



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

RACCOMANDAZIONI PER LE DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE

(codice esenzione RFG110)

Sommario

1. INTRODUZIONE.....	3
Premessa.....	3
Metodologia adottata.....	3
Definizione	3
Cenni epidemiologici	4
2. RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE	5
Criteri di accesso e inquadramento diagnostico	6
Criteri di accesso al percorso diagnostico.....	6
Criteri di esclusione.....	6
Attori del percorso diagnostico.....	6
Diagnosi.....	6
Consulenza genetica e test molecolari	8
Altre consulenze specialistiche.....	8
Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione	8
Raccomandazioni terapeutico-assistenziali.....	9
Terapie mediche	9
Interventi chirurgici	10
Riabilitazione	10
Monitoraggio.....	10
Aspetti socio assistenziali	10
Conclusioni.....	10
3. BIBLIOGRAFIA	11
5. REDAZIONE DEL DOCUMENTO	13
Gruppo di redazione del documento:	13
Partecipanti al gruppo tecnico di lavoro:	13
6. AGGIORNAMENTI.....	13
7. ALLEGATI AL PDTA SULLE DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	14
ALLEGATO A: fonti utilizzate per la produzione del PDTA sulle distrofie retiniche ereditarie	14
Basi dati utilizzate per la ricerca di linee guida	14
Basi dati utilizzate per la ricerca di revisioni sistematiche.....	14
ALLEGATO B: elenco condizioni genetiche e sindromi.....	15
ALLEGATO C: Centri di riabilitazione visiva	21

1. INTRODUZIONE

Premessa

La prevalenza della retinopatia pigmentosa, la più frequente delle distrofie retiniche ereditarie, è pari a 1 su 4000 (2) e, considerata la popolazione residente in Piemonte di 4.450.359 individui (rilevazione del censimento 2011) sono attesi circa 1000 soggetti affetti. Nel registro delle malattie rare della regione Piemonte al 31 dicembre 2011 erano stati inseriti 97 soggetti con diagnosi definitiva di distrofia retinica ereditaria e 22 con esenzione temporanea, presumibilmente in corso di accertamento, a fronte di 249 soggetti che al 1 giugno 2012 usufruivano della esenzione RFG110. Risulta pertanto registrato solo il 39 % dei soggetti con esenzione e il 10% circa dei soggetti affetti attesi. Vi è quindi la necessità di sensibilizzare gli operatori sanitari a vario titolo coinvolti sia per quanto riguarda la diagnosi che per quanto riguarda l'utilizzo del registro delle malattie rare.

In considerazione di quanto sopra esposto è nato nel giugno 2012 un Gruppo Tecnico di Lavoro del Piemonte e della Valle d'Aosta per le distrofie retiniche ereditarie che ha lo scopo di definire idonei criteri diagnostici clinici e strumentali e di definire un percorso diagnostico terapeutico e assistenziale appropriato in tutte le fasi di malattia, sulla base della letteratura scientifica, delle Linee Guida nazionali ed internazionali, della buona pratica clinica e tenendo conto delle risorse disponibili (26).

Il gruppo di lavoro è costituito da professionisti che operano all'interno del sistema sanitario nazionale, organizzati in un sistema in rete, capaci di produrre un'offerta di presa in carico adeguata ai diversi livelli di complessità delle distrofie retiniche ereditarie. Tale rete ha come finalità non solo la corretta gestione dei pazienti con distrofia retinica ereditaria, ma anche il censimento di nuovi e vecchi casi e la diffusione ai Medici di Medicina Generale e agli altri Specialisti coinvolti, delle raccomandazioni contenute nel presente documento nonché la formazione del personale sanitario.

Metodologia adottata

Nella elaborazione delle raccomandazioni è stata effettuata una revisione della letteratura. Si sono ricercate revisioni sistematiche, linee guida e, sia per ragioni di risparmio, sia per aumentare l'affidabilità dei risultati riportati, PDTA elaborati e presenti in letteratura. Non sono state reperite linee guida, mentre si sono reperite 2 revisioni sistematiche di contenuto molto specifico (11,20) e un protocollo per una revisione sistematica Cochrane, anche questo di contenuto molto specifico (21). Fra i PDTA reperiti e consultati, il PDTA prodotto dalla Regione Lombardia (7, 8) è stato utilizzato come documento di riferimento e confronto, pur considerando il necessario adattamento alla realtà del servizio sanitario Piemontese.

L'elaborazione delle raccomandazioni ha richiesto una ricerca di studi primari, data la carenza di revisioni sistematiche e linee guida dedicate. Le basi dati utilizzate per la ricerca di studi primari sono state Medline/PubMed e Embase

Infine, si sono consultati siti web di organizzazioni nazionali e internazionali attraverso una ricerca libera in Internet, al fine di ricercare materiale non pubblicato: PDTA prodotti in altri contesti, rapporti di ricerca, documenti programmatici. L'esecuzione delle procedure di ricerca diversificate per ciascun quesito stabilito è stata avviata nel giugno 2012.

Le principali fonti su cui sono state fatte ricerche per la produzione delle raccomandazioni sono indicate nelle tabelle presenti nell'allegato A.

Definizione

Le distrofie retiniche ereditarie sono un gruppo eterogeneo di patologie geneticamente determinate che coinvolgono la retina. Sono in genere classificate, in base al fotorecettore maggiormente coinvolto, in patologie dei bastoncelli (ad esempio la retinite pigmentosa), in patologie dei coni e malattie coni-bastoncelli (ad esempio la acromatopsia, la malattia di Stargardt, la distrofia coni- bastoncelli) o in patologie con

disfunzione generalizzata dei fotorecettori come avviene ad esempio nella amaurosi congenita di Leber. La distinzione clinica fra queste varie condizioni può a volte essere difficile (1)

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 che possono comparire in diverse età della vita. Alcune distrofie, quali la cecità notturna congenita stazionaria, la acromatopsia e alcune forme di amaurosi congenita di Leber, sono invece stabili nel tempo. In circa il 20% dei casi, in aggiunta al quadro degenerativo retinico, si ha la compromissione di altri organi ed apparati (forme sindromiche) che entrano nella diagnosi differenziale con forme ad esclusivo coinvolgimento oculare. (2,4,5,6, 15)

