02/2023

Indicazioni per la gestione delle persone con condizioni PIK3CA-correlate

Comitato Scientifico
Associazione Italiana Macrodattilia e PROS APS

INDICAZIONI PER LA GESTIONE DELLE PERSONE CON CONDIZIONI PIK3CA-CORRELATE

Autori: Carla Baldrighi[1], Andrea Bartuli[2], Paola Sabrina Buonuomo[2], Maurizio De Pellegrin[3], Giovanni Battista Ferrero[4], Chiara Leoni[5], Claudia Maiolino[6], Silvia Maitz[7], Alessandro Mussa[10], Chiara Novelli[6], Roberta Onesimo[5], Rossella Pagliaro[6], Nicoletta Resta[8], Alessandra Viano[6], Federica Borgini[9]

[1]Hand and Upper Limb Clinics, Birmingham Women's and Children's Hospital, Birmingham

[2]UOC Malattie Rare e Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

[3]Piccole Figlie Hospital, Parma e Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

[4]Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino; AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano-Torino

[5]Centro Malattie Rare e Difetti Congeniti; Dipartimento Scienze della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS

[6]Ospedale San Giuseppe, Multimedica IRCCS, Gruppo Multimedica, Milano

[7]Genetica medica, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, EOC

[8] Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica (DiMePRe-J), UOC Lab. Di Genetica Medica-AOUC-Policlinico di Bari, Università di Bari "Aldo Moro"

[9]Associazione Italiana Macrodattilia e PROS APS

[10]Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino, Torino

Introduzione

Le condizioni PIK3CA-correlate raggruppano una serie di patologie rare e ultrarare accomunate da varianti genetiche somatiche che influiscono su una via di segnalazione intracellulare molto importante nella regolazione del ciclo cellulare: il pathway PI3K-AKT-mTOR.

Le tecnologie di sequenziamento applicate al tessuto interessato dalla patologia hanno facilitato l'identificazione di varianti spesso presenti a livelli molto bassi (mosaicismo).

Si tratta di varianti, tipicamente post-zigotiche (somatiche), che forniscono alla cellula di origine un vantaggio di crescita selettivo e la capacità di moltiplicarsi a un ritmo superiore alla norma. Le conseguenze fenotipiche dipendono dalla sede anatomica e dall'età gestazionale in cui si verifica la variante, nonché dalla tipologia di variante. La linea cellulare interessata dall'evento mutazionale connoterà quindi la tipologia di tessuti dell'individuo che sarà caratterizzata da iperaccrescimento. L'estensione della malattia è proporzionale, tendenzialmente, alla precocità dell'evento mutazionale, venendo a determinare una percentuale di mosaicismo più o meno elevata. La rapidità dell'iperaccrescimento è principalmente collegata alla tipologia di variante, che può essere più o meno attivante. In definitiva, la severità del quadro clinico è determinata

sia dall'estensione, sia dalla tipologia di tessuti e organi interessati sia dalla capacità attivante (anche definita "forza" o "oncogenicità") della variante.

Per tutti questi fattori, i quadri clinici derivanti sono quindi caratterizzati da un'estrema eterogeneità, venendo a dipingere uno spettro fenotipico variegato nel quale può risultare difficoltoso il riconoscimento delle entità nosologiche appartenenti allo spettro.

Poiché le pratiche di gestione clinica variano considerevolmente tra i diversi professionisti, servizi sanitari e paesi, sono necessarie linee guida condivise per la gestione.

Inoltre, poiché la maggior parte di queste condizioni sono rare, le famiglie potrebbero non avere accesso sul proprio territorio a tutte le specialità e competenze mediche necessarie per affrontare la patologia.

Lo scopo di questo lavoro è revisionare le indicazioni più recenti in letteratura e promuovere una collaborazione per ottenere una gestione condivisa tra gli specialisti coinvolti nel percorso di cura.

Presentazione clinica[1,2,3]

Data la complessità dei quadri clinici, è indispensabile tentare una classificazione degli stessi, per un più preciso inquadramento del paziente.

A luglio 2021, un gruppo di autori[4] ha proposto una riclassificazione delle condizioni causate da varianti nel gene *PIK3CA* (Vedere Appendice 1, Diagramma 1), che supera in parte la primissima classificazione del 2013[5] (Vedere Appendice 1, Tabella 1).

Gli autori distinguono cioè tre categorie di condizioni PIK3CA-correlate: 1) disordini da iperaccrescimento inquadrabili come **PROS** (PIK3CA-related Overgrowth Spectrum), in base ai criteri diagnostici del 2013, con o senza il criterio A (positività molecolare), 2) casi con proliferazione esclusivamente vascolare (**PIK3CA-related vascular malformations**) e 3) casi con proliferazione esclusivamente non vascolare (**PIK3CA-related nonvascular lesions), in presenza di variante in *PIK3CA***.

[1] https://www.sisav.eu/wp-content/uploads/linee-guida/2021/04/LG-276-Anomalie-Vascolari.pdf
[2] Mirzaa G, Graham JM Jr, Keppler-Noreuil K. PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum. 2013 Aug 15 [Updated 2022 Aug 25]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153722/
[3] https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf
[4] Canaud, G., Hammill, A.M., Adams, D. et al. A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations. Orphanet J Rare Dis 16, 306 (2021). https://doi.org/10.1186/s13023-021-01929-8
[5] Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC, Alomari A, Ezaki M, Dobyns W, Biesecker LG. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. Am J Med Genet A. 2015 Feb;167A(2):287-95. doi: 10.1002/ajmg.a.36836. Epub 2014 Dec 31. PMID: 25557259; PMCID: PMC4480633.

Tabella 1: Fenotipi PROS sindromici e caratteristiche più comuni

Fenotipo	Tipo di accrescimento	Caratteristiche cutanee e vascolari	Malformazioni/Anomalie		
			Muscolo-scheletriche	Viscerali	Neurologiche
CLAPO	• Parziale/ generalizzato • Tessuti molli • Ossa	• Malformazione capillare geografica del labbro inferiore • Malformazioni capillari reticolate diffuse • Malformazioni linfatiche del volto/collo e della parte superiore del corpo • Malformazioni venose			
CLOVES	• Asimmetrico • Arti o tronco (lipomatoso) • Piedi e/o mani • Palmo-plantare	• Malformazione capillare geografica • M. linfatiche e/o venose (basso flusso) nelle aree di iperaccrescim. • Nevi epidermici lineari • Malformazioni arterovenose (alto flusso) paraspinali	• Scoliosi • Spina bifida • Deformità del pectus • *Sandal gap* • Dita dei piedi divaricate • Macro-, poli- e sindattilia • Dislocazione delle ginocchia	• Agenesia/ Ipoplasia renale • Lesioni spleniche • Tumore di Wilms	• Emimegalencefalia • Crisi epilettiche
DCMO	• Tessuti molli e/o osso • Non progressivo • Non correla con la sede della malformazione capillare	• Malformazioni capillari reticolate diffuse	• Sandal gap • Macrodattilia • Sindattilia		
FH o FAO	• Segmentale e progressivo del tessuto fibroadiposo sottocutaneo e viscerale • Scheletrico (occasionale)	• Malformazioni vascolari • Nevi epidermici	• Iperaccrescimento scheletrico progressivo (con architettura preservata) • Polidattilia • Infiltrazione lipomatosa dei muscoli	• Cisti testicolari o dell'epididimo e idrocele • Iperaccr. viscerale (esclusi milza e timo)	

HHML	• Asimmetrico di una parte o di un segmento del corpo • Statico o lievemente progressivo	• Lipomi multipli			
KTS	• Ossa e/o tessuti molli (arto, monolaterale) • Correla con la sede della malformazione capillare (*port-wine stain*)*	• Malformazioni venose eventualmente associate a malformazioni linfatiche • Malformazione capillare geografica	• Macrodattilia • sindattilia • Ectrodattilia • Clinodattilia • Camptodattilia		
MCAP o M-CM	• Megalencefalia ed emimegalencefalia • Iperaccrescimento asimmetrico	• Malformazione capillare reticolata estesa • Malformazione capillare centrofacciale persistente • Cute iperlassa	• Sindattilia e polidattilia postassiale o polisindattilia • Sandal gap • Lassità legamentosa	• Tumore di Wilms (raro)	• Ipotonia • Crisi epilettiche • Tratti autistici • Disabilità intellettiva da lieve a grave • Problemi comportamen-tali • Sintomi associati a meningioma (rari)
MPPH	• Iperaccresc. cerebrale (megalencefalia /idrocefalo/poli microgiria)		• Sindattilia • Naso a sella		• Ritardo dello sviluppo • Disabilità intellettiva • Ipotonia • Crisi epilettiche • Caratteristiche cliniche associate a medulloblasto-ma (molto rare)

CLAPO = malformazione capillare del labbro inferiore, malformazione linfatica del viso e del collo, asimmetria e iperaccrescimento parziale/generalizzato; CLOVES = iperaccrescimento lipomatoso congenito-malformazioni vascolari-nevi epidermici-scoliosi; DCMO = malformazioni capillari diffuse con iperaccrescimento; FAO = iperaccrescimento fibroadiposo; FH = iperplasia fibroadiposa; HHML = emiiperplasia-lipomatosi multipla; KTS = sindrome di Klippel-Trenaunay; MCAP = megalencefalia-malformazioni capillari; M-CM = macrocefalia-malformazioni capillari; MPPH = megalencefalia-polimicrogiria-polidattilia-idrocefalo

*Sono stati tuttavia segnalati casi di ipotrofia dell'arto coinvolto.

Tabella 2: Fenotipi PROS isolati e caratteristiche più comuni

Organo o tessuto	Fenotipo	Manifestazioni cliniche
Encefalo/testa	**HMEG** Iperaccrescimento cerebrale a carico di 1 emisfero con o senza displasia corticale	● Disabilità cognitiva ● Crisi epilettiche (comuni) ● Deficit neurologici focali (possibili) ● Asimmetria facciale (possibile)
	DMEG Iperaccrescimento cerebrale focale con displasia corticale (quest'ultima può essere bilaterale)	● Ritardo dello sviluppo ● Epilessia frequentemente grave con esordio entro i primi mesi di vita ● Deficit neurologici focali (possibili)
	FIL o CILF Lipomatosi infiltrante del volto	● Ipertrofia monolaterale dei tessuti molli del volto (più comunemente della guancia) con infiltrazione adiposa ● Può comprendere ipertrofia ossea ● Neuromi mucosi
Arti	**Macrodattilia o macrodistrofia lipomatosa**	● Può riguardare ≥ 1 dito della mano o del piede ● La crescita può riguardare un intero distretto nervoso (arto inferiore/superiore, piede/mano) ● Può coinvolgere i tessuti molli, muscolari e/o ossei ● La crescita può essere statica o progressiva
	FAVA Anomalie vascolari fibroadipose	● Fibre muscolari sostituite da tessuto fibroadiposo ● Malformazione venosa, presenza di vene dilatate (flebectasia) ● Malformazioni linfatiche ● Può associarsi a contrattura del polpaccio

Tabella 3: Malformazioni vascolari PIK3CA-correlate

Organo o tessuto	Fenotipo	Commento
Rete vascolare	**Malformazioni vascolari semplici**	● Malformazioni linfatiche comuni (micro o macrocistiche) ● Malformazioni venose comuni
	Malformazioni vascolari combinate	● Malformazioni linfatico-venose ● M. capillaro-linfatico-venose

	Anomalie linfatiche complicate	• GLA (anomalie linfatiche generalizzate)

Tabella 4: Malformazioni non vascolari PIK3CA-correlate

Organo o tessuto	Fenotipo	Commento
Encefalo/testa	**Displasia corticale focale**	• Tipo I, II e III • Se presente, l'iperaccrescimento non è rilevante come quello della emimegalencefalia • Può essere presente epilessia (che può essere refrattaria ai farmaci in caso di insorgenza in età infantile) • Compromissione cognitiva
Cute	**Cheratosi lichenoide benigna** **Nevi epidermici** **Cheratosi seborroica**	

Tuttavia, come si diceva, alcuni pazienti sfuggono a una rigida classificazione. Questi pazienti possono essere genericamente definiti come "pazienti con PROS" o "pazienti con una condizione PIK3CA-correlata", descrivendone dettagliatamente segni e sintomi clinici e quadro funzionale, ai fini della presa in carico e della pianificazione di un corretto follow-up nel tempo.

