



Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

LIPODISTROFIA TOTALE / RC0080

(Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962 del 2017 (DPCM 12/01/2017)

vedi malattiarare.toscana.it)

Professionista Responsabile del PDTA Prof. Ferruccio Santini AOUPisana

1. Definizione

Sindromi Lipodistrofiche

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 presenza di lipodistrofia viene sospettata in soggetti con assenza parziale o generalizzata di tessuto adiposo, osservata all'esame obiettivo e convalidata da misure antropometriche come la plicometria e la densitometria totale corporea. La presenza di specifiche caratteristiche fisiche, anamnestiche e alcune complicanze tipiche possono rafforzare il sospetto di lipodistrofia. La misurazione dei livelli di leptina, ormone prodotto dal tessuto adiposo, è importante per definire la quantità di tessuto adiposo presente.

La diagnosi differenziale include condizioni che si presentano con grave calo ponderale (malnutrizione, anoressia nervosa, diabete mellito non controllato, tireotossicosi, insufficienza corticosurrenalica, cachessia neoplastica, atrofia associata ad HIV ed ai trattamenti medici di infezione, infezioni croniche). Le lipodistrofie generalizzate possono essere confuse anche con l'acromegalia, mentre alcune delle lipodistrofie parziali con la sindrome di Cushing e/o con forme di obesità centrale.



3. Criteri diagnostici

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

PREMESSA/INTRODUZIONE

Le lipodistrofie costituiscono un gruppo eterogeneo di sindromi caratterizzate dalla perdita più o meno estesa di tessuto adiposo sottocutaneo, in assenza di uno stato di deprivazione nutrizionale o di uno stato di catabolismo.

In base all'eziologia, vengono distinte in genetiche o acquisite e, in base al grado di perdita del tessuto adiposo, in generalizzate o parziali. Le forme congenite includono sottotipi a trasmissione recessiva ed altri a trasmissione dominante; le forme acquisite possono riconoscere una causa autoimmune. Sulla base di questo vengono distinte classicamente 4 principali categorie: lipodistrofia congenita generalizzata (CGL), lipodistrofia familiare parziale (FPLD), lipodistrofia acquisita generalizzata (AGL) e lipodistrofia acquisita parziale (APL). Altri sottogruppi comprendono le forme progeroidi ed altri sottotipi che non è possibile includere nelle precedenti categorie.

Le sindromi lipodistrofiche sono frequentemente associate ad alterazioni ormonali e metaboliche, quali insulino-resistenza con precoce comparsa di diabete mellito, ipertrigliceridemia e steatosi epatica non alcolica (NAFLD). In alcuni pazienti tali complicanze possono essere di difficile gestione e possono condurre alla comparsa di nefropatia e retinopatia diabetica, pancreatite acuta dovuta alla grave ipertrigliceridemia e chilomicronemia, cirrosi epatica e patologie cardiovascolari ad insorgenza precoce. Un'altra alterazione endocrina frequentemente riportata è la sindrome dell'ovaio policistico.

La lipodistrofia è una condizione estremamente rara e si stima che almeno i $\frac{3}{4}$ dei casi non vengano correttamente diagnosticati.

Data la complessa sintomatologia e la difficoltà nella diagnosi di una patologia così poco diffusa e conosciuta, non vi sono dati accurati sull'epidemiologia e le informazioni attualmente disponibili



sono basate per lo più su analisi dei dati riportati in letteratura. La prevalenza mondiale delle sindromi lipodistrofiche, escludendo la lipodistrofia associata ad HIV ed ai suoi trattamenti, è stata valutata attraverso la consultazione dei database di dati medici elettronici (EMR) in 3,07 casi per milione di individui (0,23 casi per milione per quanto riguarda le forme generalizzate e 2,84 casi per quanto riguarda le forme parziali). Utilizzando i dati presenti in letteratura, questi valori cambiano leggermente e diventano 0,96 casi per milione per le forme generalizzate e 1,67 casi per milione per le parziali.

Le sindromi lipodistrofiche se non riconosciute e non trattate si associano ad un incremento del tasso di mortalità a causa delle complicanze metaboliche e cardiovascolari. Pertanto la diagnosi precoce ed il trattamento della malattia sono auspicabili allo scopo di prolungare la sopravvivenza e migliorare la qualità di vita di questi pazienti.

L'U.O. di Endocrinologia 1 garantisce, a partire da un primo inquadramento ambulatoriale di screening (ambulatorio delle Lipodistrofie), un percorso diagnostico-terapeutico multidisciplinare (PDTAA 11-AOUP del 21 gennaio 2019) al fine di definire diagnosi e sottotipo di lipodistrofia e successiva gestione terapeutica delle complicanze.

Il Centro Obesità e Lipodistrofie dell'U.O. Endocrinologia 1 (www.lipodistrofia.pisa.it) ha in carico, ad oggi, più di 50 pazienti affetti da sindrome lipodistrofica provenienti da varie regioni italiane.

Il Centro Obesità e Lipodistrofie rappresenta una dei principali riferimenti per la diagnosi e la cura delle lipodistrofie in Italia oltre ad avere il maggiore numero di casi di lipodistrofia inseriti nel Registro Toscano delle Malattie Rare.