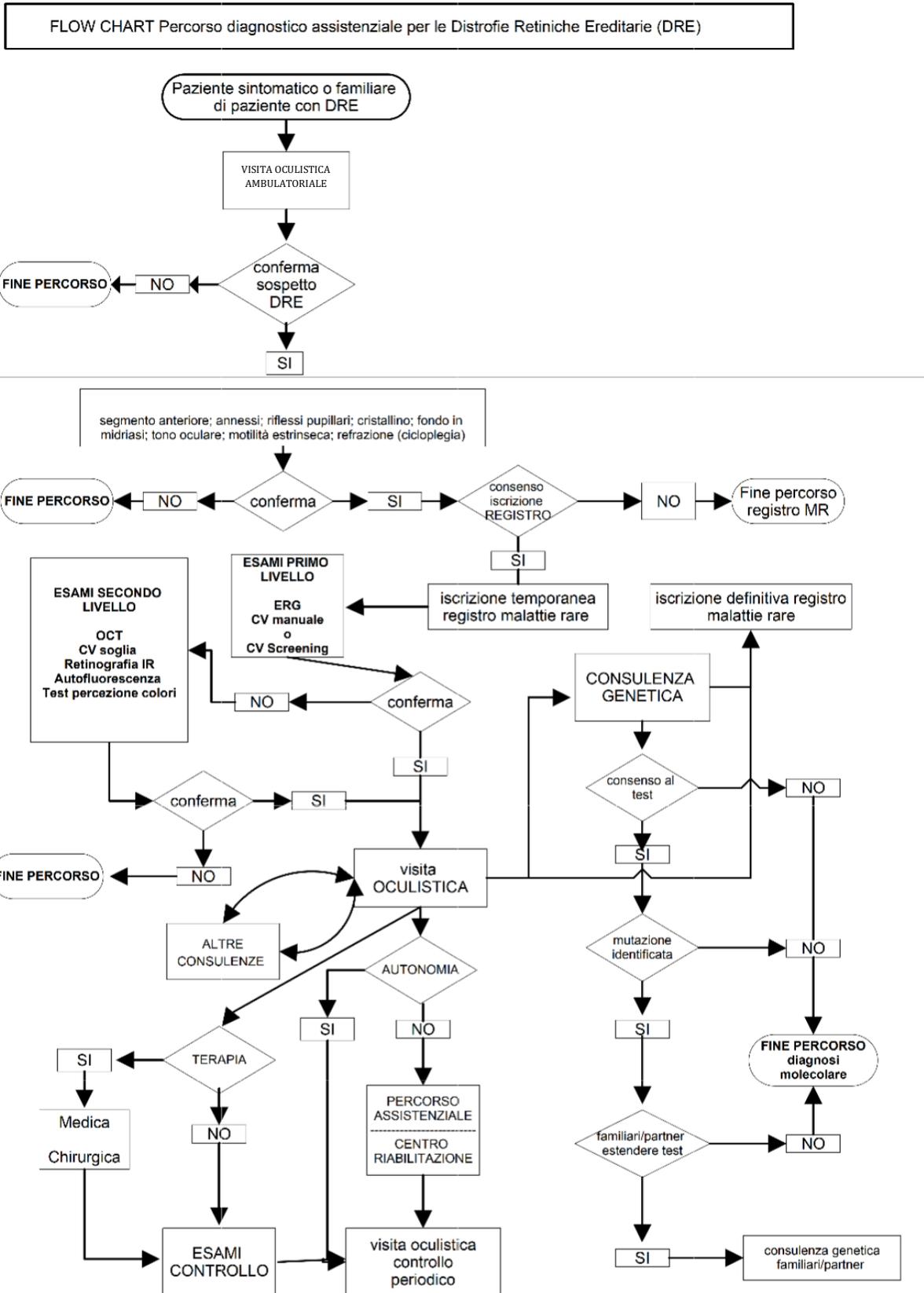
Nell'allegato B è riportato un elenco di forme sindromiche. La trasmissione delle distrofie retiniche ereditarie può essere autosomica dominante, autosomica recessiva, o legata all' X recessiva. In rari casi sono presenti mutazioni in due diversi geni (forme digeniche) o mutazioni del DNA mitocondriale. (3,20,22). In circa il 40-50% dei pazienti non è possibile in base ai dati anamnestici familiari individuare il tipo di trasmissione trattandosi di casi isolati (nella famiglia è presente un solo soggetto affetto) o di casi multipli, ma di incerta classificazione. Alcune distrofie retiniche ereditarie sono causate da mutazioni in un ristretto numero di geni, mentre altre, come la retinite pigmentosa, possono avere alla loro origine mutazioni in più di 50 differenti geni. Alla data di stesura di questo documento sono noti circa 165 geni le cui mutazioni causano forme non sindromiche e sindromiche di distrofia retinica ereditaria e si ritiene che circa 1/3 dei geni coinvolti debba ancora essere identificato (3)

Cenni epidemiologici

La prevalenza della retinopatia pigmentosa, la più frequente delle distrofie retiniche ereditarie, è pari a 1 su 4000 (2) e, considerata la popolazione residente in Piemonte di 4.450.359 individui (rilevazione del censimento 2011) sono attesi circa 1000 soggetti affetti. Nel registro delle malattie rare della regione Piemonte al 31 dicembre 2011 erano stati inseriti 97 soggetti con diagnosi definitiva di distrofia retinica ereditaria e 22 con esenzione temporanea, presumibilmente in corso di accertamento, a fronte di 249 soggetti che al 1 giugno 2012 usufruivano della esenzione RFG110. Risulta pertanto registrato solo il 39 % dei soggetti con esenzione e il 10% circa dei soggetti affetti attesi.

I dati di segnalazione sono presenti sul sito della rete interregionale per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta (<http://www.malattierarepiemonte.it>). A partire dal 2010 il maggior numero di segnalazioni sono state effettuate presso l'Azienda Ospedaliera Mauriziano di Torino.

2. RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE



Criteri di accesso e inquadramento diagnostico

Criteri di accesso al percorso diagnostico

La popolazione cui si rivolge il documento in oggetto è composta da individui di tutte le fasce di età, che presentino una associazione di segni e sintomi tali da indurre sospetto di malattia e che sono di seguito riportati:

- movimenti oculari anomali (nistagmo, sguardo erratico, assenza di fissazione)
- segni oculo/digitali (pressione/sfregamento del bulbo oculare)
- difficoltà di adattamento alle variazioni di luminosità ambientale (cecità crepuscolare e notturna, abbagliamento)
- alterazioni del campo visivo
- alterazioni della percezione dei colori
- alterazioni retiniche sospette (pigmentazione retinica, aspetto distrofico del fondo, anomalie maculari) evidenziate nell'ambito di una visita specialistica oculistica.

Un percorso diagnostico deve essere considerato anche nel caso di un soggetto che abbia familiari di primo grado (figli, genitori, fratelli o sorelle) affetti da distrofia retinica ereditaria.

Criteri di esclusione

Non rientrano in questo gruppo le patologie retiniche conseguenti ad assunzione di farmaci, a processi infettivi/infiammatori, a diabete e la degenerazione maculare senile.

