



**Scheda tecnica, clinica e funzionale sulla Macrodattilia**  
Associazione Nazionale Macrodattilia Onlus – aprile 2021 - Tutti i diritti riservati

## Introduzione

Se un bambino, alla nascita, presenta una o più dita della mano o del piede più grandi delle altre, si pone diagnosi di **macrodattilia**, che sicuramente si può definire come una **malformazione congenita rara degli arti** caratterizzata da un **iperaccrescimento**.

In realtà, è sicuramente corretto parlare di macrodattilia, in quanto è quello che il clinico osserva, ma **quello che conta è capire perché è presente questo iperaccrescimento, e cioè la patologia sottostante**. Poter avere una diagnosi precisa consente infatti di definire la prognosi (che può essere molto diversa a seconda della causa sottostante), nonché di impostare un corretto percorso terapeutico e un programma di follow-up specifico (perché alcune delle malattie che entrano nella diagnosi differenziale hanno un rischio tumorale). La diagnosi consente infine al medico di offrire una consulenza genetica ai genitori e alla persona affetta, per valutare il rischio riproduttivo.

Tuttavia, **l'inquadramento diagnostico della macrodattilia è tutt'altro che semplice e immediato**. Si tratta di un percorso complesso che purtroppo non sempre viene avviato e che può richiedere, a seconda dei casi, diversi mesi o anche anni, e molta pazienza da parte di tutte le parti in causa.

Ecco perché è molto importante che un bambino nel quale si osservi un accrescimento di una mano o di un piede, o addirittura di un arto, venga immediatamente inviato a un **centro regionale accreditato per le malattie da iperaccrescimento**, affinché possa essere preso in carico nella **Rete Malattie Rare**, attraverso l'assegnazione di un **codice di sospetto diagnostico (R99)** che garantisce l'esenzione dal ticket per tutte le prestazioni eseguite al fine di determinare la diagnosi



**Scheda tecnica, clinica e funzionale sulla Macrodattilia**  
Associazione Nazionale Macrodattilia Onlus – aprile 2021 - Tutti i diritti riservati

## **Elenco delle principali malattie che entrano nella diagnosi differenziale**

**Malattie causate da una mutazione somatica mosaico a guadagno di funzione del gene *PIK3CA* (*PROS*)**

- Macrodattilia di tipo I o macrodistrofia lipomatosa (forma isolata) [Codice esenzione RNG093](#)
- Overgrowth o iperplasia fibroadiposa (FAO)<sup>16</sup> [Codice esenzione RNG093](#)
- Emiiperplasia (HH) muscolare\* [Codice esenzione RNG093](#)
- Emiiperplasia-Lipomatosi Multipla (HHML) [Codice esenzione RNG093](#)
- ILM (Isolated Lymphatic Malformation) [Codice esenzione RNG093](#)
- Sindrome di Klippel-Trenaunay (KTS); [Codice esenzione RN1510](#)
- Sindrome CLOVES – [Codice esenzione RNG142](#)
- Megalencefalia-malformazioni capillari (M-CM o MCAP)\* [Codice esenzione RNG093](#)
- Emimegalencefalia (HME)/Megalencefalia displastica (DMEG)/Displasia corticale focale di tipo II [Codice esenzione RNG093](#)
- Anomalie vascolari fibroadipose (FAVA) [Codice esenzione RNG093](#)
- Lipomatosi infiltrante del volto (FIL) [Codice esenzione RNG093](#)
- Sindrome CLAPO [Codice esenzione RNG093](#)
- Nevi epidermici, cheratosi lichenoidi benigna o cheratosi seborroica [Codice esenzione RNG093](#)

**Codice di esenzione per le PROS (eccetto per le persone con sindrome di Klippel-Trenaunay e CLOVES che hanno già un'esenzione con i codici specifici):**

**RNG093**

**SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI  
CARATTERIZZATE DA UN ACCRESCIMENTO PRECOCE ECCESSIVO (es. emiipertrofia congenita)**



**Scheda tecnica, clinica e funzionale sulla Macrodattilia**  
Associazione Nazionale Macrodattilia Onlus – aprile 2021 - Tutti i diritti riservati

**Altre malattie o sindromi non derivanti da una mutazione nel gene *PIK3CA* che entrano in diagnosi differenziale**

- Sindrome di Proteus [Codice esenzione RN1170](#)
- Sindrome Proteus-simile; [Codice esenzione RNG200](#)
- Sindrome di Maffucci; [Codice esenzione RN0960](#)
- Sindrome di Ollier; [Codice esenzione RN0960](#)
- Neurofibromatosi di tipo I; [Codice esenzione RBG010](#)
- Sclerosi tuberosa; [Codice esenzione RN0750](#)
- Neuroma paciniano

**Centri di riferimento:** [dismorfologie/iperaccrescimenti](#)

\*Naturalmente, in questa patologia l'aspetto più evidente e preminente non è certo la macrodattilia.