La presa in carico di un paziente affetto da sindrome lipodistrofica deve essere multidisciplinare fin dall'esordio della patologia al fine di definire un piano terapeutico ed assistenziale personalizzato.

Necessita di uno specifico percorso clinico che permetta:

- una corretta diagnosi,
- una presa in carico globale,
- una garanzia di accesso ai migliori e tempestivi livelli di qualità clinica ed assistenziale,
- un tutoraggio continuo del paziente e dei suoi familiari.

In ambito aziendale, il Centro Obesità e Lipodistrofie ha sviluppato una rete che coinvolge numerosi specialisti al fine di fornire un inquadramento completo per ciascun paziente.



ELEMENTI CLINICI

Se il sospetto di lipodistrofia viene confermato, viene programmata una valutazione in regime di DSA ambulatoriale al fine di completare l'iter diagnostico.

Tutti i soggetti vengono sottoposti ad approfondita anamnesi ed esame obiettivo. L'anamnesi è volta ad indagare l'epoca di insorgenza della perdita del tessuto adiposo, la familiarità, l'eventuale progressione della malattia e l'eventuale presenza di complicanze. Se disponibili, vengono visionate fotografie dell'infanzia e/o della pubertà, utili per orientare la diagnosi verso una forma acquisita o genetica. Durante l'esame obiettivo vengono valutate le principali caratteristiche fisiche del paziente quali il grado di riduzione del tessuto adiposo, l'aspetto pseudoipertrofico della muscolatura, vene prominenti, possibile aspetto pseudoacromegalico del volto e delle mani, possibile aspetto progeroide, segni di acantosi ascellare e retronucleare, estroflessione della cicatrice ombelicale, irsutismo etc. Viene quindi effettuata la determinazione delle principali misure antropometriche quali peso, altezza indice di massa corporea ($IMC = \text{peso espresso in Kg} / \text{altezza espressa in metri al quadrato}$), circonferenza vita (espressa in centimetri e misurata con metro flessibile in posizione eretta a metà strada tra l'ultima costa e la cresta iliaca) e circonferenza fianchi (espressa in centimetri e misurata all'altezza delle natiche, mantenendo il metro in orizzontale). Per ogni paziente viene inoltre eseguita la plicometria con misurazioni a livello bicipitale, tricipitale, sottoscapolare, addominale, sovrailiaca, coscia e polpaccio con plicometro (Lange skinfold Beta Technology, Santa Cruz, California) che produce sul punto applicato una forza costante di 10gr/mm².

DATI LABORATORISTICI

La valutazione degli esami ematochimici ed ormonali rappresenta una tappa fondamentale per il corretto inquadramento del paziente. Consente infatti di individuare le principali alterazioni endocrino-metaboliche tipiche della malattia (alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico alterazioni ormonali). Alcuni esami inoltre permettono di orientare la diagnosi verso specifiche forme di lipodistrofia acquisite su base autoimmune (livelli del complemento C3c e C4, presenza di autoanticorpi).

I pazienti effettuano quindi prelievi per emocromo con formula, glicemia, emoglobina glicata (HbA1c), colesterolo totale, HDL e LDL, trigliceridi, AST, ALT, GGT, uricemia, elettroforesi



proteica, creatinina, autoanticorpi organo-specifici (Ab antisurrene, Ab anti parete gastrica, Ab anti endomisio,

Ab anti transglutaminasi, Ab anti GAD) e non organo specifici (Ab anti LKM, Ab anti DNA nativo, Ab anti cardiolipina, Ab anti nucleo, Ab anti mitocondrio, Ab anti muscolatura liscia, Ab anti Sc170, Ab anti antigeni nucleari estraibili) e test di Coombs diretto ed indiretto.

La valutazione ormonale include prelievo per insulina e leptina dopo digiuno notturno, FT3, FT4, TSH, AbTg a AbTPO, ACTH, Cortisolo, LH, FSH, E2, Progesterone, Testosterone, DHEAS, Androstenediolo, Androstenedione, 25-OH-Vitamina D, PTH, Calcio ionizzato.

In considerazione della frequente presenza di proteinuria associata alla malattia, tutti i pazienti eseguono raccolta delle urine delle 24 ore per proteinuria e clearance della creatinina.

Se il paziente non è già in terapia con antidiabetici orali, viene sottoposto a curva da carico orale di glucosio per valutare la presenza di insulino-resistenza o diabete mellito (DM); in caso di diagnosi di DM il paziente viene sottoposto allo screening delle complicanze del diabete (esame del fondo dell'occhio e screening della neuropatia diabetica). In tutti i pazienti vengono misurati i livelli di Hb glicata.

ESAMI STRUMENTALI

Per valutare la composizione corporea tutti i pazienti (ad eccezione dei pazienti più giovani in considerazione dell'esposizione a raggi X) vengono sottoposti a densitometria a doppio raggio fotonico (DXA; Hologic QDR 4500; Hologic, Inc., Waltham, MA oppure Lunar DPX). La RMN del cuore è particolarmente importante nei pazienti affetti da mutazione del gene LMNA e nelle forme generalizzate di lipodistrofia.

