

*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle
malattie rare ai sensi del D.M. 18 maggio 2001, n. 279*

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE

Codice di esenzione RFG110

Definizione

Le distrofie retiniche ereditarie sono un gruppo eterogeneo di patologie geneticamente determinate che coinvolgono la retina. La degenerazione dei fotorecettori (coni e bastoncelli) e dell'epitelio pigmentato della retina provoca una progressiva perdita della funzione visiva che nella maggior parte dei casi porta ad una condizione di ipovisione o di cecità. In circa il 20% dei casi oltre al quadro degenerativo retinico si ha la compromissione di altri organi ed apparati che configurano particolari forme sindromiche o metaboliche eredodegenerative che entrano in diagnosi differenziale con forme ad esclusivo coinvolgimento oculare.

Retinite Pigmentosa non sindromica

Le forme non sindromiche di retinite pigmentosa (RP) si presentano nella maggior parte dei casi come patologie genetiche con differenti modalità di trasmissione.

Ad eccezione di pochi geni che possono essere responsabili sia delle forme autosomiche dominanti (AD) che autosomiche recessive (AR) di RP, la maggior parte dei geni coinvolti sono associati singolarmente alla patologia con una sola modalità di trasmissione.

Esistono anche rari casi dovuti a difetti del DNA mitocondriale e sono stati descritti anche soggetti che presentano una eredità digenica che coinvolge nello stesso paziente i due geni RDS e ROM1.

Ad oggi sono stati identificati più di 80 geni/loci responsabili di RP non sindromica, è dunque una patologia caratterizzata da variabilità genotipica, a cui si associa variabilità fenotipica in quanto il fenotipo e la prognosi della patologia spesso differiscono anche in pazienti portatori delle stesse mutazioni a causa della presenza di fattori ambientali differenti o per l'azione di geni modificatori.

Si ritiene opportuno l'invio del paziente presso un servizio di Genetica Medica al fine di proporre al paziente, durante la consulenza e previo consenso informato, di sottoporsi ad un'indagine di genetica molecolare, se disponibile. Lo scambio di informazioni tra oculista e genetista è assolutamente necessario prima e dopo la valutazione genetica, sia in caso di consulenza clinica sia molecolare.

Modelli di trasmissione ereditaria nella retinite pigmentosa

Autosomica dominante (AD)

Rappresenta circa il 15-25% dei casi complessivi di RP. L'aver ereditato un gene mutato non implica uno sviluppo certo di malattia, in quanto alcuni geni legati a AD-RP presentano penetranza incompleta (ad es.

PAP1, PRPF31 e RP1).

A livello di consulenza genetica nei casi sporadici non deve essere tralasciata l'ipotesi di una forma dominante, soprattutto quando i familiari non sono stati adeguatamente indagati.

Autosomica recessiva (AR)

E' il modello di trasmissione con più variabilità genotipica: attualmente sono noti più di 50 geni responsabili di RP con questo modello di ereditarietà.

X-linked (XL)

Rappresentano il 5-15% dei casi complessivi di RP. Sono forme frequentemente associate a miopia con manifestazioni cliniche precoci. In alcune famiglie si riscontrano femmine affette pur possedendo un solo cromosoma alterato (eredità dominante).

Questo particolare riscontro può indurre a classificare queste forme fra quelle dominanti, anche se la manifestazione nelle femmine portatrici è più lieve.

Le forme digeniche, molto rare, si presentano con una eredità di carattere dominante (25% di rischio riproduttivo) dovuto al fatto che i geni coinvolti sono su copie di cromosomi diversi.

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.

Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99

La popolazione cui si rivolge il percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale in oggetto è composta da individui di tutte le fasce di età. In questa fase è importante effettuare una prima visita presso il Medico di Medicina Generale/Pediatra di Libera Scelta (MMG/PLS) che valuterà dal punto di vista anamnestico e clinico alcuni segni e sintomi tali da indurre sospetto di malattia, di seguito riportati:

- movimenti oculari anomali (nistagmo, sguardo erratico, assenza di fissazione);
- difficoltà di adattamento alle variazioni di luminosità ambientale (cecità crepuscolare e notturna, abbagliamento);
- alterazioni del campo visivo, difficoltà nell'orientamento e nella mobilità;
- alterazioni della percezione dei colori;
- compresenza di ulteriori deficit ad altri organi e sistemi, quali sordità congenita o precoce, malformazioni o anomalie agli arti (polidattilia), deficit a carico del sistema epatico e/o nefrologico, anomalie o ritardi nello sviluppo sia fisico che neuropsichiatrico (ritardo mentale), che possono porre il sospetto di quadri sindromici di eredodistrofie retiniche. Parimenti un approfondimento diagnostico deve essere considerato nel caso in cui sia presente una forma eredodegenerativa retinica già diagnosticata nei familiari, o presunta se riscontrata in un'anamnesi familiare remota. In caso di rilevamento dei segni sopracitati o di un sospetto concreto di eredodistrofia retinica verificatosi durante la valutazione eseguita dal MMG/PLS, il paziente verrà quindi inviato per eseguire una valutazione oftalmologica completa, che andrà a confermare o escludere quanto rilevato nella valutazione precedente.

