolare attenzione va riservata alla comunicazione dell'esito degli accertamenti genotipici, che avverrà nel rispetto delle linee-guida esistenti, dopo che tali esiti saranno affidati al medico richiedente specialista. In alcuni casi vi è l'indicazione ad effettuare il test genetico per

valutare le possibilità del paziente ad eseguire interventi di terapia genica e/o partecipare a trials clinici sperimentali che abbiano tra i criteri definiti di inclusione uno specifico genotipo causativo.
Considerata la complessità della fenotipizzazione e delle correlazioni genotipo-fenotipo nello specifico ambito delle DRE, in Europa si fa riferimento alla figura dell'oftalmo-genetista, ed in assenza di tale figura professionale è indicato che si attivi una consulenza congiunta (clinico e genetista esperti di distrofie retiniche) sia per la valutazione del test genetico da effettuare che per la comunicazione della diagnosi al termine degli accertamenti di genetica molecolare.

Certificazione diagnostica ed esenzione per malattia rara

Il paziente con diagnosi confermata di DRE ha diritto in esenzione dalla partecipazione al costo a tutte le prestazioni sanitarie specialistiche incluse nei LEA, appropriate ed efficaci per il trattamento e il monitoraggio della malattia rara accertata e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti. Il codice di esenzione delle DRE è RFG110.
Nel caso di conferma di diagnosi di DRE, il medico specialista del Centro di riferimento che ha preso in carico il paziente inserisce i suoi dati nel Sistema informativo regionale per le malattie rare (SIMR) e consegna la certificazione di diagnosi all'assistito dopo averla firmata e contrassegnata con il timbro di struttura.
Il Distretto sanitario di residenza del paziente – collegato al SIMR – visualizzerà un attestato di esenzione (distinto dalla certificazione di diagnosi), autogenerato dal SIMR stesso a seguito della nuova diagnosi. In sede di diagnosi presso il Centro di riferimento, l'assistito deciderà se farsi recapitare direttamente a domicilio l'attestato di esenzione, e tale informazione sarà registrata sul SIMR e visualizzata dal Distretto di residenza. Nel caso in cui l'assistito decida di riceverlo a domicilio, il Distretto stamperà, firmerà e timbrerà l'attestato per poi inviarlo al domicilio del paziente.

6. Fase assistenziale - Trattamenti

Come stabilito dall'**art. 4 della Legge 175/2021**, i Centri di riferimento per le malattie rare definiscono il piano terapeutico-assistenziale personalizzato, compresi i trattamenti e i monitoraggi di cui il paziente necessita, garantendo anche un percorso strutturato nella transizione dall'età pediatrica all'età adulta.
Relativamente alle modalità di accesso ed erogazione dei trattamenti essenziali, il percorso in ambito regionale prevede la predisposizione nel sistema informativo per le malattie rare del Piano Terapeutico Personalizzato (PTP) da parte degli specialisti operanti nei Centri di riferimento per le DRE.
La prescrizione dei trattamenti essenziali, sia farmacologici che non (compresi quelli riabilitativi), avviene all'interno del PTP unico per ciascun paziente, redatto dai Centri di riferimento. Esso consente la prescrizione di farmaci, galenici, prodotti dietetici, parafarmaci, dispositivi medici, ausili e protesi.
La prescrizione riguarda non solo trattamenti ricompresi nelle fasce di rimborsabilità definite dai LEA, ma anche altri trattamenti ritenuti indispensabili e insostituibili sulla base delle condizioni cliniche specifiche dei pazienti.
In particolare, con **delibera n. 54/2013**, la Regione Emilia-Romagna ha approvato specifici protocolli terapeutici riferiti a trattamenti essenziali ed indispensabili per diversi gruppi di malattie rare, comprese quelle oftalmologiche, incluse le DRE.
La **Tabella 1** elenca i trattamenti/le categorie di trattamento inclusi nel protocollo terapeutico in particolare per le DRE, di cui alla succitata Delibera regionale.

