



## Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Displasia Fibrosa / RNG060

(Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962/2017 (DPCM del 12 gennaio 20017)  
vedi [www.malattiarare.toscana.it](http://www.malattiarare.toscana.it))

### 1. Definizione

La displasia fibrosa (DF) è un disturbo raro caratterizzato da lesioni scheletriche. Talvolta si associa a disfunzioni endocrine, iperpigmentazione cutanea e lesione dei tessuti molli (come anche nella sindrome di McCune-Albright (FD / MAS) (OMIM # 174800) e nella sindrome di Mazabraud).

### 2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

La diagnosi di DF, prevede una valutazione completa delle caratteristiche scheletriche che permettono di distinguere forme di DF monostotica, poliostotica e craniofaciale. E' inoltre importante la valutazione endocrina, dei tessuti molli, e dermatologica per la diagnosi di forme di DF nella sindrome di McCune Albright e nella sindrome di Mazabraud.

Gli esami di diagnostica strumentale (RX, RMN, TC e Scintigrafia osseo totalbody), istopatologica (biopsia ossea) biochimica (esamiematochimici del metabolismo osseo e dell'assetto ormonale) sono di fondamentale importanza nell'inquadramento clinico.

- Nella maggior parte dei casi, la diagnosi clinica può essere effettuata con una valutazione completa delle caratteristiche scheletriche, endocrine, dei tessuti molli delle lesioni dermatologiche.
- In caso di lesioni monostotiche isolate è importante la conferma istopatologica (biopsia ossea) per la diagnosi differenziale con altre patologie (es. adamantinoma).
- La diagnosi istologica è fondamentale nel caso di sospetta trasformazione maligna.
- Per un'adeguata differenziazione radiologica e istopatologica della DF da altri quadri clinici che mimano la malattia è necessaria la competenza specialistica in DF / MAS.
- Il beneficio dei test genetici in quei pazienti con una chiara diagnosi clinica è incerto. La valutazione genetica va fatta su tessuto.
- Una diagnosi genetica è consigliata in particolare nelle lesioni isolate/monostotiche e nel cranio per distinguerle da lesioni simili.
- La diagnosi genetica su sangue non esclude la malattia nel caso sia negativa. Nel caso sia positiva può essere di aiuto diagnostico.
- Nella Tabella I sono indicate condizioni cliniche che possono mimare un quadro di DF.

### 3. Criteri diagnostici

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

#### PREMESSA/INTRODUZIONE

La DF la sindrome di McCune-Albright (FD/MAS) (OMIM # 174800) è un disturbo raro caratterizzato da lesioni scheletriche e che talvolta si associa a disfunzioni endocrine e iperpigmentazione cutanea.

La forma di displasia associata a iperpigmentazione cutanea e iperattività ormonale è chiamata Sindrome di McCune-Albright. La malattia è conseguenza di mutazioni di attivazione post-zigotiche del gene GNAS1, che codifica la  $\alpha$ -subunità della proteina di segnale Gs (Gsa). Queste mutazioni interferiscono con l'attività intrinseca di GTPase di Gsa, portando alla stimolazione persistente dell'adenilciclasia a un'alterata produzione dell'AMP ciclico. La malattia risultante è un mosaico con un ampio spettro clinico, da un quadro radiografico banale, diagnosticato casualmente, alla malattia grave e disabilitante. La DF può coinvolgere un solo segmento scheletrico (monostotica) o multipli (poliostotica) e può verificarsi isolata o in combinazione con l'incremento dell'attività ormonale. In rari casi si possono associare mixomi inquadrando con il nome di Sindrome di Mazabraud. L'obiettivo della gestione dei pazienti con DF è di garantire loro la realizzazione di una miglior qualità di vita. La gestione si concentra sulla conferma della diagnosi, la determinazione dell'entità di malattia, la realizzazione di un intervento adeguato con il monitoraggio delle complicanze.



Le difficoltà che si possono incontrare sono dovute ad un'ampia eterogeneità del fenotipo che richiede il coordinamento e la collaborazione da parte di vari specialisti. Il coinvolgimento di un team multidisciplinare è importante nell'accompagnare il decorso della malattia per tutta la vita. La principale sfida è garantire a tutti i pazienti di ricevere cure di alta qualità con variazioni minime. A livello internazionale un gruppo di lavoro sulle malattie rare dello scheletro, parte della Osteoporosis International Foundation (SRD-IOF), insieme alla Società sulla Displasia Fibroso Ossea ha creato un gruppo di lavoro per lo sviluppo di linee guida allo scopo di far crescere una strategia globale per future ricerche e orientamenti clinici per migliorare il trattamento e la qualità di vita dei pazienti con DF.

