

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 4856 del 07/03/2023 BOLOGNA

Proposta: DPG/2023/5031 del 06/03/2023

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

Oggetto: APPROVAZIONE DEL DOCUMENTO "OSTEOGENESI IMPERFETTA -
PERCORSO DI DIAGNOSI, FOLLOW-UP E TRATTAMENTO NEI CENTRI DI
RIFERIMENTO DELLA RETE PER LE MALATTIE RARE SCHELETRICHE"

Autorità emanante: IL DIRETTORE - DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E
WELFARE

Firmatario: LUCA BALDINO in qualità di Direttore generale

**Responsabile del
procedimento:** Mattia Altini

Firmato digitalmente

IL DIRETTORE GENERALE

Dato atto che con delibera 1235 del 22.09.1999 il Consiglio regionale ha adottato il Piano Sanitario Regionale per il triennio 1999 - 2001;

Rilevato che tale documento, anche in riferimento agli indirizzi generali fissati dal Piano Sanitario Nazionale 1998-2000, traccia le direttrici di programmazione e riorganizzazione dei servizi sanitari, ponendo quale priorità la riorganizzazione del Servizio sanitario regionale secondo un modello di reti integrate di servizi, orientate per settori di attività a livello regionale, aziendale e di singolo servizio e definendo un livello di programmazione regionale per i servizi a valenza sovra-aziendale, quali i programmi per la cura delle malattie rare;

Dato atto che:

- per quanto attiene alle tipologie di prestazioni assistenziali caratterizzate da bassi volumi di attività o da tecnologie elevate il modello organizzativo di rete clinica integrata scelto dal Piano sanitario regionale è il modello Hub and Spoke, il quale prevede la concentrazione della produzione dell'assistenza di maggiore complessità in centri di eccellenza (Hub) e l'organizzazione del sistema di invio da centri periferici funzionalmente sotto ordinati (Spoke), i quali garantiscono direttamente le prestazioni che si collocano al di sotto della soglia di complessità per essi specificamente prevista;
- con delibera di Giunta regionale n. 556 del 01.03.2000 si è proceduto all'approvazione del documento attuativo del Piano sanitario regionale 1999 - 2001, contenente le linee-guida per la ridefinizione del ruolo della rete ospedaliera regionale, il quale disciplina, tra l'altro, le aree di attività di livello regionale Hub and Spoke, tra le quali si collocano le funzioni finalizzate alla cura delle malattie rare;
- al punto 2) del dispositivo della citata deliberazione n. 556/2000 viene sottolineato il compito dell'Assessorato Politiche per la Salute di provvedere, attraverso l'emanazione di apposite ulteriori linee-guida, a formulare le indicazioni necessarie relative all'organizzazione delle singole funzioni specialistiche ospedaliere di rilievo regionale;
- che con delibera di Giunta regionale n. 1267 del 22.07.2002 si è provveduto ad approvare le linee-guida specifiche per l'organizzazione di alcune delle attività di rilievo regionale secondo il modello Hub and Spoke, tra le quali quelle inerenti alle malattie rare;

Considerato che:

- il Decreto Ministeriale 18 maggio 2001, n. 279 ha individuato un elenco di malattie rare e ha istituito la Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle

predette malattie, demandando alle Regioni l'individuazione dei centri di riferimento

- il DPCM 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" ha integrato l'elenco delle malattie rare di cui all'alinea precedente;

Vista la delibera di Giunta regionale n. 160 del 02.02.2004, con la quale questa Regione ha individuato la rete dei centri di riferimento per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, e che tale rete è stata revisionata con le proprie delibere n. 1351 del 19.09.2017, n. 695 del 14.05.2018 e n. 1411 del 26.08.2019;

Vista la delibera di Giunta regionale n. 1110 del 27.07.2009, con la quale questa Regione ha istituito la rete regionale Hub & Spoke per le malattie rare scheletriche;

Visto che:

- fra le malattie rare inserite nell'elenco ministeriale e le malattie oggetto della delibera n. 1110/2009 sopracitata è inserita anche l'Osteogenesi Imperfetta (OI), termine con il quale si indica un gruppo di malattie ereditarie del tessuto connettivo la cui caratteristica principale è rappresentata dalla fragilità ossea con fratture multiple nel corso della vita, le quali possono avvenire anche per traumi lievi o in assenza di cause apparenti;
- l'OI presenta un'ampia variabilità sia dal punto di vista genetico che nell'espressione clinica, che può variare da forme letali nel periodo perinatale a forme molto lievi, e manifestarsi anche attraverso segni quali bassa statura, sclere blu, dentinogenesi imperfetta, iperlassità legamentosa ed ipoacusia in età giovane/adulta;
- data l'estrema eterogeneità clinica e genetica dell'OI e il suo carattere multisistemico, è fondamentale che ai pazienti con questa patologia venga garantito un approccio multidisciplinare sia per il corretto inquadramento diagnostico che per la presa in carico;

Considerato:

- che in Regione Emilia-Romagna vengono seguiti diversi pazienti con OI e che si è ritenuto opportuno, per le motivazioni sopra esposte, definire un percorso diagnostico terapeutico per tale condizione condiviso fra tutti i Centri clinici individuati quali centri di riferimento regionale per la specifica patologia;
- che i professionisti dei Centri di riferimento per la patologia in oggetto sono stati coinvolti all'interno del Gruppo tecnico regionale per le malattie rare scheletriche, costituito e rinnovato rispettivamente con determinazioni del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 13428 del 25.08.2016 e n. 15404 del 08.08.2022;

- che il Gruppo tecnico regionale per le malattie rare scheletriche di cui sopra ha redatto e condiviso il documento "Osteogenesi imperfetta - Percorso di diagnosi, follow-up e trattamento nei centri di riferimento della Rete per le malattie rare scheletriche", che si allega come parte integrante e sostanziale del presente atto;

Ritenuto necessario - per le motivazioni precedentemente richiamate - procedere a:

- approvare il documento sopra descritto, da considerarsi parte integrante e sostanziale del presente atto;
- prevedere che il sopra descritto Gruppo tecnico regionale per le malattie rare scheletriche monitori l'adesione al documento di cui all'alinea precedente sul territorio regionale attraverso l'analisi degli indicatori definiti e proponga - in relazione alla lettura degli esiti e allo stato dell'arte della Rete - la sua revisione periodica;

Richiamati altresì:

- il D.Lgs. n. 33 del 14 marzo 2013 "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. 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. 26 novembre 2001, n. 43 "Testo unico in materia di organizzazione e di rapporti di lavoro nella Regione Emilia-Romagna" e successive modificazioni;
- la L.R. 23 dicembre 2004, n. 29 "Norme generali sull'organizzazione ed il funzionamento del Servizio Sanitario Regionale", e successive modifiche, che prevede che questa Regione, nell'esercizio dell'autonomia conferitale dalla riforma del Titolo V della Costituzione, definisca i principi ed i criteri generali di organizzazione e di funzionamento del Servizio sanitario regionale;

Richiamate altresì le DGR:

- n. 468 del 10 aprile 2017, avente ad oggetto "Il sistema dei controlli interni nella Regione Emilia-Romagna" e le circolari del Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta regionale PG72017/0660476 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. 771 del 24 maggio 2021, che conferisce fino al 31/05/2024 l'incarico di Responsabile della Prevenzione della Corruzione e della Trasparenza (RPCT) per le strutture della Giunta della Regione Emilia-Romagna e degli Istituti e Agenzie regionali, di cui all'art. 1 comma 3 bis, lett. b) della L.R. n. 43 del 2001;

- n. 324 del 7 marzo 2022, avente ad oggetto "Disciplina organica in materia di organizzazione dell'Ente e gestione del personale";
- n. 325 del 7 marzo 2022, avente ad oggetto "Consolidamento e rafforzamento delle capacità amministrative: riorganizzazione dell'Ente a seguito del nuovo modello di organizzazione e gestione del personale";
- n. 426 del 21 marzo 2022, avente ad oggetto "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. 1615 del 28 settembre 2022, recante "Modifica e assestamento degli assetti organizzativi di alcune Direzioni Generali/Agenzie della Giunta Regionale";
- n. 1846 del 2/11/2022 "Piano Integrato delle Attività e dell'Organizzazione 2022-2024";

Richiamate infine le determinazioni dirigenziali:

- n. 2335 del 9 febbraio 2022, recante "Direttiva di indirizzi interpretativi degli obblighi di pubblicazione previsti dal Decreto legislativo n. 33 del 2013. Anno 2022";;
- n. 6229 del 31 marzo 2022, avente ad oggetto "Riorganizzazione della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare. Istituzione aree di lavoro. Conferimento incarichi dirigenziali";
- n. 7162 del 15 aprile 2022, recante "Ridefinizione dell'assetto delle Aree di lavoro dirigenziali della Direzione Generale Cura della Persona ed approvazione di alcune declaratorie";
- n. 23101 del 23/11/2022 di conferimento dell'incarico di Responsabile del Settore Assistenza Ospedaliera;

Attestata la regolarità amministrativa del presente provvedimento;

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

Attestato che il sottoscritto dirigente non si trova in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

Su proposta del Responsabile del Settore Assistenza Ospedaliera;

DETERMINA

1. di approvare - per le motivazioni in premessa indicate e che si intendono qui integralmente richiamate - il documento "Osteogenesi imperfetta - Percorso di diagnosi, follow-up e trattamento nei centri di riferimento della Rete per le malattie rare scheletriche", allegato al presente provvedimento come sua parte integrante e sostanziale;

2. di prevedere che il sopra descritto Gruppo tecnico regionale per le malattie rare scheletriche monitori l'adesione al documento di cui al punto 1. sul territorio regionale attraverso l'analisi degli indicatori definiti e proponga - in relazione alla lettura degli esiti e allo stato dell'arte della Rete - la sua revisione periodica;
3. di pubblicare il presente atto sul Bollettino Ufficiale Telematico della Regione Emilia-Romagna (BURERT);
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 nella determinazione dirigenziale n. 2335/2022.

Osteogenesi imperfetta

Percorso di diagnosi, follow-up e
trattamento nei centri di riferimento della
Rete per le malattie rare scheletriche

Regione Emilia-Romagna

GRUPPO DI REDAZIONE

Hanno partecipato alla stesura del documento i componenti del gruppo tecnico regionale per le malattie rare scheletriche, individuato con Determinazione del Direttore Generale n. 13428/2016, ricostituito con Determinazione del Direttore Generale n. 15404/2022.

MATRICE DELLE RESPONSABILITA'

	Genetista clinico	Ortopedico	MMG / Pediatria territoriale	PS	Fisiatra	Ginecologo	Internista / Endocrinologo	Pediatria / Neonatologo	Pediatria endocrinologo
1. Sospetto diagnostico	C	C	C	C	C	C	C	C	C
2. Consulenza genetica	R	C	C		C	C	C	C	C
3. Conferma diagnostica	C	C					C		C
4. Presa in carico	C	R	C		C	C	R	C	R
5. Progetto riabilitativo individuale		C	C		R			C	C
6. Gestione fratture		R	C	C				C	
7. Terapia			C				R	C	R

Sommario

1.	Normativa nazionale e regionale sulle malattie rare e rete regionale per le malattie rare scheletriche ...
2.	Obiettivo
3.	Osteogenesi imperfetta (OI).....
3.1	Definizione e sinonimi
3.2	Epidemiologia
3.3	Eziologia.....
3.4	Classificazione e aspetti clinici.....
4.	Criteri di accesso.....
5.	Descrizione del percorso
5.1	Criteri diagnostici.....
5.2	Accertamenti per conferma diagnostica o post conferma.....
5.3	Follow up clinico
5.4	Presa in carico ortopedica
5.5	Criteri terapeutici
5.6	Riabilitazione nell’OI.....
6.	Transizione età pediatrica-età adulta.....
7.	Cure palliative.....
8.	Sintesi del percorso
9.	Indicatori di monitoraggio
10.	Bibliografia essenziale

1. Normativa nazionale e regionale sulle malattie rare e rete regionale per le malattie rare scheletriche

Le malattie rare sono, per definizione, patologie a bassa prevalenza nella popolazione. In Europa sono considerate rare le malattie che colpiscono non più di 5 persone su 10.000 abitanti.

A livello nazionale, al fine di assicurare specifiche forme di tutela alle persone con malattie rare, con D.M. n. 279 del 2001 “Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie” è stata istituita la Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, e sono state individuate le malattie e i gruppi di malattie rare tra cui le malattie rare scheletriche.

