REGIONE EMILIA-ROMAGNA
Atti amministrativi
GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 11053 del 29/06/2020 BOLOGNA

Proposta:	DPG/2020/11241 del 25/06/2020
Struttura proponente:	SERVIZIO ASSISTENZA OSPEDALIERA DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE
Oggetto:	DOCUMENTO CLINICO ORGANIZZATIVO PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELLA SINDROME DI MARFAN E DELLE AORTOPATIE SU BASE FAMILIARE
Autorità emanante:	IL DIRETTORE - DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE
Firmatario:	KYRIAKOULA PETROPULACOS in qualità di Direttore generale
Responsabile del procedimento:	Anselmo Campagna

Firmato digitalmente

IL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 2 del D. Lgs. 502/1992, così come successivamente integrato e modificato, che prevede, al comma 2, che spettano alle Regioni la determinazione dei principi sull'organizzazione dei servizi e sull'attività destinata alla tutela della salute delle Aziende Sanitarie, nonché le attività di indirizzo tecnico, promozione e supporto nei confronti delle medesime;

Richiamati il Piano Sanitario Regionale 1999-2001, approvato dal Consiglio regionale con deliberazione n. 1235/1999, il Piano Sociale e Sanitario Regionale 2008-2010, approvato dall'Assemblea legislativa con deliberazione n. 175/2008, la cui validità è stata prorogata per gli anni 2013 e 2014 con delibera assembleare n. 117/2013 e il Piano Sociale e Sanitario 2017-2019, approvato dall'Assemblea legislativa con deliberazione n. 120/2017;

vista la delibera di Giunta regionale n. 1966/06 con la quale si approva il documento "Organizzazione della rete regionale per la Sindrome di Marfan", nel quale si individuano i centri Hub e Spoke e si individuano i criteri diagnostici;

Visto che al fine di garantire le funzioni sopra descritte i referenti dei centri Hub & Spoke si incontrano periodicamente per condividere la programmazione delle attività;

Considerato che i referenti dei centri Hub & Spoke hanno elaborato il "Documento clinico organizzativo per la diagnosi e il trattamento della sindrome di marfan e delle aortopatie su base familiare", da considerarsi quale allegato parte integrante e sostanziale del presente atto, al fine di meglio definire i percorsi assistenziali del paziente facilitandone l'approccio multidisciplinare e il regolare follow-up, così come previsto nella delibera di Giunta regionale n. 1966/06 sopra menzionato;

Valutato positivamente il contenuto di tale documento, che è conforme alla programmazione sanitaria regionale e risponde alle esigenze organizzative e cliniche della rete di cui si tratta, al fine di garantire la migliore assistenza ai pazienti presi in carico;

Ritenuto di approvare il sopra descritto documento favorendone la condivisione e l'applicazione su tutto il territorio regionale;

Visti e richiamati:

- la L.R. 12 maggio 1994, n. 19 "Norme per il riordino del servizio sanitario regionale ai sensi del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, modificato dal decreto legislativo 7 dicembre 1993, n. 517" e successive modifiche;
- la L.R. 23 dicembre 2004, n. 29 "Norme generali

sull'organizzazione ed il funzionamento del servizio sanitario regionale" e successive modifiche, e nello specifico l'art. 1 comma 2, lettera m) di tale norma che esprime il principio ispiratore di leale collaborazione con le altre Regioni e con lo Stato, attraverso la promozione delle opportune forme di coordinamento;

- 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;
- il D.Lgs. n. 33 del 14 marzo 2013 "Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni" e ss.mm.ii.;

Vista e richiamata la deliberazione della Giunta regionale n. 2344 del 21/12/2016 recante "Completamento della riorganizzazione della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare";

Vista la deliberazione della Giunta regionale n. 2416 del 29 dicembre 2008 "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera 450/2007", e successive modifiche, per quanto applicabile;

Richiamate altresì le deliberazioni della Giunta regionale:

- n. 468 del 10 aprile 2017 "Il sistema dei controlli interni nella Regione Emilia-Romagna" e le circolari del Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta regionale 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 propria deliberazione n. 468/2017;
- n. 93 del 29 gennaio 2018 di "Approvazione Piano triennale di prevenzione della corruzione. Aggiornamento 2018-2020", ed in particolare l'allegato B) "Direttiva di indirizzi interpretativi per l'applicazione degli obblighi di pubblicazione previsti dal D.lgs. n. 33 del 2013. Attuazione del piano triennale di prevenzione della corruzione 2018-2020";
- n. 1059 del 3 luglio 2018 "Approvazione degli incarichi dirigenziali rinnovati e conferiti nell'ambito delle Direzioni generali, Agenzie e Istituti e nomina del Responsabile della prevenzione della corruzione e della trasparenza (RPCT), del Responsabile dell'anagrafe per la stazione appaltante (RASA) e del Responsabile della protezione dei dati (DPO)";
- n. 1123 del 16 luglio 2018 "Attuazione Regolamento (UE) 2016/679: definizione di competenze e responsabilità in materia di protezione dei dati personali. Abrogazione appendice 5 della delibera di giunta regionale n. 2416/2008 e ss.mm.ii.";
- n. 122 del 28 gennaio 2019 "Approvazione piano triennale di prevenzione della corruzione 2019-2021";

Richiamate infine le deliberazioni della Giunta regionale n. 193/2015, n. 516/2015, n. 628/2015, n. 1026/2015, n. 2189/2015, n. 56/2016, n. 106/2016, n. 270/2016, n. 622/2016, n. 702/2016, n. 1107/2016, n. 2123/2016, n. 2344/2016, n. 3/2017, n. 161/2017, n. 477/2017, n. 578/2017 relative alla riorganizzazione dell'Ente Regione e alle competenze dirigenziali;

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

Su proposta del Responsabile del Servizio Assistenza Ospedaliera Dott. Anselmo Campagna;

Attestata la regolarità amministrativa del presente atto;

DETERMINA

1. di approvare il "Documento clinico organizzativo per la diagnosi e il trattamento della sindrome di Marfan e delle aortopatie su base familiare" - da considerarsi quale allegato parte integrante e sostanziale del presente atto - favorendone la condivisione e l'applicazione su tutto il territorio regionale;
2. di dare atto che per quanto previsto in materia di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni, si provvederà ai sensi delle disposizioni normative ed amministrative richiamate in parte narrativa;
3. di pubblicare il presente provvedimento nel Bollettino Ufficiale Telematico della Regione Emilia-Romagna (B.U.R.E.R.T.).