Attori del percorso diagnostico

- Pazienti con segni, sintomi o familiarità che portino ad un sospetto diagnostico di distrofia retinica ereditaria
- Pediatra di libera scelta o Medico di Medicina Generale
- Specialista in oculistica
- Specialistica in genetica
- Ortottisti assistenti in oftalmologia
- Genetisti clinici (nelle forme sindromiche)
- Otorinolaringoiatri (nelle forme associate a sordità infantile)
- Neuropsichiatra infantile

Diagnosi

Segni, sintomi e familiarità indicativi di un coinvolgimento retinico imputabile ad una distrofia retinica ereditaria devono essere supportati dalla presenza di:

- alterazioni retiniche fondoscopiche proprie dei diversi quadri patologici e/o
- alterazioni dei tracciati elettroretinografici
- alterazioni del campo visivo

Annotazioni sugli esami diagnostici

Ove possibile i test e le visite specialistiche necessari per la diagnosi sono da svolgersi riducendo al minimo il numero di accessi del paziente in ambulatorio e, qualora una struttura non sia in grado di fornire tutte le prestazioni, favorendo tramite la rete di specialisti, l'accesso a prestazioni diagnostiche da eseguire in altre sedi.

Nei pazienti in età infantile o con disturbo cognitivo, l'esecuzione di alcuni di questi accertamenti può risultare incompleta per la mancanza della sufficiente collaborazione nell'esecuzione dei test psicofisici (ad esempio esame del campo visivo) e successivi approfondimenti saranno eseguiti durante il follow-up, per meglio definire la tipologia della forma di distrofia retinica ereditaria. Nei pazienti in età infantile o con

disturbo cognitivo, inoltre, per l'esecuzione di alcuni accertamenti (esami elettrofunkionali, esame del fondo oculare) può essere necessario ricorrere alla sedazione o all'anestesia generale (da valutare caso per caso).

Esami di laboratorio

In genere per la diagnosi di distrofia retinica ereditaria non è necessario eseguire esami ematochimici ad eccezione dei seguenti casi:

- in caso di sospetto di atrofia girata della coroide il dosaggio su siero della ornitina.
- in caso di possibile malassorbimento sistemico (diversione biliopancreatica, ecc) e di carenze alimentari, il dosaggio della Vitamina A in quanto una sua carenza può determinare alterazioni dei fotorecettori retinici che mimano una retinite pigmentosa.
- in caso di sospetta sindrome di Refsum (1: 250.000) (degenerazione pigmentaria retinica, sordità, polineuropatia, ridotto senso dell'olfatto, desquamazione cutanea, anomalie a carico di mani e piedi) il dosaggio dell'acido fitanico.
- in caso di sospetta abetalipoproteinemia o sindrome di Bassen-Kornzweig (retinopatia e atassia progressiva) il dosaggio del colesterolo totale (che risulta molto basso)

Esami strumentali

- Nel corso della visita oculistica: esame del segmento anteriore e degli annessi, esame dei riflessi pupillari, esame della motilità oculare estrinseca, esame del fondo, esame tonometrico, esame della refrazione (in cicloplegia dove necessario)
- *Elettroretinogramma (ERG)*: 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. I test dovrebbero essere il più completi possibile, per riconoscere la componente retinica prevalentemente coinvolta (scotopica e/o fotopica) nelle diverse forme (23). Soprattutto in caso di pazienti in età infantile gli esami elettrofisiologici eventualmente necessari nel follow-up vanno eseguiti nella stessa struttura che ha eseguito i controlli precedenti. 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 elettrofunkionali è necessario che durante il follow-up questi vengano ripetuti nelle diverse condizioni di stimolazione, scotopica, massimale, fotopica e flicker o per risolvere dubbi diagnostici. Gli esami elettrofunkionali sono utili per il riconoscimento di forme ancora asintomatiche e dei portatori sani di alcune forme e vanno pertanto effettuati nei soggetti potenzialmente a rischio
- *Elettro-oculogramma (EOG)*: da effettuare nel caso di una sospetta distrofia maculare di Best.
- Esame del campo visivo (CV) (perimetria fotopica cinetica manuale di Goldmann o campo visivo computerizzato strategia di screening) ove eseguibile, considerata la ridotta collaborazione del paziente per età o per altri difetti sensoriali. Rappresenta uno dei test indispensabili per valutare la progressione della patologia.

Ulteriori esami (raccomandati ma non essenziali per la diagnosi)

- esame OCT (tomografia ottica a radiazione coerente) della macula
- esame perimetrico computerizzato, strategia di soglia test 30-2 più soglia maculare retinografia ad infrarosso e a colori
- autofluorescenza retinica
- test di percezione dei colori

Consulenza genetica e test molecolari

Trattandosi di condizioni ereditarie, una volta posta la diagnosi, è indicato che i pazienti con distrofia retinica eseguano una consulenza genetica nell'ambito della quale sarà valutata la eventuale presenza di sindromi e sarà valutata la indicazione al test genetico e il tipo di test più appropriato, da eseguire previo consenso informato. Nell'ambito della consulenza genetica saranno valutati anche i rischi per i familiari e i soggetti ai quali eseguire esami clinici di screening. La consulenza genetica è anche indispensabile per la gestione della risposta del test genetico e, in caso sia identificato il difetto genetico, per la valutazione dei familiari ai quali estendere il test. Lo scambio di informazioni tra oculista e genetista è necessario prima e dopo la valutazione genetica, sia in caso di consulenza clinica che di esame molecolare. Nell'ambito della consulenza genetica vanno eseguiti:

- Anamnesi familiare e personale e costruzione dell'albero familiare
- Esame clinico 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 la valutazione clinica complessiva.

Lo schema in Appendice B 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.

Poiché i geni coinvolti nelle distrofie retiniche ereditarie sono molto numerosi (3,20,22,24,25, 17,18,19) e vi è un costante aumento del numero di nuovi geni e sindromi identificati, per un elenco aggiornato si possono consultare

- OMIM Database: www.ncbi.nih.gov/omim , e
- <https://sph.uth.edu/retnet/>

Altre consulenza specialistiche

Numerosi casi di distrofia retinica ereditaria si accompagnano al coinvolgimento di altri organi e apparati, configurando quadri sindromici che richiedono l'intervento e il monitoraggio da parte di vari 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/Visita specialistica	Frequenza
<ul style="list-style-type: none"> • Visita ORL • Esame audiometrico • Esami vestibolari 	<ul style="list-style-type: none"> • Alla presa in carico e/o successivamente al bisogno • Alla presa in carico e/o successivamente al bisogno • Alla presa in carico e/o successivamente al bisogno
<ul style="list-style-type: none"> • Consulenza neuropsichiatrica infantile 	<ul style="list-style-type: none"> • Al bisogno
<ul style="list-style-type: none"> • Visita oculistica 	<ul style="list-style-type: none"> • Annuale

Inserimento nel registro delle malattie rare ed esenzione

Gli accertamenti indicati nel paragrafo "diagnosi" sono ritenuti irrinunciabili per la diagnosi e per il prosieguo del percorso. Il paziente dovrà essere informato della esistenza del registro, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria sia ai fini di un futuro eventuale trattamento. Qualora il paziente acconsenta sarà inserito con scheda definitiva nel Registro MARARE da un operatore con le credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione solo in caso di positività dei suddetti accertamenti.

