

Percorso di diagnosi e presa in carico dei pazienti con malattie rare della retina

Redatto da:

Centro di riferimento regionale Malattie Rare Oftalmologia, ERN Eye; UOC Oculistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Centro di riferimento regionale Malattie Rare Oftalmologia, ERN Eye; UOC Oculistica Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli

1. Introduzione

Le malattie rare della retina includono diversi tipi di distrofie retiniche ereditarie che schematicamente possono essere distinte tra quelle in cui vi è un primario e prevalente interessamento della retina periferica (come la retinite pigmentosa tipica), e quelle in cui vi è un coinvolgimento della retina centrale (distrofie maculari). L'interrelazione fra questi due tipi di patologie nel corso della storia clinica di molti pazienti è molto stretta e talvolta è difficile distinguere in modo così netto una patologia periferica da una patologia della retina centrale.

2. Scopo

Lo scopo di questo documento è descrivere il percorso dei pazienti affetti da malattie rare della retina nella Regione Lazio, considerando le fasi del sospetto diagnostico, diagnosi confermata, percorso terapeutico, follow-up, gestione delle complicanze e riabilitazione, transizione dall'età pediatrica all'età adulta.

3. Centri di riferimento

I centri di riferimento delle distrofie retiniche ereditarie identificati nella Regione Lazio sono:

Centro di riferimento regionale Malattie Rare Oftalmologia, ERN Eye; UOC Oculistica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Via Torre di Palidoro, 00054 Fiumicino, telefono: 06 68593302- 06 68593362; Fax: 06 68593281.

Centro di riferimento regionale Malattie Rare Oftalmologia, ERN Eye; UOC Oculistica Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Largo Gemelli 8, 00168 Roma, telefono 0630156344-0630154929; Fax 06 3051274.

Il percorso è stato condiviso con il Centro di riferimento Regionale per le Malattie Rare del Lazio presso il Policlinico Umberto I, dove si trova il Centro "Malattie Rare Oculistiche", Istituto di Clinica Oculistica, malattierare@policlinicoumberto1.it; tel. 0649976914.

4. Distrofie retiniche ereditarie

4.1. Retinite pigmentosa

Il termine retinite pigmentosa (RP) comprende una serie di malattie genetiche degenerative, progressive, che determinano un progressivo deficit visivo a causa della morte dei fotorecettori. Aspetti morfoclinici di base comuni sono: papilla ottica cerea, vasi retinici assottigliati, pigmentazione intraretinica con aspetto ad "osteoblasti", atrofia dell'epitelio pigmentato retinico (EPR).

Epidemiologia ed eziopatogenesi

La Retinite Pigmentosa (RP), secondo le statistiche internazionali, colpisce circa una persona su 4.000, però la sua diffusione è ancora maggiore nelle isole ed in tutte quelle comunità ove siano frequenti i matrimoni tra consanguinei. Molto spesso essa compare tra la pubertà e l'età matura, ma non sono infrequenti casi di pazienti colpiti nella prima infanzia.

Riguardo la trasmissione genetica possiamo distinguere tra forme famigliari (50%) e sporadiche (50%)

Quelle famigliari possono essere a trasmissione autosomica dominante (20%), autosomica recessiva (17%) o a trasmissione X-linked (13%). Il numero di geni che può essere coinvolto è molto elevato; le principali mutazioni sono a carico di rodopsina, RDS-Periferina, Eys, CRB1, Loci sul cromosoma X (RPGR).

La maggior parte dei geni coinvolti codificano per componenti dei bastoncelli coinvolti nel processo di fototrasduzione mentre altri codificano per proteine strutturali.

I meccanismi molecolari con cui queste mutazioni determinano la morte dei fotorecettori non è ben chiara anche se vi è un'ampia evidenza che l'apoptosi sia coinvolta nel processo finale di morte cellulare. L'EPR può rappresentare il sito primitivo dell'affezione mentre, in altri casi, la degenerazione primaria è a carico dei fotorecettori con successivo coinvolgimento dell'EPR.

Per tale motivo si preferisce parlare di alterazione del rapporto EPR-fotorecettore alla base di diverse forme di degenerazioni tapeto-retiniche.

