



**AO San Camillo Forlanini**  
**Ambulatorio di Neuroftamologia UOSD Oculistica**  
**Medico Responsabile: Dott.ssa Anna Maria De Negri**  
tel 06-58705580 – 3358456490 a.denegri@scamilloforlaninin.rm.it  
Padiglione Morgagni 3° piano



**Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS**  
**UOC di Oculistica – Ambulatorio di genetica oftalmica/malattie eredofamiliari oculari**  
**Medico Responsabile: Dr. Giancarlo Iarossi**  
tel 0668593273-0668593302 giancarlo.iarossi@opbg.net  
Via della torre di Palidoro snc – Palidoro (Fiumicino) - Roma



**Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli IRCCS**  
**Ambulatorio di Neuroftalmologia**  
**Medico Responsabile: Prof. Benedetto Falsini**  
tel 0630156344; Benedetto.falsini@unicatt.itt  
Largo A Gemelli, 8, 00168 - Roma



**Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Umberto I**  
**Ambulatorio di Malattie Rare DAI di Oftalmologia**  
**Medico Responsabile: Prof.ssa Elena Pacella**  
tel 06-49975304 elena.pacella@uniroma1.it  
Viale del Policlinico 155 -Roma

## **ATROFIA OTTICA EREDITARIA DI LEBER (LHON)**

CODICE ESENZIONE RF0300  
*(elaborato nel mese di giugno 2021)*

<b>1. Inquadramento della malattia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Strumenti per la diagnosi .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Terapia .....</b>	<b>6</b>
<b>4. Controlli di salute .....</b>	<b>7</b>
<b>5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti .....</b>	<b>7</b>
<b>6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali.....</b>	<b>14.</b>
<b>7. Rapporti con le Associazioni.....</b>	<b>14</b>

## 1. Inquadramento della malattia

L'Atrofia ottica di Leber (Neuropatia ottica ereditaria di Leber, Leber's Hereditary Optic Neuropathy, LHON) è una malattia neurodegenerativa del nervo ottico di natura genetica, dovuta a mutazioni del DNA mitocondriale a trasmissione matrilineare, caratterizzata dalla riduzione acuta o subacuta della visione centrale bilaterale. La LHON è una malattia rara, con una prevalenza non del tutto nota, anche se è stimata in 1/15.000- 1/50.000 nel mondo. Sebbene il picco di incidenza sia tra i 15 e i 35 anni la malattia può presentarsi anche nei bambini e in paziente con età superiore ai 60 anni. Colpisce prevalentemente il sesso maschile, tuttavia anche le femmine possono essere colpite con un rapporto M:F di circa 4:1.. La LHON è caratterizzata da deficit della funzione visiva bilaterale consecutivo acuto o subacuto, grave e indolore. La diagnosi di LHON dovrebbe essere presa in considerazione in ogni paziente con calo del visus subacuto monolaterale o bilaterale consecutivo, indipendentemente dall'età o dal sesso, in cui sia stata esclusa una forma tossica carenziale o una forma infiammatoria autoimmune.

Segni e sintomi:

- Riduzione visiva subacuta
- Scotoma centrale
- Discromatopsia

Raramente possono essere presenti altri sintomi neurologici. Queste anomalie sono note come LHON "plus" e possono comprendere manifestazioni "SM-like" quali mioclono, distonia, tremore, neuropatia periferica, disturbi uditivi e sintomi muscolari.

### Bibliografia

- Nikoskelainen EK. *Clinical picture of LHON. Clin Neurosci.* 1994;2:115–20.
- Sadun AA, Carelli V, Salomao SR, Berezovsky A, Quiros PA, Sadun F, De Negri AM, Andrade R, Moraes M, Passos A, Kjaer P, Pereira J, Valentino ML, Schein S, Belfort R. *Extensive investigation of a large Brazilian pedigree of 11778/haplogroup J Leber hereditary optic neuropathy. Am J Ophthalmol.* 2003 Aug;136(2):231-8.
- Man PY, Griffiths PG, Brown DT, Howell N, Turnbull DM, Chinnery PF. *The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the northeast of England. Am J Hum Genet.* 2003;72:333-9.
- Sadun AA, Salomao SR, Berezovsky A, Sadun F, De Negri AM, Quiros PA, Chicani F, Ventura D, Barboni P, Sherman J, Sutter E, Belfort R Jr, Carelli V. *Subclinical carriers and conversions in Leber hereditary optic neuropathy:a prospective psychophysical study. Trans Am Ophthalmol Soc.* 2006;104:51–61.
- Newman NJ, Carelli V, Taiel M, Yu-Wai-Man P. *Visual outcomes in leber hereditary optic neuropathy patients with the m.11778G>A (MTND4) mitochondrial DNA mutation. J Neuroophthalmol.* 2020;40:547–57