In seguito, in caso di conferma della diagnosi o del sospetto clinico da parte del medico oftalmologo, il paziente verrà inviato presso un Centro di riferimento per le distrofie retiniche ereditarie identificata dalla Regione Lombardia, in cui il paziente verrà preso in carico a livello territoriale, eseguirà una prima visita definita come “baseline” nella quale verranno eseguiti esami clinici e strumentali (diagnostica per immagini, perimetria ed esami elettrofunkzionali) per inquadrare la patologia. Sempre presso tali Centri verrà effettuata l'analisi genetica per confermare il fenotipo clinico riscontrato e per ottenere accesso a terapie approvate o a trial clinici sperimentali per terapie gene-dipendenti.

Nel caso vi fosse la possibilità di attuare un iter terapeutico o la possibile partecipazione, previo il consenso informato del paziente, a sperimentazioni cliniche, il paziente verrà inviato ad un centro di eccellenza facente parte della rete europea ERN-EYE.

Percorso diagnostico multidisciplinare

L'approccio al paziente richiede un percorso multidisciplinare integrato fra diverse figure professionali afferenti all'area neuropsichiatrica infantile, oculistica, genetica e clinica. Tale integrazione tra diverse discipline è necessaria per giungere ad una corretta diagnosi e classificazione delle distrofie retiniche ereditarie, che richiedono un diverso approccio diagnostico, operativo e dove necessario riabilitativo, a seconda dell'età del paziente, del coinvolgimento di altri organi e apparati e della necessità di monitorare le possibili ripercussioni di una deprivazione sensoriale visiva sullo sviluppo globale nel bambino.

Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

ELEMENTI CLINICI

La corretta procedura per la diagnosi delle distrofie retiniche ereditarie prevede che il paziente sia sottoposto ad una serie di accertamenti clinici oftalmologici, di seguito riportati.

Nei pazienti in età infantile o con ritardo mentale l'esecuzione di alcuni di questi accertamenti può risultare incompleta per la mancanza della sufficiente collaborazione nell'esecuzione dei test psicofisici (ad es. esame del campo visivo), mentre per l'esecuzione di alcuni accertamenti (esami elettrofunkzionali, esame del fondo oculare) può essere necessario ricorrere alla sedazione o all'anestesia generale (da valutare caso per caso).

Successivi approfondimenti da effettuare appena o quando possibile saranno eseguiti durante il follow-up, per meglio definire la tipologia della forma ereditaria retinica. Segni, sintomi e familiarità indicativi di un coinvolgimento retinico imputabile ad una distrofia retinica ereditaria devono essere supportati dalla presenza di:

- alterazioni retiniche funduscopiche proprie dei diversi quadri patologici,
- alterazioni dei tracciati elettroretinografici,
- alterazioni retiniche evidenziate mediante tomografia ottica a radiazione coerente (OCT) e autofluorescenza retinica.

Per il riconoscimento dell'esenzione a codice RFG110, laddove non è possibile fin dall'inizio porre diagnosi certa di distrofia retinica ereditaria, verrà utilizzato il codice R99 che riguarda il sospetto di malattia rara.

Per i quadri sindromici dove la distrofia retinica ereditaria si accompagna ad anomalie di altri organi e apparati che hanno già un proprio codice di esenzione, verrà impiegato il codice della sindrome.

DATI LABORATORISTICI

L'unica patologia tra le distrofie ereditarie in cui è presente un marcatore biochimico utile per la diagnosi è l'atrofia girata della coroide: nel sospetto di tale forma va effettuato un dosaggio della ornitina sierica. L'atrofia girata della coroide afferisce al gruppo di Distrofie retiniche ereditarie della coroide (codice esenzione RFG120). Nel caso di malassorbimento sistemico (diversione biliopancreatica, ecc.) e di carenze alimentari, va effettuato un dosaggio della Vitamina A in quanto una sua carenza può determinare alterazioni dei fotorecettori retinici mimando una retinite pigmentosa.

ELEMENTI STRUMENTALI

Alla presa in carico del paziente con sospetta eredodistrofia retinica, è necessario eseguire un inquadramento clinico con la prima visita oculistica definita di "baseline" nella quale sono eseguiti i seguenti esami clinici e strumentali:

- anamnesi familiare, generale e oculare con ricostruzione albero genealogico familiare;
- visita oculistica con esame dell'acuità visiva, biomicroscopia ed esame del fondo oculare;
- valutazione ortottica, per evidenziare alterazioni quali strabismo, nistagmo e alterazioni della visione binoculare;
- esame del senso cromatico completo mediante Tavole di Ishihara o Test di Farnsworth;
- elettroretinogramma: le modalità di esecuzione dell'esame (tipo di elettrodi, eventuale ricorso alla sedazione o alla narcosi) e la loro completezza dipendono dall'età del paziente e dal suo livello di collaborazione. Si raccomanda di fare riferimento ai parametri della Società Internazionale per l'Elettrofisiologia Clinica della Visione (dall'inglese International Society for Clinical Electrophysiology of Vision – ISCEV) costantemente aggiornati, in modo da garantire una uniformità dei risultati e una riproducibilità maggiore delle strategie di esame. I test dovrebbero essere il più completi possibile, per riconoscere la componente retinica prevalentemente coinvolta (scotopica e/o fotopica) nelle diverse forme. I tracciati elettroretinografici rappresentano l'elemento cardine per la diagnosi e non vi si può rinunciare neanche quando sono presenti i sintomi e i segni marcatori della patologia (alterazioni retiniche, alterazioni del campo visivo). Laddove non fosse stato possibile uno studio completo dei tracciati elettrofunkzionali è necessario che durante il follow-up questi vengano ripetuti nelle diverse condizioni di stimolazione (scotopica, massimale, fotopica e flicker) per risolvere dubbi diagnostici e per monitorare le fasi della patologia, la progressiva compromissione fotorecettoriale e l'effetto di provvedimenti terapeutici. Gli esami elettrofunkzionali sono utili per il riconoscimento di forme ancora asintomatiche e dei portatori sani di alcune forme, vanno pertanto effettuati nel caso di familiarità in tutti i membri della famiglia che presentano un rischio di patologia, all'esame del pedigree;
- elettrooculogramma da effettuare nel caso di una sospetta *pattern dystrophy* coinvolgente la macula (degenerazione dell'epitelio pigmentato retinico);
- esame del campo visivo, eseguibile con perimetria cinetica o statica computerizzata, con estensione almeno di 30°;
- microperimetria (un esame del campo visivo che analizza la sensibilità retinica maculare);
- Tomografia a Coerenza Ottica (dal'inglese Optical Coherence Tomography - OCT), comprendendo anche scansioni su piani ortogonali anche a 55° per valutare le alterazioni negli strati retinici esterni nelle aree periferiche;

- autofluorescenza retinica a 30° e a 55° per evidenziare alterazioni retiniche nelle aree periferiche.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

- Anamnesi familiare con ricostruzione dell'albero genealogico.

- Visita clinica del medico genetista per una diagnosi differenziale fra le forme sindromiche e quelle isolate al fine di richiedere il corretto test genetico e indirizzare il paziente sospettato per una forma sindromica agli accertamenti di altri specialisti necessari per una valutazione clinica complessiva.

In Appendice I, II, III, IV, sono riportati i differenti geni coinvolti nella retinite pigmentosa, raggruppati a seconda della modalità di trasmissione.

L' Appendice V riporta, accanto al nome della sindrome, la mutazione e gli organi/apparati coinvolti, in modo da offrire un supporto per la corretta diagnosi e classificazione delle forme sindromiche.

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: "[L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara](#)"

Criteri Terapeutici

Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: "[Percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici](#)".

Si ricorda inoltre che l'utilizzo di farmaci off-label, oltre che nel rispetto delle disposizioni specifiche, potrà avvenire solo nei casi in cui siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- 1) il paziente non può essere trattato utilmente con medicinali già approvati;*
- 2) assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore;*
- 3) acquisizione del consenso informato da parte del paziente o del legale rappresentante.*

TERAPIE MEDICHE

Recentemente, l'Agenzia Europea dei Medicinali ([EMA](#)), ha autorizzato la terapia con voretigene-neparvovec per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche confermate di RPE65.

L'Agenzia Italiana del Farmaco ([AIFA](#)) tuttavia ne ha limitato la rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici (dai 3 anni di età) con perdita della vista (acuità visiva ≥ 0.5 logMAR) dovuta a distrofia ereditaria causata da mutazione bialleliche confermate di RPE65 e che abbiano sufficienti cellule retiniche vitali (spessore retinico > 100 micron all'OCT).

Le distrofie retiniche in cui può essere usato il medicinale a carico del SSN sono la Retinite Pigmentosa earlyonset (RP) e l'Amaurosi congenita di Leber (LCA).

Voretigene-neparvovec è un vettore di trasferimento genico che utilizza un vettore virale adeno-associato con proteine del capsido di sierotipo 2 (AAV2) come veicolo per il trasporto verso la retina del cDNA che codifica per la proteina umana dell'epitelio pigmentato retinico di 65kDA (Hrpe65).

Tale terapia, che prevede un'unica somministrazione in ciascun occhio si è dimostrata sicura e capace di migliorare la capacità visiva. La somministrazione di voretigene-neparvovec dovrà essere preceduta e successivamente seguita da un regime pre e post operatorio di immunomodulazione con corticosteroidi.

(prednisone o equivalenti) per ciascun occhio.

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Voretigene-neparvovec.	Singola dose di 1,5 x 10 ¹¹ genomi vettoriali (vg) nello spazio sottoretinico di ciascun occhio. La procedura di somministrazione individuale in ciascun occhio viene eseguita in giorni separati entro un intervallo ravvicinato, ma a non meno di 6 giorni di distanza.	Diagnosi di Retinite pigmentosa, geneticamente inquadrata (RPE65 mediata), spessore retinico > 100 micronmetro all'OCT.	
Prednisone.	Schema preoperatorio: 1 mg/kg/die (massimo 40 mg/die) per 3 giorni prima della somministrazione per os. Schema postoperatorio: 0,5- 1 mg/ kg/ die per os secondo quanto riportato in RCP.	Terapia di immunomodulazione pre e post-operatoria. Prescrizione SSR.	Epatotossicità, gravidanza, neoplasie.

TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

In casi selezionati lo specialista del Centro di riferimento della RMR può prescrivere l'impiego di trattamenti non farmacologici (dispositivi medici, integratori, prodotti destinati ad una alimentazione particolare) qualora gli stessi siano inclusi nei LEA o, se extra-LEA, nel PDTA condiviso a livello regionale.

INTERVENTI CHIRURGICI

Tipo di Intervento	Indicazioni
Impianto di protesi cocleare.	Se indicata dall'otorino nel caso di sindrome di Usher, condizione afferente al gruppo delle Distrofie retiniche ereditarie.
Asportazione della cataratta.	Se valutata come responsabile del peggioramento funzionale visivo.

PIANO RIABILITATIVO

Per consentire l'erogazione delle cure, secondo Progetti Riabilitativi ad hoc, ai cittadini affetti da malattie rare esenti contenute nell'apposito elenco ministeriale, il medico specialista del Centro di riferimento della Rete può redigere l'apposita Scheda per la stesura del Progetto Riabilitativo Individuale (anche in deroga alle limitazioni previste sul numero dei trattamenti).

Intervento riabilitativo nel bambino con deficit visivo

Nel bambino con deficit visivo ad insorgenza precoce è indispensabile sostenere e promuovere lo sviluppo neuropsicomotorio globale con una presa in carico riabilitativa il più possibile precoce che tenga conto delle

possibili interferenze del deficit visivo sui diversi aspetti dello sviluppo, considerato il ruolo cruciale svolto dalla vista nelle prime epoche della vita.

Gli obiettivi prioritari di tale intervento sono:

- promuovere e sostenere la relazione madre-bambino;
- facilitare le acquisizioni posturo-motorie e cognitive mediante l'utilizzo delle abilità alternative quali tatto ed udito che devono essere al meglio integrate e massimizzate;
- assicurare al bambino una stabilità emotiva ed ambientale;
- fornire supporto alla famiglia, in particolare di tipo psicologico.

E' inoltre importante prevenire l'instaurarsi di difficoltà affettivo-comportamentali (ad es. stereotipie, disturbi della relazione), che possono derivare dalla deprivazione sensoriale, promuovendo attività significative che favoriscano lo scambio interattivo, la comunicazione e sostengano la partecipazione attiva del bambino e la sua motivazione. Infine, è indispensabile guidare e sostenere il bambino nell'acquisizione delle sue autonomie sia in ambito familiare che extrafamiliare e favorire il percorso scolastico anche con l'utilizzo di ausili e/o supporti compensativi ed alternativi.

La messa a punto dei progetti riabilitativi deve essere individualizzata e tener conto delle caratteristiche proprie del bambino, di quelle dell'ambiente in cui è inserito e del suo quadro clinico, relativamente sia agli aspetti visivi che neuropsichiatrici globali.

I pazienti dalla seconda infanzia fino all'età senile vengono seguiti per le loro necessità riabilitative presso gli ambulatori di Ipovisione e Riabilitazione visiva presenti sul territorio, a scopo valutativo, per pianificare percorsi di riabilitazione visiva, di orientamento e mobilità, di addestramento all'uso degli ausili. Questi ultimi vengono assegnati agli aventi diritto tramite il Modello 03 per le [forniture protesiche](#), per gli ausili presenti a nomenclatore tariffario.

Considerata l'elevata presenza di pazienti ipovedenti o ciechi, si ritiene opportuno inserire nel protocollo operativo dei Centri l'esecuzione degli esami idonei per il riconoscimento di [invalidità civile](#):

- certificazione del visus residuo,
- certificazione del Campo Visivo Residuo % (Zingirian-Gandolfo).

Aspetti assistenziali

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta:

- Sito web Regione Lombardia - sezione dedicata alle [Disabilità](#)
- Guida " [Invalidità civile e Legge 104: tutti i diritti dei malati rari](#) " - Sportello Legale OMAR,

Novembre 2020

- Sito web Agenzia delle Entrate - [Agevolazioni per le persone con disabilità](#)

Monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.

Numerosi casi di eredodistrofia retinica si accompagnano al coinvolgimento di altri organi e apparati, configurando quadri sindromici che richiedono l'intervento e il monitoraggio da parte di altri specialisti.

In considerazione dell'elevata frequenza di un deficit audiometrico associato, della precocità di esordio di alcune forme con le ripercussioni a carico dello sviluppo del bambino e della natura genetica della malattia, si raccomanda di sottoporre ogni paziente agli accertamenti di seguito riportati.