Kyriakoula Petropulacos

Documento clinico-organizzativo per la diagnosi e il trattamento della Sindrome di Marfan e delle aortopatie su base familiare

La delibera di Giunta regionale n. 1966/06 ha costituito la rete Hub & Spoke per la sindrome di Marfan, individuandone il centro Hub presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna e i centri Spoke presso le cardiologie delle Aziende USL di Piacenza, Reggio Emilia, Imola e della Romagna, e delle AOSP di Parma, Modena e Ferrara.

Il centro Hub possiede un team multidisciplinare con professionisti di riferimento ed agende dedicate. Caratteristica del centro Hub è quella di essere esteso a più ospedali delle tre Aziende sanitarie di Bologna: presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria insistono il coordinamento cardiologico e neuroradiologico della rete, coadiuvati da un case manager che si occupa della prenotazione degli accessi in base all'urgenza, della gestione del percorso intraziendale, della programmazione dei follow-up e del mantenimento dei contatti con i centri Spoke; presso gli ospedali dell'Azienda USL di Bologna sono individuate altre Unità Operative fondamentali nella diagnosi e presa in carico della patologia quali l'Oculistica, la Fisiatria, la Neurologia e presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli la S.C. Medicina Fisica e Riabilitativa.

La rete attualmente prende in carico (al 31.12.2019 – Fonte: Registro regionale malattie rare) 257 pazienti, di cui 93 residenti in altre Regioni (36,2%). A questi devono essere aggiunti ulteriori 22 pazienti che vengono seguiti in centri di altre Regioni (per la maggior parte Lombardia).

Dei 257 pazienti presi in carico 191 (74,3%) sono seguiti dal centro Hub di Bologna.

A supporto delle attività della rete è stato istituito un tavolo tecnico costituito dai medici dei centri e dai rappresentanti dell'Associazione dei pazienti che si incontra regolarmente per verificare lo stato dell'arte, analizzare le eventuali problematiche emergenti e individuare possibili soluzioni.

Proprio all'interno del tavolo tecnico è emersa la necessità di individuare un percorso diagnostico-terapeutico condiviso fra i professionisti dei diversi nodi sia riguardo la fase diagnostica che quella assistenziale, e si è pertanto proceduto – partendo dal PDTA già prodotto dal centro Hub e approvato dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna – alla redazione del presente documento quale protocollo comune per omogeneizzare l'assistenza dei pazienti su tutto il territorio regionale.

Descrizione sintetica della patologia ed epidemiologia

La **sindrome di Marfan (MFS)** è una malattia ereditaria e multisistemica del tessuto connettivo caratterizzata prevalentemente da manifestazioni cardiovascolari, oculari e scheletriche. La prevalenza stimata è di 1,5-17,2 su 100.000.

La malattia è provocata dalla **mutazione del gene FBN1** (locus 15q21.1) che codifica per la fibrillina-1, una proteina che costituisce una componente importante della matrice extracellulare con funzioni sia strutturali che regolatorie. La mutazione della fibrillina-1 provoca debolezza della struttura della matrice extracellulare ed influenza gli effetti della citochina TGFβ (TGFβ-signalling upregulation). Circa il 95% dei probandi Marfan presenta una mutazione del gene FBN1 ed attualmente sono note in letteratura oltre 1800 mutazioni differenti. La malattia presenta una modalità di trasmissione di tipo autosomico dominante con espressività variabile e spiccata variabilità fenotipica inter ed intrafamiliare. Circa un terzo dei pazienti Marfan presenta una mutazione de novo. L'analisi genetica può permettere di identificare la specifica mutazione causativa, al fine di chiarire i casi dubbi sul piano clinico e di dare la possibilità ad altri familiari a rischio di sottoporsi ad approfondimenti mirati.

Le **manifestazioni cardiovascolari** della MFS costituiscono la causa principale di mortalità e morbilità della malattia. La maggior parte dei pazienti sviluppa nel corso della vita una progressiva dilatazione aortica, localizzata più frequentemente a livello dei seni di Valsalva, che evolve in aneurisma aortico e può complicarsi con la dissezione/rottura aortica. La dissezione aortica è una complicanza che si verifica in età giovane adulta. Nell'80% dei pazienti il primo intervento viene eseguito per la comparsa di dilatazione o dissezione a livello dell'aorta ascendente. Una quota minore di pazienti presenta nel corso della vita anche una dilatazione e/o dissezione dell'aorta toracica discendente e/o addominale.

Un'altra manifestazione cardiovascolare molto frequente è il prolasso della valvola mitrale, ma solo una parte dei pazienti richiede nel corso della vita il trattamento chirurgico dell'insufficienza mitralica. I pazienti possono presentare anche prolasso della valvola tricuspide e sviluppare negli anni una dilatazione del tronco dell'arteria polmonare. Non sono riportati casi di aneurismi arteriosi al di fuori dell'aorta, mentre sono stati raramente osservati casi di disfunzione ventricolare sx in assenza di valvulopatie di rilievo e casi di aritmie ventricolari in assenza di significativa disfunzione ventricolare.