**Scheda tecnica, clinica e funzionale sulla Macrodattilia**  
Associazione Nazionale Macrodattilia Onlus – aprile 2021 - Tutti i diritti riservati

## Classificazione internazionale e prevalenza stimata

**Nome Malattia:** macrodattilia (in senso ampio, come manifestazione fenotipica di varie patologie/sindromi; vari nomi a seconda della specifica diagnosi clinica e genetica)

**Codici Orphanet associati alle PROS e ad alcune diagnosi differenziali:**

- **ORPHA:314662 - Sindrome da crescita segmentaria eccessiva con iperplasia fibroadiposa; (prevalenza <1/1.000.000)**
- ORPHA:295047 - macrodattilia delle dita dei piedi; ICD-10: Q74.2 (altre malformazioni congenite degli arti inferiori)
- ORPHA:295044 - macrodattilia delle dita delle mani; ICD-10: Q74.2 (altre malformazioni congenite degli arti superiori)
- ORPHA:295243 - macrodattilia unilaterale delle dita del piede; ICD-10: Q74.2 (altre malformazioni congenite degli arti inferiori)
- ORPHA:295239 - macrodattilia unilaterale delle dita della mano; ICD-10: Q74.2 (altre malformazioni congenite degli arti superiori)
- ORPHA:314662 - sindrome da crescita segmentaria eccessiva con iperplasia fibroadiposa; (prevalenza <1/1.000.000)
- ORPHA:276280 – sindrome emiiperplasia-lipomatosi multipla; Sinonimi: HHML; ICD-10: Q87.3 (prevalenza <1/1.000.000)
- ORPHA:60040 – Sindrome megalencefalia-malformazione capillare-polimicrogiria; ICD-10: Q87.3; Sinonimi: Sindrome macrocefalia-malformazione capillare, Sindrome megalencefalia-malformazione capillare, M-CM, MCAP (prevalenza <1/1.000.000)



## Scheda tecnica, clinica e funzionale sulla Macrodattilia

Associazione Nazionale Macrodattilia Onlus – aprile 2021 - Tutti i diritti riservati

- ORPHA:90308 – sindrome di Klippel-Trénaunay; ICD-10: Q87.2; Sinonimi: sindrome angio-osteopertrofica (prevalenza <1/1.000.000)
- ORPHA:99802 – emimegalencefalia; ICD-10: Q04.5 Sinonimi: megalencefalia monolaterale
- ORPHA:140944 – sindrome CLOVE; ICD-10: Q87.3 (prevalenza <1/1.000.000)



- ORPHA:744 - sindrome di Proteus (PS); ICD-10: Q87.3; Sinonimi: gigantismo parziale-emipertrofia-macrocefalia (prevalenza <1/1.000.000)
- ORPHA:2969 – sindrome Proteus-simile; ICD-10: Q87.3; Sinonimi: sindrome di Cohen-Hayden
- ORPHA:163634 - sindrome di Maffucci; ICD-10: Q78.4
- ORPHA:296 – sindrome di Ollier; ICD-10: Q78.4; (prevalenza: 1-9/100.000)
- ORPHA:636 – neurofibromatosi di tipo 1 (NF1); ICD-10: Q85.0; Sinonimi: Malattia di von Recklingshausen; (prevalenza: 1-5/10.000)
- ORPHA:805 – sclerosi tuberosa; ICD-10: Q85.1 (prevalenza: 1-5/10.000)

**ERN di riferimento:** Ithaca/Vascern/Bond

### Prevalenza

Sebbene non si conosca l'esatta prevalenza delle singole malattie dello spettro PROS, la sua prevalenza complessiva è stimata intorno alle **14 persone per milione** e si basa sulle informazioni disponibili per le seguenti 5 patologie: KTS, sindrome CLOVES, MCAP o M-CM, HHML e FAO<sup>28</sup>.



## Scheda tecnica, clinica e funzionale sulla Macrodattilia

Associazione Nazionale Macrodattilia Onlus – aprile 2021 - Tutti i diritti riservati

### Descrizione

La macrodattilia è una manifestazione fenotipica di svariate patologie/sindromi. Essendo alcune delle sindromi che entrano nella diagnosi differenziale già piuttosto note, il focus di questa scheda è rappresentato dalla **macrodattilia di tipo I** e delle altre entità cliniche dello **spettro PROS** che possono manifestarsi con un iperaccrescimento della mano/del piede o degli arti.

Inizialmente si pensava che la macrodattilia di tipo I, così come le altre malattie dello spettro PROS, fossero entità a sé stanti, pur presentando alcune sovrapposizioni fenotipiche. La caratterizzazione di tali malattie è pertanto proceduta per lungo tempo su binari separati.

Nel 1994 erano stati descritti da Flatt<sup>7</sup> quattro tipi di macrodattilia.

Nel tipo I, gigantismo e lipofibromatosi, ovvero la forma isolata e descritta come più frequente della malattia, l'anomalia è massima alla periferia e le presentazioni cliniche sono tipicamente due. Nella prima, il bambino nasce con un dito (o più di uno) più grande che cresce proporzionalmente allo sviluppo. Nella seconda, il bambino nasce con un dito normale o quasi che si ingrandisce in modo esponenziale. La prima forma è detta *statica*, mentre alla seconda ci si riferisce con il termine *progressiva*. Tuttavia, la **gravità** della patologia non è interamente riferibile alla classificazione in forma statica o progressiva, in quanto, mentre la forma progressiva è sempre grave, la forma statica può presentarsi come lieve ma anche come molto grave, a seconda dell'entità dell'iperaccrescimento presente al momento della nascita.

Questo primo tipo di macrodattilia è associato a nervi abnormemente grandi con infiltrati di grandi quantità di tessuto adiposo.

Per quanto concerne l'**eziologia**, si era osservato che i casi di macrodattilia di tipo I erano sporadici e che non vi erano evidenze di ereditarietà. Questo ha fatto ipotizzare che la malattia non fosse dovuta a una mutazione in sede germinale (nei gameti) e quindi trasmissibile alla prole, quanto piuttosto a una mutazione somatica. Questo tipo di mutazioni, che si esauriscono con l'individuo, intervengono in un determinato momento dell'embriogenesi, e si trasmettono attraverso la mitosi alla progenie della cellula colpita in origine, originando così un individuo mosaico, in quanto non in tutte le cellule somatiche è presente la mutazione.

A ciò si aggiungeva il fatto che tutte le ricerche condotte fino a quel momento sul sangue di bambini affetti da macrodattilia congenita non avevano evidenziato alcuna mutazione genica.