Tabella 1. Trattamenti del protocollo terapeutico per le DRE oggetto di DGR n. 54/2013

Trattamenti	**Utilizzi previsti da protocollo**
Fans topici (quale indometacina)	Distrofie retiniche ereditarie
Integrazione di DHA (Omega3)	Distrofie retiniche ereditarie
Integrazione di Luteina	Distrofie retiniche ereditarie
Vitamina A (retinolo) *palmitato/acetato*	Malattia di Stargardt Retinite Pigmentosa Distrofia ialina della retina Retinite punctata albescens

Inoltre, per singoli casi con condizione clinica particolare, tale da richiedere altri tipi di trattamenti non previsti nell'ambito del percorso di valutazione precedente, ma comunque essenziali e non sostituibili a giudizio del clinico per il singolo paziente, è attivo in regione un percorso autorizzativo dedicato, basato sulla redazione di una relazione clinica all'interno del sistema informativo da parte dello specialista del Centro di riferimento. La richiesta motivata di trattamento viene valutata dal Gruppo Tecnico Regionale per le malattie rare. L'eventuale autorizzazione viene formalizzata con determinazione del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare.
Il PTP riguarda, oltre alle terapie mediche, anche i trattamenti/interventi riabilitativi e l'uso di ausili ottici correttivi necessari per i pazienti con DRE. I dispositivi di assistenza protesica, correlati alla specifica patologia rara, devono essere prescritti dal Centro di riferimento ed inseriti nel piano terapeutico-assistenziale del paziente all'interno del sistema informativo: i dispositivi a carico del SSN sono quelli previsti dal nomenclatore vigente, o al medesimo riconducibili.
Voretigene neparvovec (Luxturna) è la prima terapia genica autorizzata da EMA nell'ambito delle DRE. Voretigene neparvovec è stato approvato alla rimborsabilità da AIFA nel 2021 per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici (dai 3 anni di età) con perdita della vista (acuità visiva >=0.5 logMAR) dovuta a distrofia ereditaria causata da mutazione bialleliche confermate del gene RPE65 e che abbiano sufficienti retiniche vitali (spessore retinico >100 micronmetro all'OCT). Tali terapie vengono effettuate nei centri individuati a livello nazionale.
A parte la sopramenzionata terapia genica, il trattamento delle varie forme di DRE si avvale ancora oggi di trattamenti di tipo sintomatico o di supporto, che includono le supplementazioni/integrazioni dietetiche di cui alla Tabella 1, secondo il protocollo terapeutico sopraccitato per le DRE, sia isolate che sindromiche.

Ulteriori terapie non farmacologiche, includono principalmente:

- Interventi chirurgici per la gestione delle problematiche del tutto o in parte connesse con la DRE, quali chirurgia della cataratta, chirurgia vitreo-retinica, chirurgia del glaucoma e chirurgia della cornea;
- Impianti di protesi cocleare per DRE sindromiche con sordità (Sindrome di Usher)

7. Fase di follow up

Per il follow up dei pazienti con una diagnosi confermata di DRE gli appuntamenti potranno essere fissati direttamente dal Centro di riferimento tramite prenotazione con agenda interna o secondo le modalità individuate dalle singole organizzazioni locali. Salvo modifiche del quadro clinico o specifiche situazioni a rischio, il follow-up avrà cadenza annuale, e comprenderà i seguenti accertamenti ai fini di monitoraggio della patologia (vedi schema sottostante).

Esame/procedura	Tempi di ripetizione
Controllo clinico oculistico con esame dell'acuità visiva a luminanza standard, del senso cromatico, della sensibilità al contrasto e dell'acuità visiva a bassa luminanza	Ogni 12 mesi o secondo diverse necessità cliniche
Esame del segmento anteriore con misurazione pressione intraoculare (tonometria)	Ogni 12 mesi o secondo diverse necessità cliniche
Esame del fundus oculare	Ogni 12 mesi o secondo diverse necessità cliniche
Esame del campo visivo	Ogni 12 mesi o secondo diverse necessità cliniche
Elettroretinogramma secondo standard ISCEV 2022	Ogni 12 mesi o secondo diverse necessità cliniche
Esame della microperimetria	Ogni 12 mesi o secondo diverse necessità cliniche
Esame tomografico a coerenza ottica (Optical Coherence Tomography, OCT) della retina	Ogni 12 mesi o secondo diverse necessità cliniche
Esame dell'autofluorescenza retinica	Ogni 12 mesi o secondo diverse necessità cliniche
Esame retinografico	Ogni 12 mesi o secondo diverse necessità cliniche
Angio-OCT (OCTA)	Variabili e solo in pazienti selezionati
Fluorangiografia retinica	Variabili e solo in pazienti selezionati
OCT del nervo ottico	Variabili e solo in pazienti selezionati
Potenziali evocati visivi	Variabili e solo in pazienti selezionati
Test della soglia di sensibilità alla luce a campo pieno (full-field light sensitivity threshold, FST)	Variabili e solo in pazienti selezionati
Elettroculogramma	Variabili e solo in pazienti selezionati
Topografia corneale	Variabili e solo in pazienti selezionati
Pachimetria corneale	Variabili e solo in pazienti selezionati
Microscopia endoteliale	Variabili e solo in pazienti selezionati
Ecografia oculare	Variabili e solo in pazienti selezionati
OCT del segmento anteriore	Variabili e solo in pazienti selezionati
Esame audiologico e/o monitoraggio di altri apparati diversi da quello visivo	Variabili e solo in pazienti selezionati