Le **manifestazioni oculari** più frequenti sono l'ectopia lentis e la miopia. L'ectopia lentis (sublussazione/lussazione del cristallino) si verifica nel 60% dei pazienti, è spesso bilaterale e simmetrica e generalmente si presenta nelle prime 2 decadi di vita. La sublussazione della lente può provocare la comparsa della cataratta o di un glaucoma secondario. Il globo oculare è spesso allungato, questo può essere causa di miopia e favorire il distacco di retina. La miopia è molto comune e spesso elevata. Anche lo strabismo è frequente e può provocare l'ambliopia.

Le **manifestazioni scheletriche** sono quelle più facilmente riconosciute e che spesso permettono di sollevare il sospetto diagnostico di MFS, sebbene siano poco specifiche della malattia. La maggior parte dei pazienti presenta un'eccessiva statura (altezza oltre il 97°percentile) ed una magrezza marcata (peso inferiore al 25° percentile), deformità del rachide (scoliosi e cifosi toracolombare), deformità del torace (pectus carenatum o excavatum), arti lunghi, aracnodattilia e lassità legamentosa. La facies tipica è caratterizzata da dolicocefalia, enoftalmo, rime palpebrali dirette verso il basso, ipoplasia malare e retrognazia. Altre manifestazioni scheletriche molto frequenti sono i piedi piatti, la ridotta estensione del gomito ed il palato ogivale. I pazienti con MFS presentano inoltre un'incidenza aumentata di spondilolistesi. La maggior parte dei pazienti presenta spesso lussazioni articolari e soffre di dolori articolari e lombalgia anche in giovane età.

La MFS può essere responsabile anche di problematiche polmonari. Il 40% dei pazienti presenta episodi di pneumotorace, spesso ricorrenti. I pazienti possono presentare bolle enfisematose ed apnee ostruttive nel sonno.

Infine, i pazienti con MFS possono presentare ectasia durale, un patologico allargamento del sacco durale in sede lombosacrale. Nella maggior parte dei casi questa è asintomatica, tuttavia alcuni pazienti possono lamentare un'importante lombalgia, cefalea scatenata dall'assunzione della posizione ortostatica e, nei casi più gravi con meningocele, possono presentare discomfort addominale, costipazione o incontinenza.

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON SOSPETTO DIAGNOSTICO DI SINDROME DI MARFAN O DI PATOLOGIE AORTICHE GENETICAMENTE DETERMINATE

Il percorso diagnostico del **paziente con sospetto clinico di patologia aortica su base genetica o di malattia genetica associata a possibile aneurisma aortico** prevede:

- una **valutazione preliminare** di tutti i casi da parte di uno dei coordinatori e definizione del percorso diagnostico-terapeutico mediante:
  - **anamnesi personale e familiare, visita cardiologica + ecg ed ecocardiogramma transtoracico;**
  - **visita oculistica** con compilazione dell'apposita scheda di valutazione (allegato n. 2);
  - **visita ortopedica** con compilazione apposita scheda di valutazione (allegato n. 3);
  - **valutazione auxo-antropometrica-dismorfologica** nel paziente in età pediatrica presso l'ambulatorio dedicato;
  - **RM rachide lombosacrale** per la ricerca di ectasia durale (a giudizio del clinico).

- una **valutazione finale** del medico coordinatore e pianificazione del follow up.

Qualora a seguito della valutazione finale da parte del medico coordinatore il sospetto di patologia aortica su base genetica venga **escluso** il paziente verrà riaffidato al Medico Curante o verrà programmata una rivalutazione a distanza di anni (a discrezione del clinico).
Qualora invece venga **condiviso** il sospetto di patologia aortica su base genetica o di malattia genetica associata a possibile aneurisma aortico il paziente dovrà eseguire presso il Centro:

- Consulenza genetica;
- RM o TAC aorta toracoaddominale;
- Eventuali altre visite specialistiche ed esami strumentali da valutare in base al contesto clinico specifico.

<u>I Coordinatori e la segreteria centrale del Centro Hub provvedono a:</u>

- Programmazione dei successivi controlli specialistici secondo le esigenze cliniche
- Programmazione dello screening familiare
- Organizzazione di meeting semestrali a cui partecipano il centro Hub e i Centri Spoke con discussione dei casi clinici
- Programma di sensibilizzazione dei Medici di medicina generale, dei Pediatri, dei Medici della medicina dello sport e degli Specialisti interessati (Cardiologi, Ortopedici, Oculisti, etc.).

FOLLOW-UP del PAZIENTE CON SINDROME DI MARFAN

Il follow-up del paziente sarà eseguito nella sede di provenienza del paziente, salvo necessità di visite specialistiche o esami strumentali non effettuabili nei Centri Spoke e per i quali si richiede consulenza al centro Hub.
Gli specialisti dei centri organizzano il follow-up del paziente e stabiliscono le tempistiche dei controlli secondo il seguente schema condiviso ed in base alle specifiche necessità del singolo paziente.

Visita cardiologica di controllo:
paziente adulto:

- primo controllo ecocardiografico a 6 mesi e successivamente con cadenza annuale
- primo controllo con RM aorta a 12 mesi, successivamente 12-18 mesi se stabile, altrimenti a giudizio del clinico
- nei casi in cui la radice aortica/aorta ascendente sia >= 45 mm ecocardiogramma semestrale + valutazione ed RM aorta annuale presso il Centro Hub (che provvederà ad eseguire la consulenza cardiochirurgica).

paziente pediatrico:

- controlli ecocardiografici annuali (generalmente la RM aorta non è necessaria prima dei 12 anni a meno che non sia presente una dilatazione severa per la quale sia necessaria una valutazione cardiochirurgica).

