

### PERCORSO ASSISTENZIALE PER LE MALATTIE RARE DEL FONDO OCULARE

#### PREMESSA

Le malattie rare del fondo oculare comprendono un ampio gruppo di patologie su base genetica che interessano il complesso retinocoroideale . Esse comprendono le distrofie retiniche ereditarie (senz'altro le malattie più numerose e relativamente frequenti ) , le distrofie ereditarie della coroide e le vitreoretinopatie eredofamiliari.

Le distrofie retiniche ereditarie sono caratterizzate ad una progressiva degenerazione dell'epitelio pigmentato e dei fotorecettori con conseguente grave riduzione visiva. . In alcuni casi il processo degenerativo coinvolge primariamente i fotorecettori periferici ed in particolare i bastoncelli, determinando dunque un grave restringimento del campo visivo che dalla periferia progredisce fino a interessare la visione centrale ( come nel caso della retinite pigmentosa ); in altri casi la malattia interessa soprattutto la regione maculare con grave riduzione dell'acuità visiva associata spesso ad un relativo mantenimento del campo visivo periferico ( come nelle varie distrofie maculari fra cui le più note sono la distrofia maculare di Stargardt, la distrofia vitelliforme di Best e la retinoschisi giovanile ).

Nelle distrofie coroideali il processo degenerativo interessa primariamente la coroide ma si estende poi alla soprastante retina , determinando anche in questo caso un grave deficit perimetrico ed una riduzione del visus. Fra le forme più note ricordiamo la distrofia coroideale centrale, l'atrofia girata della coroide , la coroideremia e la distrofia cristallina di Bietti.

Nelle vitreoretinopatie eredofamiliari il processo degenerativo retinico è associato ad una grave disorganizzazione vitreale con possibile distacco di retina trazionale. Fra le forme più note ricordiamo la malattia di Goldman-Favre e la vitreoretinopatia essudativa familiare.

#### PERCORSO ASSISTENZIALE ATTUALE

Attualmente la gestione delle malattie rare del fondo oculare avviene su più livelli. In seguito ad un sospetto diagnostico ( formulato da oculisti ospedalieri, specialisti ambulatoriali o privati ) i primi accertamenti possono essere effettuati presso le varie strutture Ospedaliere e Universitarie operanti sul territorio . Successivamente i pazienti possono essere inviati presso il Centro di Riferimento della Regione Toscana per le Degenerazioni Retiniche Ereditarie presso la AOU Careggi a Firenze per ulteriori accertamenti diagnostici , tests genetici ed inquadramento clinico finale. Le indagini molecolari vengono effettuate in gran parte presso il laboratorio di Diagnostica

Genetica dell'AOU Careggi. In qualche caso i campioni da esaminare vengono inviati presso laboratori extra-Regione. Il follow up viene poi proseguito sul territorio presso lo Specialista Ambulatoriale di fiducia o presso le strutture Ospedaliere o Universitarie , con periodiche (circa ogni 1-2 anni ) visite di controllo presso il Centro di Riferimento .

### **PERCORSO ASSISTENZIALE OTTIMALE**

I rappresentanti delle strutture assistenziali presenti alla Conferenza convergono sulla validità dell'attuale percorso diagnostico – assistenziale caratterizzato da un'assistenza di primo livello presso le strutture territoriali ( Specialisti Ambulatoriali, Ospedali ) e da un approfondimento clinico-genetico presso il Centro di Riferimento dell'AOU Careggi a Firenze. Auspicano peraltro un miglioramento della attuale rete sotto due aspetti : 1-omogenizzazione dei criteri diagnostici e di valutazione degli esami da parte dei vari soggetti interessati in modo da condividere comuni linee guida per lo screening delle varie malattie e per il loro follow up; 2-ulteriore sviluppo delle risorse del laboratorio di Diagnostica Genetica dell'AOU Careggi di Firenze per consentirvi lo studio molecolare di alcune patologie che attualmente devono essere indirizzate presso altri laboratori , spesso senza garanzie di risposte in tempi brevi ( come nel caso delle retinite pigmentose dominanti e X-linked e della coroideremia ).