Secondo il D.M. 279 del 2001, la Rete si articola in Presidi accreditati per la diagnosi e la cura delle malattie rare individuati dalle Regioni tra quelli in possesso di documentata esperienza e dotati di strutture di supporto e di servizi complementari, compresi eventuali servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.

Il modello Hub & Spoke è stato individuato dalla Regione Emilia-Romagna per la gestione delle attività di rilevanza regionale che prevedono un alto grado di specializzazione, fra le quali le malattie rare.

Una rete Hub & Spoke, oltre al fine di individuare i centri con la maggiore esperienza, nasce anche dalla necessità di creare protocolli diagnostico-terapeutici comuni a tutto il territorio regionale: l'obiettivo è raggiungere un'uniformità nella cura dei pazienti con malattia rara, evitando disomogeneità di trattamento nei diversi Centri regionali. La stesura di tali protocolli è affidata agli specialisti afferenti ai centri della rete Hub & Spoke, con la collaborazione dei rappresentanti della Direzione Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione e dei rappresentanti delle Associazioni dei pazienti, appositamente riuniti in gruppi tecnici; il gruppo regionale per le malattie rare scheletriche è stato costituito con Determinazione n. 15404/2022.

La rete per le malattie rare scheletriche, istituita con Delibera di Giunta regionale n. 1110/2009, è stata una delle prime reti per le malattie rare costituita secondo il modello Hub & Spoke.

La rete ha identificato un centro Hub interaziendale costituito dall'Istituto Ortopedico Rizzoli, dall'IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna e dall'Azienda USL di Bologna e i centri Spoke presso i principali ospedali dell'Emilia-Romagna.

2. Obiettivo

Obiettivi del documento sono:

- condividere fra i centri di riferimento per le malattie rare scheletriche della Rete regionale delle malattie rare i criteri diagnostici e terapeutici dei pazienti con OI;
- definire il percorso assistenziale dal sospetto diagnostico a tutte le fasi della presa in carico e trattamento;
- individuare percorsi integrati fra i centri di riferimento ospedalieri e la medicina del territorio.

A tal fine, i componenti del tavolo di lavoro regionale delle malattie rare scheletriche hanno predisposto e condiviso un documento di percorso che definisce la patologia in oggetto in relazione alla sua epidemiologia, eziologia e classificazione, e precisa i criteri di accesso e le caratteristiche del percorso con particolare attenzione alla fase diagnostica, al follow up clinico e ortopedico, alla riabilitazione e alla transizione dall'età pediatrica all'età adulta.

3. Osteogenesi imperfetta (OI)

3.1 Definizione e sinonimi

Con il termine Osteogenesi Imperfetta (OI) si indica un gruppo di malattie ereditarie del tessuto connettivo la cui caratteristica principale è rappresentata dalla fragilità ossea con fratture multiple nel corso della vita, le quali possono avvenire per traumi lievi o in assenza di cause apparenti. Altri segni clinici spesso presenti comprendono bassa statura, sclere blu, dentinogenesi imperfetta, iperlassità legamentosa ed ipoacusia in età giovane/adulta; meno frequentemente può essere presente un coinvolgimento cardiologico (valvolare oppure dilatazione aortica, in genere non progressiva).

L'OI presenta un'ampia variabilità sia nell'espressione clinica (che può variare da forme letali nel periodo perinatale a forme molto lievi), sia dal punto di vista genetico.

Data l'estrema eterogeneità clinica e genetica della malattia e il suo carattere multisistemico, è fondamentale un approccio multidisciplinare sia per il corretto inquadramento diagnostico che per la presa in carico del paziente affetto da OI: da ciò nasce l'esigenza della definizione di un percorso diagnostico-terapeutico per tale condizione.

Sinonimi:

OI, Malattia delle ossa di vetro, Malattia delle ossa fragili, Malattia di Lobstein, Malattia di Porak e Durante, Osteopsatirosi

Classificazione:

ICD-9-CM: codice 756.51

ICD-10: codice Q78.0

ORPHA:666 (per il gruppo di patologia)

3.2 Epidemiologia

L'OI è una condizione genetica descritta in tutti i gruppi etnici e razziali. La si osserva complessivamente in 1 su 15.000-20.000 nati e si tratta per lo più di forme autosomiche dominanti. Viene riportata una prevalenza alla nascita di circa 5-6.7/100.000 (dato sovrapponibile a quello di una recente casistica svedese), tuttavia è difficile da definire in maniera precisa, secondo alcune stime potrebbe raggiungere 10 su 100.000. La prevalenza ed incidenza di OI, infatti, è variabile tra le diverse forme; tuttavia, le forme lievi e moderate (OI tipo I e IV) rendono conto di almeno la metà dei casi, mentre la prevalenza stimata delle forme letali (OI tipo II) è molto inferiore, circa 1 su 20.000.

3.3 Eziologia

In più del 90% dei casi l'OI è dovuta a mutazioni in eterozigosi nei geni *COL1A1* e *COL1A2*, che codificano per le catene $\alpha 1$ e $\alpha 2$ del collagene di tipo I, il principale componente della matrice extracellulare delle ossa e della cute. La modalità di trasmissione è autosomica dominante. In queste forme la mutazione è ereditata da un genitore affetto, mentre nel caso di genitori clinicamente non affetti la patologia è legata a una mutazione di nuova insorgenza (*de novo*), e il rischio di ricorrenza in fratelli/sorelle risulta aumentato (stimato approssimativamente tra il 3% e il 5%) per il fenomeno del mosaicismo germinale (presenza della mutazione a livello di cellule germinali in uno dei due genitori).

Il collagene tipo I è una molecola a tripla elica costituita da due catene alfa1 ($\alpha 1$) e una catena alfa2 ($\alpha 2$). La biosintesi del collagene è un processo complesso, in cui vengono sintetizzate molecole di pro-collagene che vanno incontro a modificazioni post-traduzionali prima di aggregarsi a formare la tripla elica di collagene.

Attualmente sono note più di 1.500 differenti mutazioni nei geni *COL1A1/A2* (<https://oi.gene.le.ac.uk>). Generalmente mutazioni che determinano riduzione del 50% della quantità di collagene tipo I (mutazioni nonsense, frameshift, splice-site) sono associate a fenotipi più lievi, mentre mutazioni che determinano alterazioni di tipo qualitativo (in particolare sostituzioni di glicina nel dominio a tripla elica) sono in genere associate a quadri clinici più severi. Le correlazioni genotipo-fenotipo, tuttavia, non sono così definite: la stessa mutazione può determinare un'espressione clinica di varia entità.

Altri geni responsabili di OI a trasmissione autosomica dominante sono *IFITM5* e *P4HB*.

Del restante 10% di casi, la maggior parte è rappresentata dalle forme autosomiche recessive, e molti dei geni correlati a tali forme sono coinvolti nella biosintesi del collagene I o nel differenziamento o mineralizzazione ossea. Una rara forma X-linked è causata da mutazioni nel gene *PLS3*, la cui funzione non è ancora nota.

Inoltre, sono state descritte famiglie in cui mutazioni in eterozigosi del gene *WNT1* sono correlate anche a quadri di osteoporosi ad esordio precoce, con trasmissione autosomica dominante.

I geni *SPARC*, *SEC24D*, *P4HB* sono quelli più recentemente identificati.

Singoli lavori descrivono casi di OI correlati ad alterazioni di altri geni *NBAS* e *MBTPS2*; varianti patogenetiche del gene *MESD* e del gene *KDELR2* determinano una forma di OI progressivamente deformante.

Il gene *CCDC134* è stato correlato a una forma severa, a trasmissione autosomica recessiva.

Si presuppone che ulteriori studi futuri potranno chiarire il ruolo di altri geni nella patogenesi della malattia.

3.4 Classificazione e aspetti clinici

La patologia presenta eterogeneità a livello clinico, radiologico e molecolare. Originariamente l'OI è stata classificata in 4 gruppi principali (Sillence 1979), sulla base della caratterizzazione clinica, radiologica e molecolare, ma nel corso dell'ultimo decennio l'identificazione di nuovi geni malattia ha portato all'espansione della classificazione fino all'inclusione di 22 tipi differenti di OI (OMIM, accesso in data 30/11/2022), in base al difetto molecolare causativo. L'ampio overlap dell'espressione clinica nelle diverse forme di OI correlate ad alterazioni in diversi geni, tuttavia, rende impossibile una correlazione diretta tra quadro clinico e difetto molecolare, pertanto è emersa l'esigenza di una nuova classificazione che potesse integrare il dato clinico, radiologico, istologico e molecolare. Attualmente, è possibile classificare l'OI in 5 diversi tipi in base alle caratteristiche cliniche, radiologiche, istologiche e alla modalità di trasmissione:

- OI tipo I Lieve (AD)
- OI tipo II Letale nel perinatale (suddivisa in II-A, II-B, II-C) (AD e AR)
- OI tipo III Progressivamente deformante – la forma più severa tra quelle compatibili con la vita (AD e AR)
- OI tipo IV Comune variabile con sclere normali, Moderatamente deformante – quadro intermedio tra la forma lieve (I) e quella severa (III) (AD e AR)
- OI tipo V (AD) - caratterizzata dalla calcificazione delle membrane intraossee e di tendenza alla formazione di calli ossei ipertrofici. È correlata a mutazioni del gene *IFITM5*.

Più di recente, Van Dijk e Sillence hanno proposto una classificazione che tenesse conto contemporaneamente degli aspetti clinici e molecolari che distingue: (A) Fenotipi da lievi a moderatamente severi (B) Fenotipi progressivamente deformanti o letali nel perinatale.

La **Tabella 1** in appendice riassume la classificazione proposta da Van Dijk e Sillence (2014), illustrando il tipo di OI secondo la classificazione di Sillence e i principali geni correlati alla patologia.

4. Criteri di accesso

Di seguito si riportano i principali dati anamnestici, clinici e radiologici che possono far porre il sospetto di OI, in presenza dei quali è indicata valutazione specialistica per eventuale inserimento nel percorso diagnostico dedicato. In età pediatrica la presenza di uno dei criteri maggiori può essere sufficiente per inserire il paziente nel percorso, mentre si richiede l'associazione di almeno due criteri minori nelle altre fasce d'età.

3.1 nel prenatale	3.2 in età pediatrica
<p>a) Familiarità per Osteogenesi Imperfetta</p> <p>b) Riscontro ecografico di fratture alle ossa lunghe, vertebre, coste</p>	<p><i>Criteri maggiori:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Familiarità- Fratture traumatiche ricorrenti- Fratture non traumatiche di natura inspiegata.- Deformità marcata e progressiva delle ossa.- Presenza di fratture/schiacciamenti vertebrali.- Deformità a lente biconcava dei somi vertebrali.- Evidenza radiologica di osteoporosi- Riscontro di densità minerale ossea ridotta per età (Z-score = < -2)- Dentinogenesi imperfetta <p><i>Criteri minori:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Bassa statura- Iperlassità articolare- Sclere blu- Petto carenato- Platispondilia

<p>3.3 in età adolescenziale</p> <p><i>Criteria maggiori</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Familiarità - Fratture traumatiche ricorrenti (e localizzate sempre nello stesso punto) - Fratture non traumatiche di natura inspiegata - Deformità marcata e progressiva delle ossa - Presenza di fratture/schiacciamenti vertebrali - Deformità a lente biconcava dei somi vertebrali - Evidenza radiologica di osteoporosi - Riduzione della densità minerale ossea ridotta per età (Z-score = < -2) - Dentinogenesi imperfetta - Ipoacusia <p><i>Criteria minori</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bassa statura - Iperlassità articolare - Sclere blu - Petto carenato - Ipercifosi dorsale - Platispondilia 	<p>3.4 in età adulta</p> <p><i>Criteria maggiori</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Familiarità di I° grado - Fratture multiple non causate da traumi rilevanti <p><i>Criteria minori</i></p> <p>Associazione di due dei seguenti elementi clinici:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Riduzione della densità ossea (BMD) non giustificata dalla presenza di altre patologie metaboliche ossee o secondaria ad altre condizioni (es. iperparatiroidismo, terapia steroidea) - Ipoacusia - Iperlassità legamentosa - Dentinogenesi imperfetta - Protrusio acetaboli
--	---

La **diagnosi differenziale** è da porre con altre sindromi caratterizzate da osteoporosi o con altre forme di fragilità ossea.

