



Fondazione
Pierfranco e Luisa Mariani
neurologia infantile

XII Corso residenziale di Genetica Pediatrica

Sindromi malformative complesse con disabilità intellettiva

Starhotels Excelsior, Bologna
10-12 aprile 2019

in collaborazione con



Fondazione I.R.C.C.S.
Istituto Neurologico Carlo Besta



Regione
Lombardia



Sistema Socio Sanitario
Regione
Lombardia
ASST Lariana

col patrocinio di



SIMGePeD



SIGU



SINPIA
Società Italiana di Neuropsichiatria
dell'Infanzia e dell'Adolescenza



Direttori del Corso

Chiara Pantaleoni
UO Neurologia dello Sviluppo
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta
Milano

Angelo Selicorni
UOC Pediatria Presidio S. Fermo
ASST Lariana, Como

Comitato Scientifico

Daria Riva
Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani
Milano

Fabio Sereni
Università degli Studi di Milano
Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani
Milano

Segreteria Scientifica

Stefano D'Arrigo e Claudia Ciaccio
UO Neurologia dello Sviluppo
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta
Milano

Silvia Tajè
UOC Pediatria Presidio S. Fermo
ASST Lariana, Como

Paola Cianci
Scuola di Specializzazione Pediatria
Università Insubria, Varese

STAFF FONDAZIONE MARIANI**Coordinamento e organizzazione**

Lucia Confalonieri
Marina Denegri
Anna Illari

Informazioni e iscrizioni

Cristina Giovanola
Marina Antonioli

Comunicazione e promozione

Renata Brizzi
Samuele Spinelli

Il corso si pone in continuità con le precedenti edizioni e in particolare con le ultime, in cui si è fatta la scelta strategica di offrire un programma di aggiornamento sulle tematiche della genetica clinica con particolare attenzione alle problematiche condivise con la neurologia pediatrica e la neuropsichiatria infantile. Come nelle precedenti edizioni il corso combina lezioni frontali in sessione plenaria e sessioni interattive che spingono i partecipanti a un'attiva partecipazione. In particolare ampio è lo spazio dedicato a casi clinici didattici e aperti presentati dai partecipanti. Novità di questa ultima edizione è la sessione interattiva dei workshop a rotazione in cui i discenti divisi in 4 piccoli gruppi, effettueranno delle esercitazioni pratiche, con tutoraggio da parte di esperti italiani sia sul riconoscimento "gestaltico" di sindromi genetiche e neurologiche, che su metodi di valutazione dei risultati delle nuove tecnologie genetiche (arrayCGH e WES).

Le tematiche di approfondimento scelte spaziano da lezioni sui progressi della ricerca in ambito di terapia di alcuni gruppi di condizioni genetiche sulle nuove tecniche di analisi laboratoristiche, con particolare attenzione alle novità nella ricerca, ad approfondimenti analitici su tematiche assistenziali trasversali e terapeutiche e a una presentazione dettagliata di condizioni cliniche emergenti da parte di esperti, che metteranno in campo non solo le informazioni desumibili dalla letteratura scientifica, ma anche la loro provata e personale esperienza sul campo.

Come sempre il target specialistico a cui il corso è diretto spazia dalla pediatria/neonatologia, alla genetica clinica, alla neurologia e alla neuropsichiatria infantile, permettendo così un confronto interno e uno scambio derivante dalle peculiarità diverse, di grande valore scientifico e didattico.

Il programma infine vuole essere di interesse e di stimolo sia per veri addetti ai lavori che per quegli specialisti che, pur non essendo inseriti in centri di riferimento specifici, si confrontano sempre di più nella loro pratica clinico assistenziale quotidiana con questi pazienti e con le loro famiglie.

mercoledì 10 aprile 2019

ore 13

Registrazione iscritti

ore 14

Introduzione

Fabio Sereni, Milano
Chiara Pantaleoni, Milano
Angelo Selicorni, Como

I Sessione

Main lectures

Moderatori

Daria Riva, Milano
Giuseppe Zampino, Roma

ore 14.15

**Le basi genetiche dei disordini
neuroevolutivi (autismo/disturbo del
linguaggio/ADHD)**

Corrado Romano, Troina (EN)