Le persone con condizioni *PI3KCA*-correlate possono mostrare iperaccrescimento (in genere congenito o immediatamente post-natale e asimmetrico) in varie parti del corpo (principalmente a livello cerebrale, agli arti, al tronco e al viso) e coinvolgente anche più di un tipo di tessuto (nervoso, vascolare, linfatico, scheletrico, lipomatoso).

Segni e sintomi cerebrali

I riscontri cerebrali più comuni comprendono macrocefalia, megalencefalia, emimegalencefalia, ventricolomegalia, idrocefalo, ispessimento del corpo calloso, erniazione delle tonsille cerebellari (malformazione di Chiari), siringomielia, displasia corticale, polimicrogiria.

In caso di interessamento cerebrale si possono pertanto avere, a titolo di puro esempio, quadri con ritardo dello sviluppo psicomotorio, disabilità intellettiva di vario grado, ritardo motorio, disturbi comportamentali e dell'umore, epilessia (anche farmaco-resistente), sintomi respiratori, oculari e uditivi, difficoltà alimentari, cefalea, disturbi della sensibilità, ipotonia, debolezza muscolare, disturbi della postura e della deambulazione, vertigini e dolore al collo.

Segni e sintomi vascolari

Il quadro clinico può presentare diversi tipi di anomalie vascolari: malformazioni capillari, linfatiche, venose, artero-venose e combinate. Le malformazioni capillari possono presentarsi come chiazze dai bordi molto ben definiti, forma irregolare e dal colore rosso scuro-violaceo (le cosiddette malformazioni capillari geografiche

tipiche della sindrome CLOVES, KTS), come chiazze a morfologia reticolare, dai bordi mal definiti e dal colore da rosa a rosso chiaro (le cosiddette malformazioni capillari reticolate tipiche della MCAP, DCMO), o come malformazioni capillari che presentano un *overlap* di entrambe le suddette morfologie. Alcuni fenotipi si caratterizzano inoltre da malformazioni capillari peculiari come la malformazione capillare centrofacciale persistente della MCAP o la malformazione capillare geografica del labbro inferiore della sindrome CLAPO. Alcuni tipi di malformazione vascolare sono più caratteristici di alcuni fenotipi come ad esempio la persistenza di vene embrionali marginali nella sindrome di Klippel-Trenaunay, o le malformazioni artero-venose spinali/paraspinali nei fenotipi CLOVES.

Le malformazioni vascolari nelle PROS sono in genere localizzate agli arti o al tronco, possono essere accompagnate da un iperaccrescimento della zona interessata e possono essere superficiali o interessare i tessuti più in profondità.

Per una descrizione dettagliata delle anomalie vascolari si rimanda alle linee guida SISAV[6] e alla classificazione ISSVA[7].

Le malformazioni vascolari possono associarsi a sanguinamento, linfedema, cellulite e altre infezioni, dolore, disturbi della coagulazione, aumento del rischio di tromboflebite superficiale, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, specialmente in seguito a procedure chirurgiche o a scleroterapia o per altre cause croniche di stasi, quale ridotta mobilità e alterazioni dell'endotelio vascolare dovute alla variante patogenetica.

Segni e sintomi cutanei

Tra le anomalie cutanee osservate in questi pazienti vi sono: macchie caffè latte, chiazze iperpigmentate lungo le linee di Blaschko, cheratosi seborroica, cheratosi lichenoide benigna, difficoltà di cicatrizzazione delle ferite, macule ipopigmentate, cute iperestensibile, *cutis laxa* e nevi epidermici.

Segni e sintomi muscolo-scheletrici

Tra i riscontri tipici nei pazienti con varianti di *PIK3CA* vi sono, a titolo esemplificativo, difetti a carico degli arti (eterometria, *sandal gap*, macro-, poli-, e sindattilia, difetti di deviazione delle dita delle mani e dei piedi, dita dei piedi distanziate, rigidità delle dita della mano), anomalie della morfologia dello sterno e vertebrale, ipermobilità e lassità articolare, scoliosi e spina bifida.

Segni e sintomi legati alla lipomatosi

In alcuni pazienti possono essere presenti lipomi multipli, generalmente localizzati nel tronco, che hanno una tendenza infiltrante nei tessuti circostanti, con effetti particolarmente gravi quando hanno localizzazione paraspinale e intraspinale (per il rischio di compressione del midollo spinale e delle radici nervose) e articolare oppure quando invadono il mediastino o gli organi viscerali (fegato, milza, pancreas) o infiltrano i muscoli.

In alcuni pazienti (soprattutto con fenotipo CLOVES) può anche essere osservata la compresenza di aree di ridotta quantità di tessuto adiposo e significativo iperaccrescimento in un'altra parte del corpo.

[6] https://www.sisav.eu/wp-content/uploads/linee-guida/2021/04/LG-276-Anomalie-Vascolari.pdf
[7] https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf

Segni e sintomi legati ad alterazioni di altri organi

I pazienti possono presentare anche anomalie a carico dei reni (idronefrosi, idrouretere, ipoplasia/aplasia renale, cisti) con possibili disturbi minzionali, anomalie della milza e gastrointestinali (sanguinamento).

Segni e sintomi meno frequenti

Sono stati inoltre riportati macrosomia fetale, ritardo della crescita, disturbo della nutrizione nell'infanzia, asimmetria del volto e tratti distintivi del volto, affollamento dentale e altre anomalie dell'eruzione dentale, cisti dell'epididimo, anomalie strutturali del cuore e anomalie di laboratorio quali insufficienza surrenalica, ipotiroidismo centrale, deficit di ormone somatotropo, ipoglicemia, coagulopatia (elevata concentrazione di D-dimero, ipofibrinogenemia e trombocitopenia).

Diagnosi Genetica[8]

Le varianti patogenetiche del gene *PIK3CA* sono generalmente somatiche e non sono presenti in tutti i tessuti ma rilevabili nel DNA estratto dal tessuto affetto (mosaicismo), pertanto per la diagnosi molecolare è necessaria una biopsia del tessuto interessato. Per questa ragione, la conferma molecolare della diagnosi clinica può risultare tecnicamente difficoltosa. La diagnosi molecolare richiede: 1) la selezione accurata della zona di tessuto su cui effettuare la biopsia (tessuto molle affetto con malformazione vascolare se presente) e 2) elevata sensibilità del metodo analitico per il rilevamento di varianti anche con un basso grado di mosaicismo tissutale. Le seguenti indicazioni potrebbero contribuire a ridurre al minimo la possibilità di un risultato falso negativo.

Campione

È opportuno che l'analisi venga preferibilmente condotta su campione fresco e non su tessuto coltivato; nella pratica clinica viene comunemente condotta su tessuto prelevato nel corso di interventi chirurgici o su biopsia cutanea elettiva. Il ricorso all'uso di colture di fibroblasti ottenuti da biopsia dovrebbe essere evitato o limitato a casi in cui non è possibile ottenere il DNA direttamente da frammento bioptico. Il livello di mosaicismo rilevato in coltura di fibroblasti deve essere interpretato con cautela dal momento che la presenza di una variante patogenetica in *PIK3CA* può comportare un vantaggio selettivo in vitro. È possibile effettuare la ricerca di varianti patogenetiche in *PIK3CA* anche su DNA estratto da sangue o saliva, tenendo in considerazione la rara eventualità di varianti presenti ad alto livello di mosaicismo o ipoteticamente germinali. Per i pazienti con MCAP, ad esempio, l'utilizzo di questo tipo di campioni potrebbe rappresentare il primo step di una strategia a due step (esecuzione di una biopsia solo in caso di negatività su sangue e/o saliva).

Metodo

È preferibile l'utilizzo di metodiche con alta sensibilità di rilevazione come il sequenziamento di nuova generazione (*next-generation-sequencing,* NGS) che permettano l'identificazione di varianti con basso livello di mosaicismo (VAF <= 5%). Sono disponibili metodiche di analisi che consentono lo screening rapido per varianti ricorrenti degli hotspot, che possono rappresentare un primo approccio diagnostico ragionevole (ad

[8] Douzgou, S, Rawson, M, Baselga, E, et al. A standard of care for individuals with PIK3CA-related disorders: An international expert consensus statement. Clinical Genetics. 2022; 101(1): 32- 47. https://doi.org/10.1111/cge.14027

esempio in casi come macrodattilia, sindrome CLOVES e KTS). In caso di negatività con questo approccio è necessario il sequenziamento completo del gene *PIK3CA*, utilizzando metodiche NGS.

Il metodo Sanger risente di una sensibilità piuttosto limitata e non è comunemente in grado di rilevare varianti con un livello di mosaicismo inferiore al 15-20%. Viceversa, metodi basati su NGS permettono di elevare considerevolmente la sensibilità dell'analisi consentendo di rilevare mosaicismi con frequenze dell'ordine dell'1-3%.

La ddPCR (*digital droplet polymerase chain reaction*) è utilizzabile generalmente solo per varianti *hot spot*; infatti un approccio come quest'ultimo esteso a tutte le possibili varianti patogenetiche del gene *PIK3CA* è economicamente non sostenibile allo stato attuale.

È consigliabile l'utilizzo di pannelli multigenici che comprendano oltre al gene *PIK3CA* anche altri geni di interesse fondamentali per una diagnosi differenziale (vedere Tabella 5). Un pannello mirato (Targeted NGS) minimo dovrebbe comprendere i seguenti geni: ***PIK3CA*, *AKT1*, *AKT3*, *PTEN*, *GNA11*, *GNAQ*, *RASA1*, *TEK*, *MTOR*, *PIK3R1* e geni del pathway RAS/MAPK**.

Recentemente è stato evidenziato, revisionando più di 1000 casi PROS, come 10 varianti *hot spot* coprano il 70 % dei casi PROS. Purtroppo, i kit attualmente in commercio per applicazioni *digital* o *realtime* prevedono un gruppo di varianti ristretto (codoni 345, 420, 542, 545, 546, 1047, 1049) tra le più frequenti identificate in tumori quali ad esempio quelli della mammella che non riflettono del tutto tale distribuzione, per cui il loro utilizzo deve essere riservato a casi PROS in cui è attesa una variante *hot spot* tra le più frequenti (His1047Arg, Glu542Lys o Glu 545Lys).

Profondità ottimale (coverage)

Il numero minimo assoluto di *reads* di una variante dipende dalla piattaforma usata e dalla sua capacità di discriminare il rumore di fondo. Ad esempio, per le piattaforme NGS hybridisation-based (basate sull'utilizzo di sonde), un *coverage* medio di 500X potrebbe essere sufficiente per identificare varianti con VAF (Variant Allele Frequency) del 5%. Per le piattaforme basate sull'uso di ampliconi un coverage medio di almeno 1000X è necessario per rilevare varianti con VAF dell'1%.

Metodi per convalidare le varianti identificate

All'identificazione della variante deve seguire, quando possibile, la convalida della variante per mezzo di metodi ortogonali quali il sequenziamento Sanger per VAF ≥10%, il pirosequenziamento per VAF ≥5% o la ddPCR per VAF≤5%. Una ripetizione del test NGS sul campione potrebbe essere una soluzione in tutti i casi per i quali non ci sia la possibilità di utilizzare un metodo alternativo o in presenza di varianti dubbie con bassa VAF e dati di qualità non ottimali. In casi in cui tessuti multipli del paziente sono analizzati la convalida potrebbe non essere necessaria. Nel caso sia identificata una variante patogenetica o probabilmente patogenetica, la referenza bibliografica e l'interpretazione e la descrizione della variante dovrebbe essere riportata sul referto molecolare, dove non devono essere invece riportate varianti benigne o probabilmente benigne.

Risultati negativi

Un risultato negativo è atteso in circa il 15-60% dei casi, come segnalato in recenti lavori pubblicati su casistiche PROS[9]. Questo potrebbe da un lato essere dovuto a un basso livello di mosaicismo non identificabile, dall'altro alla qualità del campione (soprattutto per i campioni FFPE, cioè paraffinati), al tipo di tessuto campionato e sede, alla sensibilità dell'approccio utilizzato. Tuttavia, un test negativo non esclude di per sé la diagnosi clinica e potrebbe sottendere l'esistenza di alterazioni in geni non ancora identificati.

Nei pazienti in cui non è stata presa in considerazione una condizione PIK3CA-correlata, è possibile che la variante venga identificata nel corso di un sequenziamento dell'esoma o dell'intero genoma.