La presenza di fratture ricorrenti può essere caratteristica anche di condizioni con aumento della densità ossea (es. osteopetrosi): in tal caso il riscontro radiografico o densitometrico di una densità ossea aumentata permette di distinguere tali condizioni dall'OI.

Di seguito si riportano le principali condizioni in diagnosi differenziale con OI nel post-natale:

- Sindrome del bambino maltrattato (Linee di indirizzo regionali per l'accoglienza e la cura di bambini e adolescenti vittime di maltrattamento/abuso)
- Osteoporosi idiopatica giovanile
- Osteoporosi secondarie (a condizioni cliniche o trattamenti farmacologici)
- Rachitismo
- Sindrome di Silver-Russell
- Sindrome di Ehlers-Danlos/Overlap OI/EDS
- Ipofofosfatasi
- Sindrome di Hajdu-Cheney
- Osteopetrosi
- Picnodisostosi
- Displasia Gnatodifisaria
- Sindrome di McCune-Albright

5. Descrizione del percorso

5.1 Criteri diagnostici

La diagnosi di OI può essere posta in presenza di test genetico o biochimico positivo. Nel caso in cui il dato genetico o biochimico non sia disponibile, oppure le indagini molecolari e biochimiche abbiano dato esito negativo, la diagnosi può essere posta sulla base del quadro clinico, valutando l'evoluzione dei segni clinici e radiologici.

5.1.1. Criterio genetico: test genetico positivo

Le indagini molecolari per conferma del sospetto diagnostico di OI possono essere di due tipi:

a) analisi nel caso indice (probando): in questo caso è stato posto il sospetto clinico di OI ma non è nota l'alterazione genetica causativa.

Le metodiche di Next Generation Sequencing permettono l'analisi molecolare di un pannello di geni correlati alla patologia.

Alterazioni a carico dei geni *COL1A1* e *COL1A2* rendono conto della maggior parte dei casi di OI. In assenza di segni suggestivi di altre forme di OI (es. calcificazione della membrana interossea fra radio e ulna, formazione di un callo ipertrofico, tipica di OI tipo V) ed in assenza di anamnesi familiare indicativa di una forma a trasmissione autosomica recessiva, l'analisi molecolare dei geni *COL1A1* e *COL1A2* permette di confermare la diagnosi molecolare nella maggior parte dei casi.

Nelle forme di osteoporosi a esordio nel giovane adulto, in assenza di altri segni tipici di OI, può essere inoltre considerata l'analisi molecolare di geni correlate a forme di Osteoporosi precoce (es. *WNT1* o *PLS3*).

In un recente studio, circa 1/4 dei casi con fratture in assenza di segni tipici di OI (almeno una frattura degli arti inferiori, almeno 2 degli arti superiori oppure una frattura vertebrale) presentano mutazioni nei geni correlati ad OI [Bardai et al 2017] e gli autori suggeriscono di effettuare l'analisi molecolare per OI anche in questi casi, in considerazione dell'importanza del dato genetico per la diagnosi e le implicazioni per i familiari. L'approccio diagnostico potrà modificarsi nel tempo alla luce di nuove acquisizioni in merito alle correlazioni genotipo-fenotipo e ai nuovi geni causativi identificati.

I pannelli NGS in uso includono i geni attualmente noti correlati alla patologia e potranno essere ampliati nel tempo includendo ulteriori geni identificati come causativi della patologia.

b) ricerca di mutazione familiare: viene effettuato un test mirato per la ricerca della mutazione causativa riscontrata in precedenza in un familiare affetto. L'indagine può essere effettuata in epoca post-natale o anche nel prenatale, nei casi con rischio aumentato.

5.1.2. Criterio biochimico:

Modifiche qualitative o quantitative all'indagine biochimica del collagene estratto da fibroblasti cutanei. L'impiego dello studio dei fibroblasti cutanei a scopo diagnostico è limitato dal fatto che prevede una biopsia cutanea e non è disponibile presso ogni laboratorio sul territorio. Inoltre, l'incremento della disponibilità dei test molecolari ha ridotto l'utilizzo di tale metodica, che in precedenza era l'unica disponibile per una conferma della diagnosi clinica.

5.1.3. Criterio clinico:

In assenza di test genetici o biochimici è possibile formulare la diagnosi di OI sulla base dei segni clinici, in particolare alla luce dell'evoluzione del quadro nel tempo, rivalutandolo dal punto di vista clinico dopo circa 6 mesi nei primi 3 anni d'età e 1 anno nelle epoche successive.

Vengono considerati i seguenti fattori:

a) Elementi clinici

- Nuove fratture traumatiche ricorrenti
- Nuove fratture non traumatiche di natura inspiegata
- Comparsa di dentinogenesi imperfetta
- Riduzione dell'altezza globale o/e del tronco
- Peggioramento dell'iperlassità articolare
- Persistenza o accentuazione della colorazione blu delle sclere dopo i primi mesi di vita
- Deformità marcata e progressiva delle ossa

b) Dati Laboratoristici

Gli indici del metabolismo osseo (es. fosfatasi alcalina, calcemia, fosforemia, PTH, vitamina D) non sono specifici per OI, mentre altre patologie caratterizzate da fragilità ossea possono mostrare alterazioni di tali parametri: ad esempio nell'ipofosfatasi si riscontra una riduzione significativa della fosfatasi alcalina. In

genere, gli indici del metabolismo osseo in OI risultano nella norma, mentre può essere presente una riduzione di vitamina D.

È da considerare che in corso di terapia con bifosfonati o inibitori del riassorbimento osseo si può osservare un decremento dei marcatori osteoclastici e riduzione dei marcatori di neodeposizione.

Il CTX (peptide carbossiterminale del procollagene tipo I), marcatore del turnover osseo, può risultare ridotto in OI. L'assenza di PEDF circolante depone per OI correlata a mutazioni in *SERPINF1*, tuttavia il dosaggio di PEDF non figura tra gli esami del metabolismo osseo che possono essere richiesti in qualsiasi laboratorio analisi.

c) Dati radiologici

Alcuni reperti sono "generici", come la presenza di osteopenia. La presenza di più fratture in diverse fasi di consolidamento e sedi può essere compatibile con OI. In genere la corticale delle ossa lunghe risulta di spessore ridotto. Le ossa wormiane (OW) sono tipiche ma non patognomoniche della patologia. Si definiscono come ossa di sutura di 6x4 mm di diametro o maggiori, in numero superiore a 10, con tendenza a organizzarsi con pattern a mosaico. Alcune OW possono essere riscontrate in individui in assenza di problemi scheletrici (99% della popolazione generale ha meno di 10 OW). Un aspetto "zebra lines" alle metafisi si osserva in pazienti sottoposti a terapia ciclica con bifosfonati. L'Rx cranio e rachide cervicale può mostrare un quadro di impressione basilare. Altri segni radiografici sono, a livello della colonna vertebrale, un aspetto a lente biconcava o codfish vertebra, conseguenze di fratture da compressione spinali, in particolare nell'adulto. Un altro segno può essere la protrusio acetabuli, che si riscontra tuttavia anche in altre condizioni.

Esame DXA (dual X-ray absorptiometry) permette di misurare (a livello di colonna lombare, femore e scheletro in toto) la densità minerale ossea. Generalmente viene eseguita a livello della colonna vertebrale e del femore. Viene effettuata su indicazione specialistica, anche nel follow-up della patologia.

5.2 Accertamenti per conferma diagnostica o post conferma

5.2.1. Accertamenti in età infantile/pediatrica, adolescenziale e adulta

a) visita ortopedica e fisiatrica, esami del metabolismo osseo, Rx colonna in due pose

b) consulenza genetica

La consulenza genetica è un processo informativo per mezzo del quale i pazienti (o i familiari a rischio per una malattia che può essere ereditaria) vengono messi a conoscenza delle conseguenze di tale malattia, delle probabilità di manifestarla o trasmetterla e delle possibilità di prevenzione e di cura.

Nell'ambito della consulenza genetica vengono discussi gli aspetti relativi all'ipotesi diagnostica, alle indicazioni ad indagini molecolari (test genetici) inerenti alla malattia, ai loro limiti ed implicazioni. Rappresenta, quindi, parte integrante del percorso diagnostico della patologia, in considerazione della sua eterogeneità clinica ed eziologica e del fatto che entra in diagnosi differenziale con diverse condizioni genetiche e non.

c) esame audiometrico

L'ipoacusia (inizialmente di tipo trasmissivo, poi mista) in OI è progressiva, con esordio in genere in età post puberale, mentre nell'infanzia si riscontra nel 7% dei casi circa.

È descritta in una percentuale tra il 45% ed il 58% in studi di popolazione con valutazione audiologica sistematica. Non è stata evidenziata una correlazione genotipo-fenotipo per quanto riguarda l'insorgenza di ipoacusia. La fissazione stapediale in otosclerosi in pazienti con OI ha risultati clinici simili ai casi non in OI. Date le implicazioni del riscontro di ipoacusia nell'infanzia, sebbene con frequenza inferiore rispetto all'età giovane adulta, appare appropriata una valutazione audiometrica anche nell'infanzia nei casi di OI.

d) ecocardiogramma

In OI sono descritte anomalie cardiologiche, sebbene non ne sia nota l'esatta prevalenza. Una revisione della letteratura supporta l'ipotesi di un incremento del rischio cardiovascolare nei pazienti con OI. Più

frequentemente si tratta di anomalie valvolari, in particolare rigurgito aortico (riportato in alcuni studi con una prevalenza inferiore al 2%), dilatazione aortica lieve e non progressiva (prevalenza riportata di circa il 12%), mentre raramente è stata descritta dissezione aortica.

e) valutazione odontoiatrica

Il riscontro di alterazioni, in particolare dentinogenesi imperfetta, può rappresentare elemento utile all'inquadramento diagnostico. Nella patologia è un aspetto che necessita di follow-up specifico, anche per le possibili complicanze.

f) altro

su indicazione dello specialista, o in base alla sintomatologia clinica, potrà essere considerata l'opportunità di eseguire indagini di *screening per impressione basilare* e successive valutazioni per eventuale indicazione chirurgica.

5.2.2. Accertamenti in epoca prenatale

Se è presente familiarità per OI va richiesta la consulenza genetica.

Dal momento che il rischio di ricorrenza per la patologia e l'indicazione a effettuare indagini molecolari nella gravidanza in corso variano sensibilmente a seconda della modalità di trasmissione della patologia del caso specifico, è necessario valutare tali aspetti nell'ambito della consulenza genetica.

Sia in presenza che in assenza di familiarità per OI, è necessaria la presa in carico ostetrico-ginecologica.

La gestione della gravidanza prevede, oltre alla visita ostetrica con rilevazione dei dati anamnestici (consanguineità, storia familiare di malformazioni congenite, diabete, ipertensione, prec. ostetrici etc) ed esami ematochimici di routine, un counselling sulla diagnosi prenatale e un monitoraggio ecografico.

Fanno parte dell'iter degli esami da effettuare in corso di gravidanza le seguenti indagini ecografiche:

- 11-14° settimana di gestazione: ecografia di datazione ed esecuzione del test combinato (misurazione della translucenza nucale e dosaggio di due analiti placentari) per il ricalcolo del rischio di anomalie cromosomiche
- 19-21° settimana di gestazione: ecografia morfologica
- 31-34° settimana di gestazione per controllo della crescita fetale (gravidanze a rischio).

L'introduzione e la diffusione dell'utilizzo del test combinato (misurazione della translucenza nucale e dosaggio di due analiti placentari) in passato ha portato a un incremento delle indagini ecografiche precoci e l'identificazione di situazioni di aumentato rischio. L'aumento della translucenza nucale (una raccolta liquida tra la cute e la colonna vertebrale, tra la 11-14^a settimana di gestazione), infatti, correla ad un aumentato rischio di aneuploidie ma anche a difetti strutturali, rare sindromi genetiche e displasie scheletriche. Le avanzate tecnologie ecografiche hanno permesso inoltre, in mani esperte, uno studio dettagliato dell'anatomia fetale in epoche precoci di gravidanza. Il I trimestre, pertanto, è un periodo adeguato per esaminare lo scheletro fetale (es. ossa lunghe, colonna). In presenza di un sospetto di patologia malformativa, in qualunque periodo della gravidanza, è opportuno inviare la gestante presso una struttura di secondo livello per una valutazione ecografica dettagliata.