## ELEMENTI CLINICI

Elementi clinici che devono far sospettare una i di DF sono:

- insorgenza di una frattura le cui immagini radiologiche evidenziano un quadro di displasia
- deformità scheletriche
- manifestazioni d'iperfunzionalità endocrina in età infantile
- alterazioni dermatologiche

## DATI LABORATORISTICI

I test di laboratorio per la valutazione del **metabolismo osseo** dovrebbero includere una serie di esami biochimici standard e specifici (A):

- **A. Esame emocromocitometrico e morfologico completo; Colesterolo totale, Colesterolo HDL, Trigliceridi, Glucosio, HB Glicata (HBA1c), Creatinina, Clearance creatinina, Magnesio, Calcio, Fosforo, Proteine totali, Protidogramma, Calcio urinario (24 ore), Fosfato urinario (24 ore), Magnesio urinario (24 ore), 1-25OH2 vitamina D3, 25 OH vitamina D3, PTH, Fosfati alcalina totale, Fosfati alcalina ossea, FGF23 Deossipiridinoline Urinarie, CTX, P1NP Esame urine standard, FGF23**

L'omeostasi del fosfato è importante per la diagnosi poiché è un importante predittore del rischio futuro di frattura. In tutti i soggetti con sospetta malattia polioestotica, i livelli basali di fosfato a digiuno dovrebbero essere controllati mentre il paziente non assume integratori di fosfato/vitamina D per almeno un giorno. I valori dovrebbero essere correlati ai range di riferimento specifici per età. Se il valore del fosfato sierico a digiuno è basso, è utile una conferma con la misurazione accoppiata di fosfato e creatinina a digiuno nel sangue e urine. Ciò consentirà il calcolo del riassorbimento tubulare del fosfato (TmP / GFR) e i valori calcolati dovrebbero essere correlati agli intervalli di riferimento relativi all'età [[http://members.iinet.net.au/~bill/java/tmp\\_gfr.html](http://members.iinet.net.au/~bill/java/tmp_gfr.html)]. È importante escludere altre cause di deperimento del fosfato renale come l'iperparatiroidismo e l'acidosi tubulare renale. Questo di solito può essere fatto attraverso la storia, l'esame e la valutazione biochimica per es. analisi delle urine con astina e misurazione del bicarbonato sierico e degli amminoacidi urinari. Va notato che l'ipofosfemia può essere episodica e potrebbe essere necessario ripetere la valutazione se i sintomi scheletrici cambiano e durante la crescita lineare. Se si deve misurare l' FGF-23 nel siero è importante sospendere la assunzione di fosfato/vitamina D per 7 giorni e utilizzare un test di laboratorio accreditato.

Altri esami possono essere necessari per la caratterizzazione dei pazienti con DF polioestotica data la possibilità del coinvolgimento del sistema endocrino. Gli esami sono indicati al punto **B**.

### **Ovaio:**

Una storia mirata e un esame obiettivo comprendente la storia dello sviluppo del seno, sanguinamento vaginale e / o segni di estrogenizzazione (ad es. meno di 8 anni), cisti ovariche, mestruazioni irregolari definite come cicli mestruali inferiori a 21 giorni o superiori a 35 giorni. Tutti i bambini dovrebbero avere una valutazione della loro curva di crescita per l'accelerazione o decelerazione lineare della crescita e un esame standardizzato sull'età ossea. Gli esami da eseguire sono : FSH, LH, estradiolo

### **Testicoli**

Una storia mirata e un esame obiettivo comprendenti la storia dello sviluppo puberale, valutazione del volume testicolare stadiazione di Tanner sono importanti. Tutti i maschi dovrebbero avere un'ecografia testicolare basale e dopo i 5 anni per caratterizzare il coinvolgimento subclinico compatibile con MAS. Gli esami da eseguire sono: FSH, LH, e testosterone libero.

### **Tiroide**

Tutti i pazienti devono avere una storia e un esame obiettivo mirati, la misurazione del TSH, T4 libero e T3 libero e ecografia tiroidea per caratterizzare il coinvolgimento subclinico compatibile con MAS.

### **Ormone della crescita**

Tutti i pazienti devono avere una storia e un esame obiettivo mirati, inclusa la misurazione dell'altezza e il confronto con l'altezza parentale. Tutti i bambini dovrebbero avere un controllo della loro curva di crescita in relazione all'età e allo stadio dello sviluppo puberale. Gli esami da eseguire sono: IGF-I, Ormone della crescita (GH), Prolattina (PRL).