Tabella 5. Diagnosi differenziali e geni coinvolti

Geni	Diagnosi differenziale	Ereditarietà	Caratteristiche comuni alle PROS	Caratteristiche differenzianti rispetto alle PROS
AKT1	Sindrome di Proteus	No, variante somatica	Iperaccrescimento focale, nevi epidermici, malformazioni vascolari, displasia dei tessuti adiposi, esordio congenito	Nevo cerebriforme* (pianta dei piedi, palmo delle mani), esordio post-natale, assenza di masse adipose sul tronco e malformazioni artero-venose spinali/paraspinali (tipiche della sindrome CLOVES).
AKT3 *CCND2* *PIK3R2*	Sindrome MPPH (megalencefalia-polidattiia-polimicrogiria-idrocefalo)	Autosomica dominante (*de novo*) o somatica	Iperaccrescimento cerebrale (megalencefalia), polimicrogiria, idrocefalo, polidattilia, lassità articolare e del tessuto connettivo	Assenza di malformazioni vascolari/linfatiche tipiche dei quadri PROS o di iperaccrescimento somatico focale grave
HRAS *KRAS* *NRAS*	Sindrome del nevo sebaceo lineare (LNSS)	No, variante somatica	Alterazioni cutanee (compresi nevi epidermici e malformazioni vascolari)	Assenza di significativo iperaccrescimento dei tessuti o di malformazioni vascolari/linfatiche più estese
MTOR	Sindrome di Smith-Kingsmore	Autosomica dominante (*de novo*) o somatica	Iperaccrescimento cerebrale (megalencefalia), polimicrogiria, anomalie cutanee (inclusi nevi iperpigmentati)	Assenza di malformazioni vascolari/linfatiche estese tipiche dei quadri PROS

[9] Mussa A, Leoni C, Iacoviello M, et al, Genotypes and phenotypes heterogeneity in PIK3CA-related overgrowth spectrum and overlapping conditions: 150 novel patients and systematic review of 1007 patients with PIK3CA pathogenetic variants, Journal of Medical Genetics Published Online First: 07 March 2022. doi: 10.1136/jmedgenet-2021-108093

PTCH1 *SUFU*	Sindrome di Gorlin o sindrome del carcinoma basocellulare nevoide (NBCCS)	Autosomica dominante	Iperaccrescimento cerebrale (megalencefalia), polidattilia, sindattilia	Calcificazioni (della falce cerebrale), carcinomi basocellulari, medulloblastoma, cisti odontogene, cisti epidermiche, anomalie delle coste e di altri distretti scheletrici
*PTEN***	Sindrome tumorale amartomatosa legata a *PTEN* (PHTS)	Autosomica dominante	Iperaccrescimento cerebrale (megalencefalia), macrocrania, malformazioni vascolari (incluse malformazioni capillari), lipomi	Amartomi intestinali, macule pigmentate dei genitali, rischio aumentato per specifiche neoplasie maligne***
	Sindrome SOLAMEN (sottotipo fenotipico di PHTS)	Variante patogenetica germinale in *PTEN* + variante a mosaico in *PTEN* (*second hit*), che conferisce al fenotipo i tratti segmentali	Iperaccrescimento segmentale, lipomatosi, malformazioni artero-venose, nevi epidermici	Rischio oncologico aumentato (cistadenoma ovarico, carcinomi mammari multipli, adenomi della tiroide), mammella fibrocistica, papule gengivali, gozzo multinodulare
TSC1 *TSC2*	Sclerosi tuberosa (TSC)	Autosomica dominante	Iperaccrescimento cerebrale, raro (megalencefalia, emimegalencefalia, displasia corticale focale) Frequente epilessia	Assenza di iperaccrescimento focale e di malformazioni vascolari/linfatiche tipiche dei quadri PROS, presenza di chiazze ipocromiche, chiazze a pelle di zigrino, rischio aumentato di alcune neoplasie

*Sono stati tuttavia identificati in letteratura due casi di nevo cerebriforme (CCTN) sotto la pianta del piede in pazienti con varianti del gene *PIK3CA*[10].

**In pazienti con varianti di *PIK3CA* possono essere presenti varianti costituzionali di *PTEN*, che aggravano il quadro clinico.

***Anche in alcuni quadri PROS esiste un rischio oncologico (Vedere sezione specifica di questo documento).

Approccio terapeutico e follow-up

La presa in carico delle persone con condizioni PIK3CA-correlate deve necessariamente essere multidisciplinare, possibilmente in un centro con esperienza nella gestione di questo tipo di pazienti complessi, che offra un coordinamento delle cure. Nei pazienti pediatrici la figura più adatta per il coordinamento è il pediatra con esperienza in malattie rare.

[10] Keppler-Noreuil KM, Burton-Akright J, Lindhurst MJ, Shwetar J, Sapp JC, Darling T, Biesecker LG. Molecular heterogeneity of the cerebriform connective tissue nevus in mosaic overgrowth syndromes. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2019 Aug 1;5(4):a004036. doi: 10.1101/mcs.a004036. PMID: 31371346; PMCID: PMC6672027.

A seconda dei distretti corporei e dei tessuti interessati, dovrebbero essere coinvolte tutte le figure specialistiche competenti: genetista, psicologo, ortopedico, dermatologo, neurologo, neurochirurgo, neuropsichiatra, chirurgo plastico, chirurgo maxillo-facciale, chirurgo vascolare, fisiatra, fisioterapista, logopedista, anatomo-patologo, oculista, terapista occupazionale, neuropsicomotricista, audiologo, dentista/ortodontista, tecnico protesista, nutrizionista, pneumologo, endocrinologo.

Purtroppo, per alcuni aspetti della presa in carico non ci sono attualmente delle indicazioni condivise nella comunità scientifica[11].

Il trattamento chirurgico è stato a lungo l'unica terapia disponibile per ridurre le masse in accrescimento e limitare i problemi funzionali.

In particolare, la strategia chirurgica si rende indispensabile nei casi di marcata eterometria degli arti, nei bambini con macrodattilia del piede e della mano di tipo progressivo, con diversi approcci (artrodesi, debulking, epifisiodesi, osteotomia di accorciamento, resezione di falangi, resezione di raggio completo, correzione angolare) mirati a ottenere un ripristino/miglioramento della funzionalità soddisfacente anche da un punto di vista estetico per il paziente e la sua famiglia.

La chirurgia è inoltre il trattamento d'elezione per la gestione di alcuni casi complessi di scoliosi e di problematiche neurologiche quali l'epilessia resistente ai farmaci, la malformazione di Chiari e l'idrocefalo, oltre che per alcuni tipi di anomalie vascolari (emangioendotelioma kaposiforme, vene marginali persistenti, malformazioni artero-venose, ecc.) e per l'asportazione di lipomi.

Per le malformazioni vascolari sono inoltre disponibili alcuni trattamenti meno invasivi, quali laser cutanei a diverse lunghezze d'onda (a seconda della tipologia della lesione), laser endovascolari, linfodrenaggio manuale, crioterapia e scleroembolizzazione (per maggiori dettagli sul trattamento delle malformazioni vascolari si rimanda alle linee guida SISAV).

Tuttavia, per le caratteristiche stesse delle cellule mutate, questo tipo di trattamenti difficilmente risulta risolutivo e, poiché possono essere accompagnati da effetti indesiderati e/o complicanze anche importanti, è necessario effettuare un'attenta valutazione, caso per caso, del rapporto rischi/benefici di qualunque strategia terapeutica.

La via di segnalazione PI3K/AKT/mTOR è uno dei principali regolatori della proliferazione cellulare e un bersaglio di molteplici strategie terapeutiche.

Sono in corso studi sperimentali (tabella 6) che utilizzano medicinali capaci di inibire il meccanismo molecolare legato al pathway PI3K/AKT/mTOR che determina la crescita incontrollata delle cellule. Al momento in Europa non esiste una terapia approvata per lo spettro PROS e pertanto la scelta delle varie strategie terapeutiche deve tener conto di un attento bilancio rischi-benefici individualizzato. Uno dei medicinali più promettenti per il trattamento di questi pazienti è l'inibitore selettivo di PI3K alpelisib. Tale medicinale è stato recentemente approvato (aprile 2022) negli Stati Uniti dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici (dai 2 anni in su) affetti da PROS con gravi manifestazioni e che necessitano di una terapia sistemica. Questa autorizzazione ha beneficiato del programma di "Accelerated Approval", che richiede all'azienda di svolgere studi successivi di conferma per ottenere l'autorizzazione completa. Un altro medicinale che si è dimostrato efficace nel trattamento delle

[11] Douzgou, S, Rawson, M, Baselga, E, et al. A standard of care for individuals with PIK3CA-related disorders: An international expert consensus statement. Clinical Genetics. 2022; 101(1): 32- 47. https://doi.org/10.1111/cge.14027

malformazioni vascolari associate allo spettro PROS (particolarmente quando c'è una componente di tipo linfatico) è l'inibitore di mTOR sirolimus.

Si precisa che, in assenza di approvazione da parte degli organi competenti e quando i pazienti non sono inclusi in studi clinici, le possibilità di utilizzo *off-label* o di uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (comunemente detto "uso nominale" o "uso compassionevole") vengono valutate in casi strettamente selezionati dai singoli centri di riferimento e dai rispettivi Comitati Etici, ove previsto dalla normativa.

Tabella 6. Medicinali in studio alla data di pubblicazione del presente documento

Medicinale	Identificativo ClinicalTrials.gov
miransertib (sistemico)	NCT04980872
alpelisib (sistemico)	NCT04589650
PTX-022 (QTORIN Sirolimus, topico, m. linfatiche microcistiche)	NCT05050149

Il ruolo della riabilitazione

La riabilitazione, sia essa fisioterapica che neuropsicomotoria, è opportuno che venga iniziata precocemente e coinvolga il paziente e la sua famiglia, con modalità che rispettino il modello biopsicosociale di approccio alla persona proposto dall'OMS.

La riabilitazione può inserirsi in un contesto precedente o successivo a un intervento chirurgico e mira al mantenimento del trofismo muscolare e del range articolare dei segmenti corporei e all'integrazione degli stessi nello schema corporeo, nonché nello svolgimento delle attività ludico-prassiche adeguate all'età. È altresì importante prevenire e contenere l'emergere di compensi e difficoltà, come per esempio nella manipolazione, nella scrittura e nella deambulazione.

Il terapista ha a sua disposizione molteplici strumenti terapeutici per la realizzazione del progetto terapeutico, che sceglie ed utilizza a seconda del timing e dell'obiettivo da raggiungere, che va condiviso con l'équipe medica e con la famiglia.

Counseling genetico

Non sono stati riportati fino a oggi casi di trasmissione verticale (ereditaria) o di ricorrenza tra fratelli per le condizioni PIK3CA-correlate.

Nella maggior parte dei casi, si rilevano **varianti patogenetiche somatiche**, cioè varianti post-zigotiche insorte casualmente (mosaicismo somatico).

Una persona con mosaicismo somatico non può trasmettere la variante ai propri figli a meno che la stessa non sia presente anche nelle sue cellule germinali. Ad oggi non è mai stato riportato alcun caso di trasmissione da paziente affetto con variante in mosaico a figlio/a. Il rischio di essere affetti per il fratello o la sorella di una persona affetta con mosaicismo somatico per una variante patogenetica di *PIK3CA* è prevedibilmente identico a quello della popolazione generale.

In casi rari, le persone con condizioni PIK3CA-correlate possono avere una **variante costituzionale/germinale**. I casi ad oggi riportati sono dovuti ad eventi ***de novo*** (variante assente nei genitori), probabilmente verificatisi durante la gametogenesi di uno dei genitori. In tali casi il rischio di ricorrenza per altre gravidanze della coppia genitoriale è stimabile dell'1% circa e legato alla rara evenienza di un mosaicismo germinale in uno dei due genitori (presenza della variante solo in alcune cellule della riproduzione).

Nei soggetti portatori di variante germinale la probabilità di trasmissione alla prole è del 50% ad ogni concepimento.

Supporto psicologico

La presa in carico psicologica deve prevedere uno screening di tutti i sistemi familiari (bambino, genitori, fratelli); inoltre deve essere attivata il più precocemente possibile ed all'interno di un approccio multidisciplinare strutturato.