Se ritenuto indicato per il grado di proteinuria e alterazione della funzione renale, alcuni pazienti vengono sottoposti a biopsia renale per porre diagnosi differenziale tra nefropatia diabetica, glomerulosclerosi focale segmentale (più frequente nelle CGL) e glomerulonefrite membranosa proliferativa (MPGN, più frequente nelle APL).

Tutti i pazienti eseguono visita cardiologica, ECG ed ecocardiogramma in considerazione del fatto che possono presentare con maggiore frequenza malattie cardiovascolari. In particolare, nelle forme congenite generalizzate sono descritti casi sia di cardiomiopatia dilatativa che di cardiomiopatia ipertrofica (con ipertrofia ventricolare sinistra). I pazienti affetti da FPLD2 (Sindrome di Dunnigan)



per mutazioni della LMNA mostrano un'elevata prevalenza di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica che si manifestano prima dei 45 anni.

La visita epatologica, unitamente agli esami ematochimici e strumentali, è importante in considerazione del coinvolgimento epatico nella sindrome metabolica secondaria alla Lipodistrofia, con possibilità di sviluppare un danno d'organo progressivamente evolutivo (steatosi → steatoepatite → cirrosi → tumore epatico).

Il consulto epatologico è articolato in 2 momenti:

- prima visita
- visita di controllo

Nel corso della prima visita, lo specialista epatologo:

- a. effettua un'anamnesi epatologica mirata (familiarità per epatopatia; fattori di rischio; analisi del profilo degli enzimi epatici in passato):
- b. prende visione dell'esito degli esami bioumorali eseguiti in corso di Day Service (pacchetto diagnostico già concordato con i colleghi endocrinologi) comprendente:
 1. screening eziologico per epatopatia (marcatori virus epatitici maggiori; metabolismo glicolipidico; metabolismo marziale; autoimmunità)
 2. enzimi epatici (AST, ALT, g-GT, fosfatasi alcalina)
 3. indici di sintesi epatica (bilirubina, PT/INR, albumina e quadro proteico, pseudo colinesterasi)
 4. indici di crasi ematica
 5. indici di funzionalità renale
 6. oncomarcatori (alfafeto proteina)
- c. effettua una ecografia dell'addome superiore con misurazione del lobo epatico sx (VLES), calcolato mediante formula dell'ellisoide di rotazione (diam. antero-posteriore x diam. laterale x diam. longitudinale x 0,52)
- d. effettua una misurazione della stiffness epatica mediante elastometria epatica con Fibroscan© ed una stima indiretta del grasso intrapetico mediante Controlled Attenuated Parameter (CAP) e Steatometer



In caso di evidenza di malattia con tendenza all'evoluzione in senso fibrotico (segni ecografici e/o Fibroscan > 8 kPa) può essere posta indicazione ad un ulteriore approfondimento diagnostico mediante l'esecuzione di biopsia epatica (l'indagine viene in tal caso direttamente programmata presso il servizio di Day Hospital dell'U.O. Epatologia).

Il trattamento dell'epatopatia dismetabolica coincide con quello della sindrome metabolica da Lipodistrofia. Lo specialista epatologo fornisce dunque delle indicazioni rispetto alla dieta ed allo stile di vita; ove indicato, concorda con i colleghi endocrinologi un approccio medico alla dislipidemia e/o al metabolismo glucidico.

In funzione dell'entità del coinvolgimento epatico, il controllo epatologico può essere programmato con frequenza semestrale o annuale.

Le pazienti affette da lipodistrofia in età fertile presentano una maggiore prevalenza di sindrome dell'ovaio policistico rispetto ai controlli normali. La marcata insulino-resistenza, tipica delle pazienti lipodistrofiche, comporta un'iperinsulinemia compensatoria che, in sinergia con l'LH, contribuisce all'aumento della stimolazione androgenica della teca ovarica. Il deficit di leptina inoltre interferisce con la secrezione pulsatile delle gonadotropine. Queste pazienti necessitano di visita ginecologica con studio morfologico dell'ovaio tramite ecografia pelvica.

I pazienti lipodistrofici presentano un'elevata prevalenza di disturbi dell'umore (ansia e depressione) e dolore cronico soprattutto agli arti, da interferire con le normali attività quotidiane e da necessitare terapie specifiche per cui necessitano di consulenza psichiatrica e psicologica.

In considerazione della possibile presenza di miopatie e del frequente rilievo di valori di CPK superiori alla norma, i pazienti vengono sottoposti a test neuromuscolari per la valutazione di forza, fatica, metabolismo e suscettibilità al danno.

I cambiamenti estetici causati dalla lipodistrofia possono portare disagio psicologico e talvolta fisico, come nel caso in cui siano assenti i cuscinetti adiposi a livello della superficie plantare e glutea. La chirurgia plastica può contribuire a migliorare l'aspetto estetico, benchè gli studi siano limitati. Possibili interventi includono fillers dermici o innesti muscolari per trattare la lipoatrofia facciale, la riduzione chirurgica o la liposuzione delle aree con eccessivo deposito adiposo, come si verifica a livello del collo nelle forme di FPLD.