Visita oculistica di controllo:

- nel paziente con ectopia lentis ogni 6 mesi
- nel paziente con miopia ogni anno
- nel paziente senza ectopia e senza miopia ogni 2 anni

Visita ortopedica di controllo:

- nel paziente con segni scheletrici minori: rivalutazione in caso di necessità clinica.
- nel paziente con segni scheletrici più rilevanti come scoliosi (da concordare con il centro scoliosi IOR), o coxa profunda sintomatica o piede piatto doloroso: controllo annuale

Il Centro Hub può attivare un percorso **riabilitativo** presso la S.C. Medicina Fisica e Riabilitativa dell'Istituto Ortopedico Rizzoli in caso di necessità clinica.
È possibile offrire ai pazienti e ai familiari un servizio di **consulenza psicologica** fornito dal Servizio di Psicologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna presso l'U.O. di Cardiologia e Cardiochirurgia Pediatrica.

Il paziente con sindrome di Marfan accertata proseguirà il follow-up cardiologico con un timing a discrezione del medico coordinatore mentre sarà affidata ai relativi specialisti la programmazione dello specifico follow-up (oculistico, ortopedico…). Nel Centro Hub il case manager dedicato gestirà anche la programmazione del follow-up non cardiologico.

BIBLIOGRAFIA

1. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. Loeys B, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee et al. J Med Genet 2010;47:476e485.
2. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J. 2014 Nov 1;35(41):2873-926.

3. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Eagle KA et al. Circulation 2010;121:e266-369.
4. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015 Mar;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014. Review. Erratum in: Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016 Apr;17(4):412. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016 Sep;17 (9):969.
5. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP, Bolen MA, Connolly HM, et al. J Am Soc Echocardiogr. 2015 Feb;28(2):119-82.
6. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, Aegerter P, Delorme G, Arnoult F, Milleron O, et al. Am J Cardiol. 2010 Mar 15;105(6):888-94.
7. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. J Am Soc Echocardiogr. 2008 Aug;21(8):922-34.
8. The Loeys–Dietz syndrome: an update for the clinician.Van Hemelrijk C, Renard M and Loeys B. 2010. Current Opinion in Cardiology 25:546–551.
9. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, Bloom L et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Mar;175(1):8-26.
10. Non-cardiac manifestations of Marfan syndrome. Child AH. Ann Cardiothorac Surg. 2017 Nov;6(6):599-609.
11. A Practical Guide to Clinical Management of Thoracic Aortic Disease. Bradley TJ, Alvarez NA, Horne SG. Can J Cardiol. 2016 Jan;32(1):124-30.
12. Expert consensus recommendations on the cardiogenetic care for patients with thoracic aortic disease and their first-degree relatives. Verhagen JMA, Kempers M, Cozijnsen L, Bouma BJ, Duijnhouwer AL, Post JG, Hilhorst-Hofstee Y, et al. Int J Cardiol. 2018 May 1;258:243-248.

Allegato n. 1

Struttura funzionale multidisciplinare dedicata alla diagnosi e alla terapia della

Sindrome di Marfan e malattie aortiche geneticamente determinate

RESPONSABILE:

DR.A.DONTI
U.O. Cardiologia Pediatrica e dell'Età Evolutiva

COORDINATORI:

DR. LUIGI LOVATO
U.O. Radiologia Morganti

DR.SSA M. ELISABETTA MARIUCCI
U.O. Cardiologia Pediatrica e dell'Età Evolutiva ff A. Donti

CENTRO HUB: MARFAN TEAM AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI BOLOGNA

Funzione	**Unità Operativa**
Anatomia Patologica	U.O. Anatomia ed Istologia Patologica
Cardiologia Pediatrica	U.O. Cardiologia Pediatrica e dell'Età Evolutiva
Cardiologia	U.O. Cardiologia Rapezzi
Cardiochirurgia Adulti	U.O. Cardiochirurgia
Cardiochirurgia Pediatrica	U.O. Cardiochirurgia Pediatrica e dell'Età Evolutiva
Chirurgia Orale e Maxillo Facciale	U.O. Chirurgia Orale e Maxillo Facciale
Genetica	U.O. Genetica Medica
Dermatologia	U.O. Dermatologia
Neurologia	U.O. Neurologia
Neuroradiologia	S.S.D. Neuroradiologia Diagnostica e Interventistica
Oculistica	U.O. Oftalmologia Ciardella U.O. Oftalmologia Campos
Ortopedia	U.O. Ortopedia e Traumatologia
Ostetricia e Ginecologia	U.O. Ostetricia e Medicina dell'Età Prenatale
Otorinolaringoiatria	U.O. Otorinolaringoiatria
Pediatria	U.O. Pediatria S.S. di Malattie Rare e Sindromologia
Pneumologia Adulti	U.O. Pneumologia e Terapia Intensiva Respiratoria
Pneumologia Pediatrica	U.O. Pediatria d'Urgenza
Psicologia	U.O. Pediatria Psicologia Clinica Specialistica
Radiologia Cardio Toraco Vascolare	U.O. Radiologia ff Monteduro

CENTRO HUB: MARFAN TEAM ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI

Funzione	**Unità Operativa**
Chirurgia Ortopedica	U.O. Chirurgia delle deformità del rachide
Ortopedia Pediatrica	U.O. Ortopedia e Traumatologia Pediatrica
Medicina Fisica e Riabilitativa	S.C. Medicina Fisica e Riabilitativa

CENTRO HUB: MARFAN TEAM AZIENDA USL DI BOLOGNA

Funzione	**Unità Operativa**
Oculistica	U.O. Oculistica
Neurologia	Dipartimento Scienze Neurologiche Clinica Neurologica
Odontoiatria	Dipartimento Scienze Odontostomatologiche Clinica Odontoiatrica

Allegato n. 2

Modello clinico organizzativo per la diagnosi e il trattamento della Sd. di Marfan e delle patologie correlate (DGR 1966/06)

Determinazione dei criteri oculistici per Sd. di Marfan
(cfr. 2010 Revised Ghent Nosology)

Data .....