Generalmente una diagnosi/sospetto ecografico di OI riguarda le forme moderate severe: infatti l'OI tipo I e IV possono non essere sospettabili in utero in quanto le fratture e le deformazioni ossee compaiono soltanto dopo la nascita. Nel caso in cui siano sospettabili prima della nascita, lo sono solo a partire dal III trimestre. All'esame ultrasonografico i feti possono presentare una moderata incurvatura delle ossa lunghe con assente/raro riscontro di fratture, e regolare crescita fetale. L'OI tipo II è la forma più severa (letale in utero o nel precoce periodo postnatale). In prenatale, all'esame ultrasonografico del primo trimestre possono essere presenti elementi suggestivi di displasia scheletrica quali la severa micromelia associata. Qualora non sia effettuata l'ecografia del I trimestre, la diagnosi può essere sospettata in corso dell'ecografia di routine a 20 settimane gestazionali. La diagnosi ecografica si basa sul riscontro di: estrema brevità e deformità (angolazioni) delle ossa lunghe per fratture multiple, fratture costali, ipoplasia toracica, ipomineralizzazione del cranio con ipervisualizzazione del contenuto intracranico (facilmente deformabile alla pressione con il trasduttore ecografico). Nell'OI tipo III la diagnosi può, in alcuni casi, essere effettuata nel II trimestre

avanzato e III trimestre, per la presenza di arti corti ed incurvati, per fratture delle ossa lunghe e cranio con ridotta ossificazione.

In caso di forte sospetto/conferma di un quadro riconducibile a displasia scheletrica, si rende necessaria l'attivazione di un counselling multidisciplinare con i genetisti e con la coppia per attivazione dei percorsi adeguati, in relazione all'epoca gestazionale. Nel caso dell'OI di tipo II, l'unica forma generalmente diagnosticabile in utero, la diagnosi differenziale principale è rappresentata dalle altre osteodisplasie associate ad ipoplasia toracica severa, micromelia estrema e ipomineralizzazione (acondrogenesi ed ipofosfatasia). Talvolta la differenziazione può anche non essere eseguibile ecograficamente. Le indagini effettuate (indagini molecolari, radiologiche etc), per porre una corretta diagnosi di OI, non sempre si esauriscono in periodi brevi.

La presenza di familiarità per OI o il riscontro di quadri ecografici (arti corti, incurvati, sospette fratture etc), visualizzati nei trimestri avanzati di gravidanza, richiedono un counselling multidisciplinare che comprende oltre ai genetisti anche biologi molecolari, neonatologi, radiologi, etc. per un corretto inquadramento diagnostico in fase post-natale e il successivo percorso con le figure professionali competenti (internisti, ortopedici, fisioterapisti, etc.). In gravidanza la Risonanza Magnetica (RM) fetale può servire come ulteriore modalità di indagine per confermare, correggere o completare i riscontri ecografici. Tutte le informazioni acquisite contribuiscono ad effettuare un adeguato counselling e management perinatale.

5.3 Follow up clinico

- I. Esame clinico annuale
 - ✓ Valutazione del metabolismo osseo
 - ✓ Segni clinici di impressione basilare
 - ✓ Valutazione per trattamento con bifosfonati
 - ✓ DXA
- II. Visita ortopedica e fisiatrica
 - ✓ Rx a discrezione dello specialista e in base alla clinica
 - ✓ Rx rachide
 - ✓ DXA
- III. valutazione otorinolaringoiatrica
 - ✓ Alla diagnosi
 - ✓ Dopo la pubertà
 - ✓ ogni 5-10 anni in età adulta
- IV. follow-up odontoiatrico
- V. valutazione cardiologica

Su indicazione specialistica e a discrezione dello specialista:

VI. RMN colonna vertebrale in toto

VII. ABR (Auditory Brainstem Responses) Potenziali evocati

Alla diagnosi e nel follow-up. Controllo annuale se referti patologici.

VIII. Saturimetria notturna, Spirometria, Emogasanalisi. Questi esami rivestono particolare rilievo in quanto i pazienti con OI rischiano una più alta mortalità per problemi respiratori, gastrointestinali e traumi. L'aspetto del follow-up pneumologico assume quindi rilevanza nella patologia.

5.4 Presa in carico ortopedica

5.4.1. età pediatrica:

Il trattamento ortopedico nel paziente in età pediatrica ha l'obiettivo di raggiungere e preservare il massimo grado di autonomia compatibile con la gravità della malattia.

La presa in carico ortesica e chirurgica nelle forme severe sarà focalizzata sull'incremento delle strategie di compenso ed autonomizzazione del paziente, mentre nelle forme lievi moderate sul miglioramento della deambulazione.

Nel trauma acuto l'obiettivo sarà una adeguata riduzione e stabilizzazione osteo-articolare, abbreviando i tempi di immobilizzazione, mentre nel medio-lungo termine sarà la prevenzione di scomposizioni in caso di

nuove fratture (riduzione del numero di nuovi interventi e dei giorni di ospedalizzazione), nonché la correzione di deformità e dismetrie degli arti.

Il trattamento chirurgico di questi casi presenta numerose problematiche tecniche specifiche:

- le deformità sono spesso complesse e multiplanari;
- sono frequenti anomalie nella sezione diafisaria e nel diametro del canale midollare con obliterazione e sclerosi;
- la scarsa qualità ossea pregiudica l'utilizzo di mezzi di sintesi rigidi (placche, viti);
- possono essere presenti precedenti mezzi di sintesi a livello della sede chirurgica;
- è fondamentale un'adeguata gestione delle fisi e controllo delle rotazioni dei monconi di frattura/osteotomia;
- è necessaria un'accurata gestione post-operatoria (valutare tipo di immobilizzazione e livelli di autonomia/assistenza di paziente e famiglia).

Dall'analisi della letteratura emerge una netta indicazione verso la osteosintesi endomidollare elastica che può essere realizzata tramite chiodi non telescopici (Nancy, Rush, Kirschner), chiodi telescopici (Baily Dubov – Fassier Duval) o sfruttando configurazioni ibride (Dual Rodding con doppio chiodo endomidollare embricato).

L'applicazione di chiodi non telescopici risulta tecnicamente più semplice e meno invasiva (una sola fisi viene attraversata), ma è necessaria una sostituzione più frequente dell'infibulo (2-2,5 anni).

I chiodi telescopici, in grado cioè di allungarsi con la crescita del segmento, permettono una revisione meno frequente, ma la chirurgia risulta relativamente più invasiva (maggiore insulto a livello epifisario) e sono maggiori i rischi di complicanze meccaniche del dispositivo e le difficoltà di revisione/sostituzione.

Frequente è il ricorso ad osteotomie multiple, al fine di ottenere un'adeguata correzione assiale e di ottimizzare la centrazione del chiodo (tecniche di Sofield-Millar; Lang-Stevenson). La percentuale di complicanze è relativamente alta, pertanto i pazienti che necessitano di queste procedure devono essere indirizzati esclusivamente ai centri di riferimento della rete regionale delle malattie rare scheletriche.

Al momento i risultati delle principali revisioni individuano come mezzo di sintesi di scelta per il femore il chiodo telescopico, mentre non emerge una analoga superiorità, rispetto ai chiodi non telescopici, nella sintesi tibiale.

Le tecniche di fissazione esterna sono considerate in genere solo in associazione alla sintesi endomidollare al fine di prevenire potenziali difetti di rotazione.

Dibattuto resta il 'timing' dell'inizio di un eventuale programma chirurgico soprattutto a causa della eterogeneità clinica delle diverse forme e delle tempistiche variabili necessarie alla diagnosi.

Secondo alcuni autori potenziali soluzioni chirurgiche sono subordinate all'acquisizione del cammino autonomo, secondo altri l'applicazione precoce di infibuli endomidollari (2-3,5 anni) favorirebbe lo sviluppo psicomotorio del piccolo paziente nelle forme più severe, semplificando la futura applicazione di chiodi telescopici.

In letteratura l'età media di prima applicazione di chiodo ricade fra i 5,5 e i 6,5 anni, ma c'è un relativo consenso sul fatto che tale 'timing' debba essere individualizzato.

5.4.2. età adulta:

Anche se l'incidenza di fratture in pazienti con OI si riduce notevolmente dopo la pubertà, le fratture rappresentano l'indicazione più frequente all'intervento chirurgico ortopedico negli adulti con OI. Altre indicazioni frequenti all'intervento ortopedico sono: le deformità scheletriche, gli esiti di osteosintesi precedenti, le lesioni legamentose (a)traumatiche, le alterazioni degenerative (artrosi secondaria).

Le difficoltà nella chirurgia ortopedica in pazienti adulti con OI sono legate all'osteopenia generale con scarsa tenuta degli impianti ortopedici, alla ridotta capacità rigenerativa e ripartiva dell'osso, alle deformità e alterazioni anatomiche scheletriche, all'elevato rischio di sanguinamento in alcune forme di OI e ai rischi perioperatori (posizionamento del paziente, intubazione, anestesia loco-regionale, ecc).

Mentre le fratture composte e stabili possono essere trattate con immobilizzazione, preferibilmente con materiali leggeri e per periodi brevi, le fratture instabili necessitano di un trattamento chirurgico e di fissazione con mezzi di sintesi. Il tipo di fissazione e i mezzi di sintesi usati dipendono dal tipo di frattura e dalla sede. Per le fratture diafisarie nelle ossa lunghe, è preferibile usare dispositivi (chiodi) endomidollari. Rispetto ai mezzi di sintesi extraossei (placca e viti, fissatore esterno), i dispositivi endomidollari hanno caratteristiche biomeccaniche favorevoli. L'applicazione poco invasiva e la minima compromissione alla vascolarizzazione dell'osso e alle parti molli circostanti di questi dispositivi consentono una mobilitazione precoce dei pazienti. Eventuali deformità precedenti e la presenza di un canale endomidollare particolarmente stretto (tipico per i pazienti con OI) possono rendere difficile l'applicazione di chiodi endomidollari. Per questo motivo può essere necessario l'utilizzo di impianti elastici o pediatrici, anche nei pazienti adulti, nonostante questi sistemi offrano minor stabilità rotatoria. Eventualmente, può essere considerata l'associazione di un sistema endomidollare ad un sistema extra-osseo temporaneo. Non c'è nessun razionale per l'uso delle cellule staminali autologhe nei pazienti con OI e scarso è il razionale dell'impiego di fattori di crescita in questi pazienti.

Le lesioni legamentose nei pazienti con OI sono spesso atraumatiche e talvolta bilaterali. Per la riparazione vanno considerate le tecniche di plastica usuali, eventualmente associate all'uso di "augmentation" o di materiali di rinforzo.

Le alterazioni degenerative alle articolazioni sono frequenti nei pazienti con OI. L'artrosi secondaria in questi pazienti è dovuta alle deformità ossee con deviazioni dell'asse meccanico negli arti inferiori, all'iperlassità legamentosa generalizzata e agli esiti di fratture intra-articolari. Con l'aumento delle attività e delle esigenze di mobilità degli adulti con OI, aumenta anche l'indicazione all'intervento di artroprotesi in questo gruppo di pazienti. Tuttavia, le caratteristiche dell'osso, le deformità e la lassità legamentosa rendono particolarmente complesso questo tipo di intervento. L'uso di cemento acrilico, innesti ossei omoplastici, megapotesi, impianti su misura, guide personalizzate e chirurgia computer-assistita, può migliorare il risultato finale. Deve essere sottolineata l'importanza di una buona riabilitazione dopo questi interventi.

Interventi differibili/elettivi dovrebbero essere eseguiti in centri specializzati con esperienza specifica e multidisciplinare nell'assistenza dei pazienti con OI. Il risultato finale di un intervento chirurgico ortopedico dipende non solo dall'esperienza e dalla competenza del chirurgo, ma anche dalla competenza degli altri professionisti (fisiatra, fisioterapista, anestesista, internista, ecc.) coinvolti nella gestione del paziente.

Anche se non esistono studi che hanno dimostrato un effetto negativo dalla terapia con bisfosfonati sull'esito di interventi chirurgici ortopedici, è buona norma interrompere il trattamento qualche settimana prima dell'intervento e fino alla consolidazione avanzata in caso di osteotomia o di frattura.

5.4.3. *Trattamento e follow-up della scoliosi in OI*

La scoliosi rappresenta una delle complicanze più frequenti nell'OI, con un'incidenza che varia dal 30% al 90% a seconda delle casistiche (39% scoliosi, 9% dorso curvo).