In base alle specifiche necessità assistenziali, che richiedono un *assessment* specifico nell'ambito di sindromi complesse che includano le DRE come manifestazione, potrà essere necessario il coinvolgimento nella presa in carico di altri specialisti afferenti ai Centri di riferimento per le specifiche sindromi, quali ad esempio:

- Audiologo;
- Genetista;
- Endocrinologo;
- Neurologo;
- Nutrizionista clinico.

Nel caso di pazienti in età pediatrica, la definizione del follow up sarà a carico del pediatra con competenze specifiche sulle DRE.

Gestione di eventi acuti in emergenza/urgenza

I quadri clinici di emergenza che richiedono un intervento immediato nel paziente con DRE sono il Glaucoma acuto, l'Uveite anteriore e il Distacco di retina. Alla stabilizzazione del quadro clinico di emergenza, il paziente in dimissione va inviato presso il centro di riferimento per le DRE.

Percorso abilitativo/riabilitativo

Per l'*assessment* delle disabilità della vista il paziente va indirizzato, qualora non coincidenti con i Centri di riferimento, ai Centri ipovisione identificati in ciascuna regione a seguito della Legge 28 agosto 1997, n. 284, avente per oggetto: "Disposizioni per la prevenzione della cecità e per la riabilitazione visiva e l'integrazione sociale e lavorativa dei ciechi pluriminorati", che ha destinato specifici stanziamenti per iniziative di prevenzione della cecità e per la realizzazione di Centri per l'educazione e la riabilitazione visiva.
Gli elementi fondamentali della riabilitazione visiva nel paziente adulto affetto da DRE sono i seguenti:

1. Intervento su fotofobia e abbagliamento mediante la valutazione dell'impatto sulla qualità della visione e l'utilizzo dei presidi necessari in relazione alla menomazione/disabilità presentata dal paziente elencati nel nomenclatore delle protesi e ausili nazionale;
2. Riabilitazione della visione centrale con particolare riferimento alla riabilitazione della letto-scrittura mediante strategie riabilitative e/o ausili ingrandenti ottici e/o elettronici elencati nel nomenclatore delle protesi e ausili nazionale;
3. Riabilitazione della visione periferica con particolare riferimento all'aumento delle capacità di orientamento e mobilità autonoma utilizzando il training all'uso della stecca telescopica (bastone bianco) e/o cane guida;
4. Riabilitazione tiflotecnica mediante metodiche che prevedono l'utilizzo del tatto sostitutivo della vista e/o metodiche di lettura Braille.

Nel bambino le DRE comprendono un ampio spettro di malattie con età di esordio, severità e prognosi diversificate e con diverso profilo di coinvolgimento delle funzioni visive. L'impatto sulle attività della vita quotidiana e sulla qualità della vita varia in funzione dell'eziologia e della precocità di comparsa del deficit visivo, in quanto la vista è un integratore delle altre funzioni sensoriali e il deficit visivo congenito o precoce, se non viene messo in atto un programma di sostegno, può impattare sullo sviluppo psicomotorio del bambino. Inoltre, in età pediatrica sono molto più frequenti le distrofie retiniche sindromiche, che frequentemente si associano a disabilità aggiuntive, prevalentemente neurologiche.
L'abilitazione dell'ipovisione nel bambino richiede una integrazione multidisciplinare e multiprofessionale.
Quanto più il bambino è piccolo, tanto più è importante una presa in carico precoce ed un intervento globale. L'intervento abilitativo deve essere impostato sulla base di una valutazione del profilo di tutte le diverse funzioni visive, del residuo funzionale visivo, ma anche del livello di sviluppo del bambino e delle sue risorse. Ove la collaborazione lo consenta, la valutazione dell'acuità visiva deve comprendere non solo l'acuità visiva monoculare per lontano, ma anche la misurazione di acuità visiva binoculare per lontano e acuità binoculare per vicino, sia a 40 centimetri che alla distanza di lettura preferita.
Nei bambini con nistagmo l'acuità visiva binoculare è particolarmente importante, perché consente al bambino di utilizzare una posizione compensatoria della testa per attenuare il nistagmo. Inoltre, l'occlusione monoculare può aumentare l'ampiezza delle componenti latenti del nistagmo, riducendo ulteriormente l'acuità visiva misurata. Per una misurazione monoculare ottimale, una sfera ad alto valore aggiunto può essere utilizzata come occlusore.
È importante valutare sistematicamente anche stereopsi, percezione dei colori, soglia di sensibilità al contrasto, l'adattamento al buio e campo visivo, che sono fondamentali per avere un quadro completo della visione del bambino e perché meglio correlano con le attività della vita quotidiana. La valutazione comprenderà anche strabismo, accomodazione e movimenti oculari.
Nei bambini in età scolare o più grandi, la valutazione è simile a quella per gli adulti e può includere test del campo visivo computerizzato o manuale, perimetria statica o cinetica, microperimetria e misure di alfabetizzazione (per esempio velocità di lettura, fluidità, comprensione etc.).
Le valutazioni descritte in età pediatrica vanno condivise con tutti gli adulti coinvolti nella cura e nell'educazione dei bambini con disabilità visive, fornendo le informazioni essenziali sulla natura e la gravità del deficit visivo del bambino e spiegando le strategie da adottare per migliorare le performance visive.