Esame/Procedura	Indicazioni
Visita audiometrica e test vestibolari.	Alla presa in carico.
Consulenza genetica.	Alla presa in carico.
Visita oculistica completa.	Annuale.
Tomografia a coerenza ottica (OCT) della macula.	Annuale. Nel caso di complicanze essudative retiniche (edema maculare cistoide), la frequenza di esecuzione dell'OCT può variare a seconda del parere dello specialista, in funzione dell'eventuale trattamento terapeutico, per la valutazione degli effetti.
Autofluorescenza retinica.	Annuale.
Retinografia ad infrarosso.	Annuale.
Esame del campo visivo.	Annuale.
Microperimetria.	Annuale.
Consulenza neuropsichiatrica infantile.	Al bisogno.
Esame elettroretinografico.	Quando necessario per la definizione della forma e per il monitoraggio della funzione fotorecettoriale residua.
Supporto psicologico per il probando e/o la famiglia.	Al bisogno. Questo tipo di supporto si rende a volte necessario al momento della diagnosi della patologia e/o per la disabilità provocata. Entrambi questi momenti hanno un grande impatto sull'individuo e sul nucleo familiare in cui questo è inserito.

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica	Indicazioni
Oculista.	Alla presa in carico e successivamente al bisogno.
Ortottista.	Alla presa in carico e successivamente al bisogno.
Medico genetista.	Alla presa in carico e successivamente al bisogno.
Otorinolaringoiatra.	Alla presa in carico e successivamente al bisogno.
Neuropsichiatra infantile.	Alla presa in carico e successivamente al bisogno.
Psicologo clinico.	Al bisogno.

Note sulla transizione di cure dall'età pediatrica a quella adulta

Definiscono i criteri e le modalità per strutturare e migliorare progressivamente il processo di transizione dal Centro di riferimento pediatrico al Centro di riferimento per adulti.

Una volta raggiunta l'età adolescenziale il paziente dal Centro di riferimento pediatrico della Rete può essere

indirizzato ad un Centro di riferimento per le distrofie retiniche ereditarie dell'età adulta, al fine di garantire la continuità assistenziale e l'accesso alle terapie innovative.

Profilo assistenziale in corso di gravidanza

In corso di gravidanza non sono indicate limitazioni. Nelle donne in stato di gravidanza i colliri midriatici vanno somministrati solo nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. A scopo precauzionale è preferibile evitare l'uso di voretigene-neparvovec durante la gravidanza.

Sviluppo di dataset minimo di dati

Vengono indicati i parametri essenziali da raccogliere nella fase di certificazione dell'esenzione (dati anamnestici o comunque collegabili alla diagnosi della malattia) e durante il follow-up

Dati anamnestici e di base

Anamnesi familiare: è volta a evidenziare la presenza di altri casi di patologia nel pedigree del probando, essenziale per la definizione del modello di trasmissione ereditaria.

Anamnesi generale: è volta ad indagare la presenza di altre patologie o anomalie a carico di altri organi e apparati per valutare la possibile presenza di una forma sindromica e/o la concomitanza di ulteriori patologie sistemiche.

Anamnesi oculare: volta ad individuare l'epoca di insorgenza dei primi sintomi.

Nel caso di bambini l'indagine coinvolgerà i genitori con domande dettagliate circa l'eventuale presenza di:

- movimenti oculari anomali,
- segni oculo/digitali.

Vanno sempre indagati i sintomi tipici della malattia:

- difficoltà di adattamento alle variazioni di luminosità ambientale, cecità crepuscolare e notturna, abbagliamento,
- alterazione della visione periferica,
- riduzione dell'acutezza visiva,
- alterazioni della percezione dei colori.

Vanno segnalati inoltre:

- anno della diagnosi,
- eventuali terapie seguite dal paziente,
- eventuali ausili utilizzati e/o i percorsi riabilitativi seguiti,
- esito di un'eventuale valutazione di genetica molecolare.

Dati legati al singolo controllo clinico

In occasione di ogni controllo è opportuno indagare circa la stazionarietà o l'evoluzione dei sintomi di cui alla sezione: "Dati anamnestici e di base".

Per una valutazione circa la stazionarietà o la progressione del quadro degenerativo, i risultati degli esami specialistici previsti o ritenuti indicati dallo specialista andranno confrontati con i precedenti (vedi il paragrafo: "Elenco degli esami/visite da proporre al paziente durante il follow-up clinico").

Sulla base dei risultati andranno presi in considerazione eventuali provvedimenti terapeutici e/o riabilitativi per migliorare la condizione del paziente.

INDICI DI OUTCOME PROPOSTI

Le malattie afferenti al codice di esenzione RFG110 sono forme degenerative il cui andamento, in termini di velocità di progressione, non è prevedibile. Non esistono inoltre provvedimenti terapeutici in grado di guarire da queste patologie per cui non è possibile individuare un indice che possa indicare il raggiungimento del controllo della patologia.

Caratteristiche della Rete Regionale

Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" ha dato l'avvio in Italia alle azioni programmatiche orientate alla tutela delle persone con malattie rare.

Il Decreto del 2001 ha individuato inizialmente 284 singole malattie e 47 gruppi comprendenti più malattie rare afferenti, a cui applicare la normativa. Nel gennaio 2017 l'elenco è stato ampliato a 339 malattie e 114 gruppi, per un totale di 453 codici di esenzione.

Sin dall'inizio delle attività della Rete nazionale delle malattie rare, l'individuazione dei Centri di riferimento per le diverse malattie rare - denominati Presidi - è stata affidata alle Regioni e Province Autonome. Tali Centri devono essere in possesso di documentata esperienza specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedano, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.