L'incidenza di scoliosi sembra essere correlata al tipo di OI (61% nell'OI di tipo IV, 71% nel tipo III, 19% nel tipo I): più severa è l'OI più frequente è l'insorgenza della scoliosi e la sua rapida evoluzione.

La presenza di scoliosi è associata maggiormente a deformità costali, impossibilità a deambulare e dentinogenesi imperfetta.

La patogenesi della scoliosi in OI non risulta chiara. L'iperlassità è un fattore di rischio nello sviluppo e progressione della scoliosi: è stato ipotizzato che una iperlassità legamentosa a livello della colonna e deformità a carico dei corpi vertebrali secondarie ad alterazioni del collagene possano spiegare l'alta incidenza di scoliosi in OI.

Le fratture vertebrali sono poco frequenti prima dei 6 anni, mentre dopo i 6 anni si assiste a una rapida progressione delle deformità vertebrali. Le frequenti microfratture vertebrali da fragilità comportano un danno a carico delle cartilagini di accrescimento. Uno studio ha preso in considerazione la presenza di scoliosi/dorso curvo in relazione all'età e al tipo di OI. L'età di comparsa di dorso curvo è stata più tardiva rispetto all'età di comparsa della scoliosi (11,1 anni vs 7,6 anni). Dal punto di vista della mineralizzazione ossea, i valori densitometrici Z-score nei pazienti affetti da OI sono significativamente inferiori in presenza di deformità della colonna (-5.2 vs -3.2).

Per quanto riguarda la *Storia naturale*, se la progressione della curva non è arrestata tempestivamente la deformità può evolvere verso valori molto elevati, oltre i 90°, con riduzione della funzionalità polmonare, sviluppo di un quadro di cuor polmonare cronico, aggravamento progressivo, esito infausto.

Il *trattamento ortesico* (busto o corsetto in gesso) è controverso: può causare deformità costali severe con aggravamento secondario della scoliosi. È controindicato il corsetto Milwaukee, che può causare malocclusione dentale. Altre complicanze frequenti sono le piaghe da decubito.

Sin dagli anni '70 e '80 c'è consenso comune sul significato del *trattamento chirurgico* precoce nelle scoliosi severe in OI:

- nei casi in cui la scoliosi mostra una rapida evoluzione sin da età precoce ed il trattamento conservativo mostra segni di insuccesso, l'approccio chirurgico mediante artrodesi strumentata posteriore è mandatorio
- intervento per scoliosi in OI mediante sistemi con solo viti peduncolari determina soddisfacente correzione
- si consiglia di evitare doppi interventi: evitare strumentazioni allungabili, trazione endocorporea tramite doppio accesso: il trattamento deve esser unico per evitare complicanze meccaniche.

L'alta incidenza di complicanze, soprattutto meccaniche dovute alle difficoltà di ancoraggio dello strumentario per la ridotta resistenza meccanica del tessuto osseo, ha reso prudente negli anni l'approccio chirurgico nelle deformità della colonna in OI. Le principali complicanze sono legate a:

- frattura delle lamine durante l'intervento o nel post-operatorio con mobilizzazione degli uncini e di conseguenza di tutta la strumentazione, perdita di correzione soprattutto nei casi associati ad ipercifosi e necessità di revisione
- difficoltà a controllare le perdite ematiche durante l'intervento
- alta percentuale di pseudoartrosi

In sintesi, in OI si assiste a una progressione della scoliosi e quindi ad un fallimento del trattamento ortesico nell'82% dei casi. Si rileva, inoltre, un'alta percentuale di complicanze durante il trattamento ortesico stesso. Il vantaggio principale del trattamento chirurgico è l'arresto della progressione della deformità, sebbene la correzione dopo l'intervento sia limitata. La correzione è maggiore nei pazienti con strumentazione che in quelli con artrodesi non strumentata. L'intervento chirurgico offre un miglioramento dell'equilibrio e non incide sulla capacità di deambulare.

Il trattamento con Disodio Pamidronato e.v. nel pre-operatorio è consigliato per migliorare la densità ossea. Il trattamento chirurgico prevede l'applicazione di Halo-trazione pre-operatoria e l'uso di viti peduncolari a tutti i livelli (sia toracico che lombare), che costituisce un mezzo di ancoraggio molto più potente rispetto agli uncini e ai fili con maggiore resistenza alla mobilizzazione:

- tecnica a 3 barre: la prima barra corta sull'apice della convessità per ottenere un'iniziale distrazione, seguita dalle 2 barre lunghe di correzione e stabilizzazione definitiva (bisogna usare tre barre anziché solo due)
- viti ad espansione per il trattamento chirurgico delle fratture osteoporotiche: l'utilizzo di viti a espansione nei corpi vertebrali si è dimostrato efficace nel ridurre il pull out in soggetti con grave osteoporosi.
- l'obiettivo principale del trattamento della scoliosi deve essere correggere e stabilizzare la deformità utilizzando mezzi di sintesi sicuri e riducendo rischio di mobilizzazione e perdita di correzione, ed evitare re-interventi e revisioni. Chirurgia one-shot.

Prima di ogni intervento di Chirurgia Vertebrale è indispensabile la valutazione del midollo spinale con RM cervicale dorsale e lombosacrale e della funzionalità cardio-circolatoria tramite ecocardio e prove di funzionalità respiratoria, da eseguirsi all'interno delle UU.OO. di cardiologia e pneumologia pediatrica collegate ai centri della rete regionale per le malattie rare scheletriche.

5.5 Criteri terapeutici

5.5.1. Terapia medica

Attualmente non esiste una cura definitiva per l'OI, ma si dispone di strategie terapeutiche mirate a minimizzare il rischio di fratture, a controllare i sintomi e a migliorare la mobilità e l'autonomia del paziente. La terapia con bifosfonati è attualmente considerata l'approccio di prima scelta nelle forme moderate e

severe di OI. La migliore risposta si ha nelle OI tipo III e IV e nelle forme di tipo I più severe. L'efficacia non è confermata nelle forme di tipo V (alcune segnalazioni di callo iperplastico dopo terapia con bifosfonati).

I criteri per iniziare la terapia, variabili a seconda degli studi, generalmente comprendono:

- 2 o più fratture delle ossa lunghe da trauma lieve in 2 anni consecutivi
- oppure due o più crolli vertebrali
- oppure 1 frattura osso lungo e 1 frattura vertebrale
- BMD Z-score lombare o total body (per età) <-1,5.

Età di inizio: più precoce è il trattamento (talvolta alla nascita), migliori saranno i risultati in termini di riduzione del numero di fratture, miglioramento dell'andamento staturale e ridotte deformità ossee [Antoniazzi et al 2006].

Tuttavia, sono ancora molte le questioni aperte sull'uso dei bifosfonati e si riferiscono allo schema ottimale da utilizzare, a quale farmaco scegliere, alla dose minima efficace e alla durata del trattamento.

I bifosfonati utilizzati per via endovenosa sono neridronato, pamidronato e zoledronato; quelli usati per via orale sono risedronato e aledronato.

Il neridronato per via endovenosa è l'unico farmaco autorizzato in Italia per la terapia dell'OI in età pediatrica. I bifosfonati usati per via orale sono risultati in alcuni studi meno efficaci rispetto ai farmaci utilizzati per via endovenosa e consigliati nei casi in cui risulta problematica la somministrazione endovenosa [Bishop et al 2013].

L'uso dell'ormone della crescita è ancora controverso. In Italia il suo utilizzo è limitato dalla nota AIFA 39.

5.5.2. Terapia di supporto

Indipendentemente dall'utilizzo di bifosfonati, in tutti i pazienti vanno valutati i valori di calcio, fosforo e di vitamina D. È necessario garantire un adeguato apporto di calcio, fosforo e vitamina D variabile in rapporto all'età, preferibilmente alimentare, tenuto conto anche del rischio di ipercalcemia. Una integrazione terapeutica con vitamina D è indicata se i valori ematici di 25 OH vitamina D sono ridotti.

5.5.3. Trial clinici e nuovi farmaci

Sono in corso diversi trial clinici con nuovi farmaci che potrebbero rivelarsi importanti per la prevenzione ed il trattamento della fragilità scheletrica. Un update periodico verrà effettuato annualmente all'interno del tavolo regionale per le malattie rare scheletriche.

La rete regionale ha tra i principali scopi quella di fornire la possibilità ai centri appartenenti alla rete di partecipare/promuovere la realizzazione di strategie di trattamento per i pazienti con OI.

Infine, terapie cellulari innovative in fase sperimentale quali la terapia genica, l'utilizzo di cellule mesenchimali stromali e il trapianto allogenico potrebbero in futuro aprire nuove frontiere per il trattamento dell'OI.

Il principio fondamentale da far valere sempre è che le proposte terapeutiche da parte dei team specialistici richiedono la condivisione degli obiettivi e l'individuazione dei bisogni e delle priorità degli assistiti e delle loro famiglie.

5.6 Riabilitazione nell'OI

Il progetto riabilitativo del paziente con OI deve essere adeguato al quadro clinico individuale al momento della valutazione funzionale da parte del Fisiatra.

Le priorità e tipologie di intervento riabilitativo possono differire in base alla fase della malattia (es. in presenza di un evento acuto, come nuova frattura patologica, o in un periodo di stabilità della malattia) e riguardano posture, mantenimento muscolare, accudimento, mobilità assistita, recupero delle competenze preesistenti.

5.6.1. Riabilitazione pediatrica

La costruzione e successiva realizzazione del progetto riabilitativo nel bambino con OI è naturalmente dipendente dalla severità della patologia (che definisce il grado di coinvolgimento della struttura ossea), dall'età del paziente e dalla fase in cui si colloca l'intervento riabilitativo stesso.

In età evolutiva la rieducazione accompagna e sostiene lo sviluppo delle funzioni con l'obiettivo di promuovere in ogni modo possibile le autonomie e di ottenere l'empowerment del paziente; nella cronicità dell'età adulta è ragionevole proporre in ambito sanitario solo ciò che è realmente indispensabile.

Nell'ambito dell'inquadramento riabilitativo vengono utilizzati diversi strumenti, come scale che valutano le abilità grosso motorie (Gross Motor Function Measure GMFM), che misurano le autonomie nella vita quotidiana (ad es. FIM), oppure modelli di valutazione funzionale di tipo bio-psico-sociale che devono prendere in considerazione non solo il paziente ma tutta la famiglia, l'ambiente scolastico, lavorativo e sociale (esempio il questionario SF-36).

Il tipo di OI definisce l'entità del coinvolgimento della struttura ossea, determina il grado di compromissione dell'apparato locomotore e la disabilità che ne consegue. La plasticità patologica del tessuto osseo può da sola essere causa di deformità. Il peso corporeo, le tensioni muscolari sostenute dall'attivazione, le sollecitazioni del movimento (particolarmente in fase di acquisizione delle competenze posturo-motorie), posture scorrette e decubiti obbligati prolungati nel tempo, sono elementi che fungono da amplificatori sul rischio di deformità e di fratture patologiche.

L'età del bambino definisce i bisogni che le varie dimensioni dello sviluppo (emotivo, cognitivo, sociale, motorio) pongono. L'età evolutiva sottende il cambiamento, intesa sia come crescita somatica che come progressiva conquista di competenze (apprendimento motorio). Lo sviluppo è un interlocutore nei confronti del quale il bambino si "attrezza" per rispondere con gli strumenti che possiede. Il riabilitatore guida il bambino nella realizzazione delle funzioni adattive con le risorse disponibili. Le funzioni (per es. il cammino, la manipolazione) prevedono una maturazione nel processo di acquisizione e consolidamento che può essere minacciato e interrotto dalle fratture prodotte dalla patologia. La verticalizzazione rappresenta un momento critico, in quanto sottopone l'apparato locomotore a carichi e sollecitazioni nuove, fisiologiche ma potenzialmente lesive su una struttura fragile.

La salute è una condizione che si vive all'interno degli ambienti organizzativi della vita quotidiana, ovvero in ambienti di gioco, studio, lavoro e svago, ed è pertanto considerata un importante investimento sociale. Il progetto riabilitativo è individuale e deve fondarsi su un'attenta anamnesi riabilitativa che esplori l'ambiente di vita, le abitudini e le preferenze del bambino: com'è organizzata la sua giornata, cosa ama fare, che giochi /giocattoli preferisce, quali sono i suoi personaggi preferiti.