ore 15.15

**Appropriatezza e cost effectiveness nella
prescrizione dei test genetici**

Vincenzo Nigro, Napoli

ore 16.15

Coffee break

II Sessione

Nuove terapie nelle malattie genetiche

Moderatori

Antonella Pini, Bologna
Guido Cocchi, Bologna

ore 16.30

**La complessità delle condizioni genetiche
con disabilità intellettiva**

Francesca Faravelli, Londra

ore 17

**Novità e prospettive nelle malattie
neuromuscolari**

Eugenio Mercuri, Roma
Stefania Corti, Milano

ore 17.30

**Attualità e prospettive nelle malattie
metaboliche ereditarie**

Nicola Brunetti Pierri, Napoli

ore 18

Fine della giornata

giovedì 11 aprile 2019

III Sessione

**Problemi diagnostici assistenziali/best
practice assistenziali nella disabilità
intellettiva**

Moderatori

Emilio Franzoni, Bologna
Luigi Memo, Venezia

ore 9

**Gestione del dolore nel bambino con
disabilità intellettiva**

Franca Benini, Padova

ore 9.30

**Gestione dei disturbi comportamentali nel
bambino con disabilità intellettiva**

Giorgio Rossi, Varese

ore 10

**Integrazione Ospedale Territorio nella
disabilità complessa**

Elisa Mazzoni, Silvia Soffritti, Bologna

ore 10.30

Progetto Emergenza Bambini Fragili

Silvia Tajè, Como

ore 11

Coffee break

ore 11.30

IV Sessione

Casi clinici didattici e aperti

Presentazione da parte dei partecipanti di casi
clinici senza diagnosi o casi clinici didattici

Moderatori

Chiara Pantaleoni, Milano
Donatella Milani, Milano

ore 13.30

Lunch

ore 14.30

V Sessione

Workshop a rotazione

ore 16.15-16.30

Coffee break

Casi quiz: sindromi genetiche

Silvia Maitz, Monza

Paola Cianci, Varese

Casi quiz: malattie neurologiche

Enrico Alfei, Milano

Claudia Ciaccio, Milano

Quando una CNV all'arrayCGH può dirsi patogenetica?

Federica Natacci, Milano

Francesca Sciacca, Milano

Come valutare il significato patogenetico di una variante all'NGS?

Maria Iascone, Bergamo

Anna Cereda, Bergamo

ore 18.30

Chiusura della giornata

venerdì 12 aprile 2019

VI Sessione

Le "XXXpatie": tra clinica e genetica

Moderatori

Duccio Maria Cordelli, Bologna

Fabrizio Sandri, Bologna

ore 9

Coesinopatie

Angelo Selicorni, Como

Paola Ajmone, Milano

ore 9.30

Tubulinopatie

Stefano D'Arrigo, Milano

ore 10

m-TORpatie

Nicoletta Resta, Bari

ore 10.30

Coffee break

ore 11

Tavola rotonda

L'approccio al bambino con sospetto

quadro sindromico: che cosa è cambiato

Conduce

Michela Vuga, Milano

Discutono

Chiara Pantaleoni, Milano

Giuseppe Zampino, Roma

Francesca Faravelli, Londra

Matteo Della Monica, Napoli

ore 12

Questionario di apprendimento ECM

ore 12.30

Chiusura del corso

RELATORI E MODERATORI

Alfei Enrico

SC Neurologia Pediatrica
Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi"
ASST Fatebenefratelli-Sacco
Milano

Ajmone Paola

Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico
Milano

Benini Franca

Azienda Ospedaliera di Padova

Brunetti Pierrì Nicola

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali
Università degli Studi di Napoli Federico II
Telethon Institute of Genetics and Medicine
Pozzuoli (NA)

Cereda Anna

UO Pediatria 1, ASST Papa Giovanni XXIII
Bergamo

Cianci Paola

Scuola di Specializzazione Pediatria
Università Insubria, Varese

Ciaccio Claudia

UO Neurologia dello Sviluppo
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta
Milano

Cocchi Guido

Istituto Clinico di Pediatria Preventiva e
Neonatologia
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Università di Bologna

Cordelli Duccio Maria

Neuropsichiatria Infantile
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Bologna

Corti Stefania

Università degli Studi di Milano

D'Arrigo Stefano

UO Neurologia dello Sviluppo
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta
Milano

Della Monica Matteo

Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale
Antonio Cardarelli
Napoli

Faravelli Francesca

Great Ormond Street Hospital for Children
Londra

Franzoni Emilio

Università degli Studi di Bologna

Iascone Maria

Laboratorio Genetica Molecolare - USSD LGM
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Maitz Silvia

UOS Genetica Clinica Pediatrica
Clinica Pediatrica Fondazione MBBM
ASST S. Gerardo, Monza

Mazzoni Elisa

Dipartimento Materno Infantile
AUSL di Bologna

Memo Luigi

Società Italiana di Pediatria
Venezia

Mercuri Eugenio

UO Neuropsichiatria Infantile
Fondazione Policlinico Universitario
"A. Gemelli" IRCCS
Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

Milani Donatella

Pediatria Alta intensità di cura
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico
Milano

Natacci Federica

UOD Genetica Medica
Fondazione IRCCS Cà Granda
Ospedale Maggiore Policlinico
Milano