Diagnosi

Nonostante la similarità del quadro clinico delle varie forme di RP, una classificazione unitaria soddisfacente non è mai stata trovata, a dimostrazione delle notevoli differenze che in realtà esistono tra forme solo apparentemente simili. Va ricordato che la RP è un fenotipo molto diffuso che rappresenta il punto di arrivo comune di molte e diverse malattie retiniche.

Nelle Forme primarie, in cui vi è solo un coinvolgimento oculare, vi sono:

- Retinite pigmentosa tipica
- Retiniti pigmentose atipiche

Retinite Pigmentosa tipica

La RP tipica è la forma di più comune osservazione (85% circa dei casi) e viene anche definita "rod- cone" in quanto la perdita di funzione dei bastoncelli precede quella dei coni. Il primario coinvolgimento della retina medio-periferica e quindi del sistema scotopico e si manifesta con emeralopia progressiva, restringimento progressivo del campo visivo fino a divenire "tubulare", assottigliamento ed atrofia dell'EPR nelle media-estrema periferia retinica, tipica dispersione pigmentaria ad osteoblasti, alterazioni elettrofunzionali che evidenziano un coinvolgimento precoce del sistema scotopico.

Questa forma risulta più severa in quanto determina quasi sempre la perdita di tutta o di gran parte della visione a causa del successivo coinvolgimento maculare che si può

manifestare sotto forma di atrofia, bull's eye, edema maculare cistoide (EMC). Il coinvolgimento maculare può manifestarsi con calo dell'acuità visiva, fotofobia, discromatopsia -metamorfopsia, scotomi centrali paracentrali, alterazioni elettrofunkionali che evidenziano anche un coinvolgimento dei coni maculari.

Tipica delle varie forme di RP è l'insorgenza precoce di cataratta che è del tipo sottocapsulare posteriore.

Retiniti Pigmentose atipiche

Le RP atipiche sono quelle forme che pur mantenendo gli aspetti morfoclinici di base si discostano dal tipico quadro clinico della RP.

RP inversa (cone-rod): in questa forma la perdita di funzione dei coni precede quella dei bastoncelli e si manifesta con:

- riduzione della visione centrale
- anomalie del senso cromatico
- fotofobia
- maculopatia con tipico aspetto a "bull's eye"
- alterazioni elettrofunkionali che evidenziano un coinvolgimento precoce del sistema dei coni.

Questa forma, a causa del primario interessamento dei coni, pur determinando una compromissione della visione centrale molto precocemente, presenta tuttavia una prognosi buona a lungo termine; infatti il coinvolgimento della visione periferica e del sistema scotopico avviene molto tardivamente.

Nelle RP paucipigmentata ed in quella sine pigmento nonostante la scarsa o assente deposizione di pigmento intraretinico è comunque presente la degenerazione dei fotorecettori con tutte le problematiche che ne conseguono.

Nella RP a settore gli aspetti morfoclinici tipici sono distribuiti in uno specifico settore retinico.

La retinite puntata albescente viene inserita tradizionalmente nella lista delle forme di RP perché ne ha le caratteristiche funzionali anche se in realtà non c'è nessun accumulo di pigmento. L'elemento caratterizzante sono delle macchioline biancastre che però si associano a una degenerazione dei fotorecettori sostanzialmente sovrapponibile a quella della RP tradizionale.

La RP Coat's like è una rara situazione in cui alle caratteristiche della retinite pigmentosa si associano anche importanti aspetti essudativi analoghi a quelli presenti nella malattia di Coat's.

L'Amaurosi congenita di Leber (ACL) è la più precoce e più severa forma di distrofia retinica ereditaria caratterizzata da severa ipovisione o cecità già presenti alla nascita o ad esordio nei primi sei mesi di vita. Rappresenta il 10-18 % dei casi di cecità congenita nei bambini; la sua incidenza è di 2-3 per 100.000 bambini nati. Nella maggior parte dei casi viene

trasmessa con modalità autosomica recessiva. I geni implicati nella ACL sono coinvolti nello sviluppo, nel funzionamento e nella protezione della retina. Possono essere coinvolti circa 15 geni tra cui:

- RPE65 sul cromosoma 1 (1p31) responsabile di circa il 10-20% casi
- CRX sul cromosoma 19 (19q13.3)
- AIPL1 sul cromosoma 17 (17p13.1)
- RPGRIP1 sul cromosoma 14 (14q11)
- CRB1 sul cromosoma 1 (1q31-32.1)
- TULP1 sul cromosoma 6 (6p21.3)