L'intervento riabilitativo nelle forme letali in epoca perinatale merita di essere avviato precocemente a cure palliative pediatriche per assicurare una adeguata qualità di vita al bambino e alla sua famiglia (vedi capitolo dedicato).

Le forme a maggiore compromissione, ma con aspettativa di vita e possibilità di acquisire e mantenere la deambulazione e/o la postura seduta, necessitano di un intervento di promozione dello sviluppo motorio che si avvalga di tutti gli strumenti del trattamento riabilitativo, fisioterapici e non.

Le *ortesi* (presidi ortopedici applicati direttamente al corpo del paziente in presenza della struttura deficitaria per assistere, correggere, alleviare e distribuire i carichi) devono essere individuate, prescritte e collaudate dal medico riabilitatore. La corretta realizzazione delle stesse è determinante ai fini dell'esito del progetto riabilitativo. Ne vanno definiti i tempi, i modi di utilizzo, gli effetti attesi e quelli potenzialmente indesiderati. Le ortesi possono essere sia statiche che dinamiche ed i caregivers devono essere educati al corretto utilizzo e sorveglianza delle stesse.

Gli *ausili* sono strumenti tecnici o soluzioni operative capaci di ridurre la disabilità in relazione a specifiche attività funzionali: poiché lo spostamento, non necessariamente in stazione eretta, è perseguito dal bambino, è fondamentale vicariare la mobilità e pertanto in età prescolare, in condizioni ambientali ostili o in definite fasi di malattia si possono proporre quali ausili anche alcuni giocattoli (come tricicli e simili) per agevolare il movimento. Quando le limitazioni alla deambulazione sono più definitive il movimento deve essere vicariato con la prescrizione di carrozzine, allestite appropriatamente.

Il trattamento fisioterapico si avvale di esercizi specifici e di manovre terapeutiche mirate a mantenere e/o a ristabilire la funzione fisiologica delle articolazioni, sostenere/migliorare la forza muscolare e il bilanciamento agonisti-antagonisti, prevenire deformità osteo-articolari, muscolari, posture errate e promuovere/facilitare le attività funzionali.

L'attività in acqua è possibile solo in casi selezionati e in definiti contesti organizzativi, e consente movimenti che sarebbero preclusi nelle forme gravi rendendo possibile un recupero articolare in decoattazione senza il

rischio di sollecitazioni sull'osso e un rinforzo muscolare senza traumi da contatto, contrastando l'ipostenia ed evitando la "paura di cadere" per le caratteristiche del mezzo.

Per le caratteristiche della patologia, che comporta articolati interventi ortopedici nel corso dell'evoluzione, risulta indispensabile la collaborazione costruttiva tra il medico fisiatra e il chirurgo ortopedico.

Al fine di assicurare una presa in carico omogenea su tutto il territorio regionale è attivo un tavolo di lavoro che si occupa dello specifico aspetto della riabilitazione.

5.6.2. Riabilitazione pediatrica post-chirurgica nell'OI

Dopo intervento chirurgico di osteosintesi endomidollare per frattura, risulta fondamentale ridurre il periodo di immobilizzazione per evitare l'osteopenia. Durante tutto il periodo riabilitativo post-operatorio è necessario che il trattamento sia effettuato sempre con esercizi terapeutici molto cauti. Il progetto riabilitativo ha come obiettivi il recupero dell'articolari, del trofismo muscolare necessario per sostenere il peso corporeo e della funzionalità precedente l'intervento; si basa su massoterapia, elettroterapia se tollerata, esercizi isometrici ed esercizi di mobilizzazione attiva-assistita. Occorre prestare particolare attenzione ai passaggi posturali al letto e ai trasferimenti seduto-in piedi per prevenire nuove fratture. Quando la chirurgia coinvolge gli arti inferiori, la concessione del carico è procrastinata per tempi prolungati durante i quali è necessario mantenere la funzionalità articolare e muscolare. Nell'impostare il programma riabilitativo post-chirurgico, che deve essere individualizzato ed eventualmente integrato nella vita quotidiana, è importante considerare le sollecitazioni meccaniche e le forze agenti sull'osso, in particolare nei bambini affetti da deformità ossee e associata perdita del range articolare.

5.6.3. Riabilitazione dell'adulto con osteogenesi imperfetta

Le aree di intervento riabilitativo nei pazienti con OI nell'età adulta riguardano:

- prevenire l'osteoporosi in età adulta, soprattutto nelle donne nel periodo post-menopausa, o secondaria a periodi di immobilizzazione per eventuali fratture
- mantenere le indipendenze funzionali raggiunte - monitorare e trattare la scoliosi
- monitorare l'insorgenza di problemi artrosici e di lombalgia

Si possono pertanto identificare due diverse situazioni in cui può inserirsi l'intervento riabilitativo:

- Adulto in condizioni di malattia stabili

E' utile un intervento sugli stili di vita: un corretto approccio nutrizionale e l'astensione dal fumo, mantenimento di un adeguato introito calorico evitando il sovrappeso, corretto apporto di calcio e vitamina D, prevenzione del peggioramento della funzionalità respiratoria e l'osteoporosi. Per quanto riguarda gli esercizi riabilitativi, gli obiettivi sono: - mantenimento della forza muscolare e dell'articolari; - controllo posturale; - mantenimento di una buona capacità respiratoria; - mantenimento della deambulazione o dell'autonomia di spostamento raggiunta. Sulla base di questi obiettivi, si consigliano:

- per i pazienti deambulanti e senza problematiche articolari maggiori: cammino di almeno mezz'ora al giorno per almeno tre giorni la settimana, al fine di garantire un adeguato stimolo osteoblastico e cardiocircolatorio;

- per i pazienti non deambulanti o con problemi articolari: - esercizi in palestra con rachide in scarico e con bende elastiche per mantenere articolari e forza muscolare senza sovraccaricare le articolazioni; è sconsigliato l'uso di pesi e/o bilancieri - esercizi di tonificazione e allungamento e distensione dei muscoli della colonna vertebrale - nuoto o esercizi in acqua, utilizzo di corsetti leggeri per alleviare il carico sulla colonna lombare in caso di lombalgia, da applicarsi per circa 6 ore al giorno.

- Attività in acqua

Nell'OI tale approccio terapeutico consente movimenti che, nelle forme più gravi della malattia, sarebbero altrimenti preclusi. Viene effettuata in Centri di Riabilitazione dotati di vasche di diverse dimensioni per attività terapeutica, dotate degli ausili necessari per l'entrata in acqua dei disabili.

L'acqua facilita il legame tra terapeuta e paziente, permette un rinforzo muscolare evitando la comparsa di traumi da contatto. Si è rivelato maggiormente efficace iniziare a lavorare nell'acqua alta, dove c'è una notevole riduzione della forza di gravità e successivamente nell'acqua bassa. L'attività nell'acqua bassa infatti, rappresenta una situazione più vicina alla realtà (= maggiore forza di gravità) in cui svolgere esercizi di deambulazione, coordinazione ed equilibrio, secondo uno schema crescente di difficoltà.

5.6.4. Riabilitazione post-frattura

In caso di fratture vertebrali si consiglia, nella fase acuta, in accordo con l'ortopedico, il posizionamento di corsetto rigido CAMP C35 da tenere per 24 ore nelle prime due settimane post-frattura e per 12 ore fino al terzo mese post-frattura. Successivamente è indicata la ripresa di una graduale fisioterapia per i muscoli estensori della colonna. In caso di fratture agli arti, dopo il periodo di immobilizzazione è necessario un trattamento riabilitativo per il recupero di trofismo, forza e articolarietà della zona immobilizzata e l'eventuale ripresa graduale del carico e della deambulazione. Il trattamento in acqua facilita la graduale ripresa del carico.

5.6.5. Ausili

Possono essere necessarie prescrizioni di ausili per la deambulazione: bastoni canadesi, deambulatori, spesso necessari per la ripresa graduale del carico post-frattura, generalmente è necessaria la prescrizione di carrozzina anche per gli adulti deambulanti, essendo il cammino in ambiente esterno troppo difficoltoso o faticoso. Altri ausili spesso utili sono plantari per il sostegno della volta del piede, tutori articolari per il contenimento di articolazioni iper-mobili e lasse, tutori di stabilizzazione delle ossa lunghe post-frattura. Attenzione particolare va anche posta alla prescrizione di corsetto per contenimento della scoliosi quando necessario, valutando le conseguenze sull'apparato respiratorio.

6. Transizione età pediatrica-età adulta

Il passaggio dall'età pediatrica all'età adulta, che si identifica con il raggiungimento del pieno e completo sviluppo somatico, si accompagna a sostanziali modificazioni di tipo psicologico, comportamentale e di tutte le funzioni biologiche. Oggi si concorda nel considerare l'inizio dell'età adulta quella compresa tra i 18 e i 25 anni, tenendo conto delle variazioni personali correlate ai processi auxologici, endocrino-metabolici e psicologici propri di ciascun individuo in funzione anche del suo stato di salute. I cambiamenti che accompagnano l'età adulta, già complessi di per sé, lo sono ancora maggiormente nei soggetti con malattie croniche, quali l'OI. Il paziente che passa dall'età pediatrica all'età adulta necessita pertanto di un adeguamento assistenziale in termini terapeutici, di monitoraggio e in alcuni casi di approfondimento diagnostico, con il relativo passaggio o "transizione" dai centri specialistici pediatrici a quelli dell'adulto. Un gruppo di pediatri, medici di famiglia e internisti statunitensi ha elaborato nel 2002 delle indicazioni che rappresentano ancora oggi un riferimento fondamentale per la transizione del malato cronico dalle cure del pediatra a quelle del medico dell'adulto. In particolare, sono stati identificati alcuni punti critici che - se tenuti in opportuna considerazione - garantirebbero una gestione ottimale del paziente. Occorre, prima di tutto, individuare una figura responsabile della transizione che coordini i rapporti tra gli specialisti coinvolti, il paziente e la sua famiglia. È necessario inoltre che venga identificato un gruppo multidisciplinare con competenze specifiche sul tema che - lavorando in team - possa rispondere a tutte le necessità del paziente garantendogli un'assistenza adeguata alle eventuali modificazioni del quadro clinico e continuativa nel tempo. È quindi fondamentale l'elaborazione di un vero e proprio 'progetto di transizione' il cui obiettivo primario dovrebbe essere quello di offrire ai soggetti con OI una continuità assistenziale di qualità, adattata alle esigenze del paziente adulto, uniformando e standardizzando i protocolli di gestione clinico-terapeutica.

Il percorso si prefigge alcuni obiettivi specifici:

- ridurre i disagi nella fase di passaggio dall'età pediatrica all'età adulta degli adolescenti con OI, facilitando la continuità assistenziale e la maggiore aderenza alla cura;
- favorire l'autonomia personale;
- migliorare gli aspetti informativi e comunicativi con gli assistiti;
- ottimizzare e monitorare i livelli di qualità delle cure prestate.

Gli specialisti coinvolti nel percorso del paziente adulto possono essere – come in tutte le patologie multisistemiche ad alta complessità assistenziale – molteplici: Genetista, Endocrinologo, Ortopedico, Radiologo, Cardiologo, Fisiatra, Pneumologo, Psicologo, Otorino, Neurochirurgo, Oculista, Odontoiatra, Infermiere, Infermiere Case Manager, Fisioterapista e Terapista Occupazionale, oltre naturalmente al Medico di Medicina Generale. Nell’ambito di ciascuna specifica organizzazione territoriale, è necessario che sia identificato un responsabile che gestisca il percorso di transizione. L’infermiere ricopre, particolarmente nelle fasi di transizione, un ruolo di primaria importanza nella *care* del paziente: il fattore “umanizzazione delle cure” è uno degli aspetti cruciali nel rapporto con gli operatori sanitari, che può ridurre le difficoltà legate alla gestione della malattia fornendo anche un valido aiuto nella soluzione di problemi di natura burocratica. Il personale infermieristico esercita con il paziente una relazione di tipo sia tecnico che umano, e presenta valenze fortemente educative. La funzione educativa si esplica nel fornire informazioni utili al paziente per acquisire piena coscienza della condizione clinica e adattarsi ad essa, promuovendo e favorendo il recupero dell’autonomia individuale a partire dalla valorizzazione delle capacità residue e delle potenzialità di salute. E’ pertanto auspicabile che in tutti i centri venga identificata tale figura.