Nigro Vincenzo

UOSD Genetica Medica
Dipartimento di Medicina di Precisione
Università della Campania "Luigi Vanvitelli"
Napoli
Telethon Institute of Genetics and Medicine
(TIGEM), Napoli

Pantaleoni Chiara

UO Neurologia dello Sviluppo
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta
Milano

Pini Antonella

UO Neuropsichiatria Infantile
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche
di Bologna
Presidio Ospedaliero Maggiore-Bellaria, Bologna

Resta Nicoletta

Università di Bari "A. Moro"
AOUC-Policlinico di Bari

Riva Daria

Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani
Milano

Romano Corrado

UO Pediatria e Genetica Medica
Dipartimento per il Ritardo Mentale
IRCCS Associazione Oasi Maria Santissima
Troina (EN)

Rossi Giorgio

Neuropsichiatria Infantile
ASST dei Sette Laghi
Varese

Sandri Fabrizio

Dipartimento Materno Infantile
AUSL Bologna

Sciacca Francesca

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta
Milano

Selicorni Angelo

UOC Pediatria Presidio S. Fermo
ASST Lariana, Como

Sereni Fabio

Università degli Studi di Milano
Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani, Milano

Soffritti Silvia

Dipartimento Materno Infantile
AUSL di Bologna

Tajè Silvia

UOC Pediatria Presidio S. Fermo
ASST Lariana, Como

Vuga Michela

Giornalista scientifica
Milano

Zampino Giuseppe

Dipartimento di Scienza per la Salute della
Donna e del Bambino e di Sanità Pubblica
Fondazione Policlinico Universitario
"A. Gemelli" IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

ABSTRACT

Le basi genetiche dei disturbi del neurosviluppo

Corrado Romano, Troina (EN)

I Disturbi del Neurosviluppo sono definiti dal DSM5 come condizioni cliniche che esordiscono nel periodo dello sviluppo del Sistema Nervoso Centrale e producono compromissioni della funzione personale, sociale, accademica e/o occupazionale. All'interno di questa definizione ad ombrello, vengono incluse condizioni cliniche come la Disabilità Intellettiva di vario grado, il Ritardo Globale dello Sviluppo Psicomotorio, i Disturbi della Comunicazione, i Disturbi del Linguaggio parlato e scritto, i Disturbi della fluenza della parola, il Disturbo dello Spettro dell'Autismo, il Disturbo da Deficit dell'Attenzione con o senza Iperattività, i Disturbi Specifici del Linguaggio, i Disturbi Specifici dell'Apprendimento, i Disturbi Motori, il Disturbo dello Sviluppo della Coordinazione, il Disturbo del Movimento Stereotipato e i Disturbi da Tic. La gamma dei Disturbi del Neurosviluppo si può considerare come una gamma variabile tra due estremi, da compromissioni molto specifiche dell'apprendimento o del controllo delle funzioni esecutive fino a compromissione globale delle abilità sociali o dell'intelligenza. Frequentemente i singoli disturbi si combinano fra di loro come, ad esempio, nel caso delle persone con Disturbo dello Spettro dell'Autismo, che hanno spesso Disabilità Intellettiva. La genetica dei Disturbi del Neurosviluppo si è inizialmente focalizzata su quello che una volta si definiva come Ritardo Mentale e che ora si definisce come Disabilità Intellettiva. La sindrome di Down e la Trisomia 21 sono stati i primi esempi di fenotipo e genotipo associati a Disabilità Intellettiva. Successivamente, l'andamento dell'innovazione tecnologica ha fatto prima conoscere le aberrazioni cromosomiche riconoscibili con il cariotipo e associate a Disabilità Intellettiva, poi le sindromi da microdelezione, con l'avvento della FISH, e successivamente le sindromi da sbilanciamento genomico, con l'avvento del CGH e SNP Array. Nel settore delle sindromi monogeniche con Disturbo del Neurosviluppo, il passaggio dal Sequenziamento secondo Sanger alla Next Generation Sequencing con il Whole Exome Sequencing e Whole Genome Sequencing ha condotto a un incremento costante del riconoscimento di nuove sindromi monogeniche. Parimenti, sotto l'aspetto fenotipico, il riscontro che gli stessi geni davano origine a patogenicità per più di un Disturbo del Neurosviluppo e spesso andavano in comorbidità con l'epilessia e le genodermatosi, ha condotto ad un approccio più largo e non focalizzato solamente sulla Disabilità Intellettiva. La complessità delle conoscenze attuali ha condotto al riconoscimento di varianti di numero

di copia (CNV) e di varianti di sequenza genica (SNP e SNV) a scarsa potenza patogenetica individuale, che riescono a superare quella soglia genotipica cumulativa che dà origine al fenotipo risultante, solo combinandosi in maniera additiva con altre varianti genetiche e/o modificazioni epigenetiche.