## 2. Strumenti per la diagnosi

Nella fase acuta della malattia in cui compare lo scotoma centrale associato a deterioramento visivo il paziente si rivolge inizialmente al Pronto soccorso o al proprio specialista oculista di riferimento. Successivamente il paziente dovrà essere inviato ad un centro di neuroftalmologia (centro di riferimento per la malattia suddetta) dove oculista e neurologo lavorano in concerto per la diagnosi differenziale della neuropatia ottica presente. Le indagini diagnostiche e strumentali potranno essere effettuate utilizzando il codice di esenzione R99

### 2.2 Esami strumentali

- Misurazione dell'acuità visiva (espressa in LogMAR): mostra un repentino calo del visus nelle fasi iniziali della malattia con raggiungimento del nadir di solito entro 6 mesi dall'esordio.

La misurazione esatta del residuo visivo prevista dalla Legge 3 aprile 2001 n. 138 "Classificazione e quantificazione delle minorazioni visive e norme in materia di accertamenti oculistici", in cui si stabilisce il concetto di 'funzione visiva' è stata superata dal concetto di 'visione funzionale'.

In questa malattia quindi la quantificazione visiva non può essere misurata con l'esame del campo visivo perchè è presente uno scotoma centrale che impedisce la fissazione, per lo stesso motivo si deve eliminare la dicitura 'conta delle dita' nella descrizione dell'acuità visiva

- Valutazione del senso cromatico: (discromatopsia al rosso-verde )

- Valutazione del fondo oculare attraverso l'esame oftalmoscopico e retinografia: riscontro dei segni caratteristici

- Edema delle fibre del disco ottico
- Microangiopatia

- Valutazione del Campo Visivo:

- Scotoma centrale, centro /cecale fino ad un difetto generalizzato.

- Tomografia a coerenza ottica (OCT):

- Rigonfiamento dello strato delle fibre nervose retiniche in fase acuta
- Danno del GCL ed in fase acuta/dinamica
- Riduzione dell'RNFL in fase cronica

- Esame Fluorangiografico:

- Assenza di leakage di colorante

In base agli esami strumentali esistono 4 fasi della malattia:

1) Fase asintomatica in cui il paziente non presenta calo dell'acuità visiva, ma vi possono esserci dei segni subclinici quali la presenza di gonfiore delle fibre del nervo ottico

2) Fase subacuta (0-6 mesi) in cui si manifestano i primi segni di malattia in uno od entrambi gli occhi ed il paziente diviene sintomatico. L’occhio controlaterale è interessato in maniera simile dopo un massimo di 6 mesi dall’esordio del primo occhio, ma può essere anche concomitante o insorgere dopo anni;

3) Fase dinamica (tra 6-12 mesi dall’esordio clinico) con ampliamento dello scotoma centrocecale, alterazione della visione dei colori, calo del visus;

4) Fase cronica: entro un anno dall’esordio l’acuità visiva tende a stabilizzarsi

Barboni, G Savini, ML Valentino, P Montagna, P Cortelli, A.M. De Negri, F Sadun, S Bianchi, M Zanini, V Carelli, Retinal Nerve Fiber Layer Evaluation by Optical Coherence Tomography in Leber’s Hereditary Optic Neuropathy. *Ophthalmology* 2005; 112:120-126

- Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) encefalo con studio delle orbite e delle vie ottiche anteriori: consente la diagnosi differenziale con le neuriti ottiche infiammatorie, la patologia compressiva delle vie ottiche e permette di visualizzare eventuali alterazioni della sostanza bianca che in alcuni casi si possono associare alla patologia.