### **Surrenale**

L'ipercortisolismo si presenta esclusivamente nel primo anno di vita e può risolversi spontaneamente. Una storia mirata e un esame obiettivo che includa una storia di malattia infantile, ritardo dello sviluppo, scarsa crescita lineare con eccessivo aumento di peso è importante per l'inquadramento clinico. Se vi è un sospetto clinico di ipercortisolismo, è importante indagare il livello di cortisolo libero urinario nelle 24 ore, eventuale test di soppressione con desametasone a basso dosaggio, cortisolo diurno e esami strumentali (TC addome). Da notare che il coinvolgimento surrenale può presentarsi come insufficienza surrenalica in età adulta riflettendo



*l'ipercortisolismo precedente (risolto) e questo può essere testato utilizzando il test di stimolazione con ACTH in tutti i pazienti con storia nota o sospetta di ipercortisolismo neonatale.*

- **B.** PRL tempo 0' e +30', FSH, LH, 17 beta estradiolo, Cortisolo, ACTH, Cortisolo libero urinario, Testosterone libero, GH, IGF-1, TSH, FT3, FT4
- Eventuali Test di stimolo e/o soppressione ormonale

*Altri esami da eseguire soltanto se dall'anamnesi emerge un sospetto clinico che richiede i seguenti dosaggi:*

- C. Vitamina B6, Vitamina B12, Acido folico, Ab anti transglutaminasiIgA, Ab anti transglutaminasiIgG.

## ELEMENTI STRUMENTALI

### **Diagnosi Radiologica**

*Per la diagnosi di FD / MAS sono necessarie tecniche che permettano la differenziazione della DF da altre condizioni cliniche che la mimano.*

*Utilizzando radiografie semplici, le caratteristiche generali includono: aspetto a vetro smerigliato o lesioni completamente radiotrasparenti (cistiche) o sclerotiche o miste; margini che sono margini ben circoscritti (modello geografico) con o senza bordo sclerotico; l'espansione può essere presente con il guscio spesso, sottile, o con piccole perforazioni e scallopingendostale può essere presente. Non dovrebbe essere presente una massa di tessuto molle. L'esame di tomografia computerizzata (TC) è utile in particolare per valutare regioni con anatomia complessa, ad es. viso, bacino, colonna vertebrale e per individuare le piccole fratture non risolte. La presenza di una massa dei tessuti molli extra-ossea con distruzione ossea può suggerire una trasformazione maligna. La DF ha una caratteristica non specifica sulla RM ma consente la differenziazione da una lesione cistica.*

*L'imaging di medicina nucleare rivela un aumento dell'assorbimento del tracciante con un "zona calda" ed è quindi importante per valutare i siti scheletrici compromessi. In età infantile (sotto i 5 anni) non è consigliato eseguire l'esame poiché la negatività della scintigrafia non esclude la malattia.*

- Radiografia colonna vertebrale dorsale
- Radiografia colonna vertebrale lombosacrale
- Radiografia cranio
- Radiografia arti superiori
- Radiografia arti inferiori
- Risonanza Magnetica parziale e/o Total Body
- Tomografia Computerizzata
- Scintigrafia Ossea Total Body

## ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

*Il beneficio dei test genetici in quei pazienti con una chiara diagnosi clinica è incerto. Una diagnosi genetica è raccomandata quando la diagnosi è in questione. Ciò si applica in particolare alle lesioni isolate / monostotiche nel cranio avendo escluso altre caratteristiche associate, ad es. altre ossa / caratteristiche della pelle / alterazioni endocrine. L'analisi genetica dovrebbe essere eseguita su tessuto. L'uso del sangue per l'analisi delle mutazioni non può escludere la diagnosi di DF monostotica, ma un risultato positivo è utile.*

- Analisi genetica su tessuto da biopsia
- Analisi genetica su sangue

## ELEMENTI ISTOPATOLOGICI

*La biopsia dell'osso è necessaria in casi insoliti o discutibili o sospetto di trasformazione maligna. I rischi e i benefici di una biopsia devono essere spiegati ai pazienti, anche il raro rischio di stimolazione della ricrescita.*

*Inoltre l'esame biotico è utile per l'analisi genetica.*

*Le biopsie devono essere processate per la realizzazione dei test genetici per la mutazione GNAS1 su materiale fresco o fresco congelato. Si possono verificare falsi negativi se la biopsia contiene tessuto normale e potrebbe essere necessario ripeterla. L'analisi della mutazione può essere eseguita anche in campioni inclusi in paraffina, tuttavia è più probabile che si verifichino falsi negativi. Il sequenziamento di prossima generazione ha un falso negativo inferiore rispetto al sequenziamento di Sanger. I falsi positivi non sono stati descritti e fino ad oggi possono essere usati per differenziare FD/MAS dagli osteosarcomi.*

- Biopsia Ossea per Analisi istopatologica
- Biopsia Ossea per Analisi genetica

## ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

- MOC DXA lombare
- MOC DXA femorale
- MOC DXA radio
- Morfometria vertebrale dorsale
- Morfometria vertebrale lombare
- MOC ad ultrasuoni della falange