La complessità delle condizioni genetiche con disabilità intellettiva

Francesca Faravelli, Londra

La complessità assistenziale delle sindromi con disabilità intellettiva è il risultato di una serie di fattori, tra cui l'eterogeneità eziologica, l'estrema variabilità clinica e l'interessamento multisistemico.

Il trattamento tradizionale di queste condizioni è basato su interventi finalizzati alla prevenzione e al trattamento sintomatico, dalla riabilitazione al trattamento o prevenzione delle comorbidità. Accanto a questo, svolge un ruolo centrale il supporto sociale e medico alla famiglia (legato ad esempio alla valutazione del rischio e delle opzioni riproduttive). La tecnologia genomica e le sue applicazioni hanno permesso di consolidare questi approcci, in particolare tramite l'aumento della sensibilità diagnostica dei test, ma hanno al contempo generato nuovi scenari (reverse phenotyping) associati a nuovi elementi di complessità assistenziale.

Accanto all'approccio tradizionale, strategie finalizzate alla cura della condizione primaria sono state oggetto negli ultimi anni di un numero crescente di trial clinici. Queste comprendono tra le altre la terapia genica, l'utilizzo di piccole molecole con lo scopo di ripristinare o modificare la sintesi proteica, l'editing genomico e l'utilizzo non convenzionale di farmaci (drug repurposing).

L'applicazione di questi approcci alle sindromi genetiche con disabilità intellettiva è tuttora limitata, ma i risultati emergenti in altri ambiti lasciano intravedere possibili ricadute future.

Novità e prospettive nelle malattie neuromuscolari

Stefania Corti, Milano

Eugenio Mercuri, Roma

Le malattie neuromuscolari sono un gruppo eterogeneo di patologie, spesso genetiche, caratterizzate da debolezza e atrofia muscolare, con un importante impatto sulla vita dei pazienti, delle loro famiglie e sulla società. La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) e l'atrofia muscolare spinale (SMA) sono due delle forme più comuni e gravi e, anche se i meccanismi molecolari di queste malattie sono stati ampiamente studiati, solo recentemente queste conoscenze sono state tradotte in terapie per i pazienti. In particolare sono emersi nuovi approcci terapeutici basati sul trasferimento genico con utilizzo di vettori adenoassociati (AAV) e della tecnologia basata sulla modulazione del RNA, ad esempio con oligonucleotidi antisenso o piccole molecole. In particolare, nusinersen, un oligonucleotide antisenso modificato che modula lo splicing della trascrizione del mRNA di SMN2, è il primo farmaco approvato per tutti i tipi di SMA. Nell'ambito della DMD, eteplirsen, che provoca lo skipping dell'esone 51 del mRNA della distrofina riportando una corretta lettura del trascritto, è stato attualmente approvato da FDA e numerosi altri oligonucleotidi sono in fase di studio. La prima sperimentazione clinica di terapia genica per la SMA basata sull'utilizzo di vettori AAV9 codificanti per il gene SMN sano ha conseguito risultati positivi in termini di sopravvivenza e di miglioramento delle tappe motorie dello sviluppo psicomotorio, come l'acquisizione della capacità di stare seduti e camminare. Sulla base di questi risultati è stata sottomessa la richiesta di approvazione di questa terapia agli enti regolatori FDA/EMA. Analoghi studi di terapia genica sono in corso per i pazienti DMD. Inoltre, altre strategie sono in sviluppo, tra cui la modulazione del RNA con piccole molecole, la neuroprotezione e il targeting di altri bersagli periferici, compreso il muscolo scheletrico. Sulla base di queste premesse è ragionevole ritenere che lo scenario degli approcci terapeutici molecolari e genetici volti a trattare le malattie neuromuscolari migliorerà in modo significativo nel prossimo futuro.

Attualità e prospettive nelle malattie metaboliche ereditarie

Nicola Brunetti Pierri, Napoli

I difetti congeniti del metabolismo sono un gruppo di malattie genetiche dovute a deficit enzimatici e come gruppo colpiscono fino a 1 su 4.000 nati. Per la loro prevalenza, severità e per l'assenza di trattamenti efficaci, è necessario sviluppare approcci terapeutici più efficaci. La possibilità di identificare queste malattie con lo screening neonatale esteso rende questo bisogno ancora più urgente. Le strategie terapeutiche adottate per questo gruppo di malattie prevedono un ampio spettro di approcci che comprende trattamenti con piccole molecole, terapia enzimatica sostitutiva, terapie cellulare e genica. La presentazione si focalizza su due approcci terapeutici distinti, uno basato su una piccola molecola e l'altro sulla terapia genica per due diverse malattie congenite del metabolismo. Nella presentazione verrà illustrato come dai risultati preclinici si è passati alla sperimentazione clinica nei pazienti.