### **PERCORSO DIAGNOSTICO**

Il percorso diagnostico si articola in varie fasi.

#### *1/prima fase : sospetto diagnostico*

Si può ipotizzare che il punto di partenza dell'iter diagnostico-terapeutico sia la segnalazione del paziente ( al medico di famiglia, allo Specialista Ambulatoriale, all'Oculista Ospedaliero o Universitario ) di alcuni sintomi specifici ( es. difficoltà nella visione notturna, sensazione di restringimento del campo visivo , distorsione delle immagini etc ) oppure la presenza di familiari affetti da malattie retiniche o coroidali. Se la segnalazione avviene al medico di famiglia , questi deve avviare il suo assistito ad un controllo oculistico

#### *2/seconda fase ; valutazione oculistica di base*

L'oculista che visita per la prima volta il paziente affetto da malattie degenerative rare del fondo oculare può porre egli stesso la diagnosi in alcuni casi tipici ; in molte altre situazioni ( es. forme atipiche di retinite pigmentosa) la diagnosi può essere estremamente difficoltosa. In questa fase è

comunque sufficiente che l'oculista sappia rilevare sintomi e segni patologici ( tipici o atipici che siano ) e avviare il paziente ad ulteriori accertamenti.

### *3/terza fase : orientamento diagnostico*

Questa terza fase richiede dei supporti tecnologici di medio livello disponibili in genere presso strutture ospedaliere, anche periferiche, ed universitarie. Gli accertamenti strumentali di base sono costruiti dall'esame del campo visivo (CV) e dall'elettroretinogramma standard (ERG) ; in molti casi (specie nel caso delle distrofie maculari ) possono essere utili un esame OCT o una fluorangiografia retinica .

### *4/ quarta fase: inquadramento clinico-genetico*

Il paziente perviene infine al Centro di Riferimento per le Degenerazioni Retiniche Ereditarie dell'AOU Careggi di Firenze per una definitiva valutazione clinica e genetica. In questa fase centrale convergono nello studio del paziente diverse competenze professionali e dotazioni strumentali. Anzitutto il paziente deve essere riesaminato da un oftalmologo con specifica competenza nel settore delle malattie degenerative retiniche e coroideali e delle vitreoretinopatie . Per quando riguarda la diagnostica strumentale , saranno anzitutto eseguiti gli esami eventualmente non effettuati precedentemente ( campo visivo, fluorangiografia -ove necessaria - , OCT, ERG). In molti casi sarà completato l'inquadramento clinico con l'esecuzione delle altre indagini elettrofisiologiche ( EOG, Potenziali Evocati Visivi, mfERG ) , retinografia in autofluorescenza, microperimetria.

Il paziente viene quindi valutato da un genetista clinico per lo studio dell'albero genealogico, della modalità di trasmissione ereditaria , del rischio di ricorrenza della malattia nei discendenti.

Ove ne sussista l'indicazione, viene effettuato un prelievo di sangue per avviare uno studio molecolare dei possibili geni implicati nella patogenesi della malattia . In quei casi in cui la storia clinica o l'albero genealogico facciano sospettare una forma sindromica verranno attivate tutte le necessarie consulenze specialistiche per la precoce diagnosi di eventuali patologie associate (es. problemi audiologici, endocrinologici, nefrologici, neurologici etc ).

A completamento dell'inquadramento la struttura di riferimento dovrebbe anche occuparsi del rilascio dell'attestazione della malattia ai fini dell'esenzione ticket e del supporto al paziente sul piano sociale e normativo. Quest'ultimo aspetto può essere condiviso anche con gli operatori locali (soprattutto medico di famiglia ).