Grazie all'avvento di nuove metodiche di analisi genetica, sono state identificate alcune mutazioni in diverse regioni del gene **PIK3CA** nel tessuto nervoso e nel tessuto adiposo dei pazienti affetti da

### Scheda tecnica, clinica e funzionale sulla Macrodattilia

Associazione Nazionale Macrodattilia Onlus – aprile 2021 - Tutti i diritti riservati  
 macrodattilia di tipo I. Nello specifico, si tratta di mutazioni a guadagno di funzione, che determinano cioè un aumento di espressione della proteina coinvolta.

Ma la scoperta più interessante è stata sicuramente quella che un insieme piuttosto ampio di fenotipi clinici e condizioni collettivamente noti ora con il nome di “spettro degli overgrowth (iperaccrescimenti) *PIK3CA* correlati” (o PROS) sembra trovare una spiegazione eziologica nelle mutazioni somatiche a guadagno di funzione del gene *PIK3CA*.

Questo gene codifica per la subunità catalitica della proteina fosfatidilinositolo-3-chinasi (o PI3K), un enzima critico per la crescita, la sopravvivenza e il metabolismo di gran parte delle cellule ed è uno dei geni più comunemente mutati nel cancro.

Figura 4. Via cellulare PI3K-AKT e malattie da iperaccrescimento associate.

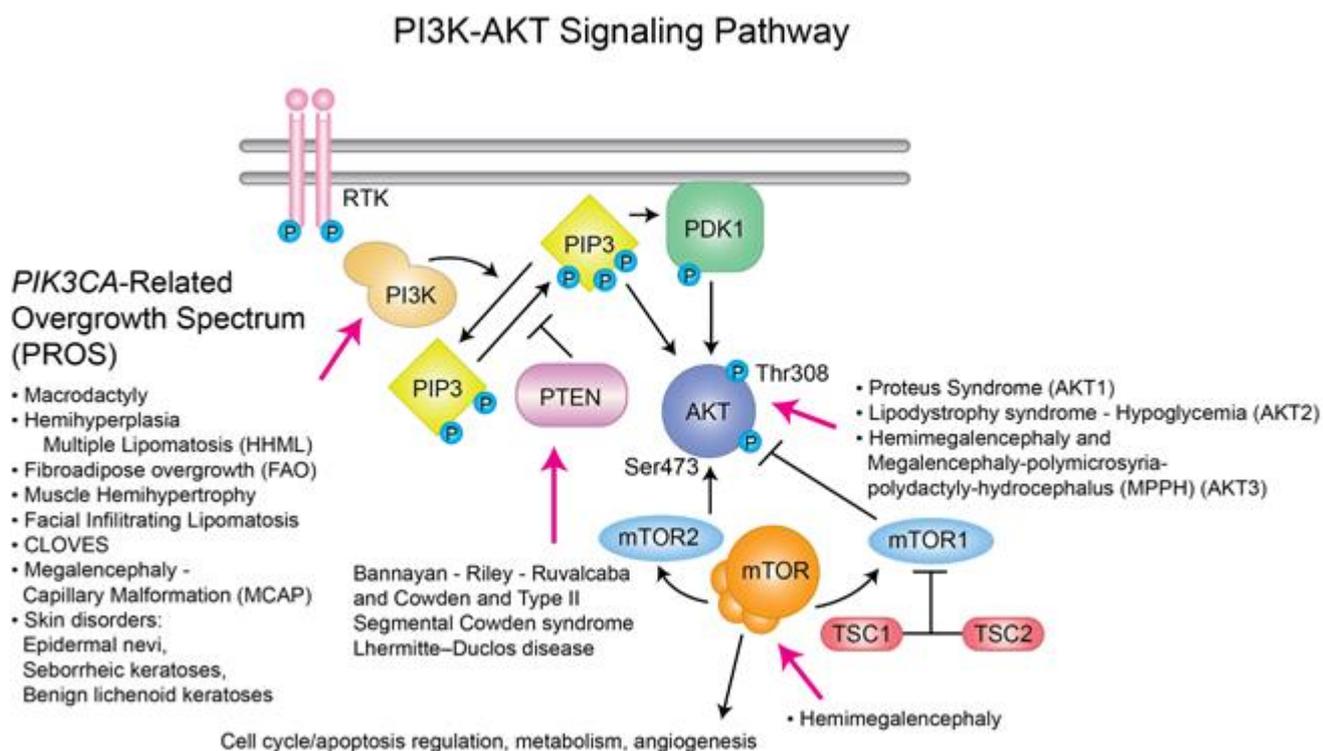


Immagine tratta da Keppler Noreuil et al.<sup>12</sup>

Molte entità cliniche inoltre sono talvolta difficilmente distinguibili le une dalle altre in quanto parzialmente sovrapponibili, come emerge chiaramente dalla figura riportata di seguito. Ecco perché ad esempio in alcuni casi non è sempre semplice distinguere, ad esempio, tra macrodattilia di tipo 1, FAO e HHML.

## Scheda tecnica, clinica e funzionale sulla Macrodattilia

Associazione Nazionale Macrodattilia Onlus – aprile 2021 - Tutti i diritti riservati

La tendenza attuale è quella di assegnare una diagnosi di PROS (sulla base della clinica o del test molecolare), pur nella consapevolezza di quadri clinici più somiglianti a una o all'altra delle precedenti diagnosi cliniche.