Gestione del dolore nel bambino con disabilità intellettiva

Franca Benini, Padova

Nell'ambito pediatrico il dolore è un sintomo frequente: è un sintomo che indipendentemente dalla patologia e dall'età del bambino mina in maniera importante l'integrità fisica e psichica del paziente e preoccupa i suoi familiari con un notevole impatto sulla qualità della vita e sul percepito dell'assistenza. L'ampiezza del problema è infatti notevole. Si stima che più dell'80% dei ricoveri in ambiente ospedaliero pediatrico siano dovuti a patologie che presentano, fra i vari sintomi, anche dolore. A livello ambulatoriale il dolore è presente nel 60% delle richieste di valutazione. Questi dati diventano ancora più importanti quando parliamo di bambini con problemi neuro-cognitivi. In questi pazienti infatti il dolore è sintomo molto più frequente e severo rispetto ai bambini sani e le cause che lo determinano sono molteplici e spesso concomitanti:

- traumi accidentali: iperattività, cadute, convulsioni;
- fratture patologiche: fisioterapia, osteoporosi;
- contratture, spasticità, distonie muscolari;
- disturbi dell'alimentazione o digestivi: disfagia, RGE, carie dentale, stipsi cronica, irritazione gastrostomia;
- litiasi biliare e renale;
- cause iatrogene: procedure diagnostiche-terapeutiche, interventi chirurgici, mobilizzazione/fisioterapia, posizionamento

di tutori e/o protesi.

La valutazione e la misurazione del dolore in questi pazienti sono certamente più difficoltose e complesse per motivazioni diverse, quali:

- incapacità/difficoltà di comunicare il dolore percepito da parte del paziente;
- presenza di movimenti stereotipati e involontari che limitano l'espressività facciale e corporea;
- scarsa capacità di proiezione e percezione del proprio corpo e di quanto accade;
- presenza di disabilità sensoriali che influenzano negativamente le abilità relazionali e linguistiche.

Tuttavia sono attualmente a disposizione delle scale e delle strategie di valutazione che permettono una misurazione del dolore efficace e riproducibile.

Anche l'approccio terapeutico è del tutto peculiare in questi pazienti: approccio frequentemente condizionato dalla presenza di situazioni che complicano la gestione farmacologica e non farmacologica del sintomo (presenza di alterazioni funzionali multiorgano, politerapia con possibilità di interazione con i farmaci analgesici, carenza di farmaci in formulazione adeguata alla somministrazione). Anche in questo ambito tuttavia molteplici sono i progressi fatti e attualmente si può contare su diversi presidi farmacologici, fisici e psico-comportamentali.

Nella relazione verranno approfondite le peculiarità di gestione del dolore nel bambino con problemi neuro-cognitivi e verranno proposti gli strumenti e le strategie attualmente a disposizione.

Gestione dei disturbi comportamentali nel bambino con disabilità intellettiva

Giorgio Rossi, Varese

I problemi comportamentali che sorgono nei bambini e adolescenti affetti da disabilità intellettiva (DI) hanno diverse radici e componenti e necessitano di inquadramento e gestione individualizzata e specifica. Il rischio di "overshadowing" e di riferire ogni disturbo e problema alla disabilità va considerato per evitare di trascurare problemi psicopatologici associati, associazione che nella DI è più frequente rispetto alla popolazione generale, da 3 a 5 volte superiore. Alcune sindromi che comportano DI presentano fenotipi comportamentali che indirizzano una parte degli interventi in senso preventivo e terapeutico (per esempio l'iperfagia incontrollata della Sindrome di Prader Willi); per altro nonostante la frequenza di alcuni fenotipi, l'associazione non è inevitabile (per esempio il 25% dei soggetti che presentano una delezione 22q, sindrome velocardiocardiale,

presenta una psicosi schizofreniforme: percentuale elevata, ma non pervasiva). Nella disabilità intellettiva, associata o meno ai disturbi pervasivi dello sviluppo, è importante individuare i comportamenti-problema e la loro origine, per decidere strategie comportamentali successive facilitanti il superamento della difficoltà. Un ruolo importante può essere giocato dalla comprensione del profilo sensoriale del bambino o adolescente (individuare un disturbo di regolazione degli accessi sensoriali e facilitare la regolazione, per esempio rispetto a una ipersensibilità uditiva può determinare un più facile recupero di una condizione basale). I farmaci possono giocare un ruolo complementare, facendo attenzione a individuare i sintomi target, a non cercare la sedazione, con attenzione alle interazioni farmacologiche.

