REGIONE PIEMONTE

Data 17- 11- 2010
Protocollo 33363 DB2005

Classificazione 014 . 100 . 09 0

Ai Direttori Generali delle ASR

Ai Presidi:

- Ausiliatrice
- Cottolengo
- Gradenigo
- Mayor
- San Camillo
- Beata Vergine Consolata

All'Istituto Auxologico di Piancavallo

Alla Fondazione Salvatore Maugeri di Veruno

Ai Rappresentanti: FIMMG FIMP

- CSI

LORO SEDI

Oggetto: Esenzione "ticket"per pazienti affetti da malattie rare – Ulteriori indicazioni al fine del rilascio dell'attestato di esenzione .

Con nota prot. n. 27827/DB2005 del 17.07.2009 erano state fornite ulteriori precisazioni sulle modalità per il rilascio dell'attestato di esenzione per malattia rara e relative regole di utilizzo.

Al fine di garantire omogeneità ed equità di trattamento nei confronti dei suddetti pazienti si è ritenuto di definire in modo preciso i criteri di riferimento per l'accesso del paziente al percorso di esenzione per malattia rara.

Tali criteri sono stati elaborati dai gruppi consortili e dai gruppi di lavoro interregionali specifici, e di cui alla nota regionale sopra indicata, relativamente alle malattie rare di seguito indicate:

Pubertà precoce (RC0040)
Anemie ereditarie (RDG010)
Difetti ereditari della coagulazione (RDG020)
Siringobulbia e Siringomielia (RF0321)
Connettivite indifferenziata (RMG010)
Sclerosi sistemica progressiva (RM0091)
Sindrome di Arnold-Chiari (RN0010)
Sindrome di Sjogren-Larsson (RN1700)
Patologie di origine genetica

REGIONE PIEMONTE

La descrizione dei criteri di riferimento per la redazione di una appropriata richiesta di esenzione, al fine di facilitarne la consultazione, è presentata sotto forma di schede allegate alla presente nota, all'interno delle quali è previsto, in situazione particolare, il rilascio di attestato di esenzione temporaneo che deve riportare R99 e la data di scadenza del certificato di esenzione stesso.

Tale modalità procedurale deve trovare attuazione anche per le altre patologie rare non considerate dal presente documento, e di cui all'art.5 – comma 2 – del D.M.San n. 279/2001 e s.m.i., in quanto consente di discriminare eventuali inappropriatezze o abusì e, quindi, di governare il sistema.

Con l'occasione si ricorda che l'esenzione per malattia rara può essere rilasciata solo in presenza di un apposito Certificato di Richiesta di esenzione redatto da uno specialista operante presso una Struttura Semplice o Complessa di un Azienda Sanitaria Regionale (Aziende Sanitarie Ospedaliere, Aziende Sanitarie Locali, IRCCS, Presidi ex art. 43 L.833/78) e dell'AUSL di Aosta e comprovante l'avvenuto censimento nel Registro Interregionale delle Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta. Per ulteriori dettagli si rinvia a quanto già specificatamente indicato con la circolare prot. n. 27827/DB2005 del 17.07.2009.

Si invitano le SS.LL. a garantire la più ampia informazione ai propri operatori e ad assicurare la necessaria informazione ai Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera scelta operanti sul proprio ambito territoriale al fine di garantire una corretta informazione al cittadino.

Distinti saluti.

Il Vicario della Direzione Sanita' Daniela Nizza

MB/CG



		PROT. N.

DEL															
DEL.	127	11	11	Ŷ.		12	W			23	2			2	

Scheda 1: Pubertà precoce (RC0040)

CONTESTO E RAZIONALE

Con il termine pubertà precoce vengono descritte condizioni patologiche e situazioni parafisiologiche che determinano la comparsa di caratteristiche sessuali secondarie prima di quanto atteso in base ai dati epidemiologici. La puberta' precoce riguarda entrambi i sessi , e nel suo ambito sono comprese patologie rare che riguardano il funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonade e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

La definizione attuale per la popolazione europea pone il limite inferiore dell'eta' puberale agli 8 anni compiuti nella femmina e 9 anni compiuti nel maschio. Alcuni autori abbassano il limite nella femmina a 6-7 anni compiuti. (1-7).