Al paziente possono essere consigliate alcune misure terapeutiche (farmaci ,integratori, dieta ) o ausili ottici. Nel caso di complicanze neovascolari ( non rare ad esempio nel caso di alcune distrofie

maculari ) il paziente può essere avviato ad una terapia fotodinamica oppure al trattamento con antiangiogenici intravitreali ). Nel caso di gravi alterazioni vitreali o di distacco retinico ( come in alcune forme di retinite pigmentosa , nella retinoschisi o nelle vitreoretinopatie ) il paziente può essere avviato ad intervento chirurgico anche presso la propria struttura Ospedaliera od Universitaria di riferimento. . Infine il paziente può essere informato delle nuove prospettive terapeutiche per contrastare la degenerazione retinocoroideale e può essere valutata la sua idoneità per il reclutamento in specifici trials clinici.

Per la gestione dei pazienti in età pediatrica il Centro opera in collaborazione con l'Ambulatorio per le Malattie Genetiche e Metaboliche dell'U.O. di Oftalmologia Pediatrica dell' AOU Meyer.

#### *5/quinta fase:follow.up*

Il paziente può dunque essere controllato dal proprio Specialista ( Ambulatoriale , Ospedaliero od Universitario ) una volta ogni 4-6 mesi , anche eseguendo eventuali esami diagnostici di base come campo visivo, ERG, OCT. E' attualmente in via di definizione una specifica rete Oculisti Ambulatoriali con specifico interesse e particolari competenze per il follow up delle malattie rare del fondo oculare.

#### *6/sesta fase : periodica rivalutazione*

Ogni 1-2 anni ( a seconda della specifica patologia ) è opportuno rinviare il paziente al Centro di Riferimento per le Degenerazioni Retiniche Ereditarie dell'AOU Careggi di Firenze per una rivalutazione complessiva. In tale sede verranno eseguite specifiche indagini per monitorare l'evoluzione della malattia e valutare l'idoneità del paziente per specifici trials clinici.

### **ALGORITMO DIAGNOSTICO**

Vista la complessità delle varie patologie e la non infrequente sovrapposizione clinica dei vari aspetti genotipici e fenotipici non esiste allo stato attuale un vero e proprio algoritmo diagnostico. Alcune linee guida specifiche per le principali malattie del gruppo ( in particolare retinite pigmentosa e distrofie maculari ) sono in preparazione da parte della Società Italiana di Oftalmologia Genetica, con la partecipazione del Centro di Riferimento di Firenze.

### **PERCORSO TERAPEUTICO**

Attualmente non esistono trattamenti di sicura efficacia per fermare la progressiva degenerazione retinica anche se vari farmaci sono in via di sperimentazione . Alcuni studi suggeriscono un effetto favorevole della vitamina A ad alte dosi eventualmente associata ad omega 3 almeno in alcuni

sottogruppi di pazienti, ma tale indicazione è attualmente controversa. La cataratta può essere operata con successo ed anche l'edema maculare può essere controllato con un opportuno trattamento farmacologico. L'uso di specifiche lenti protettive può essere di una certa utilità e gli ausili ottici possono aiutare molto i pazienti a sfruttare al meglio la loro visione residua. Negli USA è in corso uno studio sull'impiego di fattori di crescita (CNF) nel trattamento dell'RP. Nel 2008 sono stati effettuati ( Londra, Filadelfia, Gainesville ) i primi tre protocolli sperimentali di terapia genica in pazienti affetti da una particolare variante di retinite pigmentosa ( l'amaurosi congenita di Leber ). Analoghi protocolli di terapia genica diretto al trattamento di altre malattie retiniche (distrofia maculare di Stargardt, Cecità Notturna Congenita Stazionaria, etc ) sono attualmente in fase di progettazione . Una sperimentazione di protesi retiniche in pazienti con ipovisione molto grave è in programma presso l'UO Chirurgia Oftalmica dell'AOU Pisa.