Integrazione Ospedale Territorio nella disabilità complessa

Elisa Mazzoni, Silvia Soffritti, Fabrizio Sandri
Bologna

I bambini con Condizione Cronica Complessa (CCC) richiedono spesso un'alta complessità di cura e di assistenza legata alla specificità del paziente pediatrico, che necessita di un elevato livello di specializzazione e coordinamento fra i servizi coinvolti. Diventa prioritario per l'Azienda Sanitaria disegnare un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) centrato sul bambino con CCC e sulla sua famiglia, partendo dai loro bisogni.

I pazienti eleggibili al PDTA sono i residenti nel territorio della AUSL di Bologna di età inferiore a 18 anni che presentino una CCC (prevalenza 2016 AUSL Bologna: 6/10.000).

Il percorso è suddiviso in 5 fasi: gestione della dimissione protetta, gestione domiciliare del paziente, delle riacutizzazioni in ospedale, del follow up e del paziente terminale.

Alla fine del 2018 erano in carico 80 bambini. Uno degli aspetti monitorati è il Piano Assistenziale Individuale (PAI) la cui redazione e revisione costante implica un continuo confronto e condivisione tra professionisti territoriali e ospedalieri del paziente. A quattro anni dalla applicazione il 95% dei PAI risultano redatti. Dal 2017 al 2018 si è osservata una sostanziale stabilità degli accessi in Pronto Soccorso Pediatrico, con un trend in lieve riduzione (da 1,2 a 0,97 di media), un lieve aumento dei ricoveri per riacutizzazione (da 0,7 a 0,93 di media) e una stabilità dei bambini con progetto educativo scolastico (dal 66 al 63%) e in carico ai servizi sociali (dal 70% all'84%).

La costruzione di un PDTA disegnato sui bisogni (patient driven), e non sulla patologia specifica, permette di razionalizzare e integrare

le risorse esistenti attraverso la riduzione di interventi sanitari inefficaci e inappropriati (disinvestimento) e la riallocazione delle risorse verso servizi essenziali e innovativi mediante un adeguato coordinamento dell'assistenza.

Coesinopatie

Angelo Selicorni, Como

Paola Ajmone, Milano

La sindrome di Cornelia De Lange (CdLS), nota dal 1933, è una condizione multisistemica associata a disabilità intellettiva che negli ultimi anni ha mostrato una notevole evoluzione in termini di conoscenze sia dal punto di vista della variabilità di espressione fenotipica sia in termini di difetto genetico di base. In termini di variabilità di espressione è acclarata la presenza di un fenotipo lieve nel 20-30% dei pazienti. In termini genetici è stato dimostrato che la condizione è secondaria alla mutazione di una serie di geni (NIPBL; SMC1A, HDAC8, RAD21, SMC3, BDR4 ANKRD11) appartenenti al complesso delle coesine: recentemente mutazioni di geni differenti sono state osservate in pazienti con fenotipo CdLS like (EP300, AFF4, TAF6, KMT2A, NAA 10)

Nell'aprile 2018 un ampio gruppo di esperti internazionali appartenenti a differenti nazioni europee e del continente americano, in collaborazione con la CdLS World Federation, hanno pubblicato un'ampia consensus su diagnosi clinico molecolare, indicazioni per il follow-up in ogni fascia d'età e indicazioni per la gestione delle problematiche neuro evolutive e comportamentali. In base alla nuova visione del problema è stato identificato sul piano clinico un cosiddetto Spettro de Lange comprendente sia pazienti con forma classica, che pazienti con forma non classica. La gran parte di questi pazienti mostra mutazioni di geni appartenenti al pathway coesine, da cui il nome di Coesinopatia. Di fatto non tutti i pazienti de Lange hanno mutazioni di questi geni (una fetta di pazienti classici resta ad oggi senza conferma molecolare), ma non tutti i pazienti con "coesinopatia" possono essere classificati come appartenenti alla Spettro de Lange. La classificazione genetica non coincide di per sé con il livello di gravità sul piano funzionale del paziente, anche se alcune costanti sono evidenti (mutazioni troncanti nel gene NIPBL in soggetti con fenotipo più severo). Come detto la consensus ha emesso una lunga serie di raccomandazioni pratiche sul percorso da seguire. Il limite naturale di questo percorso è stato dettato dal fatto di dover definire un denominatore comune di fronte a sistemi sanitari e assistenziali assai differenti tra loro. In questo senso in alcune aree