Figura 5. Spettro fenotipico dello spettro PROS

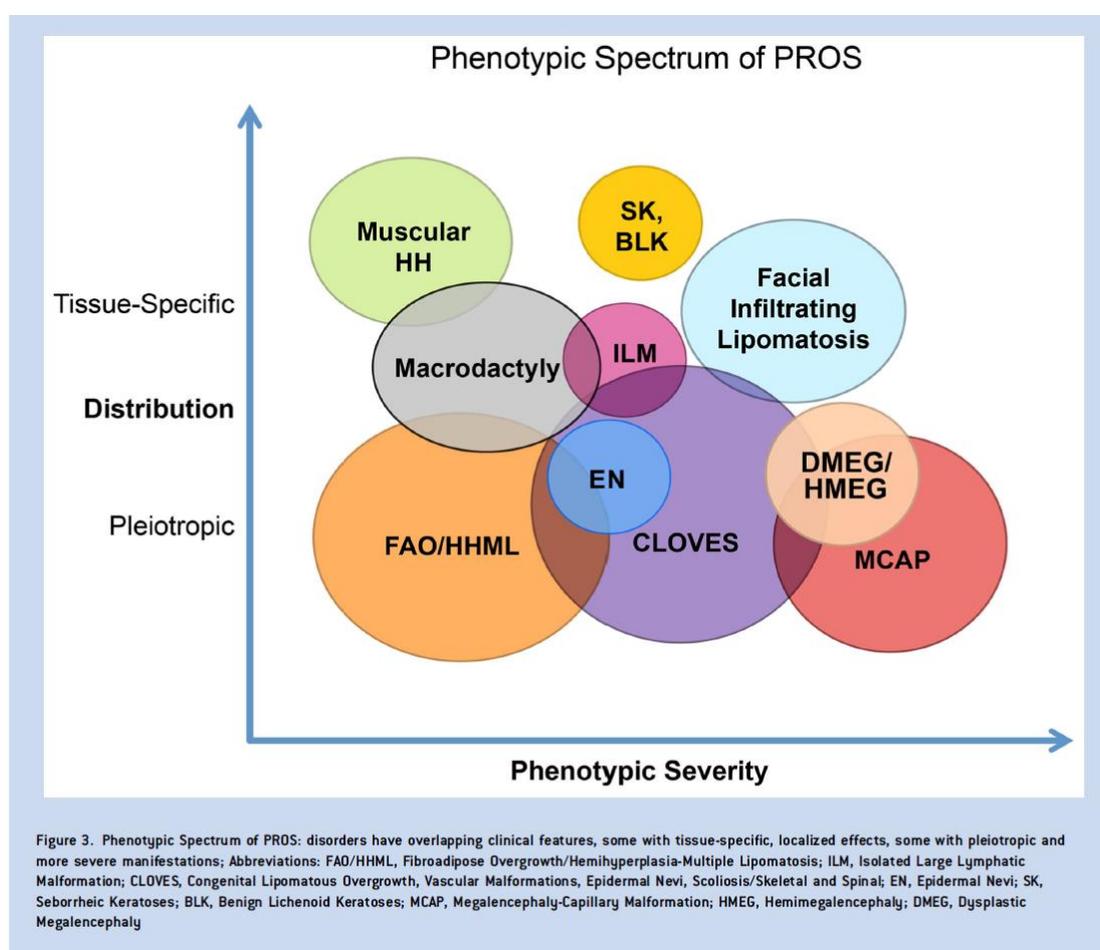


Immagine tratta da Keppler Noreuil et al.<sup>12</sup>

Nonostante l'esiguità numerica dei casi in tutto il mondo, le difficoltà legate alla scelta di quali test molecolari usare e quali tessuti prelevare – il tutto reso più difficile dal fatto che spesso le mutazioni si



## Scheda tecnica, clinica e funzionale sulla Macrodatilia

Associazione Nazionale Macrodatilia Onlus – aprile 2021 - Tutti i diritti riservati

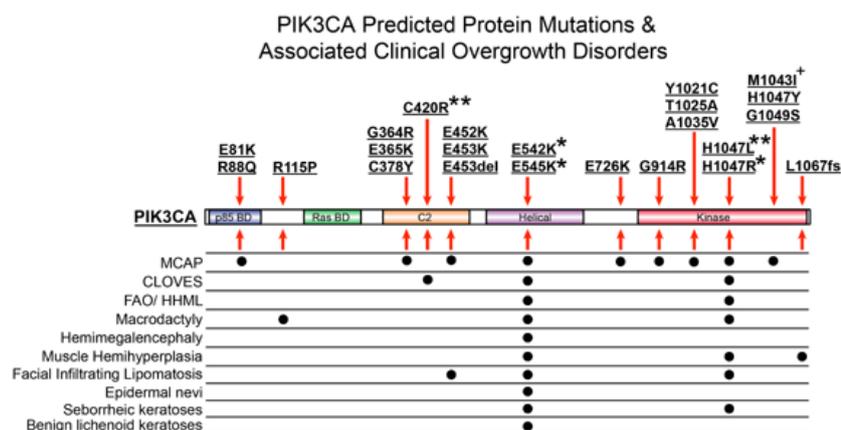
presentano nei tessuti con una bassa frequenza (in alcuni casi <5-10%) - è stato possibile fare alcune considerazioni generali e formulare le prime ipotesi su come le varie mutazioni (genotipo) correlino con le diverse entità cliniche e con la loro gravità (fenotipo)<sup>17</sup>.

Innanzitutto, si è rilevato che alcune mutazioni presenti nei pazienti con PROS sono rinvenibili nell'80% circa dei tessuti somatici dei pazienti oncologici e per questo motivo sono state definite "hotspot". Si tratta ad esempio delle mutazioni p.Glu542Lys, p.Glu545Lys e p.His1047Arg. Inoltre, in base al loro grado di attività, le mutazioni del gene *PIK3CA* sono state divise in tre classi: forti, intermedie e deboli.