Successivamente, in attuazione dell'art. 9 della [Legge 175/2021](#), il documento di [Riordino della Rete Nazionale delle Malattie Rare](#) ha disciplinato i compiti e le funzioni dei Centri di Coordinamento, dei Centri di Riferimento e dei Centri di Eccellenza che partecipano allo sviluppo delle [Reti di Riferimento Europee](#)



Le informazioni relative alle caratteristiche dei diversi Centri di riferimento sono a disposizione in un Database costantemente aggiornato sul sito della [Rete regionale malattie rare](#).

Le Disposizioni Nazionali e Regionali per l'organizzazione, il monitoraggio e l'aggiornamento della Rete per le malattie rare, sono consultabili attraverso l'area dedicata alle [Norme di Riferimento](#).

Appendice I

GENI RP CON SEGREGAZIONE AUTOSOMICO DOMINANTE (AD)

GENE	POSIZIONE	PROTEINA
ADIPOR1	1q32.1	Adiponectin receptor 1
ARL3	10q24.32	ADP ribosylation factor like GTPase 3
BEST1	11q12.3	Bestrophin 1
CA4	17q23.2	Carbonicanhydrase IV
CRX	19q13.32	Cone-rod otx-like photoreceptor homeobox transcription factor
FSCN2	17q25.3	Retinal fascin homolog 2, actin bundling protein
GUCA1B	6p21.1	Guanylate cyclase activating protein 1B
HK1	10q22.1	Hexokinase 1
IMPDH1	7q32.1	Inosine monophosphatedehydrogenase 1
IMPG1	6q14.1	Interphotoreceptormatrixproteogly can 1
KIF3B	20q11.21	Kinesin family member 3B
KLHL7	7p15.3n 	Kelch-like 7 protein
NR2E3	15q23	Nuclear receptor subfamily 2 group E3
NRL	14q11.2	Neural retina lucine zipper
PRPF3	1q21.2	Pre-mRNA processing factor 3
PRPF31	19q13.42	Pre-mRNA processing factor 31
PRPF4	9q32	Pre-mRNA processing factor 4
PRPF6	20q13.33	Pre-mRNA processing factor 6
PRPF8	17q13.3	Pre-mRNA processing factor 8
PRPH2	6p21.1	Peripherin 2
RDH12	14q24.1	Retinoldehydrogenase 12
RHO	3q22.1	Rhodopsin
ROM1	11q12.3	Retinal outer segment membrane protein 1
RP1	8q12.1	RP1 protein
RP9	7p14.3	RP9 protein or PIM1-kinase associated protein 1
SAG	2q37.1	Arrestin (s-antigen)
SEMA4A	1q22	Semaphorin 4A
SNRNP200	2q11.2	Small nuclear ribonucleoprotein 200kDa (U5)
SPP2	2q37.1	Secretedphosphoprotein 2
TOPORS	9p21.1	Topoisomerase I binding arginine/serine rich protein
VWA8	13q14.11	Von Willebrand factor A domain containing

Appendice II

GENI RP CON SEGREGAZIONE AUTOSOMICO RECESSIVA (AR)

GENE	POSIZIONE	PROTEINA
ADGRA3	4p15.2	G protein-coupled receptor 125
AGBL5	2p23.3	ATP/GTP binding protein-like 5
AHR	7p21.1	Arylhydrocarbon receptor
ARHGEF18	19p13.2	Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor 18
ARL2BP	16q13.3	ADP-ribosylation factor-like 2 binding protein
ARL6	3q11.2	ADP-ribosylationfactor-like 6
BBS1	11q13	BBS1 protein
BBS2	16q13	BBS2 protein
BEST1	11q12.3	Bestrophin 1
C8orf37	8q22.1	Chromosome 8 open reading frame 37
CC2D2A	4p15.33	Coiled-coil and C2 containing 2A protein
CCDC51	3p21.31	Coiled-coil domain containing 51
CERKL	2q31.3	Ceramide kinase-like protein
CLCC1	1p13.3	Chloride intracellular ion channel (CLIC)-like protein 1
CLRN1	3q25.1	Clarin-1
CNGA1	4p12	Rod cGMP-gated channel alpha subunit
CNGB1	16q21	Rod cGMP-gated channel beta subunit
COQ2	4q21.23	Coenzyme Q2 polyprenyltransferase
COQ4	9q34.11	Coenzyme Q4
COQ5	12q24.31	Coenzyme Q5 methyltransferase
CRB1	1q31.3	Crumbshomolog 1
CWC27	5q12.3	Spliceosome-associatedcyclophilin
CYP4V2	4q35.2	Cytochrome P450 4V2
DHDDS	1p36.11	Dehydrolchylidiphosphatesynthetase
DHX38	16q22.2	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) box polypeptide 38
EMC1	1p36.13	ER membrane proteincomplexsubunit 1
ENSA	1q21.3	Endosulfine alpha protein
EYS	6q12	Eyes shut/spacemaker (Drosophila) homolog
FAM161A	2p15	Family with sequence similarity 161 member A
HGSNAT	8p11.21-p11.1	Heparan-alpha-glucosaminide N-acetyltransferase