I criteri diagnostici al momento riconosciuti sono:

- Esordio di cecità o deficit visivo severo nei primi 6 mesi di vita
- Riflessi pupillari torpidi
- Movimenti oculari erratici/nistagmo
- Segni oculo-digitali (eye-pressing, eye-poking, eye-rubbing)
- Elettroretinogramma (ERG) (componente fotopica e scotopica) estinto o marcatamente ridotto
- Potenziali Evocati Visivi (PEV) assenti o alterati
- Aspetto del fondo oculare variabile: inizialmente vi sono scarsi depositi granulari di pigmento nella zona maculare; dopo qualche anno si evidenziano tipiche lesioni a "sale e pepe" nell'area della macula mentre, dalla adolescenza compare un aspetto polimorfo della retina con aree di pigmentazione e di depigmentazione, macula atrofica e marcatamente pigmentata, pallore della papilla ottica.

In aggiunta alle caratteristiche oculari altre anomalie variamente associate possono essere: ritardo di sviluppo motorio, ritardo mentale, ipoplasia cerebellare ed alterazioni sistemiche.

Forme sindromiche

Nelle Forme sindromiche la retinite pigmentosa non è un fenomeno isolato ma parte integrante di una patologia multidistrettuale.

Usher: malattia a trasmissione autosomica recessiva in cui la RP si associa ad ipoacusia più o meno grave.

Lawrence-Moon: malattia a trasmissione autosomica recessiva con RP, ritardo mentale, ipogenitalismo.

Bardet-Biedl: malattia a trasmissione autosomica recessiva caratterizzata da RP, ritardo mentale, polidattilia, obesità, ipogenitalismo.

Refsum: malattia a trasmissione autosomica recessiva caratterizzata da polineuropatia, sordità neurosensoriale, ittiosi, atassia, retinite pigmentosa e cardiomiopatia.

Kearns-Sayre: miopia mitocondriale che causa oftalmoplegia esterna, ptosi, blocco di conduzione cardiaca e lieve RP

Bassen-Kornzweig: malattia a trasmissione autosomica recessiva in cui la RP si associa ad alipoproteinemia.

4.2. Distrofie maculari

Malattia di Stargardt

La malattia di Stargardt è la più frequente distrofia maculare ereditaria ad esordio giovanile con una prevalenza di circa 1:8000-10.000; uomini e donne sono egualmente colpiti. Presenta trasmissione quasi sempre autosomica recessiva (occasionalmente autosomica dominante), dovuta alla mutazione del gene ABCR, localizzato sul braccio corto del cromosoma 1 (1p21-p13). Tale gene codifica per una proteina trans-membrana implicata nel trasporto dei retinoidi dai fotorecettori all'EPR (epitelio pigmentato retinico). L'alterazione di questo trasporto ne determina un maggiore accumulo che si ritiene possa essere dannoso per l'EPR con secondaria degenerazione dei fotorecettori.

Caratterizzata da una progressiva atrofia bilaterale dell'EPR maculare e del neuroepitelio associata frequentemente alla comparsa di multiple macchie bianco-giallastre ("flecks") rotonde o pisciformi distribuite intorno alla macula. Il fondo flavimaculato viene considerato una variante allelica e se ne differenzia dal fatto che le tipiche chiazze sono distribuite su tutto l'ambito retinico.

Si manifesta con un progressivo calo del visus generalmente nella prima seconda decade intorno a valori compresi tra 1/10 e 4/10. Lo studio del fondo oculare evidenzia negli stadi iniziali minime alterazioni dell'EPR con comparsa delle tipiche chiazze che tendono poi a confluire fino a causare un maculopatia di tipo atrofico con aspetto a bull's eye o a bronzo battuto.

La fluorangiografia può evidenziare il tipico segno della "dark choroid" dovuto all'effetto schermo esercitato dalla lipofusina. L'elettroretinogramma full field può risultare normale, soprattutto nelle prime fasi della malattia. Più indicativi sono l'elettroretinogramma focale e multifocale. Lo studio del campo visivo evidenzia difetti assoluti centrali.