Si è inoltre dimostrato che i fenotipi non sono correlati solamente al livello e alla distribuzione delle mutazioni nel gene *PIK3CA* ma anche alla classe della mutazione. In particolare, malattie come la CLOVES e la Klippel-Trenaunay, così come la maggior parte delle lesioni più localizzate (come la macrodatilia di tipo I e la FAO, sono causate da una delle tre mutazioni oncogeniche ("hotspot") più frequenti o occasionalmente da mutazioni forti o intermedie, che difficilmente si trovano in un fenotipo più esteso come quello ad esempio della MCAP (sindrome da megalencefalia-malformazioni capillari), caratterizzata in genere da mutazioni deboli.

Ad esempio, per la macrodatilia di tipo I, sono state identificate alcune mutazioni in diverse regioni del gene *PIK3CA*, sia nel tessuto nervoso [*R115P*] sia nel tessuto adiposo [*E542K*; *E545K*; *H1047L*; *H1047R*]<sup>21</sup>, che darebbero origine a una notevole variabilità fenotipica dipendente dal timing e dalla distribuzione della mutazione postzigotica (in eterozigosi). Il codone 1047 (normalmente codificante per Istidina) è quello più frequentemente soggetto a mutazione, che, come già detto è una mutazione "hotspot"<sup>12</sup>. Per maggiori dettagli sulle mutazioni coinvolte nei casi di macrodatilia correlati ad altre PROS si rimanda alla Figura 6 che segue.

**Figura 6. Mutazioni associate a PROS**



Attività oncogenica: \*mutazioni in hot spot, \*\*mutazioni Strong, e <sup>+</sup>mutazioni Intermedie [Gymnopoulos et al., 2007]

Immagine tratta da Keppler Noreuil et al.<sup>12</sup>



**Scheda tecnica, clinica e funzionale sulla Macrodattilia**  
Associazione Nazionale Macrodattilia Onlus – aprile 2021 - Tutti i diritti riservati

## Trattamento della macrodattilia

### Studi clinici in corso per i casi PIK3CA-correlati con rapporto beneficio/rischio favorevole

- ✚ 1 studio su **ARQ 092** (miransertib, piccola molecola con designazione di farmaco orfano) – nei pazienti con iperaccrescimento e significativa morbidità, scarsa qualità della vita e prognosi sfavorevole

*MoA: ARQ 092 è un Pan inibitore selettivo di AKT, in grado cioè di inibire sia la forma nativa sia le isoforme mutate della proteina. AKT è un bersaglio a valle di PI3K.*

#### **Study of ARQ 092 in Patients With Overgrowth Diseases and Vascular Anomalies**

[Studio su ARQ 092 in pazienti affetti da malattie da iperaccrescimento e anomalie vascolari] – Promotore: Merck.

Paesi coinvolti: multicentrico, multinazionale

Fase: I/II, registrativo

Tipologia: in aperto, singolo gruppo

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03094832?term=PIK3CA&rank=38>

#### **\*Risultati preliminari presentati al meeting annuale dell’American Society of Human Genetics (ASHG):**

[https://www.arqule.com/wp-content/uploads/ARQ-092-103\\_ASHG.pdf](https://www.arqule.com/wp-content/uploads/ARQ-092-103_ASHG.pdf)

Conclusioni preliminari

- ▶ Lo studio è tuttora in corso; durante la fase I, ARQ 092 ha dimostrato di avere un profilo di tossicità gestibile con una risposta clinica incoraggiante (valutata mediante esame obiettivo, stato funzionale e scala del dolore) nei pazienti affetti da PROS. Non ancora disponibili le valutazioni radiologiche retrospettive.
- ▶ La dose raccomandata è stata definita come 15 mg/m<sup>2</sup>, con una possibile escalation (aumento) fino a 25 mg/m<sup>2</sup>/giorno dopo 3 o 6 cicli di trattamento.
- ▶ Durante la fase II si valuterà prospetticamente l’efficacia (sulla base di parametri radiologici e clinici) dopo 6 o 12 cicli di trattamento.

- ✚ First in Human Trial of Topical VT30 in Pts With Venous/Lymphatic Malformations Assoc With PIK3CA or TEK Gene Mutations (studio sulle malformazioni venose/linfatiche e veno-linfatiche con farmaco topico) (Stati Uniti)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04409145?term=pik3ca&draw=4>

Promotore: Venthera



**Scheda tecnica, clinica e funzionale sulla Macrodattilia**  
Associazione Nazionale Macrodattilia Onlus – aprile 2021 - Tutti i diritti riservati

## Studi clinici completati per i casi PIK3CA-correlati\*

- ✚ 3 studi collegati su **sirolimus** (piccola molecola)  
*MoA: sirolimus è un immunosoppressore che ha come bersaglio mTOR, uno degli enzimi coinvolti nella via di segnalazione PI3K-AKT-mTOR, che regola la crescita, la proliferazione, la motilità e la sopravvivenza delle cellule.*
- **Study of Sirolimus Therapy for Segmental Overgrowth Caused by Somatic PI3K Activation** [Studio sulla terapia a base di sirolimus per iperaccrescimento segmentale causato da attivazione somatica di PI3K]  
Sponsor: National Human Genome Research Institute (NHGRI)  
Paesi coinvolti: USA (3 centri)  
Fase II  
Tipologia: Studio pilota non randomizzato in aperto, singolo gruppo  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02428296?term=overgrowth+spectrum&rank=1>
- **PROMISE - Sirolimus Treatment for PIK3CA Related Overgrowth** [Trattamento con sirolimus per iperaccrescimento correlato a PIK3CA]  
Sponsor: Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust e University of Cambridge  
Paesi coinvolti: Regno Unito (Cambridge)  
Fase II  
Tipologia: pilota, in aperto, non randomizzato
- **Non-randomised Open Label Pilot Study of Sirolimus Therapy for Segmental Overgrowth Due to PIK3CA- Related Overgrowth** [Studio pilota non randomizzato in aperto sulla terapia a base di sirolimus per iperaccrescimento segmentale correlato a PIK3CA]  
Sponsor: CHU DE DIJON.  
Paesi coinvolti: Francia  
Fase II Tipologia: pilota, in aperto non randomizzato  
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005320-10/FR>