**2.3 Esami ematochimici:** indagare la presenza di diabete mellito tipo 1 o diabete insipido che orientano verso la Sindrome di Wolfram (codice di esenzione RN1290); screening tossico-carenziale per escludere condizioni metaboliche organiche che possono essere causa di neuropatia ottica. Screening autoimmunità per diagnosi differenziale con altre neuriti ottiche

## 2.4 Diagnosi Genetica

Test diagnostico

La LHON è dovuta a mutazioni, nella maggior parte dei casi omoplasmiche, del DNA mitocondriale (mtDNA). Dato che negli individui affetti il mtDNA mutato nei leucociti supera il 70%, il test genetico per la LHON può essere eseguito su mtDNA estratto da sangue periferico.

Le tre più frequenti mutazioni responsabili della condizione, m.3460G>A nel gene MT-ND1, m.11778G>A nel gene MT-ND4 e m.14484T>C nel gene MT-ND6, sono responsabili del 90-95% dei casi. I geni coinvolti codificano per tre delle sette subunità mitocondriali del complesso I della catena respiratoria mitocondriale (composto da oltre 40 subunità in gran parte di origine nucleare).

Nel caso in cui lo studio mirato delle tre mutazioni più frequenti abbia esito negativo, qualora gli esami clinico-strumentali siano comunque fortemente suggestivi per la condizione, può essere praticato il sequenziamento completo dei geni mitocondriali associati a LHON (MT-ND1, MT-ND2, MT-ND4, MT-ND4L, MT-ND5 e MT-ND6) o il sequenziamento dell’intero mtDNA.

L’identificazione della mutazione consente di confermare la diagnosi clinica. Per la ricerca delle mutazioni rare del mtDNA è consigliabile utilizzare DNA estratto da sedimento urinario.<sup>[1][SEP]</sup> Nei casi in cui non sia possibile individuare una delle varianti patogenetiche nell’mtDNA, a dispetto di un sospetto clinico alto, può essere utile indagare geni nucleari responsabili di malattie con fenotipo simile (OPA1, WFS1, AFG3L2, etc.) tramite pannelli NGS specifici, soprattutto se la presentazione clinica non è acuta/subacuta ma lentamente progressiva. La negatività degli esami genetici non esclude la diagnosi clinica di LHON.

## Bibliografia

- Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber’s hereditary optic neuropathy. *Science*. 1988;242:1427-30.

## 2.5 Visite specialistiche multidisciplinari

-Sono inoltre necessarie consulenze specialistiche al fine di escludere altre patologie associate o escludere altre sindromi che possono presentare un simile fenotipo clinico oftalmologico :

PDTA\_\_\_\_\_”AO San Camillo Forlanini “ “AOU Policlinico “Umberto I”, “OPBG”, “Policlinico A. Gemelli

- Visita neurologica
- Visita otorino
- Visita cardiologica

## 3. Terapia

### 3.1 Terapia Medica

L'Idebenone è attualmente la prima e unica terapia approvata per la LHON. Attualmente la fornitura di Idebenone è sotto il monitoraggio AIFA.

L'Idebenone deve essere iniziato il prima possibile al dosaggio di 900 mg/die (Raxone 150 mg 3 cp x3/die) nei pazienti che hanno una durata di malattia inferiore al 1 anno dall'insorgenza di malattia nel secondo occhio. Il trattamento con Idebenone deve essere continuato per almeno 12 mesi prima di verificare se la terapia sia effettivamente efficace. La valutazione di efficacia della terapia attualmente si attiene ai criteri della scheda AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco <https://www.aifa.gov.it/>) Se la terapia non è efficace dopo un anno di stabilizzazione (ossia assenza di recupero) va considerata l'interruzione della terapia.

Se vi è una risposta positiva la terapia viene continuata sino alla fase di raggiungimento del plateau (stabilità dopo un altro anno di terapia).

Tali raccomandazioni sono il frutto di una consensus internazionale pubblicata su Journal Neuroophthalmology (Carelli et al., JNO 2017).