ESAMI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Indagini genetiche. Quando si ha un sospetto clinico che la lipodistrofia possa avere una causa genetica, vengono richieste le analisi dei geni candidati previa acquisizione di specifico consenso informato (vedi in calce il documento correlato). Le analisi genetiche vengono condotte dal laboratorio Chimica e Endocrinologia dell'AOUP. La genotipizzazione può includere il sequenziamento di un singolo gene, di un gruppo di geni, o può comprendere l'intero esoma (Allegato).

Gli studi condotti fino ad oggi hanno portato all'identificazione numerosi geni coinvolti nella patogenesi delle lipodistrofie. Lo screening genetico familiare è particolarmente importante per scoprire se altri membri della famiglia sono affetti dalla malattia o se sono portatori della mutazione.

Indagini di citogenetica molecolare (array CGH). Le analisi vengono condotte dalla SOD di Citogenetica dell'AOUP. L'array CGH permette di analizzare tutto il genoma, evidenziando sbilanciamenti (delezioni/duplicazioni) che possono avere un ruolo nella patologia. Sarà utilizzata una piattaforma specifica con una risoluzione maggiore su quei geni che ad oggi sono noti essere coinvolti nelle lipodistrofie.

Tipizzazione HLA. Nei pazienti affetti da lipodistrofia acquisita, grazie alla collaborazione con il Laboratorio di Immunogenetica della UO Medicina Trasfusionale e Biologia dei Trapianti, viene eseguita la tipizzazione HLA di classe I e II in alta definizione con tecnica di PCR SSO in fase solida.

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

In alcuni sottotipi di lipodistrofia sono presenti anomalie/malformazioni associate alla malattia che necessitano di consulenze specifiche, ad es. ipoacusia, anomalie scheletriche, disturbi neurologici, malattie autoimmuni.

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

Diabete mellito, dislipidemia, epatopatia steatosica, ipertensione arteriosa.



ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

**NB: ABILITA A RUOLI IN RTMR di DIAGNOSI / DIAGNOSI GENETICA/
DIAGNOSTICA CLINICA/ DIAGNOSTICA STRUMENTALE-DI LABORATORIO**

Struttura	ubicazione	Tipologia prestazioni erogate
UO Endocrinologia 1 Ruolo: - Diagnosi - Certificazione per esenzione - Terapia - Controllo	Edificio 7-1° piano Edificio 8-piano terra/1° piano AOUP-Cisanello	Coordinazione del percorso Visita endocrinologica (anamnesi, esame obiettivo, plicometria) Prelievi ematici Ecografia tiroidea Visita psichiatrica Visita psicologica Visita dietetica DEXA - Dual Energy X-Ray Absorptiometry
SOD Laboratorio Chimica e Endocrinologia Ruolo: - Diagnosi di laboratorio	Edificio 8 piano terra AOUP-Cisanello	Dosaggio di leptina e adiponectina Analisi molecolare dei geni candidati
UO Malattie Cardiovascolari 1 Universitaria Ruolo: - Controllo	Edificio 10-piano terra AOUP-Cisanello	Visita cardiologica, ECG, Ecocardiogramma



Struttura	ubicazione	Tipologia prestazioni erogate
UO Malattie Metaboliche e Diabetologia Ruolo: - Controllo	Edificio 8 2° piano AOUP-Cisanello	Visita diabetologica Percorso valutazione complicanze del diabete
UO Epatologia Direttore: Ruolo: - Controllo	Edificio 6 5° piano AOUP-Cisanello	Visita epatologica Ecografia addome superiore Elastometria epatica
UO Radiodiagnostica 2 Ruolo: - Controllo	Edificio 30 A piano terra AOUP-Cisanello	Ecografia addome
UO Ginecologia ed Ostetricia 1 Ruolo: - Controllo	Edificio 2 AOUP-Santa Chiara	Visita ginecologica Ecografia pelvica
UO Nefrologia Trapianti e Dialisi Ruolo: - Controllo	Edificio 30 A 2° piano AOUP-Cisanello	Visita nefrologica Biopsia renale



Struttura	ubicazione	Tipologia prestazioni erogate
UO Chirurgia Plastica Ruolo: Terapia	Edificio 15 AOUP-Santa Chiara	Visita ed interventi chirurgici di lipoaspirazione, lipofilling, biopsie
SOD Neuroriabilitazione Ruolo: - Controllo	Edificio 5 AOUP-Cisanello	Test di funzione muscolare
UO Oculistica Ruolo: - Controllo	Edificio 30 ingresso E AOUP-Cisanello	Visita oculistica con studio del fondo oculare, acuità visiva
SOD Citogenetica Ruolo: Diagnosi di laboratorio	Edificio 1 AOUP-Santa Chiara	Analisi degli sbilanciamenti genomici tramite array CGH
UO Medicina Trasfusionale e Biologia dei Trapianti Approfondimento diagnostico	Edificio 2 ingresso C AOUP-Cisanello	Tipizzazione HLA



4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

PREMESSA/INTRODUZIONE

Il trattamento delle sindromi lipodistrofiche ha lo scopo di migliorare le complicanze metaboliche associate alla patologia. Pertanto vengono comunemente impiegati farmaci per la cura del diabete (metformina, pioglitazone, insulina, analoghi del GLP-1), farmaci per il trattamento della dislipidemia (acidi grassi omega 3, fibrati e statine) e farmaci anti-ipertensivi. L'unico farmacospecifico per il trattamento delle sindromi lipodistrofiche è la Metreleptina (leptina umana ricombinante).