Il team di professionisti dovrebbe preferibilmente includere, a seconda delle specifiche necessità del paziente, oftalmologi con esperienza pediatrica, ortottisti assistenti in oftalmologia, terapisti occupazionali, istruttori di orientamento e mobilità, educatori, fisioterapisti, logopedisti, psicologi, neuropediatri/neuropsichiatri infantili, psicomotricisti, insegnanti di sostegno facilitatore della comunicazione/lettore e psicologi, per un supporto al bambino e/o alla sua famiglia.

L'intervento

La riabilitazione per ipovedenti è l'unico trattamento non chirurgico per la perdita della vista. Ecco perché è essenziale che i bambini con disabilità visive abbiano un monitoraggio clinico continuativo e assistenza abilitativa.
L'intervento varia a seconda dell'età, della severità del deficit visivo e delle eventuali disabilità associate, e viene svolto in centri specializzati, ove è auspicabile che i professionisti si coordinino con la scuola per fornire indicazioni sulle modalità di facilitare, visivamente e non, il bambino.
Le strategie da adottare per migliorare le performance visive includono: lenti correttive, di sicurezza, ingrandimento e altri dispositivi adattativi per ipovedenti, nonché servizi e sistemi di miglioramento dell'accesso del bambino alle informazioni visive, a scuola e durante le attività quotidiane.
Gli studenti con disabilità visive dovrebbero avere accesso a dispositivi ottici e/o elettronici adattativi prescritti ed elencati nel nomenclatore delle protesi e ausili, alle istruzioni sull'uso dei dispositivi suddetti e accesso a servizi di abilitazione/riabilitazione durante tutto il loro percorso formativo. Deve essere garantito, inoltre, un intervento precoce con programmi educativi individualizzati fin dalla prima infanzia.
In età prescolare, è opportuno che ogni bambino venga indirizzato ed inserito in un programma di intervento abilitativo. Nella scuola dell'infanzia il bambino dovrebbe introdotto all' utilizzo di sistemi ottici semplici di ingrandimento (ad esempio, telescopi monoculari a bassa potenza e lenti di ingrandimento) o di libri a maggiore ingrandimento e contrasto delle immagini. Bambini che hanno una vista estremamente ridotta, o con una perdita progressiva della vista, possono essere istruiti all'uso di metodi tattili (pre-braille).
In età scolare, l'istruzione può rappresentare una sfida per un bambino con problemi di vista. Nei primi anni di scuola, la dimensione standard dei caratteri di stampa può essere sufficiente per alcuni bambini; questi adotteranno una distanza focale più ravvicinata del normale. Quando i bambini passano a successive classi, l'accesso visivo ai materiali didattici e alla stampa può richiedere ulteriori strategie e strumentazioni. La stampa può essere accessibile con programmi di ingrandimento o di riconoscimento ottico dei caratteri e/o con lettura del testo ad alta voce o mediante sintetizzatori vocali. Gli studenti con gravissima perdita della vista imparano il braille per migliorare l'alfabetizzazione.