La pubertà precoce è definita "centrale" (PPC) quando si verifica per un'attivazione precoce dell'asse ipotalamo –ipofisi-gonade con le caratteristiche della pubertà fisiologica: in particolare a livello ipofisario prevale la secrezione di LH sull'FSH. Il "telarca precoce semplice" e' una condizione autolimitantesi legata generalmente ad ipersecrezione di FSH dei primi anni di vita. Il "telarca variante" mostra caratteristiche cliniche ed ormonali intermedie tra il telarca precoce semplice e la pubertà precoce centrale.

La pubertà precoce e' definita "periferica" quando è legata ad una secrezione autonoma di steroidi sessuali indipendente dalla attivazione dell'asse ipotalamo- ipofisi.

Pubertà precoce centrale:

La pubertà precoce centrale o gonadotropino-dipendente si caratterizza come una sequenza di eventi identica a quella di una pubertà normale che , realizzandosi troppo presto, può comportare problemi i tipo psicologico legati ad immaturità relativa dello sviluppo psicoaffettivo , e problemi auxologici legati alla precoce saldatura delle cartilagini di

coniugazione per effetto degli estrogeni, e rischio di bassa statura adulta.

Le forme eziologiche di PPC sono numerose, e alla diagnosi di PPC idiopatica si giunge solo dopo esclusione delle forme organiche , essenzialmente malformative e tumorali. Le forme idiopatiche rappresentano almeno il 70 % delle forme di pubertà precoce nelle femmine

e il 40 % nei maschi. Anche dopo avere escluso cause organiche la gestione del paziente con segni di sviluppo puberale precoce resta complessa. Infatti la PPC non si presenta come entità clinica omogenea ma come "continuum " di quadri clinici con diversa rapidità di evoluzione.

La valutazione comprende aspetti anamnestici, clinici ed auxologici ,radiologici e laboratoristici , con l'impiego di test dinamici ormonali , ed infine l'approfondimento neuroradiologico mediante RMN cerebrale ed ipotalamo-ipofisaria nei casi in cui si sospetta una forma organica. Gli obiettivi del trattamento della PPC, che prevede la soppressione della secrezione ipofisaria di gonadotropine e quindi degli steroidi gonadici, sono :

- a breve termine: arresto della progressione dei segni di pubertà, la normalizzazione della velocità di crescita, il freno della accelerazione di maturazione ossea, con un beneficio sugli effetti psicosociali negativi dell'anticipo puberale.
- a lungo termine : la preservazione del patrimonio accrescitivo con raggiungimento della statura finale nel range di normalità senza conseguenze negative sul raggiungimento del picco di massa ossea, sulla fertilità adulta e senza sequele psicologiche a lungo termine

Le opzioni terapeutiche attuali sono rappresentate essenzialmente dai farmaci GnRH analoghi che, somministrati continuamente a dosi farmacologiche, desensibilizzano le cellule gonadotrope e sopprimono la produzione endogena di gonadotropine.

Gli analoghi attualmente in uso sono in forma "ritardo" della durata di azione di quattro settimane in grado sicuramente di migliorare la compliance dei piccoli pazienti sono stati



anche propostigli analoghi a durata d'azione trimestrale nei casi con particolari difficoltà di compliance. La discussione attuale verte ancora sui criteri di indicazione della terapia farmacologica , in quanto gli effetti benefici auxologici sono ben dimostrati solo per le forme ad esordio precocissimo, sotto i 6 anni. I risultati sono non uniformi e non eclatanti nelle forme ad esordio successivo come testimoniano studi randomizzati su pazienti con esordio "borderline" tra i 7.5 e i 9 anni . In quest'ultimo gruppo di pazienti , in cui la pubertà e' definita spesso come "early puberty" il follow-up individuale è importante , insieme alla valutazione globale della maturazione ossea della prognosi accrescitiva , per arrivare ad una indicazione chiara dei reali benefici del trattamento.

E' da ricordare inoltre che le indicazioni psicosociali e comportamentali al trattamento devono trovare un riscontro nella accurata valutazione della situazione sociale familiare e personale del paziente che richiede un approccio globale e non unicamente tecnico da parte del medico.

La pubertà precoce centrale è oggetto di discussione per l'apparente aumento della sua incidenza negli ultimi anni che la rende una situazione clinica ad elevato impatto economico e sociale . La pubertà precoce idiopatica è definita dal DL 279/2001 tra le patologie rare con codice di esenzione RC0040.

Poiché nelle femmine l'incidenza è estremamente ridotta prima dei 7 anni compiuti, e decisamente di più frequente riscontro dopo i 7 anni compiuti, anche il suo inquadramento come patologia rara, necessita di criteri più precisi.