A seconda della valutazione del distress sperimentato da ciascun membro della famiglia e dei bisogni emergenti nei diversi momenti della vita, è necessario prevedere una modulazione degli interventi. In un primo tempo i colloqui sono rivolti al sistema familiare nel suo complesso; con l'adolescenza e l'età adulta saranno da considerare anche colloqui in individuale con la persona interessata dal problema, poiché più adeguati ad accogliere un crescente bisogno di individuazione e privatezza. Il supporto psicologico dovrà essere quindi rivolto a tutti in una fase precocissima (in epoca neonatale e tendenzialmente con bambini minori di 12 anni) ed essere modulato secondo i bisogni del sistema familiare e del paziente, in modo da sostenere il singolo ed il suo sistema nel percorso di accettazione della problematica e sostenere il sistema nell'affrontare i protocolli terapeutici in un'ottica che centralizza la qualità di vita.

Valutazione iniziale e follow-up

Alla visita iniziale e alle visite successive si consigliano le seguenti valutazioni di base:

- parametri di crescita, tra cui circonferenza cranica, lunghezza delle braccia, delle gambe, dei piedi e delle mani
- esame obiettivo con particolare attenzione alla ricerca di eventuali malformazioni vascolari (come malformazioni capillari, ectasie venose), lipomi e/o alterazioni cutanee tipo nevi, all'ispezione di mani e piedi alla ricerca di anomalie digitali quali *sandal gap*, sindattilia, alla palpazione dell'addome per escludere la presenza di organomegalia e/o masse addominali
- verifica della eventuale presenza di manifestazioni neurologiche (ipotonia, crisi epilettiche, segni e sintomi della malformazione di Chiari o di altre problematiche neurologiche) preesistenti e di nuova insorgenza

- valutazione dello sviluppo psicomotorio e del comportamento
- verifica della eventuale presenza di scoliosi

Per quanto riguarda le procedure diagnostiche, queste dipenderanno dal quadro clinico.

In particolare, si raccomanda l'esecuzione di risonanze magnetiche dell'encefalo e/o del rachide, in genere effettuate in sedazione nei bambini, per i pazienti con riscontri neurologici e/o iperaccrescimento o displasia del SNC oppure in presenza di malformazioni facciali (ad es. lipoma), in quest'ultimo caso anche al fine di documentare l'estensione e caratterizzare la lesione.

Nei pazienti in cui viene identificata una malformazione di Chiari, una dilatazione dei ventricoli, idrocefalo o siringomielia, è richiesto un follow-up con RM, la cui **frequenza verrà decisa dal neurochirurgo**, tenendo conto dell'età e quindi della velocità dello sviluppo cerebrale.

I pazienti con interessamento vascolare necessitano di essere presi in carico da un team multidisciplinare con competenze specifiche nella gestione delle malformazioni vascolari complesse e che comprende figure professionali quali: dermatologo, chirurgo vascolare, radiologo interventista e pediatra. Questi pazienti dovranno inoltre eseguire indagini diagnostiche, come eco-doppler, RM ed Angio-RM, per l'inquadramento ed il follow-up delle malformazioni vascolari complesse.

Nei pazienti con malformazioni vascolari venose estese (come ad esempio nella sindrome CLOVES, KTS), si raccomanda un consulto ematologico o pediatrico per la valutazione del rischio di trombosi e coagulopatia e per l'eventuale profilassi anticoagulante.

Nei pazienti con iperaccrescimento di un distretto corporeo circoscritto (per esempio un arto o una sua porzione) sono raccomandate RM di follow-up per monitorare l'accrescimento.

In generale i casi più complessi richiedono una **rivalutazione globale periodica**, ogni 6-12 mesi, a seconda della velocità di evoluzione del quadro clinico.

Sorveglianza oncologica

La maggior parte delle neoplasie identificate nei pazienti con condizioni PIK3CA-correlate sono di natura benigna o localmente invasive (emangioendotelioma kaposiforme).

Tra i tumori maligni identificati si annoverano i seguenti:

- tumore di Wilms o nefroblastoma (frequenza 1,4-3,3%, in pazienti con sindrome CLOVES, MCAP e KTS);
- leucemia (fenotipo MCAP) (singoli casi);
- schwannoma vestibolare (singoli casi);
- retinoblastoma (singoli casi).

Non sono tuttavia al momento disponibili dati sistematici sufficienti per determinare se esista una vera associazione tra condizioni PIK3CA-correlate e lo sviluppo di queste neoplasie o se i casi riportati non rappresentino piuttosto rare concomitanze casuali.

Per questa ragione, non vi è consenso a livello internazionale sull'opportunità di una sorveglianza oncologica, in particolare per il tumore di Wilms, nei pazienti con varianti del gene *PIK3CA*. Alcuni esperti ritengono sia

opportuna, con una tempistica simile a quella adottata nella sindrome di Beckwith-Wiedemann (ogni 3-4 mesi fino agli 8 anni), pur in presenza di un rischio molto inferiore.

Altri propongono una sorveglianza ogni 5-6 mesi, considerando che un programma di sorveglianza ogni 3 mesi è impegnativo per le famiglie, a fronte oltretutto di un rischio oncologico limitato (sono descritti pochissimi casi a livello internazionale).

In questo caso, tuttavia, bisognerebbe tenere in conto che il tempo di duplicazione della massa tumorale in un tumore di Wilms è di circa 30 giorni, e questo intervallo più ampio potrebbe non tradursi in un reale guadagno diagnostico.

C'è oltretutto da tenere presente la differenza tra Stati Uniti ed Europa in termini di soglia per la sorveglianza oncologica. In Europa si raccomanda lo screening per condizioni con un rischio aggiuntivo oltre il 5%, negli Stati Uniti per quelle oltre l'1%. Nel caso in questione ci sarebbe quindi per l'Italia un'indicazione a evitare lo screening, salvo in situazioni particolari.

Sembrerebbe ragionevole adottare una sorveglianza più stringente in quelle situazioni in cui si sospetta un mosaico fortemente rappresentato nell'addome e definire la strategia di sorveglianza anche tenendo conto delle esigenze e delle sensibilità della famiglia.

Valutazione funzionale e transizione all'età adulta

Valutazione funzionale

Alcuni soggetti con fenotipi sindromici sono pazienti cronici ad alta complessità assistenziale, che spesso necessitano di una forma altamente integrata di assistenza, che comprenda un'equipe medico-specialistica multidisciplinare, che preveda la presenza di personale paramedico anche a domicilio, l'utilizzo di presidi sanitari specialistici e una stretta collaborazione tra il centro di riferimento ed il territorio. In questa ottica è essenziale integrare una diagnosi funzionale (fisica, mentale e sociale) che ha come obiettivo quello di preservare la funzione di tutte queste aree e di potenziarle, ove possibile.

La diagnosi funzionale mira a conoscere in maniera più approfondita possibile il bambino o il ragazzo al fine di integrare il suo percorso di cure con una presa in carico circolare che coinvolga anche scuola, centro riabilitativo e altri servizi territoriali. L'obiettivo è quello di facilitare l'integrazione e soprattutto di considerare oltre all'impatto fisico della condizione, anche i risvolti psicologico-sociali che essa comporta. L'avvio precoce di attività didattiche ed educative appropriate, significative ed efficaci, come ad esempio la stesura di un piano educativo individualizzato (PEI) o di un piano didattico personalizzato (PDP), l'opportunità di un insegnante di sostegno o l'attivazione di un percorso psicoterapeutico e supporto psicologico, rappresentano strumenti di sostegno per il paziente e per la famiglia e aiutano ad orientare le decisioni riabilitative e/o terapeutiche.

La diagnosi funzionale spetta a una unità multidisciplinare, che generalmente è composta da un medico specialista nella patologia, un NPI, un TNPEE e da operatori sociali in servizio presso l'ASL di riferimento e viene effettuata in collaborazione dall'unità di riferimento ospedaliera e dal servizio territoriale della ASL di competenza.

Transizione all'età adulta

La transizione all'età adulta è uno dei capitoli problematici della gestione dei pazienti con malattie rare e quindi rappresenta una grande sfida anche per gli individui affetti da condizioni PIK3CA-correlate.

Non esiste infatti nella medicina dell'adulto una figura professionale come quella del pediatra che possa farsi carico dell'organizzazione delle cure necessarie al paziente adulto complesso e delle sue problematiche multiorgano. Questo è parzialmente dovuto al fatto che le malattie rare sindromiche sono prevalentemente congenite e quindi a esordio precoce. Inoltre, rappresentano una relativa novità della medicina dell'adulto grazie al miglioramento dei protocolli assistenziali e di cura per queste condizioni. È quindi necessario investire molto nella formazione di medici dell'adulto e in medici del territorio affinché nei prossimi anni possano maturare competenze specifiche in questa area e possano essere i coordinatori dell'assistenza multidisciplinare del paziente complesso e/o con malattia rara.

Attualmente i centri pediatrici offrono supporto, per quanto possibile, nel periodo di transizione, ma più spesso, mancando una figura di coordinamento, questo ruolo ricade sulla persona affetta o sulla sua famiglia. Il paziente adulto presenta però caratteristiche cliniche ed esigenze assistenziali assolutamente peculiari, estremamente diverse da quelle dell'età infantile, e necessita pertanto di competenze che non possono essere trovate nella medicina pediatrica. In Italia al momento, ogni Centro specialistico ha una propria modalità di gestione del percorso della transizione, che spesso continua a vedere il pediatra esperto della malattia rara come la figura di coordinamento degli interventi sul paziente. Pertanto, sono necessari investimenti futuri, di carattere nazionale, al fine di rendere questo percorso multidisciplinare integrato più fruibile ed organizzato anche per il paziente adulto.

Empowerment di tutti gli stakeholder[12]

È importante che la persona con condizione PIK3CA-correlata e i suoi familiari vengano attivamente coinvolti nel percorso di cura.

L'OMS definisce l'empowerment come un "processo d'azione sociale attraverso cui le persone, le organizzazioni e le comunità acquisiscono competenza sulle proprie vite, al fine di cambiare il proprio ambiente sociale e politico per migliorare l'equità e la qualità di vita".

L'empowerment mira, quindi, ad accrescere le competenze dei cittadini e dei professionisti affinché tutti siano attivamente coinvolti nelle decisioni che riguardano la salute. Anche la CE attribuisce all'empowerment del paziente un valore fondamentale alla luce di un sistema sanitario moderno e centrato sulla persona. Un "paziente empowered" è:

- *una persona partecipe del proprio percorso di cura;*
- *cosciente della responsabilità delle proprie scelte;*
- *più consapevole dei propri bisogni di salute;*
- *partecipe dell'ideazione e realizzazione di progetti ad hoc;*

[12] Stralci tratti da: Educare alla Salute e all'Assistenza - Manuale per Operatori, Cap. 27 - Gruppo di Lavoro Nazionale Primary Health Care della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica realizzato in collaborazione con APRIRE – Assistenza PRimaria In REte – Salute a Km 0.

- *guida di un linguaggio comune e adeguato per la condivisione delle informazioni con i professionisti (Tomes N. 2007).*

Uno dei maggiori ostacoli alla gestione ottimale delle MR (oltreché nell'ambito della ricerca scientifica) è rappresentato dalla stessa scarsa numerosità dei pazienti e dalle ridotte conoscenze che i professionisti sanitari hanno delle MR. Tali limiti sono purtroppo legati a non poche conseguenze sfavorevoli per la persona con malattia rara. Alla difficoltà della diagnosi, ne consegue un ritardo diagnostico e/o una mancata diagnosi. Ciò si riflette prima di tutto nel mancato inizio di terapie specifiche o nell'inizio di terapie mediche o chirurgiche sbagliate e/o inappropriate. Altre conseguenze sono il peggioramento clinico, la necessità di ricorrere al parere di secondi e terzi specialisti, spesso in città diverse da quella di residenza e la mancata consulenza genetica per la valutazione del rischio di ricorrenza familiare. In sanità pubblica, infine, ciò si traduce in un incremento negativo di alcuni fenomeni come quello della migrazione o mobilità sanitaria secondo cui molti malati rari in Italia si spostano per curarsi. Il ridimensionamento di tale problema e le possibilità di successo degli interventi a diversi livelli è caratterizzato principalmente da azioni integrate che coinvolgono i centri specialistici per le MR e i servizi di assistenza sanitaria e sociale delle aziende sanitarie, in un modello in cui le cure primarie e l'assistenza ospedaliera siano parte integrante di un programma assistenziale dedicato. Sebbene ognuna delle parti identifichi bisogni differenti del paziente e fasi diverse dell'assistenza, è richiesta una mutua collaborazione con i centri specialistici all'interno di un'unica rete per garantire presa in carico e continuità nelle cure (Allen, 2009). Per un'integrazione ottimale, è richiesta all'operatore sanitario la conoscenza del problema da affrontare e la capacità culturale di rafforzare le risorse del paziente stesso e della famiglia nella gestione della MR. Si riaffaccia il processo di "empowerment" che si estende, quindi, anche ai professionisti sanitari e mira a potenziare, assieme ad un'adeguata formazione e aggiornamento, le capacità a operare in ambito clinico delle scelte efficaci, migliorando anche il contesto organizzativo in cui si lavora.