### 3.2 Assistenza

La comunicazione della diagnosi è un momento molto delicato per il paziente ed i suoi familiari, Il supporto psicologico è un intervento spesso richiesto e necessario sia nella fase post diagnosi per una prima elaborazione dell'evento che durante il percorso di riadattamento in famiglia e alla vita lavorativa o scolastica. A tale riguardo il paziente deve essere orientato inizialmente verso lo psicologo presente presso i centri riconosciuti dalla Regione per la specifica malattia

Monitoraggio-

L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti. Il paziente dovrà essere seguito in un follow-up clinico da effettuarsi mensilmente nelle fasi subacuta e dinamica della malattia che prevede:

- Visita Neurooftalmologica: valutazione della efficacia della terapia, con valutazione clinica e strumentale del paziente
- Esami ematochimici: Emocromo, Transaminasi, Colesterolo da effettuarsi prima dell'inizio della terapia e ogni due mesi dopo l'inizio della terapia

Nella fase cronica della malattia il paziente potrà essere monitorato ogni sei mesi

### Bibliografia

- Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, Rizzo G, Carbonelli M, De Negri AM, Sadun F, Carta A, Guerriero S, Simmonelli F, Sadun AA, Aggarwal D, Liguori R, Avoni P, Baruzzi A, Zeviani M, Montagna P, Barboni P Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy *Brain* 2011 Sep; 134 (Pt9): 2677-86
- Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P et al. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2013 Feb;136(Pt 2):e2
- Carelli V a nome del Consensus Study Group. Consensus on guidelines for idebenone administration in Leber's hereditary optic neuropathy (LHON). *Acta Ophthalmologica* 2016;94

## 4. Controlli di salute

### Follow-up

Il paziente dovrà essere seguito in un follow-up clinico da effettuarsi mensilmente nelle fasi subacuta e dinamica della malattia che prevede:

- Visita Neuroftalmologica: valutazione della efficacia della terapia, con valutazione clinica del paziente
- Esecuzione degli esami strumentali per la valutazione morfo-funzionale della patologia
- Esami ematochimici: Emocromo, Transaminasi, Colesterolo da effettuarsi prima dell’inizio della terapia e ogni due mesi dopo l’inizio della terapia

Nella fase cronica della malattia il paziente potrà essere monitorato ogni sei mesi

## 5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

Nella Regione Lazio i Centri o Presidi di riferimento per la diagnosi e la presa in carico dei pazienti affetti da LHON sono: Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini; Ospedale Bambino Gesù; Policlinico ‘A. Gemelli’; Azienda Ospedaliera Policlinico Umberto I

### Azienda Ospedaliera San Camillo

Il paziente, dopo il primo riscontro di ‘neurite ottica’ formulato da uno specialista nel territorio o al pronto soccorso viene indirizzato presso l’ambulatorio di neuroftalmologia attraverso il pronto soccorso. La richiesta di visita può avvenire anche per iniziativa personale del paziente tramite informazione su internet ( Orphanet) o su consiglio della associazione dei pazienti con malattie mitocondriali; il paziente può accedere telefonando alla segreteria dell’ambulatorio dalle 8 alle 14 dal lunedì al venerdì (numero di telefono 065870/5580 ) per prendere un appuntamento. L’ ambulatorio di neuroftalmologia si trova al terzo piano del padiglione Morgagni, il giorno dell’appuntamento verrà rilasciata l’impegnativa per visita neuroftalmologica e il paziente verrà sottoposto contestualmente ad una visita oftalmologica e neurologica da specialisti neuroftalmologi. Per la conferma/esclusione della diagnosi, verranno utilizzati esami strumentali usufruendo della esenzione per sospetto di Malattia Rara (R99). Tali esami comprendono l’esame del Campo Visivo (CV) la Tomografia Ottica Computerizzata (OCT) e la Fluorangiografia (FAG) Nel caso di pazienti fuori Regione o con difficoltà di spostamento sarà previsto un percorso clinico-strumentale che avvenga nell’arco della stessa giornata in modo da facilitare l’iter per questi pazienti. Una volta diagnosticata la malattia il paziente verrà inviato per l’accertamento genetico in uno dei seguenti centri:

-Policlinico Umberto I- Laboratorio malattie genetico-molecolare UOC Patologia Clinica -Si accede al test telefonando al numero 0649975806, dalle 8 alle 13, dal lunedì al venerdì. Il paziente verrà contattato dal personale del servizio e verrà organizzato il prelievo che potrà avvenire tutti i giorni presso il Centro Unico Prelievi Aziendale. L’impegnativa potrà essere regolarizzata presso le casse del Centro Unico Prelievi Aziendale Il consenso informato verrà raccolto dal medico specialista al momento della richiesta del test. L’impegnativa dovrà contenere: 91.36.5 Estrazione di DNA 3x 91.29.3analisi di mutazione del DNA O RNA con reazione polimerasica a catena ed elettroforesi 3x 91.36.4 digestione del DNA con enzimi di restrizione Il tempo di refertazione sarà di 3-5 giorni lavorativi Il referto viene inviato per fax al medico curante (se il paziente ha dato il consenso). L’originale può essere ritirato dal paziente presso il CUPA, oppure inviato per posta.