E' necessario elaborare un percorso diagnostico e terapeutico condiviso tra gli specialisti operanti nell'ambito pediatrico regionale prendendo in considerazione il segno clinico telarca precoce nelle femmine(comparsa di bottone mammario prima degli 8 anni di eta') , e gonadarca precoce nei maschi (volume testicolare≥ 4ml) con lo scopo di:

- distinguere la pubertà precoce centrale dalla forma periferica e dalle forme parziali (telarca precoce semplice e telarca variante).
- permettere l'inquadramento della pubertà precoce centrale come malattia rara in base ai criteri epidemiologici forniti dalla letteratura
- identificare la popolazione di pazienti con pubertà precoce in cui : è più frequente il riscontro di patologia organica e' verosimilmente piu' efficace la terapia frenante con LHRH analogo.

Pubertà precoce periferica

La pubertà precoce periferica o gonadotropino indipendente, malattia rara, trova fra le sue cause una attivazione costitutiva del recettore per le gonadotropine per alterazioni del gene per il recettore dell'LH o mutazioni attivanti la proteina Gs-alfa, trasduttore del segnale ormonale gonadotropinico. Altre alterazioni sono dovute a iperattivita' neoplastica delle ghiandole surrenaliche o delle gonadi. La diagnosi si basa su indagini genetiche, non ancora disponibili a livello di routine, su esami di immagine (ecografie e Risonanza MagneticaNucleare) indicati, riferendosi al contesto clinico ed ormonale specifico. Le patologie interessate sono riportate nell'elenco sottostante:

Cause di puberta' precoce

- 1) Gonadotropino-dipendente (centrale) a. idiopatica (F/M 10:1) b. da lesioni del SNC
- congenite (amatomi, cisti aracnoidee , idrocefalo mielomeningocele , displasia setto ottica , cisti soprasellari)
- acquisite (ascessi neoplasie, granulomi, traumi, radioterapia)



- 2) Gonadotropino-indipendente (periferica)
- a genetiche (sindrome adrenogenitale congenita nel maschio , mutazione attivante il recettore LH , sindrome Mc Cune Albright)
- b. neoplastiche (surrenali, ovariche, testicolari, tumori a produzione di HCG)
- c. forme limitate e reversibili (cisti ovariche , iperplasia congenita del surrene , assunzione di estrogeni esogeni)

Criteri di esentabilità

Sulla base delle premesse soprariportate si ritengono esentabili le seguenti forme di pubertà precoce:

- Pubertà precoce centrale in bambine di età inferiore ai 7 anni compiuti
- Pubertà precoce centrale in bambini di età inferiore a 9 anni compiuti
- Pubertà precoce periferica in bambine di eta' inferiore a 8 anni compiuti e bambini di eta' inferiore ai 9 anni compiuti .

BIBLIOGRAFIA

- 1. Hermann-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC et Al Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice. A study from the pediatric research in office settings Pediatrics 1997; 99: 505-512
- 2.Kaplowitz PB, Oberfield SE Rexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment Pediatrics 1999; 104: 936-941.3. M.Cisternino e Gruppo di Studio Italiano di Fisiopatologia della Puberta' Etiology and incidence of precocious puberty in girls. A multicentric study J Pediatr Endocrinol Metab 2000:13: 695-701
- 4.Chalumeau M Chemaitilly W, Trivin C et Al Central precocious puberty in girls: an evidence based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities Pediatrics 2002: 109: 61-67 5.Chalumeau M C G Hadjathanasou, S.M. Ng et Al Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence-based diagnosis rule J Ped 2003; 143: 445-450
- 6.MidyettK, WayneVM JacobsonJ.D. Arepubertalchangesingirlsbefore
- age 8 benign? Pediatrics 2003; 111:47-51 Muir A. Precocious puberty Adv Pediatr 2004; 51: 37-62 7. Kaplowitz P. Precocious puberty: update on secular trends, definitions, diagnosis and treatment. Pediatr Rev 2006; 27: 373-381



Scheda 2: Anemie ereditarie (RDG010)

Sono state ritenute esentabili tutte le patologie dell'emoglobina non presenti in altre categorie e che richiedono l'esecuzione di accertamenti periodici per la valutazione della malattia e la prevenzione delle complicanze.