Un approccio globale alle MR non può prescindere da una comunicazione efficace che resta attualmente critica. Le persone con MR e il loro nucleo familiare sono "fragili" e "vulnerabili" avendo non solo una malattia da combattere, ma una condizione esistenziale da accettare e affrontare. Per molte persone con MR, il percorso verso la diagnosi e il trattamento può essere lungo e complesso e richiedere la multiprofessionalità e la multidisciplinarietà degli operatori coinvolti. Risultano, pertanto, fondamentali le modalità e i processi comunicativi utilizzati poiché, se efficaci, consentono di uscire da un'ottica individualista per lasciare spazio a un lavoro di équipe e offrire un ascolto empatico e personalizzato. Sul rapporto operatore sanitario/paziente, è ormai condivisa l'opinione che gli aspetti relazionali, psicologici e culturali sono da considerare necessari per promuovere il cambiamento comportamentale, laddove un semplice passaggio d'informazioni non garantisce gli stessi risultati. Negli ultimi anni, la comunicazione tra medico e paziente ha rappresentato uno dei principali campi di studio e analisi in medicina (Ruckdeschel, 1996; Inui, 1998; Singer, 1997). La capacità di ascoltare, comprendere e spiegare sono considerate abilità fondamentali, così come le emozioni e le strategie comunicative dell'operatore sanitario (Balint, 2014). Si parla di modello comunicativo-relazionale cooperativo che, a differenza di quelli paternalistico e informativo, si basa sulla cooperazione comune tra operatore sanitario e utente al fine di stabilire insieme gli obiettivi e i modi per raggiungerli. È quindi fondamentale che l'operatore sanitario sia formato alla relazione con il paziente e che sviluppi competenze comunicative e cooperative che tengano conto dell'altro oltre che della qualità dell'informazione.

Le MR, pur nella loro specificità, richiedono l'attivazione di processi comunicativi integrati tra le persone affette e i loro familiari, le Associazioni di pazienti e le diverse Istituzioni. La comunicazione della diagnosi, i percorsi assistenziali, la costruzione di un piano terapeutico, la gestione di situazioni di crisi, l'accettazione e l'adattamento funzionale alla patologia rappresentano alcuni aspetti con i quali le persone coinvolte devono

necessariamente confrontarsi. Nell'ambito di tale complessità, l'attenzione alla dimensione comunicativa-relazionale è fondamentale sia per garantire la circolarità dell'informazione e la collaborazione integrata all'interno della rete che per realizzare interventi centrati sulle esigenze di ogni singolo individuo e della sua famiglia. È necessario saper "comunicare" e non soltanto "informare": dietro la considerazione che non è sufficiente spiegare grazie alle conoscenze e competenze tecnico-scientifiche, ma bisogna saper ascoltare. Potenziare le risorse della persona con patologia rara favorendo un approccio attivo alla malattia da un lato, e favorire l'apprendimento e il perfezionamento delle competenze comunicative-relazionali dell'operatore sanitario dall'altro, sono una risorsa fondamentale all'interno della complessità delle MR.

Il paziente e la sua famiglia, informato e coinvolto nel processo decisionale, condivide e rispetta maggiormente prescrizioni e raccomandazioni cliniche, rendendosi disponibile alla partecipazione dei programmi di cura. In altre parole, un processo di empowerment che guida il passaggio dal concetto di compliance, definita come "il grado in cui il comportamento di una persona (assunzione di farmaci, osservanza di diete, cambiamenti nello stile di vita) coincide con le raccomandazioni del medico", all'adherence, che ha incluso un cambiamento concettuale, parlando di "coinvolgimento attivo e collaborativo del paziente cui si chiede di partecipare alla pianificazione e all'attuazione del trattamento, elaborando un consenso basato sull'accordo", per arrivare al termine concordance, che sposta l'attenzione dal comunicare prescrizioni al paziente al supportare il paziente nella decisione di intraprendere un trattamento (Khair, 2014). Affinché il messaggio del professionista abbia effetto a livello motivazionale, è indispensabile che le informazioni generali siano trasformate in messaggi comprensibili e utilizzabili, in un intervento comunicativo che comprenda: accoglienza, ascolto attivo (riformulazione, delucidazione, capacità di indagine, messaggi in prima persona), focalizzazione del problema, possibili soluzioni analizzate e concordate, obiettivo condiviso, creazione e implementazione di un piano per ottenere il risultato, riassunto/verifica/conclusione.

Un intervento comunicativo efficace, strutturato sulla base di quanto evidenziato, consente all'operatore sanitario di avere un quadro più preciso di cosa facilita e cosa ostacola, in quella persona, l'adesione al percorso proposto. Ciò accelera il processo di empowerment, che ben riflette l'evoluzione del concetto di salute pubblica, basato sulla promozione e la tutela della salute con il coinvolgimento diretto dei cittadini (Frati, 2010).

Diritti esigibili

Esenzione per malattia rara (ex. Allegato 7 al DPCM del 12 Gennaio 2017)[13]

L'esenzione è prevista dopo l'accertamento della diagnosi da parte di un centro di riferimento e il codice per le condizioni PIK3CA-correlate è il seguente:

RNG093: SINDROMI MALFORMATIVE CONGENITE GRAVI ED INVALIDANTI CARATTERIZZATE DA UN ACCRESCIMENTO PRECOCE ECCESSIVO

Tale codice serve al paziente per usufruire dell'esenzione al costo della spesa sanitaria per tutti gli accertamenti, le indagini, le visite specialistiche utili al completamento diagnostico, al trattamento e al follow-up. Tale esenzione non ha scadenza poiché le condizioni PIK3CA-correlate sono geneticamente determinate.

La legge 279/2001 prevede un'esenzione che il soggetto per il quale si abbia sospetto di malattia rara possa utilizzare nel processo diagnostico per lui/lei e per i familiari: R99.

Sebbene per alcune malattie dello spettro (Klippel-Trenaunay e CLOVES) siano disponibili specifici codici (rispettivamente RN1510 e RNG142), è da preferire, se il centro prescrittore o lo specifico servizio a cui il paziente accede inizialmente è in grado di attribuirlo, il codice RNG093, anche in virtù della presenza di quadri sfumati o borderline. Per evitare problemi a chi ha già l'esenzione, per tali malattie resta valido l'attestato che riporta il vecchio codice.

Nota: è possibile l'attribuzione del codice RNG093 anche per la macrodattilia, come previsto da Circolare del Ministero della Salute del 26 novembre 2018, che recita: "La condizione macrodattilia PIK3CA correlata è da ritenersi inclusa nel gruppo [RNG093]".

Riconoscimento invalidità civile

In base al quadro clinico (grado di compromissione funzionale) è prevista la possibilità di richiedere il riconoscimento dell'invalidità civile per la persona con condizioni PIK3CA-correlate.

Possono fare richiesta di riconoscimento dell'invalidità civile, secondo la Legge n. 118/1971, tutti i cittadini:

• di età compresa tra i 18 e 65 anni di età affetti da patologie invalidanti (purché le stesse non siano già state riconosciute dipendenti da causa di lavoro, da causa di servizio, da causa di guerra o per le quali non siano state riconosciute le provvidenze economiche previste a favore dei ciechi civili e dei sordi) che abbiano subito una riduzione della capacità lavorativa non inferiore ad un terzo e/o un danno funzionale permanente;

• minori di 18 anni che abbiano difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie della loro età;

• ultrasessantacinquenni che abbiano difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie dell'età.

[13] Malattie rare, Guida alle nuove esenzioni, OMAR, ultimo aggiornamento: aprile 2019

Riconoscimento della sordità

Nelle persone con condizioni PIK3CA-correlate con quadri di interessamento cerebrale è possibile che sia presente una compromissione dell'udito e che quindi la persona possa richiedere il riconoscimento della sordità.

Sono considerati sordi i minorati sensoriali dell'udito affetti da sordità congenita o acquisita durante l'età evolutiva (fino a 12 anni) che abbia impedito il normale apprendimento del linguaggio parlato, purché la sordità non sia di natura esclusivamente psichica o dipendente da cause di guerra, di lavoro o di servizio.

Si considera causa impeditiva del normale apprendimento del linguaggio parlato l'ipoacusia (pari o superiore a 75 decibel di HTL1 di media tra le frequenze 500, 1000, 2000 Hz nell'orecchio migliore) che renda o abbia reso difficoltoso tale normale apprendimento.

Benefici economici

- Pensione (non reversibile, in base al reddito, fino al compimento dei 67 anni)
- Assegno sociale (in base al reddito, dal compimento dei 67 anni)
- Indennità di comunicazione (senza limiti di età e reddituali)

Per le modalità di ottenimento e per le incompatibilità con altre prestazioni pensionistiche si rimanda al sito **Superabile**[14], alla **Guida ai diritti esigibili e alle agevolazioni in ambito lavorativo per la persona con malattia rara di Uniamo e alla Guida Invalidità civile e Legge 104 dell'Osservatorio Malattie Rare**.

Accertamento dello stato di handicap (legge 104/1992)

In base al quadro clinico (grado di compromissione funzionale) è prevista la possibilità di usufruire dei diritti previsti dalla legge 104/1992 per la persona con condizioni PIK3CA-correlate e/o per i suoi genitori (se è minorenne).

L'art. 3 della Legge n. 104/1992 definisce lo stato handicap nel seguente modo:

"3. Soggetti aventi diritto:

comma 1. É persona handicappata colui che presenta una minorazione fisica, psichica o sensoriale, stabilizzata o progressiva, che è causa di difficoltà di apprendimento, di relazione o di integrazione lavorativa e tale da determinare un processo di svantaggio sociale o di emarginazione.

Comma 3. Qualora la minorazione, singola o plurima, abbia ridotto l'autonomia personale, correlata all'età, in modo da rendere necessario un intervento assistenziale permanente, continuativo e globale nella sfera individuale o in quella di relazione, la situazione assume connotazione di gravità. Le situazioni riconosciute di gravità determinano priorità nei programmi e negli interventi dei servizi pubblici.

Per le modalità di ottenimento e una descrizione delle prestazioni di tipo socio-sanitario ed economico e delle agevolazioni nell'inserimento lavorativo si rimanda alla **Guida ai diritti esigibili e alle agevolazioni in**

[14] Sito Superabile

ambito lavorativo per la persona con malattia rara di Uniamo e alla Guida Invalidità civile e Legge 104 dell'Osservatorio Malattie Rare.

Certificato specialistico pediatrico

Il "**certificato specialistico pediatrico**" o certificato medico introduttivo, definito d'intesa con la Società Italiana di Pediatria (SIP), oltre a essere gratuito, contiene tutti gli elementi utili all'accertamento della specifica patologia semplificando così la fase della verifica sanitaria preliminare al riconoscimento di prestazioni come l'indennità di accompagnamento, l'indennità di comunicazione e l'indennità di frequenza.
Se compilato in tutte le sue parti, il "certificato specialistico pediatrico" consente, sin da subito, un giudizio medico legale appropriato ai medici delle Commissioni giudicanti semplificando e velocizzando, di conseguenza, l'iter di accertamento sanitario nonché escludendo la necessità di ulteriori accertamenti specialistici. In questo modo, tra l'altro, si evita che i minori affetti da disabilità vengano sottoposti a ripetute visite mediche, riducendo così il disagio vissuto anche dalle loro famiglie.
Grazie alla previsione di apposite specifiche, da completare in fase di compilazione del "certificato specialistico pediatrico" è possibile omogeneizzare le valutazioni medico-legali ai fini del riconoscimento delle prestazioni sul territorio nazionale ed evitare, nei casi di malattie di cui al D.M. 2 agosto 2007 (Individuazione delle patologie rispetto alle quali sono escluse visite di controllo sulla permanenza dello stato invalidante), revisioni temporali del giudizio medico legale nel periodo della minore età, nonché per le visite presso le Commissioni INPS, definendo la domanda esclusivamente tramite valutazione medico legale agli atti.
Alla data di stesura di questo documento, le strutture che hanno sottoscritto un protocollo con l'INPS sono le seguenti:

- Ospedale Gaslini
- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
- Policlinico Gemelli
- Ospedale Pediatrico Meyer
- Ospedale Infantile Regina Margherita

Domande online e rivedibilità

Iter

- Con il **Messaggio n. 4601 del 12 dicembre 2019** l'INPS ha introdotto, in via sperimentale, la **procedura semplificata delle modalità di presentazione delle domande di invalidità civile, cecità e sordità** per i soggetti di età compresa **tra i 18 e i 67 anni**, la cui entrata a regime era stata inizialmente prevista per il 1 aprile 2020, salvo poi essere posticipata al 1 giugno 2020 a causa dell'emergenza COVID-19.