Malattia di Best o distrofia vitelliforme

Malattia estremamente rara ereditata in modo dominante, può mostrare penetranza ed espressione clinica molto variabili. Il gene coinvolto, chiamato VMD2 o BEST1, mappa sul cromosoma 11 (11q13).

Caratteristica tipica della malattia è la presenza negli stadi iniziali di un'ampia lesione gialla con tipico aspetto a tuorlo d'uovo (vitelliforme) bilaterale e simmetrica localizzata in sede maculare del diametro compreso tra 1 e 5 mm. Negli stadi successivi tale lesione si rompe esitando infine in un'area cicatriziale atrofica maculare. Molto comuni sono gli eventi di neovascolarizzazione coroideale che possono comparire vicino la vecchia area cicatriziale, complicando ulteriormente il quadro clinico.

La diagnosi è agevole nella fase vitelliforme mentre in fase atrofica fondamentale è l'elettroculogramma (EOG) che risulta anormale ed evidenzia una riduzione della light peak, cioè dell'ampiezza del potenziale di adattamento alla luce con un rapporto di Arden minore di 1,5. La malattia si manifesta tipicamente nell'infanzia con calo del visus che in genere si stabilizza intorno ad 1/10.

Retinoschisi giovanile x-linked

Rara patologia il cui gene coinvolto mappa sul braccio corto del cromosoma X e come tale coinvolge quasi esclusivamente uomini (raro caso di femmina omozigote affetta). Aspetto tipico è una schisi intraretinica maculare ("maculopatia stellata") a livello dello strato delle fibre nervose associate al 50% dei casi ad alterazioni a delle schisi anche a livello periferico.

Le cavità di schisi sono dovute ad anormali colonne di cellule di Muller. Col passare del tempo questa schisi maculare può evolvere verso una maculopatia atrofica con calo del visus che dai 3- 4/10 si stabilizza intorno ad 1/10. La maculopatia stellata è ben visibile con fotografia red-free mentre non presenta leakage alla fluorangiografia. L'esame del campo visivo mostra un'area di scotoma relativo centrale.

Malattia di Goldmann-Favre o distrofia ialina della retina

Malattia a trasmissione autosomica recessiva a decorso progressivo caratterizzata da:

- Retinoschisi periferica e tendenza a sviluppare distacchi di retina
- Atrofia corioretinica
- Degenerazione vitreale
- Membrane epiretينية
- Edema maculare cistoide
- Emeralopia
- Cataratta precoce
- ERG estinto precocemente

Distrofia dei coni

Rappresenta un gruppo eterogeneo di disordini caratterizzato dalla classica triade: calo del visus, fotofobia, discromatopsia. L'aspetto del fondo oculare è estremamente variabile e varia da una fine granulosità in sede maculare fino a una vera e propria area cicatriziale con aspetto a bull's eye.

I sintomi si manifestano in genere nella prima-seconda decade di vita.

5. Sospetto diagnostico

Il sospetto di distrofia retinica ereditaria va posto nelle seguenti condizioni: presenza di nistagmo o scarso aggancio visivo in età precoce, disturbi nella visione notturna, fotofobia, difficoltà nella visione dei colori o tendenza ad inciampare per scarsa visione periferica in età pediatrica, calo del visus in età adolescenziale o adulta, presenza di emeralopia.

In questi casi, il pediatra di libera scelta o il medico di medicina generale invia il paziente ad una visita oculistica ambulatoriale in centri di primo livello, con effettuazione dell'esame del visus e del fondo oculare.

Nei casi in cui l'oculista confermi la presenza dei sintomi soprariportati e la presenza di alterazioni del fondo dell'occhio compatibili con il sospetto diagnostico di distrofia retinica ereditaria maculopatia o alterazioni della retina periferica patognomoniche quali bone spicules, flecks, pallore della papilla ottica, assottigliamento vasale, atrofia corio-retinica localizzata o diffusa), il paziente viene inviato ai centri di riferimento per malattie rare della retina della Regione Lazio riportati al precedente paragrafo.

Presso il Centro di riferimento, il paziente, inviato con il sospetto diagnostico di malattia rara della retina, effettua una accurata anamnesi con albero genealogico per identificare eventuali altri casi presenti in famiglia e viene sottoposto agli esami di primo livello utili per fare una diagnosi di distrofia retinica ereditaria che includono l'esame del visus, lo studio del campo visivo (in pazienti collaboranti per età e condizioni cliniche) e l'elettroretinogramma (ERG) in genere sufficienti in particolare quando si tratta della forma tipica di RP. In particolare, l'ERG da flash full-field fornisce informazioni sulla integrità funzionale dei sistemi scotopico e fotopico.