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Metreleptina	<40 Kg (maschi e femmine): dose iniziale 0,06 mg/kg; dose massima 0,13 mg/die >40 Kg maschi: dose iniziale 2,5 mg/die; dose massima 10 mg/die >40 Kg femmine: dose iniziale 5 mg; dose massima 10 mg/die	Lipodistrofia generalizzata (>2 anni) Lipodistrofia parziale con complicanze che non rispondano alle terapie convenzionali	Reazioni avverse gravi Comparsa di anticorpi neutralizzanti

INTERVENTI CHIRURGICI

Tipo di intervento	Indicazioni
Lipoaspirazione	Eccesso di tessuto adiposo
Lipofilling	Grave deficit di tessuto adiposo
Biopsia	Necessità di studi biologici sul tessuto adiposo o su altri tessuti



ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

U.O. Chirurgia Plastica	AOUP
-------------------------	------

PIANO RIABILITATIVO non applicabile

5. Aspetti assistenziali

RUOLO DEL CENTRO

Il Centro Obesità e Lipodistrofie situato nell'U.O. Endocrinologia 1 dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana è centro fondatore dell'European Consortium of Lipodystrophies (ECLip), appartiene al gruppo SIE per lo studio delle lipodistrofie ed è centro appartenente alle Reti di riferimento europee (European Reference Networks-ERNs) sulle malattie rare.

Nel Centro viene garantito a partire da un primo inquadramento ambulatoriale di screening effettuato da una struttura dedicata, un percorso diagnostico-terapeutico multidisciplinare al fine di definire diagnosi e sottotipo di lipodistrofia e successiva gestione terapeutica delle complicanze

Il Centro Obesità e Lipodistrofie ha in carico, ad oggi, più di 50 pazienti affetti da sindrome lipodistrofica provenienti da varie regioni italiane.

Attualmente il Centro è riferimento italiano per la diagnosi ed il trattamento delle lipodistrofie sia per la rete endocrinologica (Endo-ERN), dove è stato inserito nel gruppo "Genetic disorders of Glucose and Insulin Homeostasis-MTG3" che per quella metabolica (Metab-ERN). È il solo a partecipare al programma Named Patient Program per fornire al paziente lipodistrofico la terapia con leptina umana ricombinante attraverso l'uso compassionevole ed è stato il primo ad avere accesso al fondo AIFA 5%, istituito con la legge 326 del 2003, per l'impiego a carico del SSN di farmaci orfani per il trattamento delle malattie rare.

Il Centro Obesità e Lipodistrofie rappresenta uno dei principali riferimenti per la diagnosi e la cura delle lipodistrofie in Italia oltre ad avere il maggiore numero di casi di lipodistrofia inseriti nel Registro Toscano delle Malattie Rare.



ALTRE STRUTTURE COINVOLTE

Struttura	ubicazione	Tipologia prestazioni erogate
UO ANDROLOGIA, ENDOCRINOLOGIA FEMMINILE E INCONGRUENZA DI GENERE	AOUC Viale Pieraccini 6 Firenze	Visita endocrinologica (anamnesi, esame obiettivo, bioimpedenziometria) Prelievi ematici Ecografia tiroidea Visita psichiatrica Visita psicologica Visita dietetica DEXA - Dual Energy X-Ray Absorptiometry

6. Controlli/monitoraggio

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

INTRODUZIONE

A seguito della prima visita e degli esami necessari all'inquadramento del paziente, viene stabilito un percorso terapeutico che è accompagnato da una serie di azioni distribuite nel tempo, variabili in funzione della diagnosi.

Esame/procedura	Indicazioni
Visita cardiologica	Valutazione cardiologica
ECG	Valutazione cardiologica
Ecocardiogramma	Valutazione cardiologica
Ecografia dell'addome completo	Valutazione generale e dell'epatopatia steatosica
Elastometria epatica	Valutazione dell'epatopatia steatosica
Visita epatologica	Valutazione dell'epatopatia steatosica



DEXA	Valutazione della composizione corporea
Visita dietetica	Valutazione periodica dell'apporto nutrizionale
Visita psicologica e/o psichiatrica	Valutazione periodica dello stato di salute mentale

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Il dataset utilizzato è quello previsto dal registro dello European Consortium of Lipodystrophies (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03553420>), approvato dal Comitato Etico di Area Vasta Nord-Ovest in data 21 dicembre 2017.

ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

INDICATORI DI PROCESSO

Caratteristica monitorata	Indicatore	Standard	Resp.le Rilevazione ed elaborazione	Strumenti Rilevazione	Frequenza Rilevazione ed elaborazione	Responsabile Analisi Dati
indice di attrazione del percorso a livello nazionale	% di pazienti ambulatoriali che hanno accesso al percorso in base alla stima del numero totale di pazienti affetti da lipodistrofia stimati nella popolazione italiana (250 pazienti)	//	Referente percorso o suo delegato	Registro Toscano ed Europeo	annuale	Referente percorso
Aderenza alla compilazione del registro	% di pazienti seguiti dal Centro inseriti nel Registro Toscano malattie Rare	100%	Referente percorso o suo delegato	Registro Toscano malattie rare	annuale	Referente percorso



Aderenza alla compilazione del registro	% di pazienti seguiti dal Centro inseriti nel Registro Europeo	100%	Referente percorso o suo delegato	Registro Europeo	annuale	Referente percorso
Aderenza al follow up	% pazienti che vengono valutati in follow up su base annuale	100%	Referente percorso o suo delegato	Relazione clinica	annuale	Referente percorso

INDICATORI DI ESITO

Caratteristica monitorata	Indicatore	Standard	Resp.le Rilevazione ed elaborazione	Strumenti Rilevazione	Frequenza Rilevazione ed elaborazione	Responsabile Analisi Dati
Possibilità di avvalersi alla Legge 326 per accesso al farmaco	% percentuale di pazienti con indicazione al trattamento con leptina umana ricombinante (Mentreleptina) che hanno avuto accesso alla 326	100%	Referente percorso o suo delegato	Autorizzazione AIFA	annuale	Referente percorso
miglioramento della qualità di vita	% di pazienti che riferiscono miglioramento della qualità di vita in base al questionario EQ-5D-5L	//	Referente percorso o suo delegato	questionario EQ-5D-5L	annuale	Referente percorso
miglioramento del quadro clinico	% di pazienti in cui si dimostra un miglioramento del quadro clinico	//	Referente percorso o suo delegato	Referti esami strumentali ed ematochimici	annuale	Referente percorso



7. Associazioni coinvolte

AILIP Associazione Italiana Lipodistrofie

<https://ailip.it>

8. Ulteriori informazioni

CRR/Ambulatori dedicati

Centro di Riferimento per la Diagnosi e la Cura delle Lipodistrofie presso la UO di Endocrinologia 1 dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana.

L'esperto risponde:

<https://www.osservatoriomalattierare.it/espertorisponde/lipodistrofia>

9. Estensori del documento

Professionista: Prof. Ferruccio Santini AOUP

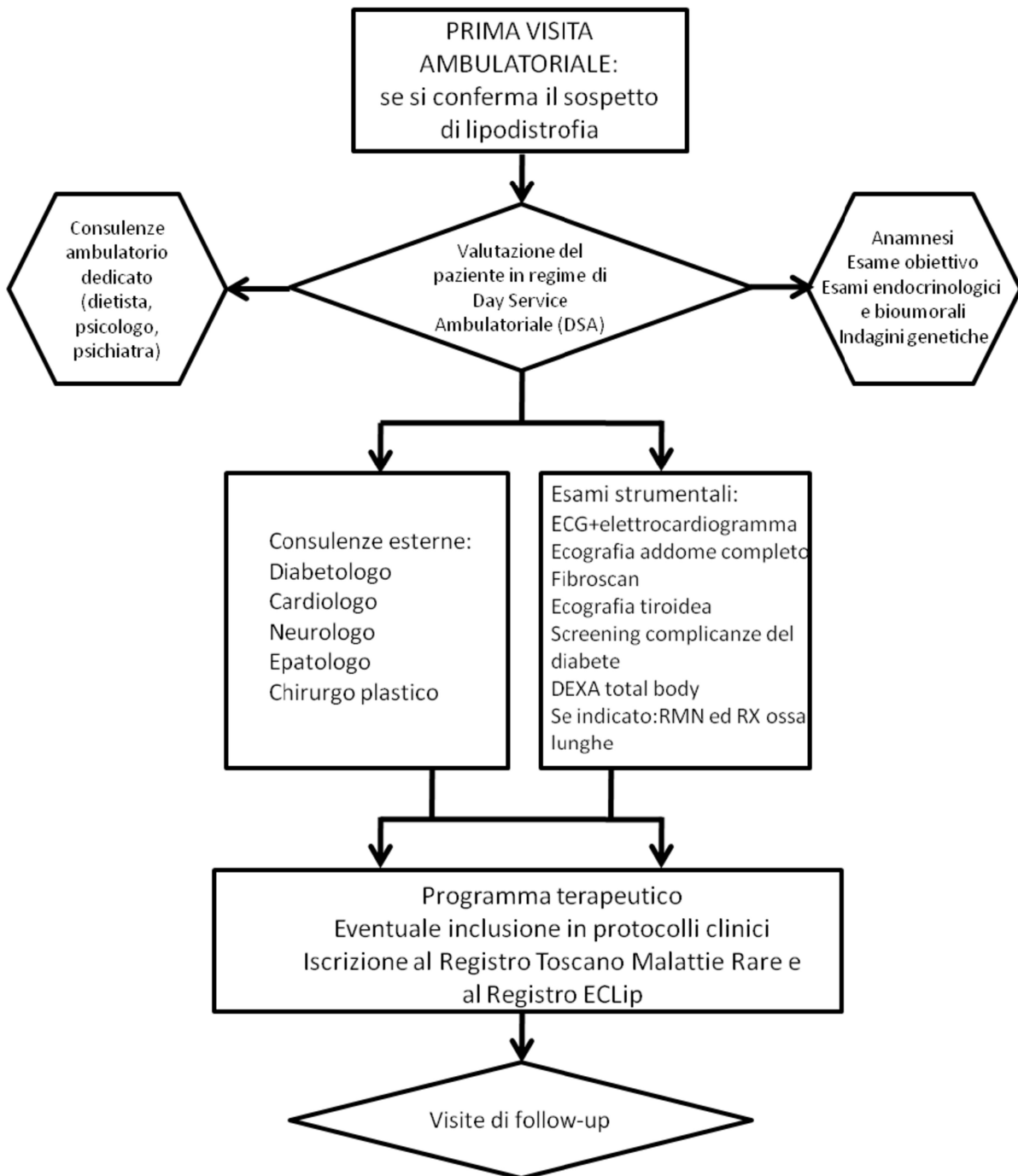
Professionista: Dr.ssa Caterina Pelosini AOUP