Sig. ..... Nato il .....

- **Ectopia lentis** **SI** □ **NO** □
- **Miopia > 3 diottrie** **SI** □ **NO** □

- Flat Cornea (misurata alla cheratometria) SI □ NO □
- Allungamento del globo oculare SI □ NO □
- Ipoplasia dei muscoli ciliari SI □ NO □
- *Altre patologie oculari*

Apparecchiature necessarie:
Biomicroscopia per valutare la ectopia del cristallino e la ipoplasia iridea (necessaria lampada a fessura)
Cheratometria per valutare la flat cornea (cheratometro, limite patologico è sotto le 40 diottrie)
Ecobiometria per valutare la lunghezza del bulbo oculare (ecografo, valore limite 23,4 mm)

Allegato n. 3

Modello clinico organizzativo per la diagnosi e il trattamento della Sd. di Marfan e delle patologie correlate (DGR 1966/06)

Determinazione dei criteri Ortopedici per Sd. di Marfan
(cfr. 2010 Revised Ghent Nosology)

Data ……

Sig.....nato ……il .....

- Pectus excavatum SI □ NO □
- Pectus carenatum SI □ NO □
- Arto sup/inf >1.05 SI □ NO □
- Ratio segmento sup/inf (US/LS ratio) < 0,85 * SI □ NO □
- Segno del polso **O** pollice SI □ NO □
- Segno del polso **E** pollice SI □ NO □
- Estensione gomito < 170° SI □ NO □
- Piede piatto SI □ NO □
- Protrusione dell'acetabolo SI □ NO □
- Facies:

  dolicocefalia *SI* □ *NO* □

  rime palpebrali dirette in basso *SI* □ *NO* □

  enoftalmo *SI* □ *NO* □

  retrognatia *SI* □ *NO* □

  ipoplasia malare *SI* □ *NO* □
- Dislocazione mediale del malleolo SI □ NO □
- Scoliosi > 20° o marcata cifosi toraco-lombare SI □ NO □

* US/LS ratio per afroamericani <0,78; per i bambini fra 0 e 5 anni < 1; per i bambini fra 6 e 7 anni <0,95, per i bambini fra 8 e 9 anni <0,9, per i bambini >= 10 anni <0,85.

Indagini da eseguire in via preliminare per una valutazione ortopedica mirata alla valutazione di un paziente potenzialmente affetto da s. di Marfan:

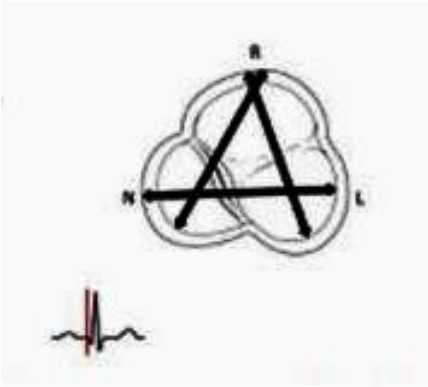
A) Valutazione Rx del rachide in toto in ortostatismo in 2 proiezioni per escludere e/o confermare la presenza di deformità del rachide, valutarne la gravità e controllare l'evolutività della curva.
B) Valutazione Rx del Bacino in antero-posteriore per studio delle due articolazioni dell'anca e delle 2 proiezioni assiali dell'anca destra e sinistra, per escludere e/o confermare una "protrusio acetabuli" o una displasia dell'anca e controllare gradi ed evolutività.
C) Valutazione Rx del piede e della caviglia, bilateralmente in 2 proiezioni per escludere e/o confermare il piede piatto o la deformità della caviglia.

Allegato n. 4

PROTOCOLLO DI STUDIO ECOCARDIOGRAFICO NEI PAZIENTI CON MFS

Per la valutazione ecocardiografica si raccomanda di raccogliere peso ed altezza del paziente e posizionare l'ECG durante l'acquisizione.
Nell'esecuzione di un ecocardiogramma completo i rilievi da descrivere con maggiore accuratezza sono i diametri e la morfologia dei tratti esplorabili dell'aorta toracica ed addominale, la valvola mitrale (prolasso ed insufficienza), la valvola tricuspide (prolasso ed insufficienza), il diametro dell'arteria polmonare, il diametro delle coronarie.
Vi segnaliamo brevemente il protocollo ecocardiografico eseguito a Bologna presso la Cardiologia e Cardiochirurgia Pediatrica e dell'età evolutiva.

Finestra parasternale proiezione asse lungo: misurazione della radice aortica in bidimensionale. Si raccomanda di misurare l'anulus in mesosistole seguendo la tecnica inner edge-inner edge e le restanti porzioni della radice aortica in telediastole secondo la tecnica leading edge-leading edge. Annotare il diametro massimo.
AN = anulus: a livello del punto di inserzione dei lembi;
SOV = seni di valsalva: diametro massimo dei seni;
STJ = giunzione sinotubulare: al punto di transizione fra i seni e l'aorta ascendente prossimale
PAA = aorta ascendente prossimale a livello dell'intersezione con l'arteria polmonare dx (a circa 1 cm dalla giunzione)
Finestra parasternale proiezione asse corto: misurare le dimensioni della coronaria dx e sn al tratto prossimale, il diametro del tronco polmonare (diametro massimo in sistole circa a metà fra l'anulus e la biforcazione polmonare). È utile, se la finestra ecocardiografica parasternale asse corto consente di misurarlo, riportare anche il diametro massimo intercoronarico dei seni di valsalva che può essere molto differente da quello misurato in parasternale asse lungo. Vedi schema della corretta misurazione in asse corto nella Figura1 (J Am Soc Echocardiogr **2017**; **30:625-635)**



Finestra soprasternale: visualizzare la morfologia e le dimensioni dell'arco aortico (misurare inner edge-inner edge aorta ascendente distale, arco prossimale e distale, istmo, aorta toracica discendente).
Finestra sottocostale: valutazione morfologica e misurazione del diametro dell'aorta addominale visualizzata in asse lungo (misurare inner edge-inner edge in prossimità del diaframma).