- *MOC ad ultrasuoni del calcagno*
- *pQCT del radio*
- *pQCT della tibia*

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)

- *Mixomi*
- *Pubertà Precoce*
- *Ipercorticosurrenalismo*
- *Ipertiroidismo*
- *Iperparatiroidismo*
- *Ipersecrezione di GH*
- *Ipersecrezione di FGF23 con sindrome ipofosforemica*
- *Lesioni cutanee*



## 4. Criteri terapeutici

### TERAPIE MEDICHE

#### PREMESSA/INTRODUZIONE

E' necessario informare il paziente che la malattia non è ereditaria e che generalmente è benigna. Importanti accorgimenti nello stile di vita sono rappresentati da una dieta con adeguato introito di calcio, appropriata attività fisica e adeguata educazione con cura dell'igiene orale. La sintomatologia dolorosa è talvolta la sola manifestazione di malattia. Essa compromette notevolmente la qualità di vita del paziente. Non esiste una terapia medica specifica. I bisfosfonati tuttavia migliorano la sintomatologia. I bisfosfonati usati in tali pazienti sono il pamidronato e lo zoledronato. E' necessario inoltre un'adeguata supplementazione di vitamina D. Farmaci antidolorifici sono inoltre utilizzabili.

La comparsa di dolore acuto notturno deve allarmare il clinico che deve escludere complicanze quali : fratture, emorragie cistiche e trasformazione maligna.

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Paracetamolo  Tramadolo Altri oppioidi Gabapentin	1000 mg da 1 a 3 volte al die	Dolore  Dolore neuropatico	Miglioramento o scomparsa del dolore
Calcitriolo	0,25-0,5 mcg/die		Ipercalciuria
Colecalciferolo	800 IU /die		
Calcio carbonato/ o citrato	Dosaggio da adattare al soggetto (250-500 o1000 mg/die)	Insufficiente introito di calcio con la dieta	
Adulto :Zoledronato  Pediatico: Zoledronato	5 mg /mese con passaggio a dose di mantenimento dopo un miglioramento 0,025 mg/kg peso – In caso di mancata rispostaripeter a 8 settimane. Se ancora non vi è risposta ripetere a dosaggio di 0,05 mg/kg di peso a24 settimane	Dolore  Dolore	Mancato miglioramento dopo 3 dosi  Mancato miglioramento dopo 3 dosi
Adulto:Pamidronato  Pediatico: Pamidronato	90 mg x 2 giorni consecutivi ogni 6 mesi  1 mg/kg peso in 2 giorni consecutivi . Se non risposta riptere dopo 8 settimane	Dolore	Mancato miglioramento dopo 3 dosi  Mancata risposta dopo 2 cicli

#### INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

- La sintomatologia dolorosa può richiedere l'intervento di specialisti di terapia del dolore
- È necessario fornire supporto per ottimizzare lo stile di vita incentrati sul miglioramento generale della salute delle ossa. Il paziente deve essere avvisato di raggiungere un'adeguata assunzione di calcio nella dieta per età e avere livelli sufficienti di vitamina D secondo le linee guida nazionali. Fumo e un eccessivo introito di alcool (>3 unità /giorno) sono fattori di rischio importanti per la salute dell'osso che devono essere discussi con il paziente. Anche un appropriato, sicuro e sufficiente esercizio fisico per ottimizzare la forma fisica dovrebbe essere raccomandato. Un percorso riabilitativo può essere necessario in alcuni pazienti (vedi sotto – piano riabilitativo).
- I pazienti con DF non richiedono una gestione dentale speciale e sono in grado di sottoporsi a cure dentistiche e ortodontiche di routine senza una esacerbazione delle lesioni DF. Le terapie odontoiatriche di routine, incluso il trattamento ortodontico, hanno dimostrato di non esacerbare il decorso della malattia.

Tuttavia, i pazienti devono essere educati per ottimizzare la salute orale per ridurre il rischio di infezione orale possibile con l'uso di bisfosfonati La procedura Ministeriale e SIOMMMS/ANDI sarà applicata nel caso di pazienti che si dovranno sottoporre ad interventi odontoiatrici durante il trattamento con bisfosfonati.

- In caso di paziente con importanti disabilità è utile prendere in considerazione un riferimento psicologico



## INTERVENTI CHIRURGICI

### PREMESSA/INTRODUZIONE

La gestione dei problemi ortopedici richiede il lavoro all'interno di un team multidisciplinare per garantire lo stato ottimale di fosfato e l'esclusione delle anomalie endocrine che aggravano le patologie scheletriche (ad esempio eccesso di GH e tireotossicosi T3).

La revisione da parte di un chirurgo ortopedico specialista è necessaria per la frattura, il potenziale dolore meccanico, la trasformazione neoplastica o la deformità degli arti. La deformità dell'arto richiede una valutazione precoce per la chirurgia profilattica per prevenire il peggioramento della deformità e della frattura.