### **TRADUZIONE DEI PERCORSI NELLA RETE DEI PRESIDI**

I partecipanti alla conferenza concordano sull'organizzazione della rete assistenziale toscana per le malattie rare del fondo oculare su due livelli :

-un primo livello dovrebbe coinvolgere gli Specialisti Ambulatoriali e le Unità Operative di Oculistica distribuite nel territorio , le quali dovrebbero svolgere un'attività di screening , di primo inquadramento e di follow up.

-un secondo livello dovrebbe essere individuato nel Centro di Riferimento per le Degenerazioni Retiniche Ereditarie dell'AOU Careggi di Firenze , che dovrebbe svolgere il ruolo di conferma diagnostica, di approfondimento genetico-molecolare, di supporto terapeutico e di selezione per studi clinici. In quest'ambito va considerato anche lo studio molecolare effettuato da parte del Laboratorio di Diagnostica Genetica dell'AOU Careggi di Firenze.

.

### **RIFERIMENTI AD ASSOCIAZIONI LEGATE ALLA PATOLOGIA**

In occasione della Riunione sono stati invitati i rappresentanti delle associazioni di pazienti . Fra queste l'ATRI ( Associazione Toscana Retinopatici Ipovedenti ) e l'UIC ( Unione Italiana Ciechi ) svolgono da tempo un'importante attività di nel settore delle malattie rare del fondo oculare. Si auspica che tale associazioni possano trovare sostegno da parte della Regione Toscana in particolare per quanto riguarda la disponibilità (anche saltuaria) di una sede associativa e la possibilità di organizzare per i suoi associati ed in generale per i pazienti un'attività di consulenza per gli aspetti giuridici , assicurativi e pensionistici legati collegati alla malattia.

## **INFORMAZIONI UTILI DA COMUNICARE AI PAZIENTI**

Le informazioni necessarie possono variare di molto da paziente a paziente in particolare a seconda della specifica patologia . Peraltro si ricordano alcune comunicazioni di carattere generale che può essere utile far presente in riferimento a tutte le malattie del gruppo:

1-Se si sospettano più persone affette nella stessa famiglia sarebbe opportuno che tutte si sottoponessero ai controlli presso il centro di riferimento . Tale suggerimento soddisfa una duplice esigenza :

-rilievo di eventuali forme subcliniche , penetranza incompleta ( la malattia “salta” una o più generazioni ), eterogeneità fenotipica ( nella stessa famiglia , verosimilmente sulla base della stessa alterazione genetica , le manifestazioni fenotipiche possono essere diverse in diversi membri della famiglia)

-studio molecolare : in genere la possibilità di poter studiare il DNA di più membri della stessa famiglia ( in modo particolare parenti di primo grado ) è di grande utilità nell’identificare le mutazioni patogene, ricostruire la trasmissione ereditaria, valutare il rischio di ricorrenza.

Inoltre, nel campo della ricerca, lo studio di gruppi familiari con più membri affetti ( piuttosto che di casi isolati ) costituisce la principale strategia per identificare eventuali mutazioni su geni non ancora associati alla malattia.

2-Per gli stessi motivi indicati al punto precedente è di notevole importanza che anche i membri apparentemente sani di famiglie in cui è presente una malattia rara del fondo oculare , e su probabile base genetica , si sottopongano ad accertamenti oculistici . Il puro e semplice fatto di avere “una buona visione” può non essere sufficiente per escludere la presenza della malattia , magari con un fenotipo più lieve o non ancora completamente espressa .

3-E’ infine ovvio , ma è bene ricordarlo, che i membri di famiglie in cui è presente una malattia rara del fondo oculare, probabilmente su base genetica, che intendano programmare una maternità/paternità devono sottoporsi preventivamente a consulenza genetica . Personale con specifica competenza nel settore può essere contattato tramite il Centro di Riferimento per le Degenerazioni Retiniche Ereditarie dell’AOU Careggi di Firenze.