- Con il **Messaggio n. 926 del 25 febbraio 2022** l'INPS ha illustrato le **nuove modalità organizzative e procedurali per la gestione delle revisioni dell'invalidità civile**, in caso di prevista rivedibilità, che dovrebbero rendere il procedimento più celere e immediato, soprattutto grazie all'utilizzo della tecnologia. Per i cittadini, infatti, sarà possibile **inviare alla Commissione la documentazione sanitaria in formato digitale** e, qualora questa risultasse già sufficiente per la valutazione, la visita in presenza potrà essere evitata.

Questo è reso possibile dall'**Art. 29-ter del DL 76 del 16 luglio 2020** (cosiddetto Decreto Semplificazioni), inserito, in sede di conversione, dalla Legge n. 120 del 11 settembre 2020, grazie al quale **è data facoltà al cittadino di inviare la documentazione sanitaria aggiornata con il servizio online di Allegazione**, finalizzata a una valutazione agli atti, qualora la documentazione sanitaria inviata lo consenta.
Il medesimo articolo offre la **possibilità per le commissioni mediche** preposte all'accertamento delle minorazioni civili e dell'handicap di **redigere verbali, sia di prima istanza che di revisione, anche solo valutando gli atti**, in tutti i casi in cui sia presente una documentazione sanitaria che consenta una valutazione obiettiva.
Con il Messaggio n. 926/2022, l'INPS fornisce le **modalità procedurali per consentire ai cittadini di avvalersi della "valutazione sugli atti"** per la revisione dell'invalidità.

- Con il **Messaggio n. 4212 del 22 novembre 2022** INPS ha comunicato che è stata **semplificata la procedura per la presentazione delle domande di invalidità civile anche per i minori** e fornisce le istruzioni per la compilazione della domanda.

Rivedibilità

Una volta accertata l'invalidità civile, l'INPS ha la facoltà di richiedere la revisione della stessa, eccetto in alcuni casi previsti per legge.

Il **Decreto 2 agosto 2007** prevedeva già le "Patologie cromosomiche e/o genetiche e/o congenite con compromissione d'organo e/o d'apparato che determinino una o più menomazioni **contemplate nel presente elenco […]".**

Le **"Linee guida sulla previsione di rivedibilità in caso di malattie rare",** diffuse nel luglio del 2018 sempre dall'INPS, hanno messo in fila alcune **indicazioni basilari per i medici legali incaricati dell'accertamento dell'invalidità**.

Servizio per l'inserimento lavorativo e altre agevolazioni

Il servizio si rivolge a:

- persone con disabilità fisica, psichica, intellettiva, sensoriale (Legge n. 68/1999, art. 1) in cerca di lavoro;
- persone con svantaggio sociale ai sensi della Legge n. 381/1991 in carico ai servizi socio-sanitari (area salute mentale, area dipendenze, etc.).

È un articolato sistema di servizi per l'inserimento lavorativo delle persone con disabilità, che può assumere denominazioni diverse ed essere erogato da soggetti differenti a seconda delle Regioni, per programmare e realizzare l'integrazione lavorativa e sociale delle persone con disabilità. Tali servizi hanno come scopo il miglioramento della qualità della vita della persona tramite lo svolgimento di un'attività lavorativa, per mantenere il più a lungo possibile la persona nel proprio contesto di vita.

Per le modalità di richiesta del servizio e informazioni sui Centri per l'impiego, sull'iscrizione alle liste speciali di collocamento e altre agevolazioni si rimanda alla **Guida ai diritti esigibili e alle agevolazioni in ambito lavorativo per la persona con malattia rara di Uniamo**.

Ausili e Protesi

In caso di amputazioni o di altre difficoltà motorie, le persone con condizioni PIK3CA-correlate possono accedere ad ausili su misura quali plantari, calzature su misura, calze compressive, busti, protesi.

Con i nuovi LEA, sono inclusi tra i destinatari delle protesi, oltre ai titolari di invalidità civile, di guerra e di servizio, ai ciechi civili e sordi civili, anche le persone affette dalle malattie rare incluse nell'allegato 7 al DPCM 12 gennaio 2017 (ossia il nuovo elenco delle malattie rare esentabili) e gli assistiti in assistenza domiciliare integrata (si veda l'articolo 17 del DPCM). Il nuovo nomenclatore dell'assistenza protesica consente, tra l'altro, di prescrivere: strumenti e software di comunicazione alternativa e aumentativa; tastiere adattate per persone con gravissime disabilità; dispositivi per il puntamento con lo sguardo; apparecchi acustici a tecnologia digitale; dispositivi per allarme e telesoccorso; posaterie e suppellettili adattati per le persone con disabilità motorie; scooter elettrici a quattro ruote; carrozzine con sistema di verticalizzazione, bariatriche per assistiti affetti da distonie; sollevatori fissi e carrelli servoscala per ambienti interni; maniglioni, braccioli e supporti per l'ambiente bagno; ausili (sensori e telecomandi) per il controllo degli ambienti; protesi ed ortesi di tecnologie innovative.

L'**elenco completo delle protesi e degli ausili** è definito dall'allegato 5 al DPCM[15].

Le **modalità di erogazione** degli ausili sono indicate dall'allegato 12 al DPCM[16].

Carta europea della disabilità

La Carta europea della disabilità, denominata Disability Card, è una tessera che permette l'identificazione dei soggetti con disabilità e l'accesso a servizi e benefici.
Si tratta di uno strumento messo a disposizione delle persone con disabilità per agevolarle nel conseguimento di benefici, supporti e opportunità utili alla promozione dei propri diritti. Permette l'accesso a servizi gratuiti o a costo ridotto in materia di trasporti, cultura e tempo libero sul territorio nazionale e in altri Paesi dell'Unione europea.
Viene **rilasciata a tutti i soggetti in condizione di disabilità media, grave e di non autosufficienza**, appartenenti alle categorie individuate nell'allegato 3 del decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 5 dicembre 2013, n. 159, e cioè:

- Invalidi civili maggiorenni con invalidità certificata superiore al 67%;
- invalidi civili minorenni;
- cittadini con indennità di accompagnamento;
- cittadini con certificazione ai sensi dell'articolo 3, comma 3, legge 5 febbraio 1992, n. 104;
- ciechi civili;
- sordi civili;
- invalidi e inabili ai sensi della legge 12 giugno 1984, n. 222;
- invalidi sul lavoro con invalidità certificata maggiore del 35%;
- invalidi sul lavoro con diritto all'assegno per l'assistenza personale e continuativa o con menomazioni dell'integrità psicofisica;
- inabili alle mansioni ai sensi della legge 11 aprile 1955, n. 379, del d.p.r. 29 dicembre 1973, n. 1092 e del d.p.r. 27 luglio 2011, n. 171, e inabili ai sensi dell'articolo 13, legge 8 agosto 1991, n. 274 e

[15] Allegato 5 al DPCM del 12 gennaio 2017
[16] Allegato 12 al DPCM del 12 gennaio 2017

dell'articolo 2, legge 8 agosto 1995, n. 335;
- cittadini titolari di trattamenti di privilegio ordinari e di guerra.

La domanda può essere presentata tramite il **servizio online sul portale INPS** o tramite una delle seguenti associazioni di categoria:
- ANMIC
- UICI
- ENS
- ANFFAS

L'accesso al portale è possibile tramite autenticazione attraverso i seguenti 4 metodi:

- PIN
- SPID
- CIE
- CNS

Associazioni di pazienti

Nelle malattie rare, oltre alla collaborazione nazionale e internazionale tra pediatri, genetisti, specialisti e ricercatori, è importante il confronto periodico con le associazioni di pazienti, che conoscono i bisogni delle persone con malattia rara e possono apportare valore che viene dalla conoscenza esperienziale.

In Italia è attualmente attiva per le condizioni PIK3CA-correlate la seguente Associazione:

Associazione Italiana Macrodattilia e PROS APS – AIMP

L'Associazione, attiva su tutto il territorio nazionale, persegue, senza scopo di lucro, finalità civiche, solidaristiche e di utilità sociale per fornire sostegno informativo, psicologico ed economico alle persone affette da macrodattilia e da altre condizioni PIK3CA-correlate e/o ai loro familiari, fin dal momento della diagnosi (alla nascita o prenatale), promuovere la conoscenza e lo studio su questo gruppo di patologie, diffondere la conoscenza della patologia a più livelli (pubblico generale, medici di famiglia, istituzioni, scuole, ecc.) anche allo scopo di favorire l'inclusione scolastica e lavorativa, con i più vari mezzi, continuare a sensibilizzare le istituzioni in modo che vengano sviluppate linee guida e percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) per evitare che i genitori siano i case manager dei propri figli.

L'Associazione si avvale di un Comitato Scientifico, costituito da esperti dello spettro di più discipline che operano nei principali centri di expertise sul territorio italiano.

I centri di riferimento forniscono alle famiglie informazioni riguardanti i contatti dell'Associazione e distribuiscono i volantini informativi e gli opuscoli per adulti e bambini realizzati dall'Associazione in collaborazione con il Comitato Scientifico.

L'Associazione fornisce alle persone con condizioni PIK3CA-correlate e alle famiglie un elenco di centri esperti nella diagnosi e nella presa in carico e nel trattamento, anche tramite appositi elenchi sul proprio sito e

organizza incontri periodici tra medici e famiglie, per fornire a queste ultime informazioni aggiornate e accurate sullo spettro.

AIMP sta attivando un accordo con la biobanca **Biogen del Telethon Network of Genetic Biobanks** (**TNGB**) per il biobancaggio di fibroblasti di persone con condizioni PIK3CA-correlate, al fine di rendere disponibili questi campioni a ricercatori di tutto il mondo interessati a studiare questo spettro.

Sta inoltre lavorando insieme al proprio Comitato Scientifico alla creazione di un **Registro di patologia** per la raccolta di dati restrospettivi e prospettici su persone con condizioni PIK3CA-correlate (studio clinico osservazionale retrospettivo e prospettico).

L'Associazione collabora con altre organizzazioni di pazienti che a livello internazionale si occupano di varie malattie dello spettro PROS, quali:

- CSC (Cloves Syndrome Community)
- GoPI3Ks (Genetic Overgrowth PI3K Support)
- HEVAS (Patient Organisation for angioma and Vascular Malformation)
- LGDA (Lymphangiomatosi & Gorham's Disesase Alliance)
- M-CM Network
- Project FAVA
- Wonderfil Smiles

Contatti dell'Associazione:
Sede legale
Fr. Ponte Carate, 22
27010 San Genesio ed Uniti (PV)
Sede operativa
Via Saroch, 822
23041 Livigno (SO)

E-mail: info@associazione-nazionale-macrodattilia.org
areascientifica@associazione-nazionale-macrodattilia.org
Sito: www.associazione-nazionale-macrodattilia.org

In Italia sono attive inoltre 3 associazioni che si occupano di anomalie vascolari:

- Associazione Italiana Angiodisplasie ed Emangiomi Infantili (ILA)
- Associazione Malformazioni Linfatiche
- Fondazione Alessandra Bisceglia Viva Ale

Tesserino per le persone con condizioni PIK3CA-correlate, da mostrare ai professionisti sanitari con cui entrano in contatto, ad esempio nell'ambito dell'emergenza-urgenza e sul quale il **medico di riferimento** può selezionare la specifica diagnosi o PROS.