- **Tipo di Intervento e indicazioni in Displasia Fibrosa mono o poliostotica e MAS**

Tipo di intervento	Indicazioni
<b>osteotomia e osteosintesi interna</b>	<p>La presenza di dolore a base articolare e di deformità può richiedere possono richiedere l'intervento di <b>osteotomia e osteosintesi interna</b> preferibilmente endomidollare. L'assenza di una significativa letteratura e l'estrema variabilità clinica non permettono di stilare un algoritmo ed è pertanto importante la competenza del chirurgo. L'intervento è proporzionale all'età del paziente, al numero di segmenti ossei coinvolti, al gradi di deformità, alla qualità del tessuto osseo e corticale residuo. Anche la sede di frattura, la vicinanza con la superficie articolare e la presenza di fisi aperte in età pediatrica, condizionano il timing ed il tipo di chirurgia. In generale questa chirurgia necessita di imaging e strumentari dedicati, oltre che della capacità di utilizzare tutte le metodiche a disposizione (comprese ricostruzioni con trapianti massivi o con ortesi custom made con la stampante 3D). Questa chirurgia è inoltre gravata da un alto tasso di sanguinamento intra e peri-operatorio, per cui si consiglia la centralizzazione dei pazienti in centri di specifica esperienza.</p>
<b>curettage e borraggio</b>  <p>La <b>fissazione interna</b> preferita è con chiodi intramidollari in titanio, ponendo un ponte tra le ossa coinvolte laddove possibile. Un'altra opzione è la fissazione interna con placche di titanio convenzionali o piastre in titanio realizzate su misura facendo da ponte tra le ossa coinvolte.</p>	<p>Il <b>curettage e borraggio</b> con innesti ossei corticali: il trapianto di osso omologo corticale o cortico spongioso autologo (es. da cresta iliaca), è gravato da un alto tasso di riassorbimento, che vanifica il risultato dell'impianto. Miglior risultato si raggiunge con l'utilizzo di trapianto corticale omologo (dalla banca dell'osso). Questi, specie se tricorticale, ha minor incidenza di riassorbimento e quindi maggior probabilità di osteo-integrazione e di supporto strutturale. Quindi per i borraggi è preferibile utilizzare dei trapianti strutturali rispetto alle chips omologhe, che possono colmare cavità anche ampie (come una intera diafisi delle ossa lunghe, od una metafisi). Per questo utilizzo la diafisi di perone omologo offre molti vantaggi e viene spesso utilizzata, specie in età pediatrica, come infibulo endomidollare, in associazione con osteosintesi esterna con placca. Questa associazione può essere un valido supporto sia per le fratture patologiche, sia per le impendingfracture, sia come "augment del bone stock" in corso di osteotomie derotative</p> <p>La chirurgia convenzionale, specie nell'adulto, è rappresentata dalla <b>fissazione interna</b> con chiodi endomidollari. Questa osteosintesi permette di dare una stabilità primaria al segmento osseo interessato dalla malattia, teoricamente duratura, perché il metallo non è soggetto ai processi biologici di rimaneggiamento e riassorbimento. La fragilità strutturale e gli intensi processi di riassorbimento metabolico possono però deformare ugualmente il segmento osseo intorno al chiodo, esponendolo e facendolo protrudere nelle parti molli, con possibili sequele di sede. Inoltre i chiodi convenzionali hanno forme anatomiche standard e sono per definizione retti. Questo</p>



può quindi precludere la possibilità di inserimento del chiodo in segmenti ossei con gravi deformità. In questi casi è quindi necessario o ricorrere ad una osteosintesi esterna, utilizzando eventualmente segmenti corticali omologhi endomidollari, in modo analogo all'età pediatrica. In alternativa si possono utilizzare dei chiodi elastici e sottili, che hanno il vantaggio di conformarsi alle deformità, ma lo svantaggio di non avere un adeguato supporto meccanico, specie nell'adulto. Recentemente è entrata nella pratica clinica la possibilità di eseguire ricostruzione custom in titanio con la stampante 3d, che sulla carta offrono la possibilità di eseguire costrutti meccanicamente solidi, conformi alle deformità dell'osso patologico. Questa chirurgia, molto complessa, ha il limite della difficoltà ideativa e produttiva, oltre a quello dell'unicità del pezzo, che se non conforme, non risolve il singolo caso clinico. L'utilizzo di chiodi o placche in acciaio sembra essere gravato da un maggior tasso di complicanze meccaniche, giustificato dal minor modulo elastico dell'acciaio rispetto al titanio. Quindi le osteosintesi in titanio rappresentano la prima scelta in questo tipo di chirurgia

#### INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

Dato che queste lesioni sono vascolari, la perdita di sangue può essere significativa e le procedure di stadiazione sono raccomandate se sono programmati più interventi chirurgici per ridurre al minimo la necessità di trasfusioni.