Transizione età pediatrica/adulta

Per transizione si intende il passaggio programmato di adolescenti affetti da malattia a lungo decorso da un sistema di cure centrato sul bambino ad uno orientato sull'adulto. La transizione non corrisponde ad un singolo momento di passaggio, ma è parte di un più ampio e dinamico passaggio, con profondi cambiamenti che interessano non solo l'aspetto clinico, ma anche la sfera emotiva e sociale del singolo paziente.
Tale passaggio è tanto più cruciale nel caso di patologie, come le DRE, che si accompagnano a problematiche legate all'impatto complessivo della patologia sull'individuo, soprattutto laddove questa comporti disabilità visiva.
Sia la Legge 175/2021 che il Piano nazionale malattie rare 2023-2026 sottolineano tra i compiti dei Centri di riferimento quello di assicurare la continuità di presa in carico nella fase di passaggio dei pazienti dall'età pediatrica all'età adulta.

Centri ipovisione

La deliberazione n. 110 del 4 febbraio 2007 ha individuato i Centri per l'educazione e riabilitazione visiva di cui alla L. 284/1997. Tali centri sono identificati presso le seguenti strutture:

- U.O. Ottica Fisiopatologia - Centro Ipovisione S.Orsola-Malpighi – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
- U.O. Oculistica - Centro Ipovisione Presidio Ospedaliero di Piacenza – Azienda USL di Piacenza,
- U.O. Oculistica – Centro Ipovisione – Ospedale Bufalini – Azienda USL della Romagna
- U.O. Oculistica – Presidio Ospedaliero di Rimini – Azienda USL della Romagna

Invalidità civile

La diagnosi di malattia rara può dare diritto all'invalidità civile. Per maggiori informazioni riguardanti gli aventi diritto, condizione e procedure, è possibile consultare il sito INPS a questo link: https://www.inps.it/it/it/dettaglio-scheda.it.schede-servizio-strumento.schede-servizi.domanda-invalidita-civile-e-accertamento-sanitario-50004.accertamento-sanitario.html

Sussidi e agevolazioni economiche

Le persone con diagnosi di DRE presentano una compromissione della vista e, in determinate forme sindromiche, interessamenti di ulteriori organi ed apparati. Un esempio è dato dalla Sindrome di Usher, caratterizzata da retinite pigmentosa (RP) associata a sordità neurosensoriale. Si noti che, a livello nazionale, sono istituite delle misure economiche a sostegno di persone riconosciute come ciechi assoluti o parziali, persone sorde e persone totalmente inabili al lavoro (permanentemente). Per maggiori informazioni su condizioni e requisiti, consultare il portale INPS ai seguenti link:

- Pensione ai ciechi civili assoluti: https://www.inps.it/it/it/dettaglio-approfondimento.schede-informative.pensione-ai-ciechi-civili-assoluti.html
- Pensione ai ciechi civili parziali: https://www.inps.it/it/it/dettaglio-approfondimento.schede-informative.pensione-ai-ciechi-civili-parziali-ventesimisti-.html
- Pensione ai sordi: https://www.inps.it/it/it/dettaglio-approfondimento.schede-informative.pensione-ai-sordi.html
- Pensione di inabilità agli invalidi civili: https://www.inps.it/it/it/dettaglio-approfondimento.schede-informative.pensione-di-inabilit-agli-invalidi-civili.html

8. Indicatori per i Centri di riferimento

- Numero di pazienti seguiti presso ciascun Centro di riferimento (attività complessiva);
- Numero nuovi pazienti diagnosticati per anno presso ciascun Centro di riferimento;
- Numero pazienti con piano terapeutico assistenziale/Numero di pazienti seguiti presso ciascun Centro di riferimento;
- Percentuale di pazienti pediatrici (14-17 anni) avviati a percorsi di transizione.

REGIONE EMILIA-ROMAGNA
Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Mattia Altini, Responsabile di SETTORE ASSISTENZA OSPEDALIERA esprime, ai sensi dell'art. 37, quarto comma, della L.R. n. 43/2001 e della deliberazione della Giunta Regionale n. 468/2017 e s.m.i., parere di regolarità amministrativa di legittimità in relazione all'atto con numero di proposta GPG/2024/2463

IN FEDE

Mattia Altini

REGIONE EMILIA-ROMAGNA
Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Luca Baldino, Direttore generale della DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE esprime, ai sensi dell'art. 37, quarto comma, della L.R. n. 43/2001 e della deliberazione della Giunta Regionale n. 468/2017 e s.m.i., parere di regolarità amministrativa di merito in relazione all'atto con numero di proposta GPG/2024/2463

IN FEDE

Luca Baldino

OMISSIS

Il Segretario

Colla Vincenzo

Servizi Affari della Presidenza

Firmato digitalmente dal Responsabile Roberta Bianchedi