Elenco delle anemie ereditarie ritenute esentabili:

- 1) Anemie iporigenerative
- a, anemia di fanconi
- b, anemia di Blackfan Diamond
- c. sindrome di Pearson
- 2) Anemie con alterata maturazione
- a. CDA I, CDA II, CDA III
- b. anemie sideroblastiche congenite
- 3) alterazioni metabolismo del ferro, folati, B12
 - a. le alterazioni del metabolismo del ferro, anche se provocano anemia possiedono un codice di esenzione a se (RCG100). Per quanto riguarda le forme associate ad anemia si ritengono esentabili:
 - · atransferrinemia congenita
 - · ipotransferrinemia grave
 - · IRIDA
 - b. emosiderosi polmonare idiopatica
 - c. deficit grave di assorbimento folati (associato ad anemia significativa secondaria al deficit stesso)
 - d. mutazioni MTHFR (solo se associate ad anemia secondaria alla mutazione stessa)
 - e. Imerslund-Grasbeck
 - f. deficit transcobalamina II
 - g. difetti di trasporto B12
 - 4) anemie da difetto enzimatico
 - a. deficit G6PDH (in emi od omozigosi)
 - b. deficit PK
 - c. deficit di pirimidin 5 nucleotidasi
 - d. deficit di esochinasi
 - e. deficit glucosio P isomerasi
 - I. deficit di fosfofruttochinasi
 - g. deficit di aldolasi
 - h. deficit di fosfoglicerato chinasi
 - i. deficit trioso P isomerasi
 - 5) Alterazioni membrana eritrocitaria
 - a. sferocitosi
 - b. ellissocitosi
 - c. piropoichilocitosi
 - d. stomatocitosi
 - e. xerocitosi
 - f. stomatocitosi ereditaria
 - g. eccesso adenosina deaminasi
 - h. deficit adenilato chinasi
 - i. deficit aldolasi



- 6) anemie da alterazione Hb
 - a. metemoglobinemie
 - b. sindrome da Rh nullo
 - c. talassemia major
 - d. alfa-talassemia con ritardo mentale
 - e. HbS
 - f. Hb C
 - g. HbD
 - h. Hb E
 - i. Hb J
 - j. Hb M
 - k. Persistenza Hb Fetale
 - 1. Forme miste (talassemia associata a variante emoglobinica)
 - m. Hb instabili
 - n. Emoglobinopatie a bassa affinità per l'ossigieno
 - o. Emoglobinopatie ad alta affinità per l'ossigeno

Si ritiene non siano esentabili i soggetti con Beta talassemia eterozigote e il deficit di G6PDH (favismo) se il soggetto è eterozigote.

Il codice RDG010 per "favismo" sarebbe attribuibile solo ai maschi (emizigote) e alle rare femmine omozigoti.

Bibliografia

- 1. Grace RF and Lux SE: Disorders of the red cell membrane. in Nathan andOski's Hematology of infancy and childhood, Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT Fisher DE, Lux SE Eds, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009 p.659-837.
- 2. Cunnicham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH: the thalassemias. in Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood, Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT Fisher DE, Lux SE Eds, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009 p.1015-1106.
- 3. Cappellini, M. D.; Fiorelli, G.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet 371: 64-74, 2008. Beutler, E.: G6PD deficiency. Blood 84: 3613-3636, 1994.
- 4. Perrotta, S.; Gallagher, P. G.; Mohandas, N.: Hereditary spherocytosis. Lancet 372: 1411-1426, 2008. Auerbach AD. Fanconi anemia and its diagnosis. Mutat Res. 668:4-10, 2009.
- 5. Schwarz K, Iolascon A, Verissimo F, Trede NS, Horsley W, Chen W et al. Mutations affecting the secretory COPII coat component SEC23B cause congenital dyserythropoietic anemia type II. Nature Genet. 41: 936-940, 2009.
- 6. Kirwan M, Dokal I. Dyskeratosis congenita, stem cells and telomeres. Biochim Biophys Acta. 2009; 1792:371-9.
- Si indica anche il sito web: http://www.enerca.org/ (European NEtwork Rare Congenital Anaemias) che risulta aggiornato sulla diagnosi delle anemie congenite rare.



Scheda 3: Difetti ereditari della coagulazione (RDG020)

A) Patologie di tipo emorragico.

Il codice di esenzione è attribuibile a tutti i soggetti con documentato deficit di uno dei fattori della coagulazione.