Per i bambini o gli adulti gravemente affetti, è necessario un follow-up attivo a medio e lungo termine poiché la deformità può ripresentarsi e richiedere un nuovo intervento chirurgico. La riabilitazione comprendente fisioterapia, idroterapia e ausili per la mobilità

- **Tipo di Intervento e indicazioni in Displasia Fibrosa Craniofacciale**

La DF nello scheletro craniofacciale, è variabile nel suo comportamento e il team che si prende cura dei pazienti con tale forma deve avere l'esperienza per fornire tutte le opzioni di trattamento. Qualsiasi trattamento chirurgico pianificato deve essere coordinato con altri specialisti coinvolti nella cura del paziente. Lavorare all'interno di un team multidisciplinare, garantire uno stato fosfato ottimale e l'esclusione di anomalie endocrine che aggravano le patologie scheletriche (ad es. Eccesso di GH e tireotossicosi T3). I rischi e i benefici di una ricostruzione estesa devono essere spiegati dettagliatamente nei pazienti. Dato che i risultati a lungo termine in termini di ricrescita e dolore non sono noti, le politiche attive di sorveglianza e di attesa potrebbero essere la gestione preferita.

Se la DF craniofacciale è identificata al primo approccio o nelle successive valutazioni di monitoraggio, il paziente deve essere indirizzato per uno specifico inquadramento a un servizio craniofacciale con esperienza. Gli obiettivi del trattamento sono: a) prevenzione della perdita funzionale - specialmente udito e visione; b) riduzione della deturpazione fisica; c) prevenzione della deformità secondaria.

Le tecniche di imaging avanzate e l'analisi tridimensionale in combinazione con la pianificazione chirurgica virtuale e la produzione e la progettazione assistita da computer di impianti specifici per i pazienti dovrebbero essere considerati lo standard di cura nella chirurgia della DF dello scheletro cranio-facciale. Il semplice **curettaggio** non è raccomandato poiché inefficace e può aumentare il rischio di complicanze.

Sede della DF Craniofacciale	Indicazioni
<ul style="list-style-type: none"><li>• Zona 1: Regione fronto-orbitaria, regione zigomatica e regione mascellare superiore;</li></ul>	<p><b>Lesioni dell'osso frontale</b> sono solitamente presenti come deformità fisica o asimmetria. Queste lesioni spesso alterano la morfologia orbitale e influenzano la posizione del globo e possono causare una significativa deformità secondaria. Sebbene la diplopia non sia un sintomo comune, il trattamento chirurgico della DF può portare a una resezione invalidante. La valutazione oftalmologica per stabilire la probabilità di diplopia post-operatoria è essenziale.</p> <p>Le opzioni chirurgiche includono: <b>escissione e ricostruzione subtotali</b>;</p> <p>La decompressione del nervo ottico profilattico non è raccomandata. Comprovato deterioramento visivo con valutazione oftalmologica, necessita di una valutazione urgente da parte di un chirurgo craniofacciale con esperienza nella gestione della DF. la decompressione del nervo ottico è indicata nei pazienti con diminuzione del visus e rischio di amaurosi post-chirurgica.</p>



	<p>Le <b>lesioni mascellari</b> influenzano sia la morfologia e il contenuto orbitale sia l'occlusione dentale. Le strategie chirurgiche includono: preservare la funzione occlusale e la dentizione (compresi i germogli dei denti e i denti scoppiati); correzione della posizione del globo e della funzione visiva; ridurre la deformità secondaria;. Le opzioni chirurgiche includono: asportazione parziale e ricostruzione del piano orbitale e della mascella come richiesto; escissione radicale e ricostruzione dell'orbita e dell'arco mascellare per consentire la riabilitazione dentale. Sebbene la DF <b>della mandibola</b> si presenti spesso con una massa nel margine inferiore, la progressione della malattia porterà a disfunzioni. Come la mascella, le strategie chirurgiche dovrebbero essere indirizzate a: preservare la funzione occlusale e la dentizione e ridurre la deformità secondaria.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zona 2: Regione del cranio (temporale, parietale, occipitale);</li> <li>• Zona 3 Base cranio (Etmoide, Sferoide)</li> </ul>	<p><b>Intervento conservativo (shaving/contouring)</b>          Le lesioni della base del cranio devono essere monitorate mediante una valutazione periodica da parte del team craniofacciale. Qualsiasi prova di impedimento funzionale delle strutture che escono dalla base del cranio dovrebbe richiedere una revisione da parte di un chirurgo della base del cranio. La chirurgia deve essere evitata in assenza di deficit funzionali. Una valutazione dell'udito dovrebbe essere eseguita annualmente in tutti i pazienti con malattia della base del cranio  <b>Lesioni della regione naso etmoidea</b> possono influenzare la posizione delle vie aeree. Le strategie di trattamento sono mirate a: ridurre l'ostruzione delle vie aeree; escissione radicale con ricostruzione della base del cranio e delle orbite.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zona 4 Regione dentata del mascellare superiore, mandibola;</li> </ul>	<p>Vedi sopra ( lesione mascellare e mandibola)</p>