GENE	POSIZIONE	PROTEINA
HKDC1	10q22.1	Hexokinase domain containing 1
IDH3B	20p13	NAD(+)-specific isocitrate dehydrogenase 3 beta
IFT140	16p13.3	Intraflagellar transport 140 Chlamydomonas homolog protein
IFT172	2p33.3	Intraflagellar transport protein 172
IFT43	14q24.3	IFT43
IMPG2	3q12.3	Interphotoreceptor matrix proteoglycan 2
KIAA1549	7q34	Protein
KIZ	20p11.23	Kizuna centrosomal protein
LRAT	4q32.1	Lecithin retinol acyltransferase
MAK	6p24.2	Male germ-cell associated kinase
MERTK	2q13	C-mer protooncogene receptor tyrosine kinase
MVK	12q24.11	Mevalonate kinase
NEK2	1q32.3	NIMA (never in mitosis gene A)-related kinase 2
NEUROD1	2q31.3	Neuronal differentiation protein 1
NR2E3	15q23	Nuclear receptor subfamily 2 group E3
NRL	14q11.2	Neural retina leucine zipper
PCARE	2p23.2	Photoreceptor cilium actin regulator
PDE6A	5q33.1	cGMP phosphodiesterase alpha subunit
PDE6B	4p16.3	Rod cGMP phosphodiesterase beta subunit
PDE6G	17q25.3	Phosphodiesterase 6G cGMP-specific rod gamma
PDSS1	10p12.1	Decaprenyldiphosphate synthase subunit 1
POMGNT1	1p34.1	Protein O-linked acetylglucosaminyltransferase 1 (beta 1,2-)
PRCD	17q25.1	Progressive rod-cone degeneration protein
PROM1	4p15.32	Prominin 1
PROS1	3q11.1	Vitamin K-dependent protein S
RAX2	19p13.3	Retina and anterior neural fold homeobox 2 transcription factor
RBP3	10q11.22	Etinol binding protein 3, interstitial
REEP6	19p13.3	Receptor accessory protein 6 (receptor expression enhancer protein 6)
RGR	10q23.1	RPE-retinal G protein-coupled receptor
RHO	3q22.1	Rhodopsin
RLBP1	15q26.1	retinaldehyde-binding protein 1
RP1	8q12.1	RP1 protein

GENE	POSIZIONE	PROTEINA
RP1L1	8p23.1	Retinitis pigmentosa 1-like protein 1
SAG	2q37.1	Aarrestin (s-antigen)
SAMD11	1p36.33	Sterile alpha motif domain containing 11 protein
SLC37A3	7q34	Solute carrier family 37 member 3
SLC39A12	10p12.33	Solute carrier family 39 (zinc transporter) member 12
SLC66A1	1p36.13	Solute carrier family 66 member 1
SLC7A14	3q26.2	Solute carrier family 7 member 14
SPATA7	14q31.3	Spermatogenesis associated protein 7
TMEM216	11q12.2	Transmembrane protein 216
TRNT1	3p26.2	CCA adding tRNA nucleotidyl transferase 1
TTC8	14q32.11	Tetratricopeptide repeat domain 8
TULP1	6p21.31	Tubby-like protein 1
USH2A	1q41	Usherine
ZNF408	11p11.2	Zinc finger protein 408
ZNF513	2p23.3	Zinc finger protein 513

Appendice III

GENI RP CON SEGREGAZIONE X-LINKED

<i>GENE</i>	<i>POSIZIONE</i>	<i>PROTEINA</i>
OFD1	Xp22.2	Oral-facial-digital syndrome 1 protein
RP2	Xp11.23	Retinitis pigmentosa 2 (X-linked)
RPGR	Xp11.4	Retinitis pigmentosa GTPase regulator


Appendice IV

GENI RP MITOCONDRIALI

<i>GENE</i>	<i>POSIZIONE</i>	<i>PROTEINA</i>
MT-ATP6	DNA mitocondriale	Complex V ATPase 6 subunit, nt 8527-9207
MT-TS2	DNA mitocondriale	Serine tRNA 2 (AGU/C), nt 12207-12265
MT-TP	DNA mitocondriale	Proline tRNA, nt 15955-16023

Appendice V

ELENCO SINDROMI, TEST MOLECOLARI E CARATTERISTICHE CLINICHE

Clicca qui: 

(per poter visualizzare l'allegato, è necessario scaricare il PDTA sul proprio PC)

Bibliografia essenziale

Georgiou M, Robson AG, Fujinami K, de Guimarães TAC, Fujinami-Yokokawa Y, Daich Varela M, et al.
Phenotyping and genotyping inherited retinal diseases: Molecular genetics, clinical and imaging features, and therapeutics of macular dystrophies, cone and cone-rod dystrophies, rod-cone dystrophies, Leber congenital amaurosis, and cone dysfunction syndromes.

Prog Retin Eye Res 2024 May;100:101244.

Comander J.

Natural history of retinitis pigmentosa based on genotype, vitamin A/E supplementation, and an electroretinogram biomarker.

JCI Insight 2023 Aug 8;8(15):e167546.

Huang ZY, Li YM, Xu K, Li XY.