Per il riconoscimento dell'esenzione con codice RFG110, quando non sia possibile fin dall'inizio porre diagnosi certa di distrofia retinica ereditaria, il paziente, previo consenso, può essere inserito temporaneamente nel registro per poter eseguire in regime di esenzione tutti gli accertamenti indicati al fine dell'inquadramento diagnostico. Per i quadri sindromici nei quali 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 specifica sindrome.

Dati che devono essere raccolti nella scheda di segnalazione

Dati anamnestici di base	<ul style="list-style-type: none"> • 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 presenza di una forma sindromica. • Anamnesi oculare con indicazione dell'epoca di insorgenza dei primi sintomi e anno della diagnosi. Nel caso di bambini l'indagine coinvolgerà i genitori con domande dettagliate circa l'eventuale presenza di movimenti oculari anomali e/o segni oculo/digitali.
Presenza di sintomi tipici della malattia	<ul style="list-style-type: none"> • 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
Risultati di esami e trattamenti	<ul style="list-style-type: none"> • risultati degli esami strumentali eseguiti indispensabili per la diagnosi (vedi sopra) • eventuali terapie seguite dal paziente • eventuali ausili utilizzati e/o i percorsi riabilitativi seguiti • esito del test genetico, qualora eseguito, o in caso di esame in corso, il laboratorio al quale è stato inviato

Condizioni cliniche correlate con la patologia in oggetto da non certificare né esentare

Non rientrano in questo gruppo le patologie retiniche conseguenti ad assunzione di farmaci, a processi infettivi/infiammatori, a diabete e la degenerazione maculare senile.

Raccomandazioni terapeutico-assistenziali

Terapie mediche

Ad oggi non esistono trattamenti in grado di guarire le distrofie retiniche ereditarie anche se sono in corso numerose sperimentazioni cliniche (terapia genica, trattamenti di medicina rigenerativa, farmaci a lento rilascio intravitale per os, protesi elettroniche, miscele di antiossidanti) i cui primi risultati sono incoraggianti (9,10,11,12,13,14,15). Per informazioni sulle sperimentazioni in corso fare riferimento a:

- <http://clinicaltrials.gov/>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/index.html>
- <http://www.controlled-trials.com/>

Interventi chirurgici

Non esistono ad oggi interventi chirurgici in grado di guarire le distrofie retiniche ereditarie. È tuttavia possibile effettuare interventi atti a risolvere problematiche connesse con le malattie di base sia a livello oculare che dell'orecchio.

Tipo di intervento	Indicazioni
Impianto di protesi cocleare	Se indicata dallo specialista otorino-laringoiatra in caso di sindrome di Usher
Asportazione della cataratta	Se valutata come responsabile del peggioramento funzionale visivo, utilizzando IOL con filtro (16)

Riabilitazione

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.

Tutti i pazienti, compresi i bambini vengono seguiti per le loro necessità riabilitative presso gli ambulatori di Iprovvisione e Riabilitazione visiva presenti sul territorio (vedi elenco indicato nell'allegato C), a scopo valutativo, per pianificare percorsi di riabilitazione visiva, di orientamento e mobilità, di addestramento all'uso degli ausili.

Monitoraggio

Esame	Frequenza
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, per valutarne gli effetti.
Autofluorescenza retinica	Annuale. La frequenza di esecuzione può variare a seconda del parere dello specialista, in caso di un eventuale trattamento, per valutarne gli effetti
Retinografia ad infrarosso	Annuale. La frequenza di esecuzione può variare a seconda del parere dello specialista, in caso di un eventuale trattamento, per valutarne gli effetti.
Esame del campo visivo	Annuale

In occasione di ogni controllo è opportuno indagare circa la stazionarietà o l'evoluzione dei sintomi. 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. Sulla base dei risultati andranno presi in considerazione eventuali piani riabilitativi per migliorare la condizione del paziente.

Aspetti socio assistenziali

Informazioni sugli aspetti socio assistenziali delle malattie rare possono essere ottenute consultando la sezione specifica del sito della Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta: www.malattierarepiemonte.it

Conclusioni

Le distrofie retiniche ereditarie afferenti al codice di esenzione RFG110 sono forme degenerative che nella maggior parte dei casi hanno un andamento progressivo e la cui velocità di progressione non è prevedibile.

Non esistono al momento trattamenti in grado di guarire da queste patologie per cui non è possibile individuare un indice che possa indicare il raggiungimento del controllo della malattia. In considerazione dei frequenti aggiornamenti sia degli aspetti genetici, sia delle sperimentazioni cliniche di trattamento, si invita a consultare i siti di seguito riportati

- Per ottenere informazioni generali sulle diverse patologie afferenti al gruppo
 - ORPHANET: www.orpha.net;
- Per informazioni sui test genetici disponibili, dei geni e delle mutazioni coinvolte:
 - GeneTests Database: www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests
 - OMIM Database: www.ncbi.nih.gov/omim
 - Retinal Information Network: <https://sph.uth.edu/retnet/>
- Sperimentazioni in corso:
 - <http://clinicaltrials.gov/>
 - <https://www.clinicaltrialsregister.eu/index>
 - <http://apps.who.int/trialsearch/>
 - <http://www.controlled-trials.com>