Di fronte a forme atipiche o a forme di difficile inquadramento diagnostico si ricorre ad indagini di secondo in funzione dell'età e del sospetto diagnostico; queste sono molto utili anche nella diagnosi differenziale da quelle forme dette di "pseudoretinite pigmentosa" in cui la presenza di depositi intraretinici di pigmento possono essere conseguenza di vecchi distacchi di retina essudativi, di retinite infettive, dismetabolismi renali, assunzione di farmaci.

Gli esami di secondo livello includono:

- Retinografia
- Fluorangiografia
- Senso cromatico
- Tomografia a coerenza ottica (OCT)
- Elettroretinogramma multifocale (MERG)
- Elettrooculogramma (EOG)
- Autofluorescenza
- Microperimetria

L'OCT è un esame non invasivo molto utile nella diagnosi/follow-up sia delle forme di retinite pigmentosa, sia nei vari quadri di distrofie maculari ereditarie. Risulta a tutt'oggi fondamentale nella gestione dell'edema maculare cistoide (EMC).

L'ERG multifocale (MERG) è particolarmente utile in quelle forme in cui vi è un primario interessamento della retina centrale in cui l'ERG full field può essere pressoché normale.

L'EOG è particolarmente indicato nella Malattia di Best con una riduzione della light peak, cioè dell'ampiezza del potenziale adattamento alla luce, e permette di fare diagnosi in particolare nelle forme evolute ed atipiche.

L'autofluorescenza è in alcuni casi utilissima in quanto fornisce informazioni sullo stato fisiologico e morfologico dell'EPR. Può visualizzare la distribuzione di lipofuscina specifica della malattia dell'EPR anche in quelle fasi precoci in cui l'oftalmoscopia è negativa e può essere usato nei bambini nella diagnosi differenziale delle distrofie retiniche ereditarie e anche per il follow-up delle patologie.

La microperimetria è utile per la localizzazione e la stabilità della fissazione del focus retinico preferenziale, nell'interpretare correttamente le misure della funzione maculare come la sensibilità del campo visivo e valutare anche la progressione della malattia.

In bambini molto piccoli con manifestazione clinica di malattia molto precoce, gli esami oggettivi potranno essere fatti eventualmente in regime di sedazione.

Posta la diagnosi clinica di distrofia retinica viene richiesta la consulenza del genetista e impostato, tramite un prelievo di sangue o di saliva e previo consenso del paziente o genitore/tutore in caso di minore, il percorso diagnostico molecolare per la caratterizzazione genetica. Quest'ultimo consta di sequenziamento multiplo simultaneo mediante next generation sequencing o esoma clinico.

I risultati di questa analisi, dopo analisi bioinformatica, vengono condivisi dal genetista con l'oculista, per valutare la congruità della diagnosi. Definito il quadro molecolare, viene effettuato un consulto multidisciplinare con l'oculista e il genetista, per fornire al paziente o genitori/tutore i risultati, spiegare le possibili modalità di trasmissione della malattia all'interno della famiglia, e pianificare le indagini nei familiari per identificare l'origine della mutazione genetica

6. Diagnosi confermata e trattamento

Una volta raggiunta la diagnosi clinica e molecolare, il paziente viene preso in carico dal Centro e registrato nel Sistema Informativo Malattie Rare Lazio (SiMaRaL).

La terapia delle varie forme di RP prevede farmaci per controllare il difetto metabolico, i sintomi o i segni obiettivamente osservabili.

La Vitamina A palmitato ad alti dosaggi (15.000 U.I./die) somministrata in modo continuativo sembra stabilizzare, in alcuni pazienti in età adulta, la progressione del deficit campimetrico e il quadro dell'ERG. Considerati gli altissimi dosaggi a cui bisogna sottoporre i pazienti è necessario che la terapia venga effettuata sotto stretto controllo degli indici di funzionalità epatica e, in caso di valori alterati, deve essere prontamente sospesa.