I diametri aortici in età pediatrica vengono indicizzati con lo z score (z score di Gautier per la radice aortica e z score di Pettersen per l'aorta toracica ed addominale, per il calcolo dei quali esistono strumenti appositi in rete). Per gli adolescenti con superficie corporea che raggiunge 1,4 m^2 si consiglia di riportare anche l'indicizzazione per superficie corporea (diametro in mm/superficie corporea in metri) e per altezza (area aortica in cm/altezza in metri).
Nell'adulto, relativamente ai diametri della radice aortica può essere utile riportare l'indicizzazione per superficie corporea e per altezza (area aortica in cm/altezza in metri), quest'ultimo soprattutto nei pazienti obesi o di statura non elevata.

Alcuni siti utili di consultazione
http://parameterz.blogspot.it/2010/03/aortic-root-diameters.html
http://www.marfan.org/dx/zscore#formtop

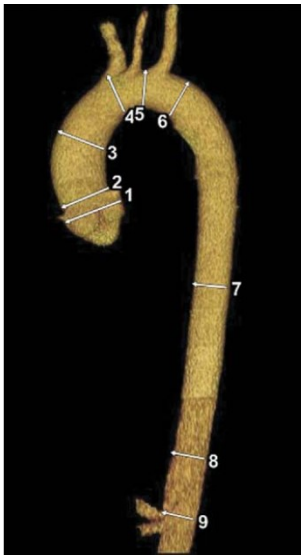
Allegato n. 5

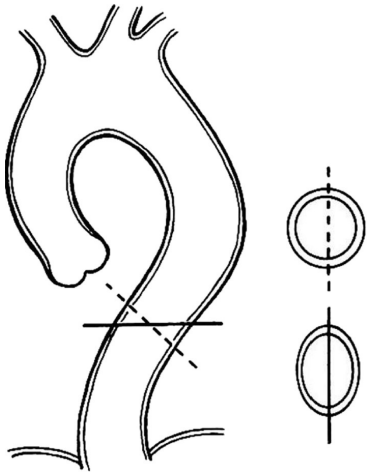
Impiego della RM e della TC nella valutazione aortica dei pazienti con sindrome di Marfan o altre connettivopatie.

Attualmente non esiste piena uniformità nella metodologia di misurazione dell'aorta toracica, in particolare del tratto prossimale, mediante TC ed RM, analogamente all'ecocardiogramma.
Si propone uno standard di esecuzione degli esami suddetti ed in particolare della modalità di misura, ai fini di una maggiore riproducibilità delle misurazioni e di una uniformità di giudizio tra i diversi centri che effettuano questi esami nell'ambito della rete regionale (Hub and Spoke) per queste patologie. Lo scopo è anche di favorire il confronto e il follow-up dei pazienti, in particolare quelli che afferiscono a centri diversi per effettuare gli esami nel loro percorso.
In fondo al testo indicheremo i riferimenti sui quali è stata basata la nostra proposta.
Alcuni aspetti generali hanno valenza per entrambe le modalità d'imaging e di seguito li descriviamo:

Sede di misurazione
L'aorta toraco- addominale è suddivisibile in alcuni segmenti ben definiti, ognuno dei quali va misurato nella stessa sede per migliorare la riproducibilità interosservatore:
radice aortica (seni di Valsalva/bulbo aortico), giunzione sino-tubulare, aorta ascendente prossimale, aorta ascendente distale (tra la biforcazione polmonare e l'origine del tronco anonimo), arco prossimale (tra il tronco anonimo e la carotide sinistra) arco distale (tra carotide e succlavia sinistra), aorta discendente toracica prossimale (istmo aortico), circa 2cm a valle della succlavia sn, aorta discendente toracica medio-distale, aorta diaframmatica (passaggio toraco-addominale), aorta addominale soprarenale (dall'origine del tipode celiaco alle renali), aorta addominale sottorenale (dalle arterie renali alla biforcazione iliaca).
Misurazioni aggiuntive vanno effettuate esclusivamente nel caso di dilatazioni aneurismatiche o anomalie in sedi diverse da quelle classiche indicate.

Modalità di misurazione
Le misure aortiche devono essere eseguite perpendicolarmente alla direzione longitudinale del flusso, quindi anche alle pareti del vaso per evitare effetti di volume parziale con conseguenti sovrastime dimensionali (pertanto le misure vanno effettuate nelle ricostruzioni multiplanari (coronali o sagittali con asse orientato sul puto di massima espansione del vaso) e non sulle immagini assiali dell'acquisizione di





base).