-Ospedale Bambino Gesù-Unità Operativa Complessa di Malattie Muscolari e Neurodegenerative; Laboratorio Medicina Molecolare; - al paziente viene fatto firmare il consenso informato per indagini genetiche (Allegato: 1.16.5 consenso esecuzione di analisi genetiche); il medico-specialista compila la richiesta all’indagine genetica (Allegato: RQ 8.2 MMN - GM 01 Richiesta esame diagnostico); il medico-specialista compila una ricetta (con



dicitura 91.30.3 x 8; codice di laboratorio: 1671); il soggetto, con tutta la documentazione sopracitata, viene inviato al Centro Prelievi dell'Ospedale Bambino Gesù (Viale di San Paolo, 15, Roma; temporaneamente, causa emergenza coronavirus, dal lunedì al venerdì si accede da viale Baldelli 38, Roma) dal Lunedì al Venerdì dalle 9 alle 11.30; dopo le procedure burocratiche il paziente verrà indirizzato alla Sala Prelievi. Si richiedono 2 provette da emocromo in EDTA con 3 cc di sangue in ognuna, che il Centro Prelievi farà recapitare presso la UOC di Malattie Muscolari e Neurodegenerative (UOC MMN, Piano 1, stanza 004, San Paolo Fuori le Mura) referente del test Dr.ssa Rosalba Carrozzo (Telefono 06/6859 3599); il campione una volta arrivato in laboratorio verrà registrato dal personale della UOC MMN, nella stanza dell'accettazione Lab1 004 con l'utilizzo di uno specifico software DNLab, nel quale vengono registrati tutti i campioni in ingresso. Il sistema informatico assegna ad ogni campione un codice identificativo. Il laboratorio provvederà in prima istanza a cercare mediante metodo Sanger le mutazioni frequenti presenti nella molecola del DNA mitocondriale (mtDNA) associate a sindrome LHON [m.3460G>A in MTND1; m.11778G>A in MTND4; m.14484T>C in MTND6; come già sopra esposto queste varianti rappresentano il 95% di tutti i casi LHON, se queste risultassero negative si passerà a sequenziare l'intera molecola di mtDNA mediante metodo di Next Generation Sequencing (NGS). Il medico-specialista invierà mail alla Dr.ssa Rosalba Carrozzo (rosalba.carrozzo@opbg.net) per avvisarla dell'arrivo del paziente Dr. Rosalba Carrozzo; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; Unità Operativa Complessa di Malattie Muscolari e Neurodegenerative; Laboratorio Medicina Molecolare; Viale di San Paolo, 15; Piano 1°-004; 00146 ROMA; Tel. 06/6859 3599

Una volta accertata la diagnosi di LHON sia clinica che genetica la presa in carico del paziente verrà sancita dal suo inserimento nel Registro Lazio delle Malattie Rare e dal rilascio del relativo certificato con cui il paziente potrà recarsi alla ASL di appartenenza per ottenere la esenzione RF0300 che rende il paziente esente dal pagamento del ticket sanitario per tutte le prestazioni oculistiche diagnostico-terapeutiche erogate dal SSN e contestualmente verrà inserito sul portale AIFA per la eleggibilità al trattamento farmacologico con ldebenone. Il paziente viene quindi inviato con impegnativa per l'attivazione di un progetto di riabilitazione /rieducazione della funzione visiva c/o centro CERVI. In una fase successiva se si rende necessario un intervento tiflogico si invia il paziente alla struttura riabilitativa ex art 26 per progetto riabilitativo tiflogico "ASP Sant'Alessio Margherita di Savoia per i Ciechi " viale Carlo Tommaso Odescalchi 38 Roma tel 06/513018222 dal lunedì al venerdì dalle ore 8 alle ore 16.30 con impegnativa con la seguente dicitura: "si richiedono trattamenti riabilitativi presso struttura accreditata ex art 26 in paziente affetto da Neuropatia ottica ereditaria di Leber" Dopo la prima valutazione vengono programmate ulteriori visite di controllo per il monitoraggio del paziente e si concorderà con gli altri specialisti facenti parte della rete per ulteriore inquadramento della malattia (-Visita Otorino-visita Cardiologica) Il paziente potrà essere assistito da un supporto psicologico necessario nella fase post diagnosi per una prima elaborazione dell'evento.