Genetic, environmental and other risk factors for progression of retinitis pigmentosa.

Int J Ophthalmol 2022 May;18(5):828–37.

Ziccardi L, Cordeddu V, Gaddini L, et al.

Gene therapy in retinal dystrophies.

Int J Mol Sci 2019;20(22):5722.

Fahim A.

Retinitis pigmentosa: Recent advances and future directions in diagnosis and management.

Curr Opin Pediatr 2018 Dec;30(6):725-733.

Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, et al.

Non-syndromic retinitis pigmentosa.

Prog Retin Eye Res 2018 Sep;66:157-186.

Tsang SH, Sharma T.

Leber Congenital Amaurosis.

Adv Exp Med Biol 2018;1085:131-137.

Liu G, Liu X, Li H, Du Q, Wang F.

Optical Coherence Tomographic analysis of retina in Retinitis Pigmentosa patients.

Ophthalmic Res 2016;56(3):111-22.

Neveling K, Collin RW, Gilissen C, et al.

Next-generation genetic testing for retinitis pigmentosa.

Hum Mutat 2012;33(6):963–972.

Ferrari S, di Iorio E, Barbaro V, Ponzin D, Sorrentino FS, Parmeggiani F.
Retinitis Pigmentosa: Genes and Disease Mechanisms.
Curr Genomics 2011 Jun;12(4):238-249.

Chung DC, Traboulsi EI.
Leber congenital amaurosis: clinical correlations with genotypes, gene therapy trials update, and future directions.
J AAPOS 2009 Dec; 13(6):587-92.

Den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, Cremers FP.
Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms.
Prog Retin Eye Res 2008 Jul; 27(4):391-419.

Simonelli F, Ziviello C, Testa F, Rossi S, Fazzi E, Bianchi PE, et al.
Clinical and molecular genetics of Leber's congenital amaurosis: a multicenter study of Italian patients.
Invest Ophthalmol Vis Sci 2007 Sep; 48(9):4284-90.

Hartong DT, Berson EL, Dryja TP.
Retinitis pigmentosa.
Lancet 2006 Nov 18; 368(9549):1795-809.

Fazzi E, Signorini SG, Uggetti C, Bianchi PE, Lanners J, Lanzi G.
Towards improved clinical characterization of Leber congenital amaurosis: neurological and systemic findings.
Am J Med Genet A 2005 Jan 1; 132A(1):13-9.

Den Hollander AI, Jason D, Van Der Velde-Visser SD, Zonneveld MN, Pierrottet CO, Koenekoop RK, et al.
CRB1 mutation spectrum in inherited retinal dystrophies.
Human Mutat 2004; 24(5):355-369.

Dandekar SS, Ebenezer ND, Grayson C et al.
An atypical phenotype of macular and peripapillary retinal atrophy caused by a mutation in the RP2 gene.
Br J Ophthalmol 2004; 88(44):528-532.

Bader I, Brandau O, Achatz H, Apfelstedt-Sylla E, Hergersberg M, Lorenz B, et al.
X-linked retinitis pigmentosa: RPGR mutations in most families with definite X linkage and clustering of mutations in a short sequence stretch of exon ORF15.
Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44:1458-63.

Iannaccone A, Breuer DK, Wang XF et al.

Clinical and immunohistochemical evidence for an X linked retinitis pigmentosa syndrome with recurrent infections and hearing loss in association with an RPGR mutation.

J Med Genet 2003; 40(11):118.

Wang X, Iannaccone A, Jablonski MM.

Permissive glycan support of photoreceptor outer segment assembly occurs via a non-metabolic mechanism.

Mol Vis 2003; 9:701-709.

Zito I, Downes SM, Patel RJ et al.

RPGR mutation associated with retinitis pigmentosa, impaired hearing, and sinorespiratory infections.

J Med Genet 2003; 40 (8):609-615.

Sharon D, Sandberg M, Rabe VW, et al.

RP2 and RPGR Mutations and Clinical Correlations in Patients with X-Linked Retinitis Pigmentosa.

Am J Hum Genet 2003; 73:1131-1146.

Fazzi E, Signorini SG, Scelsa B, Bova SM, Lanzi G.

Leber's congenital amaurosis: an update.

Eur J Paediatr Neurol 2003; 7(1):13-22.

Jackson H, Garway-Heath D, Rosen P, Bird AC, Tuft SJ.

Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa.

Br J Ophthalmol 2001; 85:936-8.

**Redazione a cura degli specialisti dei Centri di Riferimento
della Rete Regionale Malattie Rare - Lombardia
Data prima edizione Dicembre 2010**

Ulteriori revisioni:

12-2016

03-2018

11-2024

Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento

*" **Composizione Gruppo di lavoro** "*

Per ulteriori informazioni:

Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: raredis@marionegri.it

Telefono: 035-4535304

Riferimenti bibliografici

I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE - RFG110

A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia

Data prima edizione Dicembre 2010

Ulteriori revisioni:

12-2016

03-2018

11-2024

<https://malattierare.marionegri.it/index.php/pdta-schede>

Stampato il: 27/11/2024



Regione
Lombardia

*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle
malattie rare ai sensi del D.M 18 maggio 2001, n. 279*