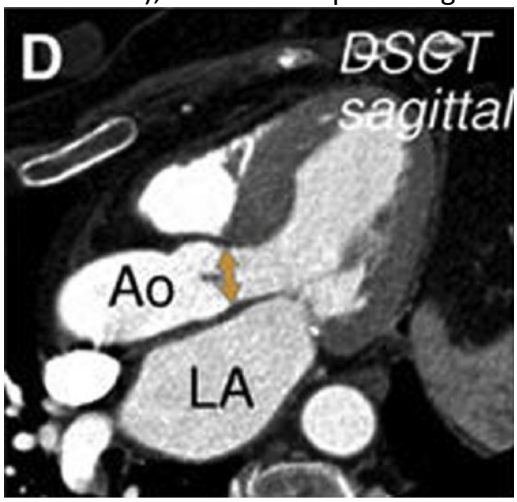
Inoltre, le misure sia in TC che in RM vanno effettuate in telediastole (quando l'acquisizione è con il gating cardiaco) perché maggiormente riproducibili e devono comprendere la parete (outer-edge-outer edge) per evitare errori di misura in presenza di trombosi o placca ateromasica parietale. In realtà a livello dei seni di Valsalva e dell'aorta ascendente prossimale la parete è raramente visibile nelle immagini TC ed RM per cui la differenza nella misura inner edge-inner edge è relativa

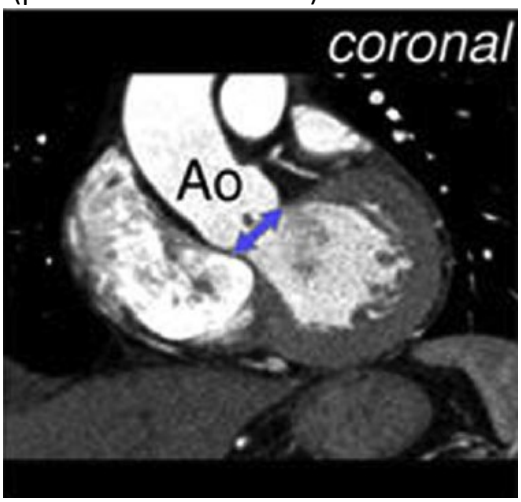
Le misure aortiche inoltre vanno eseguite per ogni segmento su almeno due piani perpendicolari (l'aorta ha una forma prevalentemente tubulare), in particolare se il segmento è aneurismatico (aneurismi fusiformi o con dilatazione eccentrica) indicando nel referto il segmento con le relative misure.

Si consiglia di indicare per ogni segmento il diametro massimo misurato come riferimento. Nel caso di aneurismi così come per i seni di Valsalva se i due/tre diametri differiscono molto indicarli tutti.

In particolare:

Anello aortico - 2 misurazioni: diametro su piano coronale (asse seno coronarico sx-non coronarico), diametro su piano sagittale (proiezione tre camere).





Seni di Valsalva (bulbo aortico): 3 misurazioni da seno a seno nella porzione di massima estroflessione facendo attenzione a non comprendere le origini dei vasi coronarici.

Riportare il diametro massimo misurato come misura del bulbo, nel caso di marcata differenza di calibro tra le misurazioni (come nelle asimmetrie associate alla valvola bicuspide) indicare i due o tre diametri differenti.

Le tre misurazioni possono essere effettuate su tre piani coronali o sagittali obliqui (3 misurazioni distinte) o su un piano assiale orientato su due obliquità (coronale su asse seno coronarico sx-non coronarico, sagittale-proiezione tre camere). Riteniamo la prima soluzione preferibile per una maggiore facilità di confronto, almeno in parte, con l'ecocardiogramma di base (asse lungo parasternale).
Giunzione sino-tubulare - 2 misurazioni: diametro su piano coronale (asse seno coronarico sx-non coronarico), diametro su piano sagittale (proiezione tre camere).
Aorta ascendente - 2 misurazioni: diametro su piano coronale obliquo e su piano sagittale obliquo. I piani vanno inclinati in rapporto all'orientamento dell'aorta ascendente nel mediastino, così da corrispondere ai piani di maggiore sviluppo del vaso, specialmente in presenza di dilatazioni o aneurismi che spesso possono essere eccentrici in tale segmento.
Arco aortico - 2 misurazioni: diametro su piano assiale (diametro trasverso), diametro su piano sagittale obliquo (proiezione longitudinale, diametro super-inferiore o da profilo concavo a convesso).
Gli altri segmenti riflettono sostanzialmente i criteri per l'aorta ascendente.

Per tutti i segmenti aortici a valle della giunzione sino-tubulare è possibile eseguire le misure su singola immagine assiale orientata se si hanno a disposizione i software di rielaborazione adeguati. Riteniamo però che questo approccio non sia sempre facilmente riproducibile nelle indagini seriate (in particolare i riferimenti sul livello di effettuazione della misura non sono sempre facilmente valutabili, in particolare nel caso di aorte angolate e tortuose, negli esami precedenti, così come sull'aorta ascendente, in particolare se la dilatazione aneurismatica coinvolge l'angolo tra la porzione prossimale e distale.

Aspetti di acquisizione dell'esame per una corretta misurazione
Angio-TC – Per lo studio dell'aorta prossimale e una migliore riproducibilità e confronto delle misurazioni è ragionevole l'impiego del gating cardiaco, che consente anche la scelta di una fase telediastolica precisa per effettuare le misurazioni.
Ad oggi una macchina con gating cardiaco è disponibile nella maggior parte dei centri di radiologia coinvolti nella rete.
Trattandosi però di pazienti spesso giovani e con necessità di indagini seriate, per ridurre la dose di radiazioni la nostra proposta è la seguente:
-Posizionare gli elettrodi per il gating e monitorare il ritmo cardiaco.
Se la frequenza cardiaca è <65 e con battito regolare utilizzare il **gating prospettico** in fase telediastolica (75% del ciclo-) che riduce di molto la dose.
In alternativa, se si possiede una macchina TC con almeno 64 strati, possibilità di settare il pitch >1 (1.2-1.3) e una velocità di rotazione del tubo non > 0.35) si può acquisire l'angio-TC con protocollo Fast (1.5-2.5sec per il torace) che minimizza gli artefatti da pulsatilità aortica **senza impiego del gating**
Qualora la frequenza cardiaca sia più elevata (>65) o non perfettamente regolare (presenza di extrasistolia, paziente non perfettamente collaborante o ansioso impiegare il protocollo con **gating cardiaco retrospettivo**, utilizzando poi la fase telediastolica per le misurazioni.
Per lo studio dell'aorta addominale si può effettuare una scansione successiva con una più ridotta quantità di contrasto senza gating.