L'acido docosaesaenoico, DHA, è un acido grasso della classe omega 3 che al dosaggio di 1200 mg/die, in età adulta sembra rafforzare, in alcuni pazienti, l'attività stabilizzatrice della vitamina A palmitato.

L'acetazolamide ed il deflazacort, risultano in alcuni casi efficaci nella gestione dell'edema maculare cistoide in pazienti con RP; tale terapia può essere usata anche in età pediatrica modulando il dosaggio.

Il farmaco Luxturna® (voretigene neparvovec) per RP o amaurosi congenita di Leber causata da mutazioni del gene RPE65 rappresenta la prima terapia genica autorizzata per

uso clinico che punta a correggere direttamente il difetto genetico che è alla base di una distrofia retinica ereditaria attraverso l'inoculazione nella retina della copia corretta del gene malato attraverso un vettore virale. Vari trials di terapia genica sono in corso per altre mutazioni genetiche causa di degenerazione retinica.

Nel caso di condizioni sindromiche verranno eseguite le consulenze specialistiche necessarie (ad es. ORL, neurologo, endocrinologo, nefrologo).

Nella presa in carico del paziente e della famiglia è comunque prevista la presenza dello psicologo.

7. Follow-up

Il monitoraggio clinico-strumentale dei pazienti affetti dalle varie forme di retinite pigmentosa prevede:

- Controllo clinico oculistico generale ogni 6 mesi con esame del visus, esame completo dell'occhio (segmento anteriore e posteriore), tonometria
- Controllo strumentale ogni 6-12 mesi: esame del campo visivo, esami elettrofunkzionali, OCT, fluorangiografia
- Monitoraggio annuale ORL in pazienti con compromissione uditiva.

8. Gestione delle complicanze e riabilitazione

La gestione delle complicanze delle distrofie retiniche riguarda aspetti evolutivi della distrofia stessa. Tali complicanze possono essere gestite, nei limiti della nostra conoscenza sulla loro patogenesi, attraverso terapie farmacologiche (vedi sopra) o chirurgiche in casi di fori maculari o membrane epiteriniche. La riabilitazione visiva riveste un ruolo essenziale, soprattutto in età pediatrica, per permettere al paziente di sfruttare al massimo la funzione visiva residua e per l'apprendimento di tecniche di utilizzo di ausili visivi per l'ipovisione. Entrambi i Centri di riferimento sono dotati di centri per la riabilitazione visiva dell'ipovisione.

9. Continuità Ospedale-Territorio

Il Centro di Riferimento collabora con i Care manager Malattie Rare delle ASL di residenza dei pazienti, per l'attivazione dei servizi territoriali, socio-sanitari e sociali di prossimità, delle reti integrate, dei percorsi riabilitativi e di cambio di setting.

10. Transizione dall'età pediatrica all'età adulta

Per transizione si intende il passaggio programmato di adolescenti affetti da malattia cronica da un sistema di cure centrato sul bambino a uno orientato sull'adulto. La transizione non corrisponde ad un singolo momento di "passaggio delle consegne", ma, piuttosto, è parte di un più ampio e dinamico passaggio dall'adolescente dipendente all'adulto indipendente, con profondi cambiamenti che interessano non solo l'aspetto clinico, ma anche quello culturale e sociale.

I principi essenziali che devono caratterizzare il percorso sono:

- il momento più adatto per la transizione dipende dal livello di sviluppo del paziente e dal suo stato di salute;

- il percorso di transizione è un processo dinamico da concludere quando il soggetto dimostri di essere l'interlocutore principale per la gestione della propria malattia;
- la progressiva assunzione di responsabilità e consapevolezza del proprio stato di salute va promossa attraverso interventi mirati, volti ad incrementare la comprensione della malattia e delle sue cause, la capacità di riconoscere segni e sintomi associati, ivi inclusi quelli di peggioramento;
- la transizione deve avvenire per mezzo di un processo formalizzato e coordinato fra Centro Pediatrico e Centro Adulti.

Nella fase preliminare va valutata l'idoneità del paziente ad essere inserito nel percorso di transizione. Questo passo si realizza attraverso un calendario di incontri mensili multidisciplinari in cui discutere le diverse fasi del percorso. In questa fase si identifica e contatta il Centro Adulti.