### **\*Risultati, pubblicati anche su Genetics in Medicine (Ottobre 2018):**

<https://www.nature.com/articles/s41436-018-0297-9#Sec20>

#### Conclusioni

Questo studio suggerisce che sirolimus a basse dosi è in grado di ottenere una modesta riduzione dell'iperaccrescimento, ma le preoccupazioni relative al profilo degli effetti indesiderati riportati fanno sì che l'uso del sirolimus nelle PROS debba basarsi su una valutazione individualizzata e caso per caso del rapporto rischio-beneficio. Sono necessari ulteriori studi randomizzati con design ottimizzati per le malattie rare, nei quali possano essere messe a confronto diverse molecole.

Sede legale: Fr. Ponte Carate, 22 San Genesio ed Uniti 27010 Pavia.

Sede operativa: Via Saroch, 822 Livigno 23041 Sondrio

[www.associazione-nazionale-macrodattilia.org](http://www.associazione-nazionale-macrodattilia.org)

Email: [info@associazione-nazionale-macrodattilia.org](mailto:info@associazione-nazionale-macrodattilia.org)



## Scheda tecnica, clinica e funzionale sulla Macrodattilia

Associazione Nazionale Macrodattilia Onlus – aprile 2021 - Tutti i diritti riservati

- ✚ 1 studio su **taselisib** (piccola molecola) in pazienti con mutazioni post-zigotiche del gene PIK3CA – **INTERROTTO per motivi di sicurezza**

*MoA: inibitore selettivo di PI3K-alfa*

**TOTEM - A Multi-Centre, Open Label, Single Arm, Phase IB/IIA, Trial of Taselisib (GDC0032) in PIK3CA-Related Overgrowth** [Studio multicentrico, in aperto, a braccio singolo, di fase IB/IIa su taselisib (GDC0032) negli iperaccrescimenti correlati a PIK3CA]

Sponsor: Centre Hospitalier Universitaire Dijon. Paesi coinvolti: Francia (17 centri) Fase IA/IIB Tipologia: in aperto, singolo gruppo

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03290092?term=pik3ca&rank=7&view=record>

**Verrà presto attivato in due centri italiani il seguente trial con alpelisib:**

- ✚ Studio per valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di alpelisib (BYL719) in pazienti pediatrici e adulti con malattie dello spettro PROS (in fase di valutazione da parte del Comitato Etico del centro coordinatore)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04589650>

## Altre esperienze di somministrazione e schemi di accesso a trattamenti farmacologici

- ✚ Studio pubblicato su Nature: BYL719 (**alpelisib**) nelle #PROS. Esperienza di somministrazione in 19 pazienti con CLOVES e altre PROS presso il Necker Hospital, Francia (Protocollo autorizzato dall'ANSM) – basato sui risultati ottenuti in un modello murino

<https://medicalxpress.com/news/2018-06-therapy-patients-pik3ca-related-overgrowth-syndrome.html>

<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0217-9>

- ✚ Uso off-label di sirolimus

- ✚ Uso compassionevole nominale di alpelisib (per i pazienti che non rientrano nei criteri di inclusione o non possono aspettare l'apertura del trial)



## Scheda tecnica, clinica e funzionale sulla Macrodattilia

Associazione Nazionale Macrodattilia Onlus – aprile 2021 - Tutti i diritti riservati

Per il momento, essendo i farmaci di cui sopra ancora in fase sperimentale e quindi destinati ai casi di PROS più gravi, nei quali il rapporto rischio/beneficio sia favorevole, l'unica **opzione di trattamento** sia per i casi di macrodattilia *PIK3CA*-correlati, sia per i casi di macrodattilia di altra origine, in special modo per le forme più gravi che compromettono la funzionalità, è rappresentata dalla **chirurgia**.

Vi sono svariati **approcci chirurgici**<sup>22</sup>, selezionati in base allo scopo che si vuole ottenere, e alla forma e alla gravità della malattia.

- Interventi per limitare la crescita:  
Epifisiodesi  
Stripping dei nervi
- Interventi di rimpicciolimento:  
*Debulking* dei tessuti molli  
Terminalizzazione (escissione dell'ultima falange con o senza perdita dell'unghia)  
Osteotomia in accorciamento
- Interventi per correggere eventuali deviazioni
- Amputazione dell'intero raggio (con o senza traslocazione)

Purtroppo, non esistono linee guida o raccomandazioni a cui far riferimento per stabilire le indicazioni e l'esatto timing di queste procedure, né tantomeno una letteratura comparativa sugli esiti.

Nelle forme più gravi l'intervento chirurgico non può essere evitato e difficilmente una sola procedura è risolutiva. Inoltre, molto spesso, è necessario ricorrere all'amputazione.

La **gestione della patologia** è molto complessa, soprattutto nei casi più gravi, e richiede il coinvolgimento di varie figure professionali e aree mediche e chirurgiche, per le quali fino ad ora non vi è sempre stato un vero e proprio coordinamento.

Anche quello per ottenere una **diagnosi** è stato fino ad oggi un percorso molto complesso per svariati motivi, primo fra tutti la scarsa conoscenza della malattia anche tra i medici e l'assenza di criteri di diagnosi ben definiti.