3. BIBLIOGRAFIA

1. Anneke I. den Hollander, Aaron Black, Jean Bennett, and Frans P.M. Cremers Lighting a candle in the dark: advances in genetics and gene therapy of recessive retinal dystrophies. *J Clin Invest*. 2010;120:3042-3053. doi:10.1172/JCI42258.
2. Heckenlively JR. Retinitis Pigmentosa. JB Lippincott Company; 1988.
3. Daiger SP, Sullivan LS, Bowne SJ. Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Clin Genet* 2013, 84: 132-141.
4. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet* 2006;368: 1795-809.
5. Christian Hamel Retinitis pigmentosa Orphanet Journal of Rare Diseases 2006 ; 1:40
6. Christian P Hamel Cone rod dystrophies Orphanet Journal of Rare Diseases 2007, 2:7 doi:10.1186/1750-1172-2-7
7. PDTA Distrofie retiniche ereditarie Regione Lombardia <http://malattierare.marionegri.it/>
8. Tutele sociali per i pazienti affetti da malattia rara <http://malattierare.marionegri.it/>
9. Venki Sundaram & Anthony T. Moore & Robin R. Ali & James W. Bainbridge Retinal dystrophies and gene therapy *Eur J Pediatr* 2012,171:757-765 DOI 10.1007/s00431-011-1615-2
10. Samuel G. Jacobson, MD, PhD; Artur V. Cideciyan, PhD; Ramakrishna Ratnakaram, MD; Elise Heon, MD; Sharon B. Schwartz, MS, CGC; Alejandro J. Roman, MS; Marc C. Peden, MD; Tomas S. Aleman, MD; Sanford L. Boye, MS; Alexander Sumaroka, PhD; Thomas J. Conlon, PhD; Roberto Calcedo, PhD; Ji-Jing Pang, MD, PhD; Kirsten E. Erger, BS; Melani B. Olivares, BA; Cristina L. Mullins, BA; Malgorzata Swider, PhD; Shalesh Kaushal, MD, PhD; William J. Feuer, MS; Alessandro Iannaccone, MD, MS; Gerald A. Fishman, MD; Edwin M. Stone, MD, PhD; Barry J. Byrne, MD, PhD; William W. Hauswirth, PhD Gene Therapy for Leber Congenital Amaurosis Caused by RPE65 Mutations Safety and Efficacy in 15 Children and Adults Followed Up to 3 Years *Arch Ophthalmol*. 2012,130(1):9-24.
11. William G. Hodge, David Barnes, Howard M. Schachter, Yi I. Pan, Elizabeth C. Lowcock, Li Zhang, Margaret Sampson, Andra Morrison, Khai Tran, Maia Miguelez, Gabriela Lewin. The evidence for efficacy of omega-3 fatty acids in preventing or slowing the progression of retinitis pigmentosa: a systematic review Original Research Article *Canadian Journal of Ophthalmology / Journal Canadien d'Ophthalmologie*, 2000,41:481-490

12. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993, 111: 761-72.
13. Steven D Schwartz, Jean-Pierre Hubschman, Gad Heilwell, Valentina Franco-Cardenas, Carolyn K Pan, Rosaleen M Ostrick, Edmund Mickunas, Roger Gay, Irina Klimanskaya, Robert Lanza Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report *Lancet*. 2012,379:713-20.
14. Maria A. Musarella and Ian M. MacDonald, "Current Concepts in the Treatment of Retinitis Pigmentosa," *Journal of Ophthalmology*, vol. 2011, Article ID 753547, 8 pages, 2011. doi:10.1155/2011/753547
15. Telander DG et al, Retinitis Pigmentosa, Medscape, Dec 2011 <http://emedicine.medscape.com/article/1227488-overview>
16. 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.
17. Vidyullatha Vasireddy , Paul Wong , Radha Ayyagari Genetics and molecular pathology of Stargardt-like macular degeneration *Progress in Retinal and Eye Research* 2010, 29: 191-207
18. Enza Maria Valente , Francesco Brancati ,Bruno Dallapiccola Genotypes and phenotypes of Joubert syndrome and related disorders *European Journal of Medical Genetics* 2008, 51 :1-23
19. Mockel, A., Perdomo, Y., Stutzmann, F., Letsch, J., Marion, V., Dollfus, H. Retinal Dystrophy In Bardet-Biedl Syndrome And Related Syndromic Ciliopathies,, *2Prog Retin Eye Res*. 2011, 30:258-74. doi: 10.1016/j
20. Wolfgang Berger , Barbara Kloeckener-Gruissem John Neidhardt The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases *Progress in Retinal and Eye Research* 2010, 29 :335- 375
21. Rayapudi S, Schwartz SG, Chavis P. Vitamin A and fish oils for retinitis pigmentosa. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD008428. DOI: 10.1002/14651858.CD008428
22. Neveling K, den Hollander AI, Cremers FP Identification and analysis of inherited retinal disease genes. *Methods Mol Biol*. 2013,935:3-23. doi: 10.1007/978-1-62703-080-9_1
23. M. F. Marmor Æ A. B. Fulton Æ G. E. Holder Æ Y. Miyake Æ M. Brigell Æ M. Bach (for the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision)ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update) *Doc Ophthalmol* 2009,118:69–77 DOI 0.1007/s10633-008-9155-4
24. Isabelle Audo, Kinga M Bujakowska, Thierry Léveillard, Saddek Mohand-Saïd, Marie-Elise Lancelot, Aurore Germain, Aline Antonio, Christelle Michiels, Jean-Paul Saraiva, Mélanie Letexier, José-Alain Sahel, Shomi S Bhattacharya, Christina Zeitz Development and application of a next-generation-sequencing (NGS) approach to detect known and novel gene defects underlying retinal diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, 7:8
25. Val C. Sheffield, M.D., Ph.D., and Edwin M. Stone, M.D., Ph.D. Genomics and the Eye *N Engl J Med* 2011,364:1932-42.
26. Kevin D. Frick, PhD; M. Christopher Roebuck, MBA; Joshua I. Feldstein, BA; Catherine A. McCarty, PhD; Lori L. Grover, OD Health Services Utilization and Cost of Retinitis Pigmentosa *Arch Ophthalmol*. 2012,130(5):629-634

5. REDAZIONE DEL DOCUMENTO

Il documento è stato redatto a cura del gruppo di tecnico di lavoro della Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta per le distrofie retiniche ereditarie.

Gruppo di redazione del documento:

- Mirella Alpa. Medico. Centro Multidisciplinare di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare (C.M.I.D) Ospedale San Giovanni Bosco Torino
- Laura Barbero Ortottista centro di riabilitazione visiva Ospedale Oftalmico Sperino Torino
- Chiara M. Eandi. Oculista Ricercatore Clinica Oculistica - Dipartimento di Scienze Chirurgiche Università di Torino
- Daniela Fiore Ortottista SC di Oculistica AO Ordine Mauriziano Torino
- Giorgia Gai Medico Genetista SCU Genetica Medica Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino
- Cristiana Marchese. Medico Genetista SC Laboratorio Analisi Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano Torino
- Maria Pia Micieli Oculista Centro di riabilitazione visiva Ospedale Oftalmico Sperino Torino
- Roberta Rigault de la Longrais. Oculista Ospedale Cottolengo Torino
- Matteo Sferra. Dirigente Oculistica Incaricato presso il CERV dell'Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria
- Guido Strani Medico Centro Multidisciplinare di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare (C.M.I.D) Ospedale San Giovanni Bosco Torino
- Mario Vanzetti Oculista SC di Oculistica Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano Torino

Partecipanti al gruppo tecnico di lavoro:

- Mirella Alpa Medico. Centro Multidisciplinare di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare (C.M.I.D) Ospedale San Giovanni Bosco Torino
- Laura Barbero Ortottista Centro di riabilitazione visiva Ospedale Oftalmico Sperino Torino
- Patrizia Brigoni Documentalista Biomedica presso la Biblioteca Virtuale per la salute Piemonte Marco Bongi Associazione di pazienti A.P.R.I.
- Chiara M. Eandi Oculista Ricercatore Clinica Oculistica - Dipartimento di Scienze Chirurgiche Università di Torino
- Daniela Fiore Ortottista SC di Oculistica AO Ordine Mauriziano Torino
- Giorgia Gai Genetista SCU Genetica Medica Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino
- Cristiana Marchese Genetista Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano Torino
- Maria Pia Micieli Oculista Centro di riabilitazione visiva Ospedale Oftalmico Sperino Torino
- Antonio Nora associazione di pazienti Acromati
- Roberta Rigault de la Longrais Oculista Ospedale Cottolengo Torino
- Matteo Sferra Dirigente Oculistica Incaricato presso il CERV dell'Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria
- Guido Strani Medico. Centro Multidisciplinare di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare (C.M.I.D) Ospedale San Giovanni Bosco Torino
- Gabriella Tanturri Otorinolaringoiatra Già Dirigente ORL Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino Mario Vanzetti Oculista SC di Oculistica Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano Torino

6. AGGIORNAMENTI

Gli aggiornamenti periodici della raccomandazione saranno resi disponibili sul portale della rete interregionale per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta – <http://www.malattierapiemonte.it>

7. ALLEGATI AL PDTA SULLE DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE

ALLEGATO A: fonti utilizzate per la produzione del PDTA sulle distrofie retiniche ereditarie

Basi dati utilizzate per la ricerca di linee guida

Base dati	Ente	Indirizzo web
National Library of Guidelines	NICE-NHS	www.library.nhs.uk/guidelinesfinder/
US National Guidelines Clearing House	US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	www.guideline.gov/
SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network	NHS Scotland	www.sign.ac.uk
Sistema Nazionale Linee Guida	Istituto Superiore di Sanità ISS	www.snlg-iss.it/
WHO	World Health Organization	www.who.org
Guidelines Library	The New Zealand Guidelines Group	www.nzgg.org.nz/
Clinical Practice Guidelines	The Australian National Health and Medical Research Council	www.nhmrc.gov.au/

La ricerca non ha portato alla selezione di documenti utilizzabili per la produzione del presente PDTA

Basi dati utilizzate per la ricerca di revisioni sistematiche

Base dati ¹	Ente	Indirizzo web
Cochrane Database of Systematic Reviews	The Cochrane Collaboration	www.cochrane.org/reviews
PubMed/Medline	US National Library of Medicine	www.pubmed.org
Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)	Centre for review and dissemination University of York - NHS	www.crd.york.ac.uk/crdweb
TRIP Turning Research Into Practice		www.tripdatabase.com/index.html
The Campbell Library	The Campbell Collaboration	www.campbellcollaboration.org/
Database of promoting health effectiveness reviews (DoPHER)	EPPI-Centre	www.eppi.ioe.ac.uk/cms/

1. tutte le basi date consultate tranne la libreria Cochrane sono ad accesso gratuito.

Le revisioni sistematiche identificate ed utilizzate per la stesura del documento sono 2 (11 , 20)

ALLEGATO B: elenco condizioni genetiche e sindromi

SINDROME	TRASMISSIONE	LOCUS	GENE	SEGNI CLINICI OFTALMICI	ALTRI ORGANI COINVOLTI	LABORATORIO GENETICO
Joubert syndrome	AR	9q34.3, 9q34.3	INPP5E	Movimenti oculari anomali a scatti. Riduzione dei movimenti di inseguimento, saccadi anomale, aprassia oculomotoria, coloboma del nervo ottico e corioretinico, displasia retinica (meno comune) epicanto, ptosi.	Difetti della respirazione, nistagmo, ipotonia, atassia e ritardo nelle tappe dello sviluppo motorio. RMN encefalo peculiare per la presenza di un aspetto malformativo "dente molare" (l'ipoplasia del verme cerebellare si associa a una fossa interpeduncolare infossata e a peduncoli cerebellari superiori orizzontalizzati).	SODC Diagnostica Genetica, A.O. Universitaria Careggi Via delle Oblate, 1 - 50141- Firenze FI Responsabile: Dott.ssa Francesca Torricelli
Joubert syndrome 2	AR	11p12-q13.3	?	Movimenti oculari anomali a scatti. Riduzione dei movimenti di pursuit, saccadi anomale, nistagmo, aprassia oculomotoria, coloboma del nervo ottico e corioretinico, distrofia retinica, ipertelorismo, microftalmo.	Disturbi respiratori, genitourinari, neurologici e scheletrici, macrocefalia.	
Joubert syndrome 3	AR	6q23.3	AHI1	Movimento anomalo degli occhi, aprassia oculomotoria, nistagmo, distrofia retinica, retinopatia pigmentaria, elettroretinogramma (ERG) anomalo, lieve ptosi, epicanto.	Difetti del sistema nervoso centrale e del sistema urogenitale, segni dismorfici facciali	Laboratorio Biologia Molecolare AOU Careggi. Firenze
Joubert syndrome 4	AR	2q13	NPHP1	Movimenti anomali degli occhi, aprassia oculomotoria, nistagmo, saccadi ipometriche	Difetti del sistema nervoso centrale e del sistema urogenitale.	Laboratorio Biologia Molecolare AOU Careggi. Firenze
Joubert syndrome 5	AR	12q21.3	NPHP6/CEP290		Difetti del sistema nervoso centrale e del sistema urogenitale.	SOSDC Diagnostica Genetica, A.O. Universitaria Careggi Via delle Oblate, 1 - 50141- Firenze FI