	Questo tesserino appartiene a una persona con <u>una condizione rara complessa</u>: ❒ DMCO ❒ sindrome CLAPO ❒ sindrome CLOVES ❒ sindrome di Klippel–Trenaunay ❒ sindrome MCAP ❒ PROS
QUESTO TESSERINO APPARTIENE A: **Nome:**_____ **Cognome:** _____ **Medico di riferimento:**_____ _____	Le condizioni PIK3CA-correlate sono un gruppo di **condizioni rare** eterogenee con possibile interessamento multisistemico: ❒ Iperaccrescimento asimmetrico anche importante ❒ Malformazioni vascolari semplici (capillari, linfatiche o venose), miste o complesse ❒ Malformazioni cerebrali e sintomi neurologici ❒ Anomalie muscolo-scheletriche ❒ **Problemi della coagulazione** ❒ Anomalie cutanee **Non sono ereditarie e non sono contagiose** Per maggiori informazioni: www.associazione-nazionale-macrodattilia.org

Versione stampabile

Le condizioni PIK3CA-correlate sono un gruppo di **condizioni rare** eterogenee con possibile interessamento multisistemico:

- ☐ Ipercrescimento asimmetrico anche importante
- ☐ Malformazioni vascolari semplici (capillari, linfatiche o venose), miste o complesse
- ☐ Malformazioni cerebrali e sintomi neurologici
- ☐ Anomalie muscolo-scheletriche
- ☐ **Problemi della coagulazione**
- ☐ Anomalie cutanee

Non sono ereditarie e non sono contagiose

Per maggiori informazioni:
www.associazione-nazionale-macrodattilia.org

Questo tesserino appartiene a una persona con una condizione rara complessa:

❒ DMCO
❒ sindrome CLAPO
❒ sindrome CLOVES
❒ sindrome di Klippel–Trenaunay
❒ sindrome MCAP

❒ PROS

QUESTO TESSERINO APPARTIENE A:

Nome:_____

Cognome: _____

Medico di riferimento:_____

_____

Mappa delle risorse sul territorio italiano

Strutture di riferimento per la diagnosi molecolare e la presa in carico clinica

L'ordine in cui sono riportati i centri è di tipo puramente geografico.

Emilia-Romagna

SS-UO Malattie Rare Congenito-Malformative (pediatrico)

Centro Hub Regionale per le Malattie Rare pediatriche, UO Pediatria

Policlinico S. Orsola-Malpighi - Bologna

Dott.ssa Emanuela Scarano

Dettagli di contatto per i pazienti: tel. 0512143723, mail: ambulatorio.malattie.rare@aosp.bo.it

SS Dipartimentale di Genetica Medica

IRCCS Arcispedale Santa Maria Nuova - Reggio Emilia

Dettagli di contatto per i pazienti e modalità di prenotazione primo accesso: tel. 0522 295463 tutte le mattine tranne il giovedì e il sabato 8,30-12,30

Friuli-Venezia Giulia

IRCCS Burlo Garofolo (pediatrico)

Trieste

Dott.ssa Irene Bruno

Dettagli di contatto per i pazienti e modalità di prenotazione primo accesso: inviare una mail a irene.bruno@burlo.trieste.it; presa in carico da parte del pediatra

Lazio

Centro Malattie Rare e Difetti Congeniti; Dipartimento Scienze della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica (pediatrico e adulti)

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS - Roma

Dott.ssa Chiara Leoni

Dettagli di contatto per i pazienti e modalità di prenotazione primo accesso: Tel: 06/3381344 E-mail: centro.malattieraredifetticongeniti@policlinicogemelli.it; via mail o telefonicamente lu/me/ve dalle 9 alle 12.30

UO Malattie Rare e Genetica Medica – Ambulatorio sindromi con iperaccrescimento e PROS (pediatrico)

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma

Dott.ssa Sabrina Buonuomo

Per accedere al servizio è necessario inviare una mail di richiesta all'indirizzo iperaccrescimento@opbg.net. In seguito alla richiesta la famiglia verrà ricontattata per concordare le modalità di accesso. Se necessario verrà richiesta documentazione clinica a supporto della richiesta.

Liguria

Ambulatorio Genetica Clinica/Neurogenetica

IRCCS Istituto Gaslini - Genova

Dott.ssa Valeria Capra

Per accedere al servizio è necessario inviare una mail di richiesta all'indirizzo: valeriacapra@gaslini.org

In seguito alla richiesta la famiglia verrà ricontattata per concordare le modalità di accesso.

Lombardia

Ambulatorio di genetica pediatrica -UO Pediatria Alta Intensità di Cura (pediatrico)

Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Dott.ssa Donatella Milani

Dettagli di contatto per i pazienti e modalità di prenotazione primo accesso: Tel: 02.55032560, e-mail: donatella.milani@policlinico.mi.it

UOSD Genetica medica (adulti)

Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Dott.ssa Maria Francesca Bedeschi

Dettagli di contatto per i pazienti: segreteria Genetica Medica tel 02 55032321 e-mail mariafrancesca.bedeschi@policlinico.mi.it

Centro Angiomi e Malformazioni Vascolari "Fondazione Milan" (pediatrico)

- piano terreno Padiglione A -Ospedale dei Bambini "V.Buzzi" - Milano

Dott.ssa Vittoria Baraldini

Prenotazioni: 800.890.890 - Segreteria: 02/63635841

Clinica Pediatrica Fondazione MBBM (pediatrico)

Ospedale S. Gerardo - Monza

Tel: 039 2339043 (lun-gio h 14.00-16.00);

Dott.ssa Chiara Fossati, Cecilia Daolio, Dott.ssa Marta Massimello

E-mail: geneticaped@fondazionembbm.it

Modalità di prenotazione primo accesso: CUP pediatrico: Tel. 039.2339609 (11:00-14:00), e-mail prenotazionipediatriche@fondazionembbm.it

Ambulatorio Divisionale di Chirurgia Vascolare (adulti)

ASST Rondense - Garbagnate Milanese

Dott. Massimo Vaghi

Modalità di prenotazione primo accesso per visita medica angiodisplasie: ricetta medica del curante che riporta in nota “ambulatorio angiodisplasie”, riportare diagnosi “angiodisplasia”, priorità B o D. Con l’impegnativa telefonare al numero verde della Regione Lombardia. Seguire esattamente questa procedura senza chiedere di un medico specifico.

UOC Pediatria (pediatrico)

ASST Lariana, Ospedale S. Anna - Como

Dott. Angelo Selicorni

Dettagli di contatto per i pazienti: tel. 0315859710; e-mail: geneticaclinicapediatrica@asst-lariana.it

Piemonte

Unità di Genetica Clinica Pediatrica (pediatrico)

S.C.D.U. Pediatria Specialistica dell’Ospedale Infantile Regina Margherita - Torino

Prof. Alessandro Mussa

Dettagli di contatto per i pazienti: alessandro.mussa@unito.it 011/313-5689

Modalità di prenotazione primo accesso: CUP o contatto mail

Ambulatorio di Genetica Clinica e Malattie Rare dell'Infanzia

AOU San Luigi Gonzaga

Regione Gonzole 10 - 10043 Orbassano (TO)

l'ambulatorio è situato presso il Centro SQUID dell'Ospedale

Responsabile: Prof. Giovanni Battista Ferrero

Atri medici: Dott.ssa Giorgia Mandrile

Per comunicazioni con l'ambulatorio/prenotazioni si prega di inviare una mail a: geneticaclinica@sanluigi.piemonte.it

Puglia

Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica (DiMePRe-J), UOC Lab. Di Genetica Medica-AOUC-Policlinico di Bari, Università di Bari "Aldo Moro" (diagnosi molecolare)

Prof.ssa Nicoletta Resta

nicoletta.resta@uniba.it

Sardegna

Ambulatorio e Day Hospital di Genetica Clinica e Malattie Rare

Ospedale Regionale per le Microcitemie - Cagliari

Contatti: genetica.clinica@aob.it clinicapediatrica@aob.it Tel. 070/52965666

Prenotazione tramite CUP

Toscana

Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer - Firenze

Gruppo di lavoro multidisciplinare per la gestione dei pazienti:

- Dermatologia (Dott. Cesare Filippeschi, Dott.ssa Teresa Oranges)
- Genetica Medica (Dott.ssa Giulia Gori, Dott.ssa Giovanna Traficante, Prof.ssa Angela Peron)
- Bambino Complesso (Dott.ssa Maria Parpagnoli)
- Pediatria - ambulatorio coagulopatie (Dott.ssa Donatella Lasagni)
- Chirurgia plastica e pediatrica (Dott. Flavio Facchini, Dott.ssa Alessandra Martin)

Prenotazioni: CUP Meyer - Tel. 055 5662900 dal lunedì al venerdì - ore 8:00 - 16:00 con impegnativa di "visita specialistica genetica medica" oppure "visita specialistica dermatologica"

Veneto

Ambulatorio di Genetica Clinica Pediatrica – UOC di Pediatria (pediatrico)

Ospedale San Bortolo – ULSS8 Berica - Vicenza

Dott.ssa Carla Morando

Telefono: 0444 75-7757 dal lunedì al venerdì dalle 9.30 alle 11.30

Prenotazioni: con impegnativa tramite CUP o scrivendo a ambulatori.pediatria@aulss8.veneto.it

Centri con esperienza nel trattamento chirurgico della macrodattilia

Macrodattilia della mano

Liguria

IRCCS Istituto Giannina Gaslini - UOSD Centro di Chirurgia Ricostruttiva e della Mano (pediatrico)

*Dott. Nunzio Catena**

Telefono: 010.56362501 (LUN-VEN ore 14-15)

Prenotazioni: con richiesta del medico curante per visita chirurgia della mano o per visita ortopedica

* Esegue visite anche a Messina (Prenotazioni al numero 090355922) e ad Alessandria (0131227393)

Lombardia

Ospedale San Giuseppe MultiMedica Milano (pediatrico e adulti)

Via San Vittore, 12 - Milano

Prof. Giorgio Pajardi

Modalità primo accesso: Impegnativa di visita chirurgia della mano con la Dott.ssa Chiara Novelli

Numeri: Cup 02 86878889 Tel. 02 85994940 Fax 02 85994805

ricoverimano.sangiuseppe@multimedica.it ambulatorimano.sangiuseppe@multimedica.it

Policlinico Multimedica IRCCS (adulti)

Via Milanese, 300 - Sesto San Giovanni (MI)

Dott.ssa Chiara Novelli

Modalità primo accesso: Impegnativa di visita chirurgia della mano

Numeri: Cup 02 86878889 Tel. 02 24209585 – specificare che si tratta di paziente adulto

ricoverimano.sesto@multimedica.it ambulatorimano.sesto@multimedica.it

Ospedale San Gerardo – ASST Monza Brianza (pediatrico e adulti)

Chirurgia plastica e della mano

Via Pergolesi, 33 - 20900 Monza

Settore A, 7° piano

Dott. Massimo Del Bene

Modalità primo accesso: Impegnativa di visita di chirurgia plastica oppure visita di chirurgia della mano

Numeri: 039 233 4917 - segreteria

Toscana

Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer - Ortopedia pediatrica (pediatrico)

Viale Pieraccini 24 50139 - Firenze

Nome chirurgo in contatto con l'Associazione: *Dott. Luca Delcroix*

Modalità primo accesso: Impegnativa per visita ortopedica

Numeri: Cup; 055 5662900 (dal lunedì al venerdì dalle 8:00 alle 16:00)

ortopedia.pediatrica@meyer.it

Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi – Chirurgia Plastica, Ricostruttiva e microchirurgia (adulti)

Largo Brambilla, 3 - 50134 - Firenze

Padiglione 4 Clinica Oculistica, piano terra

Responsabile: *Prof. M. Innocenti*

Nome chirurgo in contatto con l'Associazione: *Dott. Luca Delcroix*

Modalità primo accesso: Impegnativa per visita ortopedica

Numeri: Telefono ambulatorio: 0557948000 Visite il lunedì mattina

Veneto

Casa di Cura Giovanni XXIII di Monastier di Treviso (adulti e pediatrici [>2 anni x intervento])

Via Giovanni XXIII, 7 - 31050 Monastier di Treviso (TV)

Dott. Ruggero Mele

Modalità primo accesso: Prima visita privata – intervento in regime di convenzione - Opera anche in Friuli

Macrodattilia del piede

Liguria

IRCCS Istituto Giannina Gaslini - UOSD Centro di Chirurgia Ricostruttiva e della Mano (pediatrico)

*Dott. Nunzio Catena**

Telefono: 010.56362501 (LUN-VEN ore 14-15)

Prenotazioni al numero 090355922 e ad Alessandria 0131227393otazioni: con richiesta del medico curante per visita ortopedica

* Esegue visite anche a Messina (Prenotazioni al numero 090355922) e ad Alessandria (0131227393)

Lombardia

Ospedale San Gerardo – ASST Monza Brianza (pediatrico e adulti)

Chirurgia plastica e della mano

Via Pergolesi, 33 - 20900 Monza

Settore A, 7° piano

Dott. Massimo Del Bene

Modalità primo accesso: Impegnativa di visita di chirurgia plastica oppure visita di chirurgia della mano