Per quanto concerne l'emofilia A e B nei soggetti di sesso femminile, è possibile attribuire il codice a quelle donne che hanno un livello del fattore inferiore al 50% e pertanto sono potenzialmente sintomatiche.

B) Stati trombofilici

NON ESENTABILI

- 1. Nessun polimorfismo dell'enzima MTHFR (metilentetraidrofolato reduttasi) costituisce motivo di esenzione, anche se in omozigosi.
- 2. Le mutazioni del fattore V in eterozigosi non costituiscono motivo di attribuzione del codice.
- Le mutazioni della protrombina (fattore II) in eterozigosi non costituiscono motivo di attribuzione del codice
- Il livello anche molto elevato di fattori della coagulazione non costituisce motivo di attribuzione del codice

ESENZIONE TEMPORANEA

Per tale tipologia di pazienti l'esenzione è temporanea, con scadenza trimestrale, e consente l'esecuzione in regime di esenzione dal pagamento del ticket degli accertamenti necessari alla identificazione di fattori trombofilici congeniti ai soggetti che:

- 1. Presentino un deficit di Proteina C o Proteina S o Antitrombina III
- 2. Abbiano un evento trombo-embolico prima dei 60 anni
- 3. Siano figli di soggetti con patologia emorragica o trombotica suscettibile di esenzione.

Allo scopo di limitare i casi di inappropriatezza diagnostica in questa specifica patologia, si richiama l'attenzione degli specialisti ad un puntuale utilizzo di tale modalità in tutte le situazioni di incertezza diagnostica.

Al fine del rilascio del documento di certificazione dell'esenzione temporanea si richiamano le modalità di certificazione già indicate con nota prot. n. 27827/DB2005 del 17.07.2009.

All'atto del rilascio dell'attestato di esenzione temporanea dovrà essere apposto il codice R99 ed indicata la data di scadenza dell' esenzione stessa.

Il certificato di richiesta di esenzione può essere redatto in via informatica dagli stessi Centri che redigono il certificato definitivo.

ESENZIONE PERMANENTE

Il codice RDG020 può essere attribuito ai soggetti che:

- I. Presentino mutazione della protrombina e mutazione del fattore V
- 2. Presentino mutazione della protrombina in omozigosi
- 3. Presentino mutazioni del fattore V in omozigosi o eterozigosi composta
- 4. Presentino deficit di AIII confermato in almeno 2 determinazioni,
- 5. Presentino deficit di Proteina C confermato in almeno 2 determinazioni



- 6. Presentino deficit di Proteina S confermato in almeno 2 determinazioni,
- 7. Presentino iperomocisteinemia con valori maggiori di 40 mg/dL
- 8. Soggetti con evento TE verificatosi prima dei 60 anni che presentino in eterozigosi mutazione del fattore V o del fattore II o abbiano un livello di fattore VIII elevato (maggiore di 250%) in almeno due determinazioni

Bibliografia

- 1. Montgomery RR, Cox Gill J, Di Paola J: Hemophilia and von Willebrand disease. In Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood, Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT Fisher DE, Lux SE Eds, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009 p. 1487-1517.
- 2. James AH, Manco-Johnson MJ, Yawn BP, Dietrich JE, Nichols WL. Von Willebrand disease: key points from the 2008 National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines. Obstet Gynecol. 2009 Sep;114(3):674-8.
- 3. Bauer KA: Rare hereditary coagulation factor abnormalities. In: "Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood" Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT Fisher DE, Lux SE Eds, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009 p 1525-1532.
- 4. Schmaier AH. The elusive physiologic role of Factor XII. J Clin Invest 118: 3006-9, 2008. Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. Blood 112: 250-5, 2008. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. Lancet 370:439-48, 2007.
- 5. Pruthi RK. A practical approach to genetic testing for von Willebrand disease. Mayo Clin Proc 81:679-91, 2006.
- Pruthi RK. Hemophilia: a practical approach to genetic testing. Mayo Clin Proc 80:1485-99, 2005.
 - 7. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. N Engl J Med 351:683-94, 2004.
- 8. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. Blood 104:1243-52, 2004.
- 9. Fenella Kirkham, Patricia Massicotte and Alan D. Michelson Paul Monagle, Elizabeth Chalmers, Anthony Chan, Gabrielle deVeber: Antithrombotic Therapy in Neonates and Children. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) Chest 133: 887-968, 2008.
- 10. Hertzberg MS. Genetic testing for thrombophilia mutations. Semin Thromb Hemost 31:33-8, 2005.
- 11. Martinelli I, Franchini M, Mannucci PM. How I treat rare venous thromboses. Blood.112:4818-23.2008.
- 12. Zoller B, Dahlback B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. Lancet 343:1536-8, 1994.
- 13. Wu O, Robertson L, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a metaanalysis and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Br J Haematol 131: 80-90, 2005.
- 14.Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. N Engl J Med. 344:1222-31, 2001.
- 15. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. Ann Intern Med.138:128-34, 2003.
- 16. Kottke-Marchant K. Genetic polymorphisms associated with venous and arterial thrombosis: an overview. Arch Pathol Lab Med.126:295-304, 2002.
- 17. Madonna P, de Stefano V, Coppola A, Cirillo F, Cerbone AM, Orefice G, Di Minno G. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. Stroke. 33:51-6, 2002.
- 18.Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. Arch Intern Med. 166:729-36, 2006.