Si è valutata l’opportunità che tutti i centri di riferimento per la patologia in oggetto si organizzino per offrire ai propri pazienti una transizione ai medici dell’età adulta che rispecchi le caratteristiche sopra richiamate, auspicando che questo tema venga approfonditamente discusso e affrontato all’interno del tavolo tecnico regionale per le malattie rare scheletriche.

7. Cure palliative

Le cure palliative simultanee e/o precoci rappresentano un modello organizzativo mirato a garantire la presa in carico globale del paziente attraverso un’assistenza continua, integrata e progressiva fra terapie eziologiche e cure palliative.

Ai pazienti in stadio avanzato deve essere offerto un programma di cure palliative che devono, con intensità adeguata ai bisogni del paziente e della famiglia, integrare tutto il percorso di cura della malattia. Lo specialista di riferimento si deve confrontare con il medico Palliativista della rete delle cure palliative (dell’adulto o pediatriche) e condividere con lui il percorso palliativo del paziente e dei suoi familiari. È inoltre necessaria una condivisione d’intenti fra i Medici specialistici e il Medico di base al fine di capire chiaramente le esigenze del paziente ed offrirgli risposte univoche.

Le finalità delle cure palliative sono:

- ottimizzare la qualità di vita del paziente, attraverso una meticolosa attenzione agli innumerevoli bisogni fisici, funzionali, psicologici, spirituali e sociali suoi e della sua famiglia;
- garantire una continuità di cura attraverso una gestione flessibile del paziente e dei suoi bisogni;
- evitare il senso di abbandono nelle fasi più critiche della patologia.

Le forme letali in epoca perinatale meritano di essere avviate precocemente a cure palliative pediatriche per assicurare una adeguata qualità di vita al bambino e alla sua famiglia. L’intervento riabilitativo, in queste forme, è soprattutto una presa in carico abilitativa nei confronti dei caregivers, assicurando loro possibilità di confronto, verifica e sostegno durante tutta la fase di malattia del bambino. L’assistenza respiratoria, nutrizionale, il controllo del dolore, il benessere possibile, rappresentano il “central core” di questi interventi.

8. Sintesi del percorso

Il sospetto diagnostico/diagnosi clinica di OI o fragilità ossea su base genetica può essere posto in prima battuta da parte del medico o pediatra territoriale o dello specialista. A seguito di tale sospetto verrà valutata, secondo i criteri riportati, l’indicazione all’accesso al percorso (si veda Fig.1). Per approfondire la diagnosi e programmare una presa in carico adeguata il paziente effettuerà una prima valutazione, che prevede in genere visita ortopedica e consulenza genetica e/o una valutazione pediatrica presso un centro di riferimento. I casi più complessi possono essere indirizzati dal centro di riferimento al centro Hub che effettua la valutazione e l’inquadramento del caso. Il follow-up e le valutazioni specialistiche successive (es. visita cardiologica, valutazione otorinolaringoiatrica) potranno essere eseguite presso i centri Spoke, e le indagini

di primo livello (es. dosaggio degli indici del metabolismo osseo) potranno essere eseguite nei presidi territoriali.

Restano in carico esclusivamente ai centri della rete le indagini di imaging di secondo livello (di interesse ortopedico) finalizzate in particolare al planning pre-operatorio ed al follow-up nei pazienti operati (ad esempio radiografie panoramiche o RM rachide in toto in narcosi per la Chirurgia del Rachide).

Per quanto riguarda il trattamento ortopedico di elezione o il management dei quadri severi, è indicata la valutazione presso il centro Hub.

Le fratture possono essere trattate presso i presidi territoriali (es. presso i Pronto Soccorso e le Unità Operative di Ortopedia) mantenendo la possibilità di una consulenza/presa in carico in acuto/follow-up a distanza da parte dei centri Spoke o del centro HUB, previa discussione del caso specifico.

La terapia medica, se necessaria, può essere effettuata sia dal centro Hub che dai centri Spoke dopo discussione col centro Hub.

Riveste una particolare rilevanza anche il coinvolgimento e la valorizzazione delle Associazioni di pazienti, che possono fornire un fondamentale contributo nel portare all'attenzione eventuali criticità e carenze del sistema, suggerendo risposte utili a favorire il miglioramento della vita quotidiana delle persone con OI.

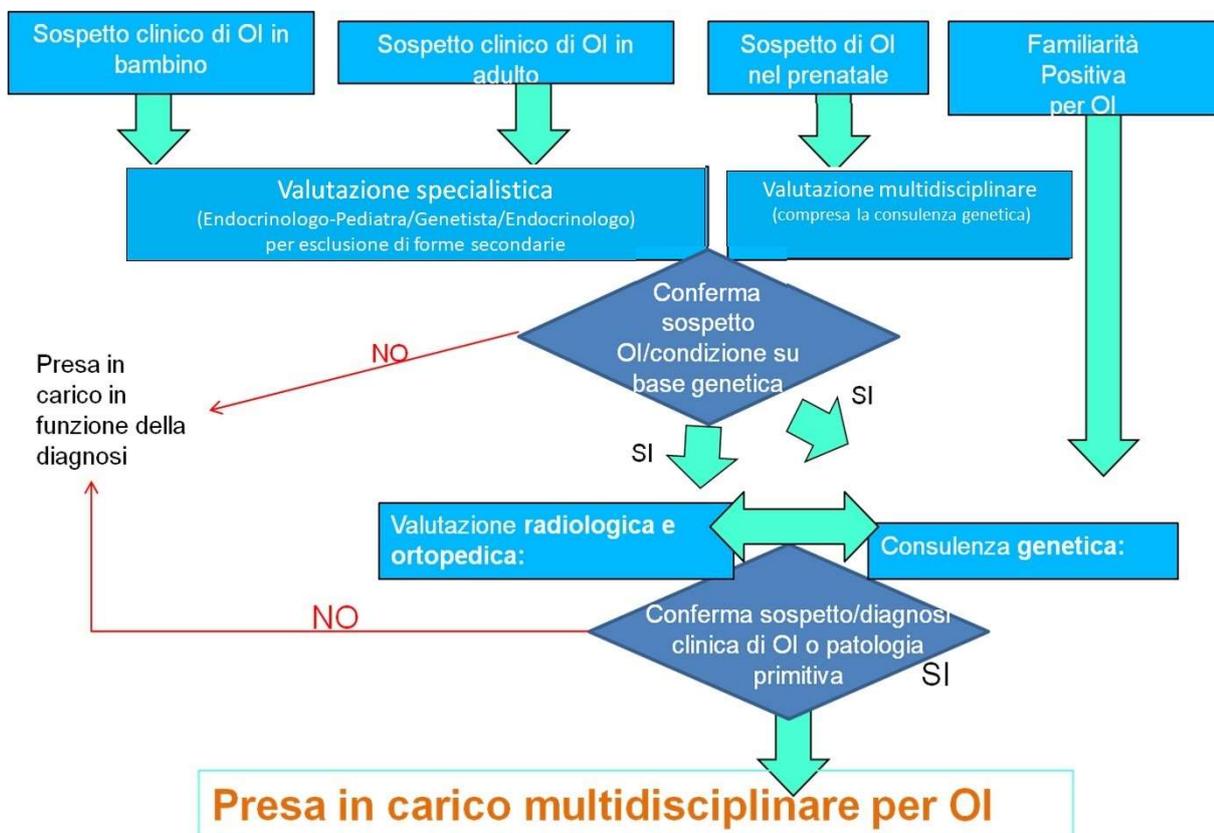


Fig.1 Percorso dal sospetto diagnostico alla presa in carico

9. Indicatori di monitoraggio

1. Numero di diagnosi certificate di OI/numero totale di visite a pazienti con sospetta OI
2. Numero di pazienti che effettuano una valutazione specialistica (es. ortopedica/fisiatrica/cardiologica/genetica) a seguito della prima visita di inquadramento con cui sono entrati nel percorso
3. Numero di pazienti che hanno effettuato almeno un controllo presso centro Hub o Spoke nei 18 mesi successivi alla certificazione di malattia rara

10. Bibliografia essenziale

1. Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, Donadi L, Adami S, Tato L. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 2006;149(2):174–9.
2. Antoniazzi F, Monti E, Venturi G et al. GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. *Europ J Endocrinol* 2010;163:479-487.
3. Ashournia H, Johansen FT, Folkestad L, Diederichsen AC, Brixen K. Heart disease in patients with osteogenesis imperfecta - A systematic review *Int J Cardiol.* 2015 Oct 1;196:149-57. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.001. Epub 2015 Jun 14. Review.
4. Azzam KA, Rush ET, Burke BR, Nabower AM, Esposito PW. Mid-term Results of Femoral and Tibial Osteotomies and Fassier-Duval Nailing in Children With Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2016 Jul 2.
5. Bailey RW, Dubow HI. Evolution of the concept of an extensible nail accommodating to normal longitudinal bone growth : clinical considerations and implications. *Clin Orthop* 1981 :159: 157-170.
6. Bardai G, Ward LM, Trejo P, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. Molecular diagnosis in children with fractures but no extraskelatal signs of osteogenesis imperfecta. *Osteoporos Int.* 2017 Jul;28(7):2095-2101.
7. Biggin A, Zheng L, Briody JN, Coorey CP, Munns CF. The long-term effects of switching from active intravenous bisphosphonate treatment to low-dose maintenance therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr* 2015; 83:183-189.
8. Birke O, Davies N, Latimer M, Little DG, Bellemore M. Experience with the Fassier-Duval telescopic rod: first 24 consecutive cases with a minimum of 1-year follow-up. *J Pediatr Orthop.* 2011 Jun;31(4):458-64.
9. Bishop N, Adami S, Ahmed SF, Antón J, Arundel P, Burren CP, Devogelaer JP, Hangartner T, Hosszú E, Lane JM, Lorenc R, Mäkitie O, Munns CF, Paredes A, Pavlov H, Plotkin H, Raggio CL, Reyes ML, Schoenau E, Semler O, Sillence DO, Steiner RD.. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2013 Oct 26;382(9902):1424-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61091-0. Epub 2013 Aug 6.
10. Bonita R.E., Cohen I.S., Berko B.A., Valvular heart disease in osteogenesis imperfecta: presentation of a case and review of the literature, *Echocardiogr.* 27 (2010) 69–73.
11. Daly K, Wisbeach A, Sanpera I Jr, Fixen JA. The prognosis for walking in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br.* 1996 May;78(3):477-80.
12. Documento Tecnico sulle Cure Palliative rivolte al neonato, bambino e adolescente, Ministero della Salute, 2006.
13. Dwan k, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Oct 19; 10: CD 005088.
14. Engelbert RH, Uiterwaal CS, Gerver WJ, van der Net JJ, Prujns HE, Helders PJ. Osteogenesis Imperfecta in Childhood: Impairment and Disability. A Prospective Study With 4-Year Follow-Up *Arch Phys Med Rehabil* Vol 85, May 2004.
15. Engelbert RH, Uiterwaal CS, Gulmans VA, Pruijs H, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: prognosis for walking. *J Pediatr* 2000 Sep;137(3):397-402.
16. Engelbert RH, Helders PJ, Keessen W, Pruijs HE, Gooskens RH. Intramedullary rodding in type III osteogenesis imperfecta. Effects on neuromotor development in 10 children. *Acta Orthop Scand.* 1995 Aug;66(4):361-4.
17. Enright WJ, Noonan KJ. Bone plating in patients with type III osteogenesis imperfecta: results and complications. *Iowa Orhtop J.* 2006; 26:37-40.
18. Ferrari A et “ A proposito del setting in riabilitazione” in *Proposte Riabilitative nelle paralisi cerebrali infantili*” Ed del Cerro 1997.
19. Folkestad L, Hald JD, Canudas-Romo V, Gram J, Hermann AP, Langdahl B, Abrahamsen B, Brixen K. Mortality and Causes of Death in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Register-Based Nationwide Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2016 Dec;31(12):2159-2166.

20. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2005;20:758-763.
21. Gil JA, DeFroda SF, Sindhu K, Cruz AI Jr, Daniels AH. Challenges of Fracture Management for Adults With Osteogenesis Imperfecta. *Orthopedics*. 2017 Jan 1;40(1):e17-e22.
22. Hortop J, Tsiouras P, Hanley J, et al: Cardiovascular involvement in osteogenesis imperfecta. *Circulation* 1986;73:54–61.
23. Jerosch J, Mazzotti I, Tomasevic M. Complications after treatment of patients with osteogenesis imperfecta with a Bailey-Dubow rod. *Arch Orthop Trauma Surg* (1998) 117 : 240–245.
24. Joseph B, Rebello G, B CK. The choice of intramedullary devices for the femur and the tibia in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B*. 2005 Sep;14(5):311-9.
25. Lang-Stevenson AI, Sharrard WJW. Intramedullary rodding with Bailey-Dubow extensible rods in osteogenesis imperfecta: an interim report of results and complications. *J Bone Joint Surg Br* 1984; 66B:227–232.
26. Lin AE. The value of aortic valve and aortic arch imaging in the identification of genetic syndromes. *Echocardiography* 1996; 13:447–458.
27. Lindahl K, Åström E, Rubin CJ, Grigelioniene G, Malmgren B, Ljunggren Ö, Kindmark A. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype-phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet*. 2015 Aug;23(8):1042-50.
28. Maddali Brongi S. “Riabilitazione Reumatologica” Ed. Edra 2007.
29. Marafioti RL, Westin GW. Elongating intramedullary rods in the treatment of osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am*. 1977; 59:467–472.
30. Marco van Brussel The Utrecht Approach to Exercise in Chronic Childhood Conditions: The Decade in Review, *Pediatr Phys Ther*. 2011.
31. McNeeley MF, Dontchos BN, Laflamme MA, Hubka M, Sadro CT. Aortic dissection in osteogenesis imperfecta: case report and review of the literature. *Emerg Radiol*. 2012 Dec;19(6):553-6.
32. Monti E, Mottes M, Fraschini P, Brunelli P, Forlino A, Venturi G et al “Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta” *Ther Clin Risk Manag* 2010 Sep 7;6:367-81.
33. Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, Wang Y, Lapidus J, Vanek C, Reeder JL, Keaveny TM, Lee DC, Mullins MA, Nagamani SC, Lee B. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*. 2014 Feb 3; 124(2): 491–498. Published online 2014 Jan 27.
34. Rauch F, Lalic L, Roughley P, Glorieux FH. Genotype-phenotype correlations in nonlethal osteogenesis imperfecta caused by mutations in the helical domain of collagen type I. *Eur J Hum Genet*. 2010 Jun;18(6):642-7.
35. Rohrbach M, Giunta C. Recessive osteogenesis imperfecta: clinical, radiological, and molecular findings. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012 Aug 15;160C(3):175-89.
36. Ryoppy S, Alberty A, Kaitila I. Early semiclosed intramedullary stabilization in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 1987; 7:139-44.
37. Saldanha KA, Saleh M., Bell MJ, Fernandes JA. Limb lengthening and correction of deformity in the lower limbs of children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br* 2004 Mar;86(2):259-65.
38. Shapiro F. Consequences of an osteogenesis imperfecta diagnosis for survival and ambulation. *J Pediatr Orthop* 1985; 5:456-62.
39. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16:101-16.
40. Sofield HA, Millar EA. Fragmentation, realignment, and intramedullary rod fixation of deformities of the long bones in children. *J Bone Joint Surg [Am]*. 1959;1371–1391.
41. Tiley F, Albright JA. Osteogenesis imperfecta: treatment by multiple osteotomy and intramedullary rod insertion: report on 13 patients. *J Bone Joint Surg [Am]* 1973;55-A:701-13.
42. Van Brussel M. Physical fitness and training in chronic childhood conditions 2008
43. Van Dijk FS, Pals G, van Rijn RR, Nikkels PG, Cobben JM. 2010. Classification of osteogenesis imperfecta revisited. *Eur J Med Genet* 53:1–5.

44. Van Dijk FS, Zillikens MC, Micha D, Riessland M, Marcelis CLM, de Die-Smulders CE, Milbradt J, Franken AA, Harsevoort AJ, Lichtenbelt KD, Pruijs HE, Rubio-Gozalbo ME, Zwertbroek R, Moutaouakil Y, Egthuijsen J, Hammerschmidt M, Bijman R, Semeins CM, Bakker AD, Everts V, Klein-Nulend J, Campos-Obando N, Hofman A, te Meerman GF, Verkerk AJMH, Uitterlinden AG, Maugeri A, Sistermans EA, Waisfisz Q, Meijers-Heijboer H, Wirth B, Simon MEH, Pals G. 2013. PLS3 mutations in X-linked osteoporosis and fractures. *N Eng J Med* 369:1529–1536.

Appendice - Tabella I

Nomenclatura	tipo	Gene	MIM e Locus	Proteina	Trasmissione	Classificazione in base all'entità del quadro clinico e caratteristiche cliniche
(A) Fenotipi da lieve a moderatamente severo						OI LIEVE (tipo 1 o 4) -Talora riscontro di alcuni aspetti ecografici a 20 settimane di gravidanza -Non ci sono fratture delle ossa lunghe intra-uterine o incurvamento post-parto -Raramente fratture congenite -Nel post-natale: normali o quasi normali velocità di crescita e altezza -Ossa lunghe diritte cioè senza deformità intrinseca delle ossa lunghe -Normalmente ambulanti tranne che nei momenti di frattura acuta -Fratture minime vertebrali da schiacciamento -Densità minerale ossea della colonna lombare: Z-score di solito >-1.5 (da -1.5 a +1.5) -Fratture annuali: 1 o meno di 1 -Assenza di dolore osseo cronico o minimo dolore controllato da semplici analgesici
OI non deformante con sclere blu	1	1. <i>COL1A1</i>	#166200 17q21.33	Catena alpha-1(I) del collagene	AD	
		2. <i>COL1A2</i>	#166200 7q22.3	Catena alpha-2(I) del collagene	AD	
Comune variabile con sclere normali	4	1. <i>COL1A1</i>	#166220 17q21.33	Catena alpha-1(I) del collagene	AD	
		2. <i>COL1A2</i>	#166220 7q22.3	Catena alpha-2(I) del collagene	AD	
		3. <i>WNT1^a</i>	#615220 12q13.12	Wingless-type MMTV integration site family, member 1	AD	
		1. <i>CRTAP</i>	#610682 3p22.3	Cartilage-associated protein (CRTAP)	AR	
		2. <i>PPIB</i>	#259440 15q22.31	Cyclophilin B (CyPB)	AR	
		3. <i>SP7</i>	#613849 12q13.13	Osterix	AR	
	1. <i>PLS3</i>	Xq23	Plastin 3	XL		

Nomenclatura	tipo	Gene	MIM e Locus	Proteina	Trasmissione	Classificazione in base all'entità del quadro clinico e caratteristiche cliniche
OI con calcificazioni delle membrane interossee	5	1. <i>IFITM5</i>	#610967 11p15.5	Interferon-induced transmembrane protein 5	AD	<ul style="list-style-type: none"> -Regolare frequenza scolastica, non perdita della scuola per dolore, stanchezza o affaticamento <p>OI MODERATA</p> <ul style="list-style-type: none"> -Riscontro di aspetti ecografici a 20 settimane di gravidanza -Raramente fratture fetali o incurvamento di ossa lunghe (possono aumentare nell'ultimo trimestre) -Postnatale (non modifica con terapia con bifosfonati) -Occasionalmente fratture congenite -Ridotte velocità di crescita e altezza -Incurvamento anteriore di gambe e cosce -Incurvamento delle ossa lunghe correlato a immobilizzazione per fratture ricorrenti -Fratture vertebrali da schiacciamento -Densità minerale ossea della colonna lombare: Z-score da >-2.5 a <-1.5) ma con un ampio range -Fratture prepuberali annuali superiori a 1 (in media 3 con un ampio range) -Assenza da scuola per il dolore: oltre 5 giorni per anno
(B) Fenotipi severi, progressivamente deformante e letale nel perinatale						OI SEVERA
Progressivamente deformante	3	1. <i>COL1A1</i>	#259420 17q21.33	Catena alpha-1(I) del collagene	AD	<ul style="list-style-type: none"> -Riscontro di aspetti ecografici a 20 settimane di gravidanza -Brevità delle ossa lunghe -Fratture e/o incurvamento delle ossa lunghe con un certo "under-modeling" -Coste sottili con assenti o discontinue fratture costali (i casi intermedi tra OI severa e estremamente severa hanno poche fratture costali ma ossa lunghe accartocciate) -Post-natale: Ridotta mineralizzazione (non modificata da terapia con bifosfonati) -Marcata compromissione dell'accrescimento staturale -Dipendenza dalla sedia a rotelle
		2. <i>COL1A2</i>	#259420 7q22.3	Catena alpha-2(I) del collagene	AD	
		1. <i>BMP1</i>	#614856 8p21.3	Bonemorphogeneticprotein 1	AR	
		2. <i>CRTAP</i>	#610682 3p22.3	Cartilage-associatedprotein (CRTAP)	AR	
		3. <i>FKBP10</i>	#610968 17q21.2	Peptidyl-prolyl cis-transisomerase FKBP10	AR	

Nomenclatura	tipo	Gene	MIM e Locus	Proteina	Trasmissione	Classificazione in base all'entità del quadro clinico e caratteristiche cliniche
		4. <i>LEPRE1</i>	#610915 1p34.2	Prolyl 3-hydroxylase 1 (P3H1)	AR	-Progressiva deformità delle ossa lunghe e della colonna (non correlate alle fratture)
		5. <i>PLOD2</i>	#609220 3q24	Procollagen-lysine, 2-oxoglutarate	AR	-Fratture vertebrali multiple da schiacciamento
		6. <i>PPIB</i>	#259440 15q22.31	5-dioxygenase 2	AR	-Densità minerale ossea della colonna lombare: Z-score di solito <-3.0 (ampio range in relazione all'età dato che la misura è altezza-dipendente)
		7. <i>SERPINF1</i>	#613982 17p13.3	Cyclophilin B (CyPB)	AR	-Fratture annuali prepuberali maggiori di 3 per anno (età dipendenti)
		8. <i>SERPINH1</i>	#613848 11q13.5	Pigment-epithelium-derived factor (PEDF)	AR	-Dolore cronico a meno che non vi sia trattamento con bifosfonati
		9. <i>TMEM38B</i>	#615066 9q31.1	Heat shock protein 47 (HSP47)	AR	-Frequenza scolastica caratterizzata da assenze per fratture, affaticamento o dolore
		10. <i>WNT1</i>	#615220 12q13.12	Trimeric intracellular cation channel B (TRIC-B)	AR	OI estremamente severa -Riscontro di aspetti ecografici a 20 settimane di gravidanza -Brevità delle ossa lunghe
		11. <i>CREB3L1</i>	11q11	Wingless-type MMTV integration site family, member 1 Old Astrocyte Specifically induced substance (OASIS)	AR	-Fratture e/o incurvamento delle ossa lunghe con severo "under-modeling" che porta ad accartocciamento (a fisarmonica) delle ossa lunghe -Coste spesse a perline continue dovute a siti multipli di frattura su coste sottili (in passato descritte come OI tipo 2-A e 2-B rispettivamente)
OI letale nel perinatale	2 ^b	1. <i>COL1A1</i>	#166220 17q21.33	Collagen alpha-1(I) chain	AD	-Ridotta mineralizzazione Postnatale
		2. <i>COL1A2</i>	#166220 7q22.3	Collagen alpha-2(I) chain	AD	-Cosce tenute in abduzione fissa e rotazione esterna con limitazione del movimento della maggior parte delle articolazioni
		1. <i>CRTAP</i>	#610682 3p22.3	Cartilage-associated protein (CRTAP)	AR	-Indicatori clinici di grave dolore cronico (pallore, sudorazione, gemiti o smorfie ai movimenti passivi)
		2. <i>LEPRE1</i>	#610915 1p34.2	Prolyl 3-hydroxylase 1 (P3H1)	AR	

Nomenclatura	tipo	Gene	MIM e Locus	Proteina	Trasmissione	Classificazione in base all'entità del quadro clinico e caratteristiche cliniche
		3. <i>PPIB</i>	#259440 15q22.31	Cyclophilin B (CyPB)	AR	-Ridotta ossificazione del cranio, fratture multiple delle ossa lunghe e delle coste. Torace piccolo -Femori accorciati e compattati con aspetto a fisarmonica -Tutte le vertebre ipoplasiche, schiacciate -Distress respiratorio che porta a mortalità perinatale -Decorso perinatale letale