Specificare sempre nel referto la tecnica utilizzata per l'acquisizione delle immagini su cui sono state effettuate le misurazioni

Angio-RM – Le sequenze da utilizzare per le misurazioni sono:
- le steady state free precession in modalità cine (**cine-SSFP**) su piano sagittale obliquo, 3 camere e coronale obliquo per lo studio dell'aorta, compreso un taglio assiale orientato sul bulbo aortico. Le misure vengono effettuate in telediastole comprendendo la parete
Se la macchina lo consente un'alternativa è la **DIxon SSFP3D con gating cardiorespiratorio** che consente di effettuare le stesse ricostruzioni multiplanari dell'angio-RM
-**Angio-RM 3D** con gadolinio con la quale effettuare le ricostruzioni multiplanari per la misura dei diversi segmenti
FSE black-blood (FSEBB) in assiale e sagittale obliquo (su piano opportunamente orientato) anche per lo studio della parete sono comunque utili e vanno sempre acquisite.
Le misurazioni da utilizzare sono quelle angio-RM verificando i diametri massimi con le sequenze SSFP o al limite con le FSEBB.
Naturalmente vale il principio della qualità delle immagini (utilizzare in caso di dubbi le acquisizioni meno gravate da eventuali artefatti)

Allegato n. 6

VALUTAZIONE NEURORADIOLOGICA

- I criteri maggiori che rientrano nel quadro clinico–sindromico di interesse neuroradiologico sono l'ectasia durale a livello del canale spinale in particolare a livello lombo sacrale con dimensioni a L5 aumentate rispetto a L4. Anche la presenza di un meningocele anteriore sacrale è un criterio maggiore di diagnosi. L'allargamento delle tasche radicolari o lo "scalloping" di S1 sono criteri cosiddetti minori. Tali eventuali reperti vanno ricercati con studio RM con sequenze sagittali T1 e T2 ed assiali T2 a livello di L4 o L5-S1.
- Solo in caso di sintomatologia neurologica evocativa, lo studio RM può essere esteso superiormente per la ricerca di un plesso venoso epidurale dilatato con compressione midollare.
- In caso di sintomatologia compatibile con sindrome da ipotensione liquorale, causata da perdita liquorale appare indicato lo studio dell'encefalo con RM anche mdc per la ricerca del segno della captazione durale.
- La ricerca di eventuali aneurismi intracranici, da effettuarsi preferibilmente con angio-RM, appare sempre indicata nei pazienti con diagnosi genetica di Sindrome di Loeys-Dietz, ed opzionabile se clinicamente opportuno, ma senza chiare evidenze di necessità di screening, (*Kim ST et Al, Am J Neuroradiol. 2016)* nei pazienti con Sindrome di Marfan.
- Lo studio angio-RM o angio-TC deve essere esteso allo studio dei tronchi sovraortici nei pazienti con Sindrome di Loeys-Dietz per escludere dissezioni, pseudoaneurismi e per valutare la tortuosità vascolare, (*Morris et al, Circulation, 2011).*

Allegato 7

VALUTAZIONE GENETICA ed approfondimenti molecolari

Gli approfondimenti molecolari per sindrome di Marfan ed altre aortopatie ereditarie dovrebbero essere sempre proposti nell'ambito di una consulenza genetica pre- e post-test, in modo da rendere edotti i pazienti e/o i famigliari su scopi, procedure, limiti del test, e raccogliere lo specifico consenso informato.

Da alcuni anni sono stati sviluppati "pannelli" di geni che permettono di analizzare, in modo relativamente rapido e più economico rispetto al sequenziamento standard, sia il gene FBN1 (le cui alterazioni causano la sindrome di Marfan) sia altri geni che causano aortopatie ereditarie, sindromiche (ad esempio sindrome di Loeys-Dietz e sindrome Ehlers-Danlos vascolare) e non sindromiche.

Il pannello utilizzato (NGS Aorta 2018) è costituito dalle sequenze codificanti complete dei seguenti geni: ACTA2, BGN, COL1A1, COL3A1, COL5A1, COL5A2, FBN1, FBN2, FLNA, GLA, JAG1, LOX, MAT2A, MFAP5, MYLK, MYH11, NOTCH1, PLOD1, PRKG1, SLC2A10, SMAD2, SMAD3, TGFB2, TGFB3, TGFBR1, TGFBR2.

Gli esiti possibili dell'analisi molecolare sono sostanzialmente tre:

* Identificazione di una variante genetica ritenuta patogenetica (causativa del quadro clinico). Questo risultato permette di confermare la presenza di un'aortopatia ereditaria e ne definisce la causa specifica, oltre a dare la possibilità di verificare, in tempi rapidi, la presenza/assenza della mutazione in altri familiari a rischio che ne facciano richiesta.

* Assenza di varianti genetiche. Questo risultato non esclude del tutto la possibilità di un'aortopatia ereditaria e, soprattutto in casi selezionati sulla base di forte familiarità, precocità della sintomatologia, e/o associazione con altre problematiche indicative di un quadro "sindromico", potranno essere presi in considerazione ulteriori approfondimenti molecolari (ad es. analisi "whole exome sequencing").

* Identificazione di una variante genetica di incerto significato clinico. Questo tipo di risultato è relativamente frequente ed è il limite maggiore dell'analisi con pannelli genetici: si tratta di varianti genetiche rare nella popolazione generale, che non sono però state precedentemente associate alla patologia in esame, e che per loro natura non sono chiaramente causative. In generale, nei casi di incerta interpretazione, si propone di studiare la segregazione della variante nella famiglia, in associazione ad approfondimenti clinici mirati, per verificare se è presente nei familiari affetti ed assente in quelli non affetti.