SINDROME	TRASMISSIONE	LOCUS	GENE	SEGNI CLINICI OFTALMICI	ALTRI ORGANI COINVOLTI	LABORATORIO GENETICO
						Responsabile: Dott.ssa Francesca Torricelli
Joubert syndrome 9	AR	4p15.3	CC2D2A		Ritardo mentale da medio a grave	SOSDC Diagnostica Genetica, A.O. Universitaria Careggi Via delle Oblate, 1 - 50141- Firenze FI Responsabile: Dott.ssa Francesca Torricelli
Laurence-Moon syndrome	AR	20p11	MKKS	Retinopatia pigmentosa, nistagmo, atrofia della coroide.	Atassia, malformazioni genitali	SODC Diagnostica Genetica, A.O. Universitaria Careggi Via delle Oblate, 1 - 50141- Firenze FI Responsabile: Dott.ssa Francesca Torricelli
Bardet-Biedl syndrome	AR	17q23, 16q21, 15q22.3-q23, 14q32.1, 12q21.3, 12q21.2, 11q13, 9q31-q34.1, 8q21.13 q22.1, 7p14, 4q27, 4q27, 3p12-q13, 2q31, 20p12	BBS1-14	Distrofia retinica (coni-bastoncelli) tardiva, retinite pigmentosa, strabismo, cataratta.	Obesità, polidattilia postassiale, reni policistici, ipogenitalismo	SODC Diagnostica Genetica, A.O. Universitaria Careggi Via delle Oblate, 1 - 50141- Firenze FI Responsabile: Dott.ssa Francesca Torricelli
Muscle-eye-brain disease	AR	1p34-p33, 19q13.3 11q13	POMGNT 1, FKR1P	Miopia, glaucoma congenito, cataratta, atrofia del nervo ottico, pallore del nervo ottico, ipoplasia e degenerazione retinica, movimenti incontrollati degli occhi, nistagmo, elevata risposta dei potenziali evocati visivi (PEV) da flash, ERG estinto o ridotto di ampiezza.	Coinvolgimento multiorganico complesso, aumento della creatinachinasi serica.	Diagnostica genetica molecolare e neuroimmunologica delle malattie neuromuscolari Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via Celoria, 11 20133- Milano MI Responsabile: Dott.ssa Pia Bernasconi
Roifman syndrome	XL			Ipermetropia, strabismo, fessure palpebrali strette, distrofia retinica, fessure palpebrali rivolte verso il basso e l'esterno, ciglia lunghe.	Grave coinvolgimento multiorganico	

SINDROME	TRASMISSIONE	LOCUS	GENE	SEGNI CLINICI OFTALMICI	ALTRI ORGANI COINVOLTI	LABORATORIO GENETICO
Senior-Loken syndrome 1	AR	2q13	NPHP1	Degenerazione tapetoretinica, ERG estinto.	Coinvolgimento principale nefrologico	SODC Diagnostica Genetica, A.O. Universitaria Careggi Via delle Oblate, 1 - 50141- Firenze FI Responsabile: Dott.ssa Francesca Torricelli
Senior-Loken syndrome 6	AR	12q21.3	NPHP6/ CEP290	Degenerazione tapetoretinica, riduzione dell'acuità visiva	Insufficienza renale cronica terminale	SODC Diagnostica Genetica, A.O. Universitaria Careggi Via delle Oblate, 1 - 50141- Firenze FI Responsabile: Dott.ssa Francesca Torricelli
Spino-cerebellar ataxia	AD	3p21.1-p12	SCA7	Degenerazione maculare, perdita progressiva della vista, saccadi lente, atrofia ottica, oftalmoplegia sopranucleare	Coinvolgimento neurologico complesso	SCADU Genetica Medica AOU San Giovanni Battista di Torino. Ref. Dr Brusco
Usher syndrome IB (39-55%)	AR	11q13.5	MYO7A	Retinite pigmentosa, estinzione dell'ERG (prima dei 10 anni), perdita completa della vista.	Sordità sensoriale profonda, assenza della funzione vestibolare (test del calore).	SODC Diagnostica Genetica, A.O. Universitaria Careggi Via delle Oblate, 1 - 50141- Firenze FI Responsabile: Dott.ssa Francesca Torricelli
Usher syndrome IC (6-7%)	AR	11p151	USH1C (PDZ domain in Harmonin)	Retinite pigmentosa	Sordità profonda, ipofunzione vestibolare, ritardo dello sviluppo motorio	SODC Diagnostica Genetica, A.O. Universitaria Careggi Via delle Oblate, 1 - 50141- Firenze FI Responsabile: Dott.ssa Francesca Torricelli
Usher syndrome ID (19-35%)	AR	10q21-q22	CDH23	Retinite pigmentosa	Sordità profonda, ipofunzione vestibolare.	SODC Diagnostica Genetica, A.O. Universitaria Careggi Via delle Oblate, 1 - 50141- Firenze FI Responsabile: Dott.ssa Francesca Torricelli
Usher syndrome IF (11-19%)	AR	10q21-q22	PCDH15	Retinite pigmentosa	Sordità profonda neurosensoriale congenita	SODC Diagnostica Genetica, A.O. Universitaria Careggi Via delle Oblate, 1 - 50141- Firenze FI Responsabile: Dott.ssa Francesca Torricelli
Usher syndrome IG	AR	17q24-q25	SANS	Retinite pigmentosa	Sordità profonda, ipofunzione vestibolare.	SODC Diagnostica Genetica, A.O. Universitaria Careggi Via delle Oblate, 1 - 50141- Firenze FI Responsabile: Dott.ssa Francesca Torricelli

SINDROME	TRASMISSIONE	LOCUS	GENE	SEGNI CLINICI OFTALMICI	ALTRI ORGANI COINVOLTI	LABORATORIO GENETICO
Usher syndrome IIA	AR	1q41	USH2A	Retinite pigmentosa progressiva	Sordità neurosensoriale congenita, moderato-severa. Risposta vestibolare normale	U.O. di Genetica Medica, Laboratorio di Genetica Medica, A.O. Policlinico S. Orsola-Malpighi Via Massarenti, 13 - 40138Bologna BO Responsabile: Dott. Cesare Rossi
Vitreoretinoc horoidopathy	AD	11q13	BEST1 (VMD2)	Cecità notturna con insorgenza alla fine della prima decade, cataratta, microftalmo, discromatopsia, vitreoretinocoroid opatia, condensazione fibrillare del vitreo, fondo distrofico, atrofia dell'epitelio pigmentato retinico periferico, pigmentazione anteriore della retina, nanoftalmo, microcornea, glaucoma, elettroretinogram ma ridotto di ampiezza.		SODC Diagnostica Genetica, A.O. Universitaria Careggi Via delle Oblate, 1 - 50141- Firenze FI Responsabile: Dott.ssa Francesca Torricelli
Wagner syndrome 1	AD	5q12-q14	CSPG2	Difetti del campo visivo, perdita della vista con l'avanzamento dell'età, lieva miopia, atrofia corioretinica, degenerazione vitreoretinica, cataratta, distacco retinico periferico, glaucoma, perdita dell'epitelio pigmentato retinico, atrofia ottica in pazienti > di 45 anni . Vitreo vuoto con condensazione fibrillare (nell'infanzia), riduzione dell'adattamento al buio con l'età.		Abteilung Molekulargenetik, Zentrum fur Humangenetik una Laboratoriumsme dizin Dr. Klein und Dr. Rost Lochhamer Str. 29 - 82152Martinsried, Germany Responsabile: Dott. Christoph Marschall
Walker-	AR	9q34.1	POMT1,	Distacco della	Microcefalia,	