- *Sindrome di Mazabrauds*

La gestione della sindrome di Mazabraud con mixomi dolorosi è l'escissione chirurgica. Ci può essere un rischio di recidiva locale fino al 25%. La sorveglianza a lungo termine per altre manifestazioni extra-scheletriche sono raccomandate nella DF poliostotica e in presenza di altre caratteristiche della MAS, ma non della DF mono-ostotica.

## PIANO RIABILITATIVO

Come indicato precedentemente un appropriato, sicuro e sufficiente esercizio fisico è importante per ottimizzare la forma fisica e dovrebbe essere raccomandato. Un percorso riabilitativo può essere necessario in alcuni pazienti.

FD assiale e appendicolare

L'obiettivo è quello di eseguire una terapia fisica riabilitativa per ottimizzare la forza e la funzione, attenuare la perdita di mobilità, consigli su opzioni di esercizio fisico appropriate, per ottimizzare l'idoneità cardiovascolare, la prestazione educativa e occupazionale. Ortesi potrebbero essere necessarie per correggere la discrepanza della lunghezza della gamba e anche la revisione ortopedica.

I pazienti devono essere monitorati per la scoliosi che deve essere confermata con esame radiologico.

Sono necessari test di funzionalità polmonare in pazienti con scoliosi clinica significativa / grave al fine di misurare la funzionalità polmonare restrittiva. Esercizi di ginnastica respiratoria sono importanti per migliorare l'espansione della gabbia toracica.

Tipo intervento	Indicazioni
Idrochinesiterapia	Lesioni ossee mono e poliostotiche Controllo del dolore





	<i>Recupero e mantenimento ROM e del trofismo muscolare , prevenzione delle fratture</i>
<i>Ginnastica</i>	<i>Ottimizzare la forza e la funzione muscolare, attenuare la perdita di mobilità,ottimizzare l'idoneità cardiovascolare, la prestazione educativa e occupazionale.</i>

#### **INFORMAZIONI AGGIUNTIVE**

*Il paziente verrà sottoposto ad una prima valutazione fisiatrica. All'inizio e al termine del percorso il paziente sarà sottoposto ad una valutazione della scala VAS, ROM e posturale.*

*Il paziente verrà avviato al percorso di idrochinesiterapia con una fase iniziale di adattamento che permette di sfruttare la azione antalgica dell'acqua, la decoaptazione articolare con conseguente diminuzione della pressione intra articolare.*

*Per quanto riguarda la ginnastica, si instaureranno esercizi per l'arto superiore, inferiore e per il rachide.*

## **5. Aspetti assistenziali**

*Queste raccomandazioni sono state sviluppate da una collaborazione fra specialità cliniche multiple che si occupano delle malattie rare dello scheletro. Le raccomandazioni FD / MAS hanno lo scopo di migliorare l'assistenza clinica dei pazienti nei vari aspetti: diagnosi, stadiazione, trattamento medico e chirurgico e monitoraggio.*

*La realizzazione di un percorso con step diagnostico terapeutici sarà importante per una adeguata diagnosi e follow-up del paziente con DF.*

*Descrivere gli standard attraverso il percorso assistenziale consente di verificare i servizi clinici, identificare le aree del percorso del paziente che richiedono un miglioramento del servizio e la condivisione delle migliori pratiche tra i servizi.*

**Transizione pediatrico/adulto: Indicare modalità operative**

*L'assistenza a questa patologia richiede attività multi specialistiche e specifiche competenze che si estendono dall'età pediatrica fino alla vita adulta.*

*La nascita di un ambulatorio di transizione permette al paziente di passare da specialisti che l'hanno seguito da vicino in età pediatrica a specialisti dell'adulto che sono tra loro in continua collaborazione. La nascita del PDTA ha lo scopo di supportare il clinico nell'iniziale management e nel follow-up della patologia in questione. Eventuali problematiche nella gestione delle diverse alterazioni della malattia dovrebbero fra i centri con esperienza su tale disordine.*



## 6. Controlli/monitoraggio

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

*I pazienti con DF avranno necessità di un controllo periodico di esami ematochimici e radiologici dipendente dal tipo di DF e dallo stato clinico del paziente.*

*La valutazione degli esami ormonali e la correzione dei disordini ormonali si rende necessaria soltanto in pazienti con MAS da parte di specialisti endocrinologi.*