Professionista: Dr. Giovanni Ceccarini AOUP

Professionista: Dr.ssa Silvia Magno AOUP

Professionista: Prof.ssa Csilla Krausz AOUC

10. Algoritmo





Documento correlato

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SINDROMI LIPODISTROFICHE NON HIV CORRELATE CONSENSO ALL'ANALISI GENETICA	T 01/PDTAA11 Rev.01 del 06 09 2019
-------------------------	--	---

SEZIONE INFORMATIVA	
Per quale motivo viene eseguita l'indagine genetica?	
Quando si ha un sospetto clinico che la lipodistrofia possa avere una causa genetica, vengono richieste le analisi dei geni candidati al fine di completare l'inquadramento diagnostico del paziente. La genotipizzazione può includere il sequenziamento di un singolo gene, di un gruppo di geni, o può comprendere l'intero esoma. Gli studi condotti fino ad oggi hanno portato all'identificazione numerosi geni coinvolti nella patogenesi delle lipodistrofie. Lo screening genetico familiare è particolarmente importante per scoprire se altri membri della famiglia sono affetti dalla malattia o se sono portatori della mutazione.	
Come si esegue?	
Si tratta di un semplice prelievo di sangue eseguito tramite venipuntura. Potrebbe verificarsi la necessità di dover estendere l'indagine ad altri componenti della famiglia. L'indagine viene eseguita presso la SD Laboratorio Chimica e Endocrinologia.	
Quali possono essere i rischi e le complicanze?	
Né rischi né complicanze rilevanti sono da segnalare se non le comuni complicanze note per qualsiasi prelievo venoso come la possibilità che si formi un piccolo stravasamento emorragico.	
Possibili alternative all'esame?	
Nessuna alternativa.	
Quali sono le conseguenze della mancata sottoposizione al trattamento sanitario consigliato?	
Nessuna conseguenza rispetto al routinario trattamento sanitario.	
SEZIONE ANAGRAFICA E CONSENSO	
Io sottoscritto/a (nome)	(cognome)
Nato/a il	residente a
Recapito telefonico	
Indirizzo e-mail	
<i>Se necessario</i> La madre	nato/a il
<i>Se necessario</i> Il padre	nato/a il
<i>Se necessario</i> Legale rappresentante	nato/a il



dichiaro di:

- aver letto la sezione informativa,
 - di acconsentire al trattamento dei dati personali in conformità alle norme legislative e regolamentari vigenti e applicabili
 - di aver ricevuto una dettagliata informazione sugli aspetti e i limiti dell'analisi genetica
 - di acconsentire al prelievo di materiale biologico (sangue intero) per l'esecuzione dell'analisi genetica a conferma dell'ipotesi diagnostica di lipodistrofia
- Dichiaro inoltre
 - di essere stato informato circa l'eventuale possibilità di dover estendere l'indagine ad altri componenti della famiglia
 - dichiaro essere al corrente che tale consenso può essere da me revocato in qualsiasi momento.

inoltre, dichiaro di

Volere **Non Volere**

essere informato dei risultati dell'analisi

Volere **Non Volere**

che il materiale biologico residuo venga conservato ed utilizzato per studi o ricerche sulla lipodistrofia purchè venga garantito l'anonimato ed il segreto professionale.

SEZIONE DA COMPILARE SOLO IN CASO DI DISSENSO

dichiaro di:

aver letto la sezione informativa,

- aver avuto l'opportunità di richiedere ulteriori informazioni al medico, aver ben compreso le spiegazioni che mi sono state fornite, la natura, la finalità, i benefici dell'esame e delle eventuali alternative, gli eventuali rischi e le complicanze che ne possono derivare. essere stato informato delle conseguenze a cui mi esporrei non sottoponendomi all'esame consigliatomi e **NON acconsento a sottopormi ad esso. Dichiaro espressamente e consapevolmente di non volere accettare il rischio delle conseguenze negative sulla mia salute che ne potrebbero derivare, preferendo invece espormi al rischio delle conseguenze comunque negative derivanti dalla mancata effettuazione del trattamento sanitario consigliatomi,** essere stato informato che in ogni momento posso revocare il dissenso.

Data e firma del paziente /della madre e del padre/ o del legale rappresentante¹

Data, firma e timbro del medico

Allegato

¹ In caso di minorenni devono firmare i genitori con responsabilità parentale. In caso di maggiorenne interdetto deve firmare il tutore
* Modello redatto in conformità alla I.A.01 "Acquisizione del consenso informato".