## **LINEE GUIDA / PROTOCOLLI DI RIFERIMENTO**

Come già accennato non esistono allo stato attuale veri e proprie linee guida o protocolli di riferimento. Alcune linee guida specifiche per le principali malattie del gruppo ( in particolare

retinite pigmentosa e distrofie maculari ) sono in preparazione da parte della Società Italiana di Oftalmologia Genetica, con la partecipazione del Centro di Riferimento di Firenze.

## **BIBLIOGRAFIA.**

- 1-Tantri A, Vrabec TR, Cu-Unjieng A, Frost A, Annesley WH Jr, Donoso LA. X-linked retinoschisis: a clinical and molecular genetic review. *Surv Ophthalmol.* 2004 Mar-Apr;49(2):214-30
- 2-Nakamura M, Lin J, Nishiguchi K, Kondo M, Sugita J, Miyake Y. Bietti crystalline corneoretinal dystrophy associated with CYP4V2 gene mutations. *Adv Exp Med Biol.* 2006;572:49-53
- 3-Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet.* 2006 Nov 18;368(9549):1795-809
- 4-Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Oct 11;1:40
- 5-Sikkink SK, Biswas S, Parry NR, Stanga PE, Trump D. X-linked retinoschisis: an update. *J Med Genet.* 2007 Apr;44(4):225-32
- 6-Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Feb 1;2
- 7-Emerich DF, Thanos CG. NT-501: an ophthalmic implant of polymer-encapsulated ciliary neurotrophic factor-producing cells. *Curr Opin Mol Ther.* 2008 Oct;10(5):506-15.
- 8- den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, Cremers FP. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res.* 2008 Jul;27(4):391-419
- 9-Edwards AO. Clinical features of the congenital vitreoretinopathies. *Eye (Lond).* 2008 Oct;22(10):1233-42
- 10-Westerfeld C, Mukai S. Stargardt's disease and the ABCR gene. *Semin Ophthalmol.* 2008 Jan-Feb;23(1):59-65.
- 11-Boon CJ, Klevering BJ, Leroy BP, Hoyng CB, Keunen JE, den Hollander AI. The spectrum of ocular phenotypes caused by mutations in the BEST1 gene. *Prog Retin Eye Res.* 2009 May;28(3):187-205.
- 12-Walia S, Fishman GA. Natural history of phenotypic changes in Stargardt macular dystrophy. *Ophthalmic Genet.* 2009 Jun;30(2):63-8
- 13-Liu MM, Tuo J, Chan CC. Gene therapy for ocular diseases. *Br J Ophthalmol.* 2010 Aug 23. [Epub ahead of print]

- 14-Sodi A, Bini A, Passerini I, Forconi S, Menchini U, Torricelli F. Different patterns of fundus autofluorescence related to ABCA4 gene mutations in Stargardt disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010 Jan-Feb;41(1):48-53
- 15-Passerini I, Sodi A, Giambene B, Mariottini A, Menchini U, Torricelli F. Novel mutations in of the ABCR gene in Italian patients with Stargardt disease. *Eye (Lond)*. 2010 Jan;24(1):158-64..
- 16-Stingl K, Greppmaier U, Wilhelm B, Zrenner E. Subretinal Visual Implants. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2010 Dec;227(12):940-945.
- 17- Jacobson SG, Cideciyan AV. Treatment possibilities for retinitis pigmentosa. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1669-71
- 18-Yuan A, Kaines A, Jain A, Reddy S, Schwartz SD, Sarraf D. Ultra-wide-field and autofluorescence imaging of choroidal dystrophies. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010 Oct 28;41:e1-5
- 19-Friedrich MJ. Seeing is believing: gene therapy shows promise for ocular disorders. *JAMA*. 2010 Oct 13;304(14):1543-5.
- 20-Sodi A, Caputo R, Passerini I, Bacci GM, Menchini U. Novel RDH12 sequence variations in Leber congenital amaurosis. *J AAPOS*. 2010 Aug;14(4):349-51
- .