ci si è mantenuti molto generali nel generare raccomandazioni. Uno di questi ambiti a nostro giudizio è proprio quello della riabilitazione. Pertanto, era assolutamente assente un pensiero condiviso rispetto ai tempi e ai modi della presa in carico neuropsichiatrica e riabilitativa. La mancanza di linee guida nazionali ufficiali e riconosciute a livello scientifico ha determinato finora risposte locali molto disomogenee, in un sistema di servizi di neuropsichiatria infantile e di riabilitazione che già presenta elevate variabilità organizzative e di risorse disponibili. A ciò si aggiunge inoltre la difficoltà per i clinici di valutare quali siano le priorità di intervento nelle diverse fasi della crescita a causa della rarità della sindrome e della variabilità individuale dei bambini e ragazzi e dei loro quadri funzionali. Per fronteggiare queste criticità, il Comitato scientifico dell'associazione nazionale CdLS ha messo in atto uno sforzo importante volto a creare raccomandazioni fruibili e condivisibili, non solo tra i clinici che a vario titolo seguono i pazienti, ma anche con le famiglie, considerate interlocutori primari e "collaboratori alle cure". Il progetto ha coinvolto diversi Centri di riferimento per la sindrome e due rappresentanti delle famiglie appartenenti all'Associazione Nazionale creando un confronto multidisciplinare e multiprofessionale (famiglie, np, pediatri, genetisti, psicologi, terapisti della riabilitazione). Le raccomandazioni si basano sull'individuazione di priorità valutative al fine di pianificare piani di trattamento ad hoc in un'ottica di prevenzione e individuazione precoce dei problemi emergenti (anticipatory guidance). Priorità che tengono conto del fenotipo comportamentale della sindrome (specifici punti di forza e di debolezza delle forme mild e classical), senza dimenticare la variabilità individuale del singolo bambino/ragazzo e del suo contesto di vita (familiare, scolastico, sociale).

Il documento permette di evidenziare, per ogni fascia di età, le aree dello sviluppo da valutare e su cui porre l'accento in termini riabilitativi, permette quindi, in un'ottica longitudinale e preventiva, di evidenziare priorità diverse nelle varie fasi di crescita, considerando le finestre riabilitative conosciute.

Tubulinopatie

Stefano D'Arrigo, Milano

Le tubulinopatie sono un gruppo eterogeneo di condizioni contraddistinte da quadri malformativi cerebrali complessi, causate da mutazioni in uno dei geni codificanti per differenti isoforme di tubuline: le più comuni isoforme (alfa e beta) rappresentano subunità che si assemblano nei microtubuli, strutture polimeriche del citoscheletro che svolgono un ruolo fondamentale nei processi cellulari dello sviluppo corticale nei suoi diversi stadi di proliferazione neuronale, migrazione e organizzazione post-migrazionale.

I quadri malformativi cerebrali associati sono variabili: lissencefalia classica caratterizzata da marcato ispessimento della corteccia con un gradiente posteroanteriore di gravità, che prevede un maggior coinvolgimento della corteccia parietale e occipitale; polimicrogiria in cui un eccessivo numero di piccoli giri corticali produce un aspetto irregolare della superficie corticale; microlissencefalia in cui si associa una severa microcefalia a una lissencefalia con assenza delle fessure primarie emisferiche; sono possibili anche quadri malformativi più lievi come pattern semplificati di girazione in cui la corteccia può essere di spessore normale, ma i giri corticali sono piuttosto ampi e i solchi più superficiali.

Altre caratteristiche neuroradiologiche riscontrabili sono la presenza di dismorfismi dei gangli della base, agenesia del corpo calloso e ipoplasia cerebellare, ipoplasia dei nervi oculomotori e del nervo ottico. I geni mutati ad oggi identificati sono sette, per lo più le mutazioni sono de novo a trasmissione autosomica dominante; ogni gene mutato in genere si associa a un fenotipo prevalente, ad esempio mutazioni in TUBA1A causano fenotipi severi come lissencefalia, microlissencefalia e quadri polimicrogiria-like, mutazioni in TUBB2B polimicrogiria o schizencefalia, mutazioni in TUBB3 forme di fibrosi della muscolatura oculare estrinseca, ma anche polimicrogiria.

Dal punto di vista clinico, le tubulinopatie si caratterizzano per ritardo psicomotorio/disabilità intellettiva di grado variabile in genere determinato dalla severità del quadro malformativo cerebrale: quadri di lissencefalia, pachigiria, o diffusa polimicrogiria determinano un quadro di compromissione cognitiva e motoria grave con quadri di tetraparesi spastica e aposturalità. L'epilessia è molto frequentemente associata: quadri di encefalopatie epilettiche con spasmi infantili all'esordio sono tipici delle gravi malformazioni, mentre pattern più lievi di girazione semplificata provocano crisi epilettiche in meno del 50% dei casi.