Ma anche una volta ottenuta la diagnosi ufficiale, il percorso era tutt'altro che lineare e non sempre, anzi quasi mai, si aveva una presa in carico a livello globale. Soprattutto non vi era uniformità a livello nazionale. Era tutto lasciato all'iniziativa del singolo stakeholder: il singolo genitore, il singolo medico, il singolo ospedale, la singola ASL, la singola Regione.

Grazie al **DPCM del 12 gennaio 2017** e soprattutto alla **Circolare del Ministero della Salute del 26 novembre 2018**, molte cose cambieranno, con l'identificazione di centri di riferimento accreditati



### **Scheda tecnica, clinica e funzionale sulla Macrodattilia**

Associazione Nazionale Macrodattilia Onlus – aprile 2021 - Tutti i diritti riservati  
(vedere elenco pubblicato sul sito internet dell'associazione) ai quali inviare i pazienti che presentano una macrodattilia non meglio specificata, per un corretto inquadramento diagnostico.

La possibilità di avere una diagnosi precisa è di assoluta importanza per poter impostare, come si diceva nell'incipit, un corretto piano terapeutico ma anche per definire il programma di follow-up del paziente. Vi sono infatti alcune patologie, tra quelle della diagnosi differenziale, che richiedono un monitoraggio costante per il possibile rischio tumorale, e altre che possono avere un coinvolgimento dei reni o di altri organi interni, con la necessità di effettuare controlli ecografici con una determinata frequenza.

Per la gestione globale della malattia possono pertanto essere necessarie, a titolo esemplificativo e a seconda dei casi, le **seguenti visite/procedure/consulenze**:

- Visite pediatriche
- Visite genetiche
- Visite auxologiche (per valutare l'andamento della crescita generale)
- Radiografie ripetute della mano o del piede per valutare la crescita delle ossa
- RM/ecografie di vari distretti corporei, per il rischio di iperaccrescimenti in altri organi e/o di anomalie renali.
- Test e consulenza genetica (al bambino e ai familiari – per un inquadramento della patologia e per escludere la sua inclusione in un quadro sindromico, nonché per valutare il rischio riproduttivo)
- Visite ortopediche di controllo (per l'inquadramento fenotipico e per determinare la velocità di crescita e monitorarla nel tempo, e per programmare eventuali interventi chirurgici)
- Visite pre- e post-operatorie
- Ricoveri per interventi chirurgici
- Visite NPI e fisiatriche (regolari, e nel post-intervento)
  
- Sedute di fisioterapia (regolari, con intensificazione nel post-intervento) anche per la gestione dei cheloidi e delle zone ipersensibili e iposensibili (attraverso manipolazioni)
- Terapia psicologica genitoriale a supporto del bambino nell'accettazione della malattia e degli interventi chirurgici
- Esami specifici, da ripetere nel tempo, per la diagnosi e il follow-up di eventuali difetti della deambulazione e della postura (disturbi statici)<sup>5</sup>, dovuti all'asimmetria corporea, allo scopo di correggerli precocemente (a titolo esemplificativo ma non esaustivo: *gait analysis*, esame baropodometrico, analisi computerizzata del passo, Free4Act)
- Gestione dell'eventuale dolore, anche da arto fantasma nei casi di chirurgia riduttiva e amputazione.



**Scheda tecnica, clinica e funzionale sulla Macrodattilia**  
Associazione Nazionale Macrodattilia Onlus – aprile 2021 - Tutti i diritti riservati

**Gli specialisti delle PROS**



Il numero e il tipo di professionisti coinvolti varia di caso in caso, a seconda di segni e sintomi e di parti del corpo/organismi coinvolti e funzioni compromesse.

Numero di Pazienti censiti in Italia dall'associazione: 70

---

**Linee Guida per l'Assistenza e la Cura SI/NO: NO**

Redatte da: /

Anno: /

---

**ULTIMO AGGIORNAMENTO: 20 aprile 2021**

Sede legale: Fr. Ponte Carate, 22 San Genesio ed Uniti 27010 Pavia.

Sede operativa: Via Saroch, 822 Livigno 23041 Sondrio

[www.associazione-nazionale-macrodattilia.org](http://www.associazione-nazionale-macrodattilia.org)

Email: [info@associazione-nazionale-macrodattilia.org](mailto:info@associazione-nazionale-macrodattilia.org)



**Scheda tecnica, clinica e funzionale sulla Macrodatilia**  
Associazione Nazionale Macrodatilia Onlus – aprile 2021 - Tutti i diritti riservati

---

## Bibliografia

- 1 Amadei F., Petrolati M. “**Macrodatilia e microsomia**” Capitolo 98 del Trattato di Chirurgia della Mano della Società Italiana di Chirurgia della Mano. Verduci Eds (2006).
- 2 Amadei F., Petrolati M., Del Bene M., Pacelli G, Ciapparelli A. “**Il trattamento chirurgico delle macrodatilie**” Atti del 46° Congresso Nazionale della Società Italiana di Chirurgia Plastica, Ricostruttiva ed Estetica. Casa editrice “G. De Nicola” (1997)
- 3 Barsky, A. J. **Macroductyly**. J. Bone Joint Surg. Am. 49: 1255-1266 (1967).
- 4 Canepa G., Franchin F., Stella M., Formica M., Bedeschi F. **Le deformità del piede nelle malattie costituzionali dello scheletro** Medicina e Chirurgia della Caviglia e del Piede. Minerva Medica (2012).
- 5 Cappuccio G., Alagia M., D'Anna M., Ranieri C., Di Tommaso S., Bruno C., Fiorillo C., Pedemonte M., Loconte D., Della Casa R., Strisciuglio P., Ginocchio M.I., Pinelli M., Resta N., Brunetti-Pierri N. **Gait disturbance and lower limb pain in a patient with PIK3CA-related disorder** European Journal of Medical Genetics, Volume 60, Issue 12, 2017, Pages 655-657, ISSN 1769-7212 (2017)
- 6 Cerrato, F. et al. **Presentation and Treatment of Macroductyly in Children** Journal of Hand Surgery , Volume 38 , Issue 11 , 2112 – 2123 (2013).
- 7 Flatt A. **The Core of Congenital Hand Anomalies**, St. Louis, Quality Medical Publishing (1994).
- 8 <http://www.asst-ovestmi.it/home/Reparti/248> (ultimo accesso: 27 maggio 2017)
- 9 <http://www.istat.it/it/files/2016/12/2-popolazione.pdf> (ultimo accesso: 27 maggio 2017)
- 10 <https://www.istat.it/it/archivio/197544> (ultimo accesso: 23 maggio 2017)