REGIONE PIEMONTE

19. Marchiori A, Mosena L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. Haematologica 92: 1107-14, 2007.

Si segnala inoltre che quanto esposto relativamente alla necessità di accertamenti e al rischio trombotico è in completo accordo con le conclusioni della consensus conference promossa dal Ministero della Salute sulla "Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estro- progestinici in età riproduttiva" (luglio 2009). Il documento prodotto è consultabile sul sito del Sistema nazionale per le linee guida (SNLG) dell' Istituto superiore di sanità (ISS) all'indirizzo: http://www.snlg.it/.



Scheda 4: Siringobulbia e Siringomielia (RF0321)

Sono esentabili i soggetti che presentano una cavità siringomielica e/o di una siringobulbia alla risonanza magnetica associata a segni o sintomi spinali o bulbari correlati alla sede della cavità e valutati da uno specialista neurologo o neurochirurgo.

Al momento della compilazione della scheda di segnalazione di siringomielia e/o siringobulbia si raccomanda l'indicazione del tipo di cavità presente secondo la classificazione sottoriportata:

- Tipo I: con ostruzione forame magno e dilatazione canale centrale.
- * A: con Malformazione di Chiari I
- B: con altre lesioni ostruttive del forame magno.
- · Tipo II: senza ostruzione forame magno
- Tipo III: con altre patologie del midollo (forme acquisite)
- A: tumori spinali (intramidollari)
- · B: mielopatia post-traumatica
- · C: aracnoiditi e pachimeningiti spinali
- D: mielomalacia secondaria compressiva (tumori, ernie) o ischemica (MAV)
- Tipo: idromielia pura (dilatazione canale centrale in corso di sviluppo), in genere associata ad idrocefalo.



Scheda 5: Connettiviti indifferenziate (RMG010)

Al fine di fornire l'esenzione per connettivite indifferenziata occorre che siano rispettati i seguenti criteri:

- criteri insufficienti per connettiviti nosologicamente caratterizzate (Lupus Eritematoso Sistemico, S. da Anticorpi Antifosfolipidi, S. Sjogren, Dermato-Polimiosite, Sclerodermia) con, se presenti, artralgie a carattere "infiammatorio";
- positività ANA > 1/320, confermato almeno 2 volte, a distanza di almeno 6 mesi;
- durata malattia > 3 anni

Bibliografia

1. Mosca Clin Exp Rheumatol. 2004, Mosca Autoimmun Rev. 2006; Mosca Best Pract Res Clin Rheumatol 2007)



Scheda 6: Sclerosi sistemica progressiva (RM0091)

Criteri per l'esenzione per malattia cronico-degenerativa (047)

- sclerodermia con Raynaud;
- positività FAN o antiENA;
- capillaroscopia con presenza di anomalie sclerodermiche.

Criteri per l'esenzione per malattia rara (RM0091)

- presenza di ulcere cutanee;
- prove di funzionalità respiratoria con DLCO alterate;
- HRCT torace alterata;
- PAPs ≥ 45 all'ecocardio;
- esofago-gastro-duodeno-scopia alterata;
- morfea diffusa;

Qualora almeno uno di questi ultimi 6 criteri si aggiunga a tutti e tre i criteri sopradescritti è possibile fornire al paziente un'esenzione per malattia rara.