PI3K/AKT/mTOR-patie

Nicoletta Resta, Bari

Varianti patogenetiche somatiche e in rari casi germinali in geni del pathway PI3K/AKT/mTOR, sono responsabili di fenotipi caratterizzati da ampia variabilità. Possiamo raggrupparli e ordinarli in relazione al gene mutato in sindromi AKT-correlate (Proteus syndrome, Hypoglycemia with segmental overgrowth, MEG-megalencephaly, MCAP-megalencephaly-capillary malformation syndrome, MPPH2-megalencephaly-polydactyly-polymicrogyria-hydrocephalus), sindromi mTOR correlate (Smith Kingsmore syndrome etc.) sindromi legate a mutazioni in PIK3CA (PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum PROS: HHML-Hemihyperplasia multiple lipomatosis; CLOVES congenital lipomatosis, overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, spinal/skeletal anomalies, scoliosis, MCAP megalencephaly capillary malformation syndrome etc.). Lo spettro fenotipico caratterizzato nella maggior parte dei casi da iperaccrescimento può essere estremamente circoscritto a piccole lesioni cutanee, vascolari e fibroadipose (macrodattilia) o esteso con coinvolgimento di regioni più ampie e interessamento degli arti. Sebbene sia nota per la maggior parte di essi la causa genetica, per altri con fenotipo clinico sovrapponibile la stessa non è ancora stata identificata.

La relazione approfondirà gli aspetti riguardanti l'eterogeneità fenotipica e genetica, i meccanismi patogenetici sottesi, con particolare attenzione agli studi realizzati sui modelli cellulari. Saranno presentati alcuni dati sui trials in corso con inibitori specifici del pathway.

Informazioni per i partecipanti

Sede

Starhotels Excelsior
Viale Pietramellara 51, Bologna

Iscrizione e attestato di partecipazione

Ricordiamo che l'iscrizione comprende:

- la partecipazione alle sessioni del Corso
- i coffee break
- il materiale didattico
- l'attestato di partecipazione e la ricevuta di pagamento che saranno reperibili in formato elettronico all'interno del proprio account sul nostro sito www.fondazione-mariani.org

La quota non comprende:

I pranzi e quanto non esplicitamente indicato ne "la quota comprende".

In caso di annullamento del Corso per cause di forza maggiore ed eventi eccezionali (terremoti, alluvioni, ecc.) non è previsto il rimborso della quota di iscrizione né di altre eventuali spese sostenute dai partecipanti (spese di viaggio, alloggio, ecc.).

Modifiche al programma

La Fondazione Mariani si riserva il diritto di modificare il programma per esigenze scientifiche e/o organizzative.

ECM

Il Corso prevede 15 crediti e le figure accreditate sono i Medici.

Si ricorda che per poter ricevere i crediti è obbligatorio che sia certificata la presenza di partecipazione al 90% delle sessioni e venga compilato il Questionario di verifica apprendimento con esito superiore al 75%.

Obiettivo formativo

Documentazione clinica, percorsi clinico-assistenziali/diagnostici/riabilitativi, profili di assistenza - profili di cura.

Reclutamento

In caso di reclutamento da parte di un'Azienda farmaceutica si prega di segnalarlo in fase di iscrizione. Si ricorda, inoltre, che, ai sensi della Determina del 18.01.2011 "Reclutamento dei partecipanti", l'Azienda che invita professionisti sanitari a frequentare un determinato evento formativo, con spese a carico dell'azienda stessa, deve fornire alla Fondazione Mariani l'elenco con i nomi dei partecipanti invitati all'evento formativo.

CERTIFICAZIONE DELLA PRESENZA

Per rilevare le presenze, la Fondazione Mariani si avvale della richiesta di firme autografe giornaliera o del sistema elettronico con Televoter.

La rilevazione delle presenze ECM viene effettuata 4 volte al giorno, all'inizio e al termine delle sessioni del mattino e del pomeriggio. Questa operazione verrà ricordata da una slide proiettata in sala.

La scelta della modalità di rilevazione delle presenze viene comunicata all'atto della registrazione al corso presso la Segreteria partecipanti (Starhotels Excelsior Viale Pietramellara 51, Bologna)

Ognuno è responsabile della certificazione della propria presenza: la Fondazione Mariani non si riterrà responsabile in caso di negligenza o mal utilizzo degli strumenti resi disponibili per la rilevazione della presenza.

ATTENZIONE: In caso di utilizzo del sistema elettronico con Televoter, per l'eventuale smarrimento il Partecipante dovrà rimborsare alla Fondazione Mariani la quota di € 60.

QUESTIONARIO DI VERIFICA APPRENDIMENTO

Il Questionario di verifica dell'apprendimento per questo corso sarà somministrato in modalità online con la limitazione, stabilita dalla Commissione Nazionale per la Formazione Continua (riunione del 21/01/2015), che lo stesso debba svolgersi entro tre giorni lavorativi dalla conclusione dell'evento. Ai partecipanti verrà consentito un solo tentativo. Durante l'ultima sessione verranno spiegate le modalità di somministrazione.