### Scheda tecnica, clinica e funzionale sulla Macrodatilia

Associazione Nazionale Macrodatilia Onlus – aprile 2021 - Tutti i diritti riservati

- 11 Iannotti J.P., Parker R.D. **Apparato Locomotore 3: Approccio multidisciplinare alle malattie dell'apparato locomotore: NETTER Atlante di Anatomia Fisiopatologia e Clinica.** Edra Masson II edizione (2014).
- 12 Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VER, et al. **PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS): Diagnostic and Testing Eligibility Criteria, Differential Diagnosis, and Evaluation.** American journal of medical genetics Part A. 2015;0(2):287-295. doi:10.1002/ajmg.a.36836 (2015)
- 13 Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, Parker VER, Blumhorst C, Darling T, Tosi LL, Huson SM, Whitehouse RW, Jakkula E, Grant I, Balasubramanian M, Chandler KE, Fraser JL, Gucev Z, Crow YJ, Brennan LM, Clark R, Sellars EA, PenaLDM, Krishnamurty V, Shuen A, Braverman N, Cunningham ML, Sutton VR, Tasic V, Graham JM, Geer J, Henderson A, Semple RK, Biesecker LG. **Clinical delineation and natural history of the PIK3CA-related overgrowth spectrum.** Am J Med Genet Part A 9999:1–21 (2014).
- 14 Lacombe, D., Battin, J. **Isolated macrodactyly and Proteus syndrome.** (Letter) Clin. Dysmorph. 5: 255-257 (1996).
- 15 Lau FH, Xia F, Kaplan A, Cerrato F, Greene AK, et al. **Expression Analysis of Macrodactyly Identifies Pleiotrophin Upregulation.** PloS ONE 7(7): e40423. Doi:10.1371/journal.pone.0040423 (2012).
- 16 Lindhurst MJ, Parker VE, Payne F, et al. **Mosaic Overgrowth with Fibroadipose Hyperplasia is Caused by Somatic Activating Mutations in PIK3CA.** Nature genetics. 2012;44(8):928-933. doi:10.1038/ng.2332. (2012)
- 17 Mirzaa G, Timms AE, Conti V, et al. **PIK3CA-associated developmental disorders exhibit distinct classes of mutations with variable expression and tissue distribution.** JCI Insight. 2016;1(9):e87623. doi:10.1172/jci.insight.87623 (2016)
- 18 Nunes da Costa J., **Segmental Hemihyperplasia-Related Macrodactyly with Congenital Renal Agenesis: a Hand Surgeon's Point of View.** Archives of Plastic Surgery 2015; 42(5):655-658
- 19 Prevalenza stimata del piede torto. <http://www.ilpiedetorto.it/wp-content/uploads/2015/01/libro-guida-ponseti-genitori-formato17x24- WEB8.pdf> (ultimo accesso: 23 maggio 2017)
- 20 Rechnagel, K. **Megalodactylism.** Report of 7 cases. Acta Orthop. Scand. 38: 57-66 (1967).



### **Scheda tecnica, clinica e funzionale sulla Macrodattilia**

Associazione Nazionale Macrodattilia Onlus – aprile 2021 - Tutti i diritti riservati

- 21 Rios JJ, Paria N, Burns DK, et al. **Somatic gain-of-function mutations in PIK3CA in patients with macrodactyly.** *Human Molecular Genetics*. 22(3):444-451. doi:10.1093/hmg/dds440 (2013).
- 22 Scott W. Wolfe, William C. Pederson, Robert N. Hotchkiss, Scott H. Kozin, Mark S Cohen. **Macrodactyly** in Green's Operative Hand Surgery | Deformities of the Hand and Fingers. Elsevier Health Sciences (2016).
- 23 Sito Internet del Boston Children's Hospital: descrizione della malattia in inglese. <http://www.childrenshospital.org/conditions-and-treatments/conditions/macroductyly> (ultimo accesso: 24 maggio 2017)
- 24 Sito Internet del Segmental Overgrowth Study, il gruppo di studio sulle malattie dovute a crescita segmentaria eccessiva. <http://www.overgrowthstudy.medschl.cam.ac.uk/for-health-care-professionals/> (ultimo accesso: 23 maggio 2017)
- 25 Syed A., Sherwani R., Azam Q., Haque F., Akhter K. **Congenital macrodactyly: A clinical study** *Acta Orthop. Belg.*, 71, 399-404 (2005).
- 26 Vlahovic A.M., Haxhija E.Q. **Macrodactyly** in Pediatric and Adolescent Plastic Surgery for the Clinician, Springer
- 27 Waters P.M., Bae D.S. **Pediatric hand and upper limb surgery: a practical guide.** Walters Kluwer (2012).
- 28 [www.prospectrum.com/pik3ca-related-overgrowth-spectrum/](http://www.prospectrum.com/pik3ca-related-overgrowth-spectrum/)