Az. Osp. – Univ. Pisana	GENI COINVOLTI NELLA PATOGENESI DELLE LIPODISTROFIE	DV01/PDTAA 11 Rev. 00 del 11 01 2019
------------------------------------	--	---

Classification of lipodystrophies [Araujo D, Santini F, 2018 J. Endocrinol. Invest.]

1 Congenital

1.1 Generalized (Berardinelli-Seip syndrome)

1.1.1 Type 1 congenital generalized lipodystrophy (*AGPAT2*, recessive, OMIM #608594)

1.1.2 Type 2 congenital generalized lipodystrophy (*BSCL2*, recessive, OMIM #269700)

1.2.3 Type 3 congenital generalized lipodystrophy (*CAVI*, recessive, OMIM #612526)

1.2.4 Type 4 congenital generalized lipodystrophy (*PTRF*, recessive, OMIM #613327)

1.2.5 *PPARG*-associated congenital generalized lipodystrophy (recessive)

1.2 Partial

1.2.1 Type 1 familial partial lipodystrophy (Köbberling syndrome; unknown genes, dominant or polygenic, OMIM #608600)

1.2.2 Type 2 familial partial lipodystrophy (Dunnigan disease; *LMNA*, dominant or codominant, OMIM #151660)

1.2.3 Type 3 familial partial lipodystrophy (*PPARG*, dominant, OMIM #604367)

1.2.4 Type 4 familial partial lipodystrophy (*PLIN1*, dominant, OMIM #613877)

1.2.5 Type 5 familial partial lipodystrophy (*CIDEC*, recessive, OMIM #615238)

1.2.6 Type 6 familial partial lipodystrophy (*LIPE*, recessive, OMIM #615980)

1.2.7 *AKT2*-linked lipodystrophy (dominant)

1.2.8 Partial lipodystrophy, congenital cataracts, and neurodegeneration syndrome (*CAVI*, OMIM #606721)

1.3 Systemic

1.3.1 Progeroid syndromes

Generalized

1.3.1.1 Hutchinson-Gilford progeria syndrome (*LMNA*, dominant, OMIM #176670)



- 1.3.1.2 Atypical Werner syndrome and atypical progeroid syndrome (*LMNA*, dominant)
- 1.3.1.3 SHORT syndrome (*PIK3RI*, dominant, OMOM #269880)
- 1.3.1.4 MDPL syndrome (generalized or partial; *POLD1*, dominant, OMIM #615381)
- 1.3.1.5 Keppen-Lubinsky syndrome (*KCNJ6*, dominant, OMIM #614098)
- 1.3.1.6 Néstor-Guillermo progeria syndrome (*BANFI*, recessive, OMIM #614008)
- 1.3.1.7 Type B mandibuloacral dysplasia (*ZMPSTE24*, recessive, OMIM #608612)
- 1.3.1.8 Ruijs-Aalfs syndrome (*SPRTN*, recessive, OMIM #616200)
- 1.3.1.9 Cockayne syndrome (*ERCC6*, *ERCC8*, recessive, OMIM #133540, #216400)

Partial

- 1.3.1.10 Marfan syndrome with neonatal progeroid syndrome–like lipodystrophy (*FBNI*, dominant, OMIM #616914)
 - 1.3.1.11 *CAVI*-associated neonatal onset lipodystrophy syndrome (dominant)
 - 1.3.1.12 Werner syndrome (*WRN/RECQL2*, recessive, OMIM #277700)
 - 1.3.1.13 Type A mandibuloacral dysplasia (*LMNA*, recessive, OMIM #248370)
 - 1.3.1.14 *PCYT1A* lipodystrophy (recessive)
 - 1.3.1.15 Bloom syndrome (*RECQL3*, recessive, OMIM #210900)
 - 1.3.1.16 Neonatal progeroid syndrome (possibly associated with *POLR3A*, recessive, OMIM #264090)
- 1.3.2 Autoinflammatory syndromes, ALDD (generalized or partial), OMIM #256040
- 1.3.2.1 Nakajo-Nishimura syndrome (*PSMB8*)
 - 1.3.2.2 JMP syndrome (*PSMB8*)
 - 1.3.2.3 CANDLE syndrome (*PSMB8*)

2 Acquired

2.1 Generalized

- 2.1.1 Acquired generalized lipodystrophy (Lawrence syndrome)

2.2 Partial

- 2.2.1 HIV-associated lipodystrophy
- 2.2.2 Acquired partial lipodystrophy (Barraquer-Simons syndrome, OMIM #608709)
- 2.2.3 Lipodystrophy associated with total body irradiation and hematopoietic stem cell transplant

2.3 Localized

- 2.3.1 Lipodystrophy caused by drug injections
- 2.3.2 Lipodystrophy semicircularis
- 2.3.3 Centrifugal lipodystrophy
- 2.3.4 Panniculitis-associated lipodystrophy



From: Online Mendelian Inheritance in Man (www.omim.org).

ALDD autoinflammation, lipodystrophy, and dermatosis syndrome, *CANDLE* chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature, *JMP* joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy, *MDPL* mandibular hypoplasia, deafness, and progeroid features and lipodystrophy, *OMIM* Online Mendelian Inheritance in Man, *SHORT* short stature, hyperextensibility of joints, hernia, ocular depression, Rieger anomaly, and teething delay