*Un aspetto importante è il controllo dell'Iposfatemia : i pazienti con ipofosfatemia mediata da FGF23, in particolare i bambini, devono essere indirizzati a uno specialista del metabolismo osseo con esperienza nei disordini di deperimento del fosfato. L'interpretazione dei livelli sierici di fosfato si basa sull'età. Negli adulti, l'ipofosfatemia è associata ad un più alto rischio di fratture e deve essere trattata . Avendo stabilito che l'ipofosfatemia è dovuta alla perdita di fosfato renale indotta da FGF-23, il trattamento è simile ad altri disturbi dell'eccesso di FGF23. E' importante un controllo di PTH, calcio plasmatico e urinario , e-GFR , creatinina e creatinuria per il calcolo del trasporto del fosfato. L'uso del fosfato verrà stabilito dallo specialista e verrà somministrato più volte al giorno per evitare i possibili effetti collaterali gastrointestinali. E' importante un monitoraggio del PTH dopo un mese dall'inizio della terapia dato l'effetto stimolatorio che il fosfato può avere sulle ghiandole paratiroidee.*

*Gestione ortopedica e fisiatrica di FD / MAS*

*La gestione dei problemi ortopedici richiede il lavoro all'interno di un team multidisciplinare per garantire lo stato ottimale dei fosfati e l'esclusione delle anomalie endocrine che esacerbano la malattia scheletrica (ad esempio eccesso di GH e tireotossicosi T3). La revisione da parte di un chirurgo ortopedico specialista è necessaria per la frattura, il potenziale dolore meccanico / tumorale delle ossa o la deformità degli arti. La deformità dell'arti richiede una valutazione precoce per una eventuale chirurgia profilattica per prevenire il peggioramento di deformità, dolore e fratture. La discrepanza nella lunghezza delle gambe richiede una valutazione ortopedica e fisiatrica per valutare la necessità di plantari e/o chirurgia correttiva.*

### ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

*Visita Endocrinologica e/o Auxoendocrinologica*

*Visita Ortopedica*

*Visita Chirurgica Maxillo Faciale*

*Visita Fisiatria*

### ALTERAZIONI EXTRASCHELETRICHE RARE E LORO GESTIONE CLINICA E STRUMENTALE

<b>Alterazioni Ematologiche</b>	<i>Il test di attivazione della funzione piastrinica deve essere eseguito se c'è una storia di sanguinamento e se è presente. Questo può essere corretto prima dell'intervento mediante trasfusione di piastrine</i>
<b>Malignità</b>	<i>Esiste probabilmente un lieve aumento del rischio di base di sviluppare tumori maligni nei tessuti portatori di mutazioni. Per gli altri siti (mammella, colon, ecc.), i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a conformarsi ai programmi di screening esistenti per la popolazione generale poiché potrebbe esserci un aumento del rischio. I pazienti devono essere avvisati di evitare ulteriori fattori di rischio (esposizione eccessiva alle radiazioni, fumo, alcool eccessivo, ecc.)</i>
<b>Manifestazioni gastrointestinali</b>	<i>Polipi gastrointestinali e neoplasie epatobiliari sono stati riportati in pazienti con DF, anche se il loro significato clinico non è chiaro. Sono state descritte anche patologie pancreatiche, incluse neoplasie mucinoseintraduttali papillari, ed è stato riportato un singolo caso di trasformazione maligna. La patologia pancreaticca può essere associata a pancreatite acuta o cronica e l'amilasi sierica deve essere misurata se c'è una storia di dolore addominale. Si raccomanda che tutti i pazienti vengano valutati per i sintomi gastrointestinali e una valutazione strumentale va considerata per i pazienti sintomatici e per quelli con una storia di pancreatite.</i>



## SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

<b>Dati anamnestici e di base</b>
<i>Sesso ed età puberale</i> <i>Storia di fratture</i> <i>Storia di manifestazioni endocrine</i> <i>Sedi scheletriche coinvolte da DF (monostotica , poliostotica o craniofacciale)</i> <i>Manifestazioni cutanee</i>

## ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

*Valutazione efficacia della terapia medica infusione sul metabolismo osseo e sul dolore .*

*Controllo ormonale specifico nel caso vi siano endocrinopatie associate*

*Valutazione della gravità del dolore dovrebbe includere un VAS 0-10 e un Brief Pain Inventory per adulti o Wong Baker Facies per i bambini.*

*Un potenziale carattere neuropatico del dolore deve essere valutato utilizzando il questionario PainDetect .*

*Valutazione della forza e mobilità mediante ROM ( Range of Motion) , VAS ( vedi sopra) e Valutazione biomeccanica -posturale*



## 7. Algoritmo

### Diagramma PDTA Displasia Fibrosa