SINDROME	TRASMISSIONE	LOCUS	GENE	SEGNI CLINICI OFTALMICI	ALTRI ORGANI COINVOLTI	LABORATORIO GENETICO
Warburg syndrome			POMT2, LARGE, FKR	retina, cataratta, microftalmo, malformazioni retiniche e della camera anteriore, vitreo iperplastico primitivo, ipoplasia del nervo ottico, coloboma, glaucoma, anomalia di Peters.	displasia renale, genitali anomali, ano imperforato, microtia, assenza dei canali uditivi	
Alport syndrome	X-linked (XL) Autosomica Recessiva (AR) Autosomica Dominante (AD)	Xq22.3, 2q36-q37	COL4A5 (XL) COL4A3 e COL4A4 (AR)	XL e AR: lenticono, flecks retinici, cataratta congenita, sferofachia; AD: fragilità della capsula anteriore del cristallino, lenticono, cataratta del polo anteriore, miopia	Sistema renale, apparato uditivo, sistema endocrino, apparato tegumentario (ittiosi)	U.O. di Genetica Medica Policlinico "Le Scotte" Viale Bracci, 1 53100- Siena SI Responsabile: Prof.ssa Alessandra Renieri
Alstrom syndrome	AR	2p13	ALMS1	Distrofia retinica (coni-bastoncelli), retinite pigmentosa, fotofobia (infantile), nistagmo (infantile), cecità, cataratta sottocapsulare	Coinvolgimento multiorganico complesso. Entra in diagnosi differenziale con la sindrome di Bardet-Biedl.	UOC di Genetica Medica, IRCCS Ospedale Casa Sollievo dalla Sofferenza Via dei Cappuccini, 1 71013-San Giovanni Rotondo FG Responsabile: Prof. Leopoldo Zelante
Donnai-Barrow syndrome	AR	2q24-q31	LRP2	Ipertelorismo, miopia elevata, cecità, coloboma dell'iride, ipoplasia dell'iride, cataratta, fessure palpebrali rivolte verso il basso e l'esterno, distacco di retina, distrofia retinica, occhi prominenti.	Ernia diaframmatica, onfalocele, ipertelorismo, agenesia del corpo calloso, grave sordità neurosensoriale.	Pediatric Surgical Research Laboratories, Massachusetts General Hospital Simches Research Building, 185 Cambridge street, Boston 02114 Massachusetts, USA
Exudative vitreo-retinopathy	AD	11q14-q21	FZD4	Riduzione della acuità visiva, cecità, pieghe retiniche falciformi, trazioni vitreoretiniche, parziale-totale distacco di retina, ectopia maculare, essudati retinici, distacco di vitreo, opacità sottocapsulari, mancanza di vascolarizzazione	Bassa densità ossea con aumentata gracilità e rischio di rotture e insorgenza in età infantile, lenta progressione della patologia, variabilità clinica.	UMC St. Radboud Universitair Medisch Centrum St. Radboud Afdeling Antropogenetica Geert Grooteplein-Zuid 10 -6525 GA Nijmegen, NL Responsabile: Dott. H. Sheffer

SINDROME	TRASMISSIONE	LOCUS	GENE	SEGNI CLINICI OFTALMICI	ALTRI ORGANI COINVOLTI	LABORATORIO GENETICO
				della retina periferica, neovascolarizzazione retinica, emovitreo		
Facioscapulo humeral muscular dystrophy 1A	AD	4q35	D4Z4 contraction	Vasculopatia retinica, telangiectasie periferiche della retina, chiusura dei capillari, leakage, formazione di microaneurismi, di stacco retinico essudativo, essudati ed emorragie maculari, oftalmoplegia esterna (non comune).	Debolezza e atrofia della muscolatura facciale, ipoacusia neurosensoriale, coinvolgimento muscolare complesso con insorgenza tardiva.	Lab. Miogen Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia Via G. Campi, 287 -41100- MO Responsabile: Prof. R. Tupler
Fukuyama congenital muscular dystrophy	AR	9q31	FKTN	Atrofia ottica, distacco di retina	Difetto cerebrale, alterazioni distrofiche nei muscoli scheletrici, grave deficit cognitivo, epilessia e anomalie motorie	Laboratorio di Genetica Medica, A.O. Seconda Università di Napoli Via Luigi De Crecchio, 7 80138- Napoli NA Responsabile: Prof. V. Nigro
Hypotrichosis congenital with juvenile macular dystrophy	AR	16q22.1	CDH3	Distrofia giovanile della macula progressiva (insorgenza 3-21 anni), riduzione della acuità visiva, cecità.	Ipotricosi congenita, bordo fusiforme del fusto del capello, peli torti.	Zentrum und Institut für Humangenetik Regensburg, Universitätsklinikum Regensburg Franz-Josef-Strauss-Allee, 11 -93053 Regensburg, Germany Responsabile: Dott. Britta S. Fiebig

ALLEGATO C: Centri di riabilitazione visiva

(Deliberazione della Giunta Regionale 30 marzo 2005, n. 58-15266)

- Torino Azienda Sanitaria Locale TO-1 Ospedale oftalmico Via Juarra, 19 Torino tel. 011/5666085 - Responsabile: dr. Savino D'Amelio - e-mail: laura.barbero@aslto1.it mariapia.miceli@aslto1.it
- Ivrea Azienda Sanitaria Locale TO4, c/o Poliambulatorio di Ivrea, Corso Nigra, 37, Ivrea tel.0125.414883, Responsabile: dott. Alberto Demarie e-mail: crvivrea@libero.it Presente psicologa
- Fossano Azienda Sanitaria Locale Cn-1 Fossano Fossano Centro Riabilitazione visiva Asl Cuneo1 Responsabile dr.ssa Francesca Ragazzo.Via Ospedale Maggiore 2 Fossano (CN) - Tel. 0172/699413 Prenotazioni dal lunedì al venerdì, ore 14,30- 17,30 - E-mail: crv.fossano@aslcn1.it .
- Vercelli Azienda Sanitaria Locale VC- Vercelli Centro Riabilitazione visiva - Asl 11 Vercelli - Via Dante 71/73 - 13100 Vercelli. Tel 0161 54.212 - 0161 21.57.74 • Fax 0161 54.212 - E-mail: crv.vercelli@libero.it
- Alessandria Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria Alessandria Centro di Riabilitazione Visiva c/o Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio -via Venezia 16 - 15100 Alessandria tel. 0131/206111 - Responsabile: dr.ssa Daniela Dolcino. E-mail: msferra@ospedale.al.it telefono 0131.206815 mercoledì e venerdì dalle 8,30 alle 12,00

In Piemonte è inoltre presente, esclusivamente per i pazienti in età pediatrica 0-4 anni, il centro della **Fondazione Robert Hollman**

- Cannero Riviera (VB). Fondazione Robert Hollman . Consulenza e sostegno allo sviluppo del bambino con deficit visivo e/o plurihandicap e alle loro famiglie. Via Oddone Clerici 6 - 28821 Cannero Riviera (VB) - Tel. 0323/788485- E-mail: cannero@fondazionerobberthollman.it www.fondazionerobberthollman.it . Presente psicologo.