Scheda 7: Sindrome di Arnold-Chiari (RN0010)

Si ritiene che siano esentabili le forme di Malformazione di Chiari (definita radiologicamente secondo le indicazioni sottoriportate) associate a manifestazioni cliniche (con sintomi e segni), ovvero la "Chiari sintomatica". I criteri clinici (sintomi e segni neurologici) valutati dallo specialista neurologo o neurochirurgo rappresentati da:

- 1. Cefalea in accordo ai Criteri diagnostici IHS (codice 7.7 Classificazione ICHD-II, 2004) caratterizzata da almeno una delle seguenti caratteristiche:
- Scatenata dalla tosse e/o dalla manovra di Valsalva
- Localizzazione occipitale e/o sub-occipitale e durata protratta (da ore a giorni)
- Associata a sintomi e/o segni di disfunzione troncoencefalica, cerebellare e/o del midollo cervicale.

Il dolore è localizzato alla nuca, scatenato dalla flessione del collo, dalla tosse, dagli sternuti, dagli sforzi fisici, spesso associato a vertigini, disturbi dell'equilibrio e della deambulazione, disturbi vertebro-basilari, segni di coinvolgimento delle diverse strutture nervose (tronco encefalo, midollo cervicale, prime radici cervicali).

La sintomatologia può restare latente subclinica per diverso tempo e poi venire improvvisamente scatenata da un trauma cranio-cervicale o da un violento starnuto, dalla flessione anteriore del capo.

- 1. Sintomi e/o segni otoneurologici (come capogiro, perdita di equilibrio, sensazione di alterazione della pressione endoauricolare, ipoacusia o iperacusia, vertigini, nistagmo verso il basso, oscillopsia).
- 2. Sintomi visivi transitori (fotopsie scintillanti, offuscamento visivo, diplopia o disturbi transitori del campo visivo).
- 3. Segni clinici di coinvolgimento del midollo cervicale (da mielopatia cervicale), del tronco-encefalo o degli ultimi nervi cranici (disfagia), di atassia o di dismetria.

Al fine dell'esentabilità alla cefalea tipica deve associarsi almeno uno dei segni neurologici tipici sopraelencati.

Definizione (neuroradiologica) della Malformazione di Chiari (Criteri diagnostici IHS, seconda edizione aggiornata "International Classification of Headache Disorders", codice 7.7):

"Erniazione delle tonsille cerebellari alla RM cranio- cervicale definita da uno dei seguenti criteri:

- Discesa caudale delle tonsille cerebellari di > 5 mm
- Discesa caudale delle tonsille cerebellari di > 3 mm con almeno 1 dei seguenti indicatori di ingombro dello spazio subaracnoideo a livello della giunzione craniocervicale:
- · Compressione degli spazi liquorali posteriori e laterali rispetto al cervelletto
- Ridotta altezza della squama dell'osso occipitale
- · Aumentata inclinazione del tentorio
- Inginocchiamento del midollo allungato (1).

Classificazione della Malformazione di Chiari

- Tipo I: disordine del mesoderma parassiale, con anomalie della fossa cranica posteriore e conseguente discesa delle tonsille cerebellari.
- Tipo II: malformazione cerebello-midollare con meningomielocele



- (> nell'infanzia)
- Tipo III: idem con meningomielocele cervicale alto o occipito-cervicale (forma assai rara e severa)
- Tipo IV: ipoplasia del cervelletto.



Scheda 8: Sindrome di Sjogren-Larsson (RN1700)

La sindrome di Sjogren-Larsson spesso viene confusa con la sindrome di Sjogren.

Le due patologie pur avendo denominazioni simili presentano caratteristiche cliniche ed epidemiologiche totalmente distinte.

La sindrome di Sjogren-Larsson è una rara patologia congenita con una prevalenza stimata di 1/250000 caratterizzata dalla presenza di ittiosi e di alterazioni neurologiche.

La sindrome di Sjogren è invece una patologia autoimmune piuttosto comune (prevalenza stimata 1-3% della popolazione) che colpisce principalmente le ghiandole esocrine (soprattutto le ghiandole lacrimali, ghiandole salivari e le ghiandole del Bartolini) ed insorge normalmente a partire dalla 4a - 5a decade.

Si sottolinea inoltre che la sindrome di Sjogren gode di un'esenzione per malattia cronico-degenerativa: codice 030.

Scheda 9: Patologie genetiche

Si sottolinea come per tutte le malattie di origine genetica lo stato di "portatore", non associato a segni clinici, laboratoristici o strumentali di malattia non dà diritto all'esenzione definitiva per malattia rara.