Si effettuano quindi i seguenti passaggi:

- Informare il paziente e la famiglia circa un futuro passaggio delle cure al Centro Adulti. Ottenuto l'assenso, si fissa per la successiva visita di controllo, un incontro con lo psicologo per la disamina di tutti gli aspetti inerenti la transizione e per conoscerne l'atteggiamento rispetto a tale proposta. Durante l'incontro dovranno essere registrate informazioni relative ai seguenti ambiti: (1) conoscenza della malattia; (2) capacità di riconoscere segni e sintomi associati, anche di peggioramento; (3) salute e stili di vita; (4) autonomia nella attività della vita quotidiana; (5) curriculum formativo/educativo; (6) utilizzo del tempo libero.
- In occasione della riunione mensile, successiva all'incontro con lo psicologo, lo stesso indica approssimativamente i tempi entro cui il passaggio per ciascun paziente potrà essere compiuto. La valutazione del tempo occorrente si basa sia sull'atteggiamento dimostrato dal paziente nei confronti della proposta di passaggio al Centro Adulti sia sulle problematiche eventualmente emerse nel corso dell'incontro.
- Preparazione di un Piano Assistenziale Individualizzato (PAI) da condividere con il paziente e con il Centro Adulti.
- Il Centro Pediatrico OPBG organizza, in remoto, un incontro con il Medico di Medicina Generale e il Centro Adulti, avente come oggetto il percorso di transizione ed il PAI che è stato elaborato.
- Il medico/case manager dell'OPBG seguirà il paziente presso il Centro Adulti per un tempo minimo di tre mesi dalla transizione, o per un periodo più lungo in base al giudizio clinico relativo alla complessità del caso.
- Quando il paziente è pronto per il passaggio, gli si comunica la data di appuntamento per la prima visita presso il Centro Adulti, cui parteciperà anche l'oculista dell'OPBG.
- Trasferimento al Centro Adulti di copia della documentazione clinica raccolta dal Centro di riferimento OPBG, ivi inclusa una valutazione multidimensionale del grado di autonomia del soggetto.

- Entro tre mesi dalla conclusione del trasferimento, viene fatta richiesta al Centro Adulti di un feedback critico del percorso di transizione.
- Il percorso di transizione viene considerato concluso quando si realizza la presa in carico multidisciplinare/multiprofessionale da parte del Centro Adulti.

11. Coinvolgimento delle Associazioni

I centri coinvolti collaborano con diverse associazioni dei malati, quali Retina Italia, A.I.R.P.I (Associazione Italiana per la Retinite Pigmentosa e l'Ipovisione), la F.I.A.R.P. (Federazione Italiana Associazioni Retinite Pigmentosa), la lega del filo d'oro (Sindrome di Usher), associazione acromatopsia e BMC le quali svolgono importanti funzioni di sensibilizzazione ed informazione in particolare organizzando convegni e seminari.

12. Indicatori clinici del percorso di diagnosi e presa in carico dei pazienti con malattie rare della retina

- Numero di pazienti totali seguiti dal Centro per anno
- Numero di nuovi pazienti seguiti dal Centro per anno
- Numero di esami diagnostici totali effettuati dal Centro per anno
- Numero di esami diagnostici per paziente effettuati dal Centro per anno
- Proporzioni di pazienti in follow up secondo calendario, per Centro per anno

13. Bibliografia

- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Brockhurst RJ, Hayes KC, Johnson EJ, Anderson EJ, Johnson CA, Gaudio AR, Willett WC, Schaefer EJ. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol.* 2010 Apr;128(4):403-11. 19.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Moser A, Brockhurst RJ, Hayes KC, Johnson CA, Anderson EJ, Gaudio AR, Willett WC, Schaefer EJ. Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment: subgroup analyses. *Arch Ophthalmol.* 2004 Sep;122(9):1306-14. 20.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C, Willett W. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1993 Jun;111(6):761-72.
- Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet.* 2006 Nov 18;368(9549):1795-809
- Pagon RA. Retinitis pigmentosa. *Surv Ophthalmol.* 1988 Nov-Dec;33(3):137-77.
- Maguire AM, Bennett J, Aleman EM, Leroy BP, Aleman TS. Clinical Perspective: Treating RPE65-Associated Retinal Dystrophy. *Mol Ther.* 2021 Feb 3;29(2):442-463. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.11.029. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33278565