Numeri: 039 233 4917 - segreteria

Ospedale Papa Giovanni XXIII (pediatrico - solo interventi - macrodattilia)

Bergamo

Dott. Maurizio De Pellegrin, Dott. Dario Fracassetti e Dott. Nicola Guindani

Dott Maurizio De Pellegrin

Indirizzi e numeri di telefono delle strutture dove vengono effettuate le visite (privatamente):

Studio Sanimed, Monza (MB): tel. 039/3900689

Studio Polimedico, Milano (MI): 02/36536528

Studio Delfomed, Milano 2 – Residenza Portici: 0226413702

Centro Pediatrico Crema, Crema (CR): 0373/81018

Centro Medico Green Life, Conegliano (TV): 043/8683276

Studio Medico S. Anna, Lizzanello (LE): 0832/654665

Studio Stenella, Pescara: 085/4711973

Emilia-Romagna

Piccole Figlie Hospital (pediatrico - solo interventi* - eterometria)

Via Po, 1 - Parma

Dott. Maurizio De Pellegrin e Dott. Dario Fracassetti

Dott Maurizio De Pellegrin

Indirizzi e numeri di telefono delle strutture dove vengono effettuate le visite (privatamente):

Studio Sanimed, Monza (MB): tel. 039/3900689

Studio Polimedico, Milano (MI): 02/36536528

Studio Delfomed, Milano 2 – Residenza Portici: 0226413702

Centro Pediatrico Crema, Crema (CR): 0373/81018

Centro Medico Green Life, Conegliano (TV): 043/8683276

Studio Medico S. Anna, Lizzanello (LE): 0832/654665

Studio Stenella, Pescara: 085/4711973

Piemonte

Clinica Humanitas Cellini di Torino (adulti)

Via Benvenuto Cellini 5, 10126 Torino

Dott. Luigi Milano

milanofam@libero.it http://milanoluigi.it/

Modalità primo accesso: Prima visita privata – intervento in regime di convenzione

Numeri: 0173.361448 – segreteria studio di Alba

Toscana

Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer - Ortopedia pediatrica (pediatrico)

Viale Pieraccini 24 50139 - Firenze

Nome chirurgo in contatto con l'Associazione: *Dott. Luca Delcroix*

Modalità primo accesso: Impegnativa per visita ortopedica

Numeri: Cup; 055 5662900 (dal lunedì al venerdì dalle 8:00 alle 16:00)

ortopedia.pediatrica@meyer.it

Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi – Chirurgia Plastica, Ricostruttiva e microchirurgia (adulti)

Largo Brambilla, 3 - 50134 - Firenze

Padiglione 4 Clinica Oculistica, piano terra

Responsabile: *Prof. M. Innocenti*

Nome chirurgo in contatto con l'Associazione: *Dott. Luca Delcroix*

Modalità primo accesso: Impegnativa per visita ortopedica

Numeri: Telefono ambulatorio: 0557948000 Visite il lunedì mattina

Veneto

Casa di Cura Giovanni XXIII di Monastier di Treviso (adulti e pediatrici [>2 anni x intervento])

Via Giovanni XXIII, 7 - 31050 Monastier di Treviso (TV)

Dott. Ruggero Mele

Modalità primo accesso: Prima visita privata – intervento in regime di convenzione

Opera anche in Friuli

APPENDICE

Tabella 1: Criteri per la diagnosi dei casi di PROS (PIK3CA-related Overgrowth-Spectrum)[17]

TABLE II. Clinical Diagnostic Criteria for PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS)

Required: Presence of somatic *PIK3CA* mutation*
Congenital or Early Childhood Onset
Overgrowth Sporadic and Mosaic (Other terms: Patchy, Irregular)
Features as described in either A or B

A. Spectrum (two or more features)**
1. Overgrowth: Adipose, Muscle, Nerve, Skeletal
2. Vascular Malformations: Capillary, Venous, Arteriovenous Malformation, Lymphatic
3. Epidermal Nevus

B. Isolated features
1. Large Isolated Lymphatic Malformation
2. Isolated Macrodactyly*** OR Overgrown Splayed Feet/ Hands, Overgrown Limbs
3. Truncal Adipose Overgrowth
4. Hemimegalencephaly (bilateral)/ Dysplastic Megalencephaly/ Focal Cortical Dysplasia 2[1]
5. Epidermal nevus[2]
6. Seborrheic Keratoses[2]
7. Benign Lichenoid Keratoses[3]

Abbreviations: + present; – absent; HC hydrocephalus; ID intellectual disability.
*If no mutation identified, then consider as presumptive PROS.
**Typically Progressive. Can manifest as: Scoliosis (Kyphosis), Limb overgrowth, CNS (HC, Cerebellar tonsillar ectopia, Chiari, Megalencephaly, Mega corpus callosum, Regional lipomatous undergrowth with overgrowth, Infiltrating lipomatosis, Wilms tumor/ovarian cystadenoma.
***Other terms: macrodystrophia lipomatosa, macrodactylia fibrolipomatosis and gigantism.
[1]1Dobyns WB, 2014 (unpublished data); [2]Hafner et al. [2007]; [3]Groesser et al. [2012].

[17] Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC, Alomari A, Ezaki M, Dobyns W, Biesecker LG. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. Am J Med Genet A. 2015 Feb;167A(2):287-95. doi: 10.1002/ajmg.a.36836. Epub 2014 Dec 31. PMID: 25557259; PMCID: PMC4480633.

Diagramma 1: I tre gruppi di condizioni correlate a varianti del gene *PIK3CA*: PROS (disordini da iperaccrescimento), malformazioni vascolari e lesioni non vascolari[18].

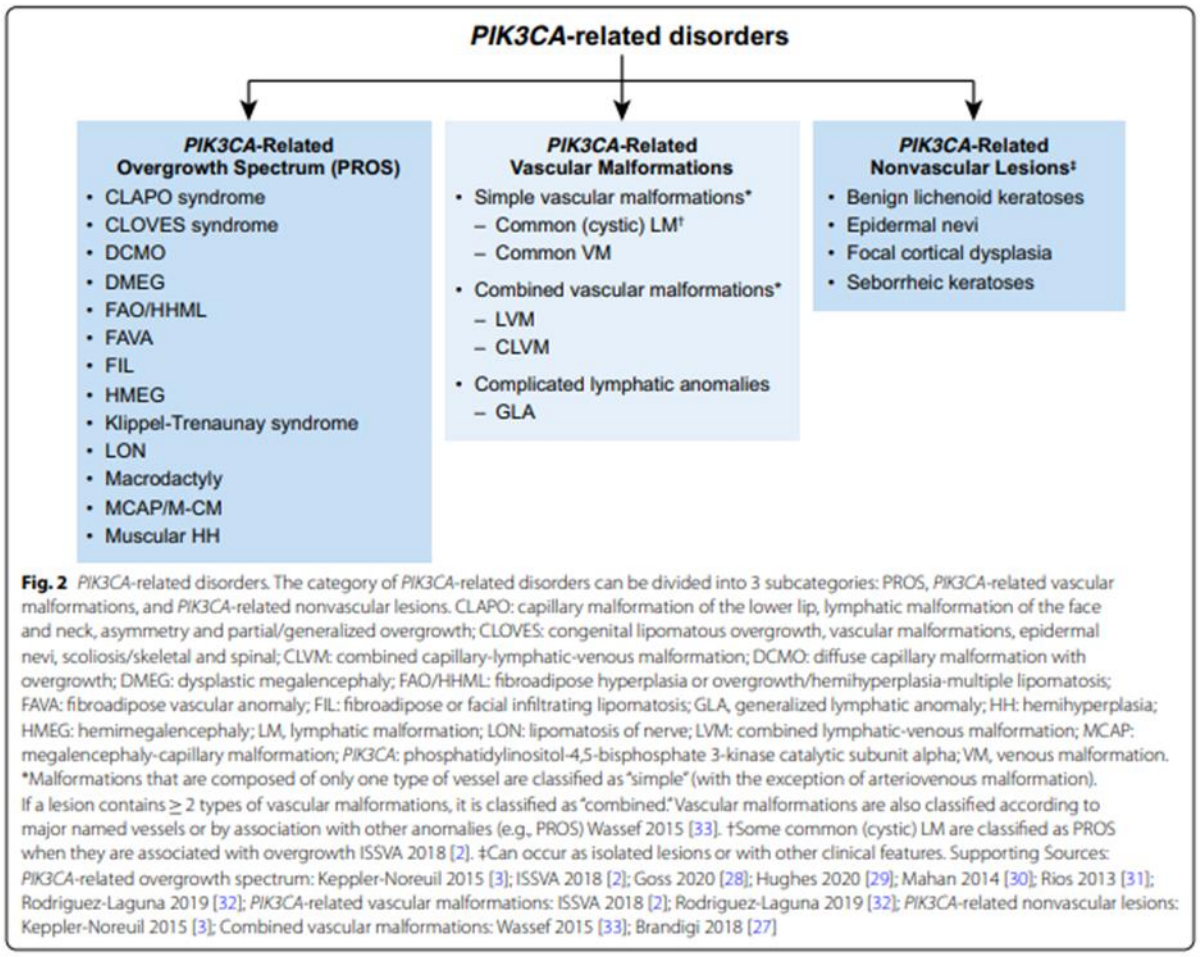

Fig. 2 *PIK3CA*-related disorders. The category of *PIK3CA*-related disorders can be divided into 3 subcategories: PROS, *PIK3CA*-related vascular malformations, and *PIK3CA*-related nonvascular lesions. CLAPO: capillary malformation of the lower lip, lymphatic malformation of the face and neck, asymmetry and partial/generalized overgrowth; CLOVES: congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, scoliosis/skeletal and spinal; CLVM: combined capillary-lymphatic-venous malformation; DCMO: diffuse capillary malformation with overgrowth; DMEG: dysplastic megalencephaly; FAO/HHML: fibroadipose hyperplasia or overgrowth/hemihyperplasia-multiple lipomatosis; FAVA: fibroadipose vascular anomaly; FIL: fibroadipose or facial infiltrating lipomatosis; GLA, generalized lymphatic anomaly; HH: hemihyperplasia; HMEG: hemimegalencephaly; LM, lymphatic malformation; LON: lipomatosis of nerve; LVM: combined lymphatic-venous malformation; MCAP: megalencephaly-capillary malformation; *PIK3CA*: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha; VM, venous malformation. *Malformations that are composed of only one type of vessel are classified as "simple" (with the exception of arteriovenous malformation). If a lesion contains ≥ 2 types of vascular malformations, it is classified as "combined." Vascular malformations are also classified according to major named vessels or by association with other anomalies (e.g., PROS) Wassef 2015 [33]. †Some common (cystic) LM are classified as PROS when they are associated with overgrowth ISSVA 2018 [2]. ‡Can occur as isolated lesions or with other clinical features. Supporting Sources: *PIK3CA*-related overgrowth spectrum: Keppler-Noreuil 2015 [3]; ISSVA 2018 [2]; Goss 2020 [28]; Hughes 2020 [29]; Mahan 2014 [30]; Rios 2013 [31]; Rodriguez-Laguna 2019 [32]; *PIK3CA*-related vascular malformations: ISSVA 2018 [2]; Rodriguez-Laguna 2019 [32]; *PIK3CA*-related nonvascular lesions: Keppler-Noreuil 2015 [3]; Combined vascular malformations: Wassef 2015 [33]; Brandigi 2018 [27]

[18] Canaud, G., Hammill, A.M., Adams, D. et al. A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations. Orphanet J Rare Dis 16, 306 (2021). https://doi.org/10.1186/s13023-021-01929-8

Collaboratori

Si ringraziano per il contributo scientifico e la revisione critica del testo:

Giulia Gori, SOC Genetica Medica AOU Meyer IRCCS Firenze

Giovanna Traficante, SOC Genetica Medica AOU Meyer IRCCS Firenze

Angela Peron, SOC Genetica Medica AOU Meyer IRCCS Firenze e Dipartimento di scienze biomediche, sperimentali e cliniche "Mario Serio", Università degli studi di Firenze

Fausto Pedaci, Pediatria Azienda USL Toscana Sud-Est

Teresa Oranges, Dermatologia pediatrica, Pediatria Medica, AOU Meyer IRCCS Firenze

Cesare Filippeschi, Dermatologia pediatrica, Pediatria Medica, AOU Meyer IRCCS Firenze

Ultima revisione documento: febbraio 2023