### **Ospedale Pediatrico Bambino Gesù**

Il paziente pediatrico che presenta sintomi acuti di alterazione visiva può accedere presso il Pronto soccorso delle sedi del Gianicolo e di Palidoro ove verrà fatta una prima valutazione del quadro clinico. In funzione della severità di presentazione potrà essere trattenuto in regime di ricovero o inviato presso la UOC di oculistica per l'esecuzione degli esami necessari.

In caso di esordio non acuto o sintomatologia persistente da tempo il primo passaggio diagnostico prevede una visita oculistica sia per pazienti pediatrici che adulti presso l'ambulatorio generale ove verrà posto un sospetto diagnostico in funzione dei segni clinici evidenziati durante la visita o dei sintomi riferiti dal paziente. Prenotazione via CUP (vedi sito Web).

Successivamente il paziente sarà indirizzato presso l'ambulatorio di genetica oftalmica/malattie eredo-familiari oculari (aperto anche a pazienti adulti) ove verranno eseguiti, contestualmente alla visita, gli esami strumentali idonei alla corretta diagnosi. Tali esami comprendono i test elettrofisiologici più appropriati (Potenziali evocati visivi) al sospetto diagnostico, l'OCT e il campo visivo. Nel caso di quadri clinici complessi che necessitano di ulteriore approfondimento diagnostico potranno essere programmati altri esami (FAG) in sedute successive. Posto il sospetto diagnostico verrà richiesta la consulenza degli altri specialisti coinvolti nel percorso diagnostico ed effettuato un prelievo ematico per la conferma genetica della sospetta patologia. L'esame genetico verrà

fatto presso i laboratori di genetica dell’ospedale. Posta la diagnosi di una malattia rara la presa in carico del paziente verrà sancita dal suo inserimento nel Registro Lazio delle Malattie Rare e dal rilascio del relativo certificato di esenzione che rende il paziente esente dal pagamento del ticket sanitario per tutte le prestazioni oculistiche diagnostico-terapeutiche erogate dal SSN. In caso di pazienti in possesso di precedenti esami effettuati presso altre strutture si potrà accedere direttamente e all’ambulatorio di genetica oftalmica/malattie ereditarie oculari tramite prenotazione al CUP, previa impegnativa del medico curante. L’esame genetico sarà seguito da una consulenza genetica per il chiarimento del quadro genetico evidenziatosi e per le sue implicazioni all’interno della famiglia del paziente.

Le attuali terapie verranno indicate in funzione dell’età del paziente dopo valutazione multidisciplinare.

Nel caso di situazioni funzionali particolarmente compromesse il paziente verrà indirizzato presso il centro di riabilitazione visiva pediatrica dell’OPBG di Santa Marinella per un programma atto al recupero ed al potenziamento delle funzioni sensoriali residue ed al supporto psicologico familiare.

### **Policlinico Gemelli**

Il paziente, dopo il primo riscontro di ‘neurite ottica’ formulato da uno specialista nel territorio o al pronto soccorso viene indirizzato presso l’ambulatorio di neurooftalmologia/Unità Operativa di Oculistica attraverso il pronto soccorso. La richiesta di visita può avvenire anche per iniziativa personale del paziente tramite informazione su internet ( Orphanet) o su consiglio della associazione dei pazienti con malattie mitocondriali; il paziente può accedere telefonando alla segreteria dell’ambulatorio dalle 8 alle 14 dal lunedì al venerdì (numero di telefono 0630156344 ) per prendere un appuntamento. L’ ambulatorio di neurooftalmologia si trova al II piano, ala N, stanza N22 del policlinico. Il giorno dell’appuntamento verrà rilasciata l’impegnativa per visita neurooftalmologica e il paziente verrà sottoposto ad una visita. Per la conferma/esclusione della diagnosi, verranno utilizzati esami strumentali usufruendo della esenzione per sospetto di Malattia Rara (R99). Tali esami comprendono l’esame del Campo Visivo (CV), i potenziali visivi evocati, la Tomografia Ottica Computerizzata (OCT) e la Fluorangiografia (FAG). Nel caso di pazienti fuori Regione o con difficoltà di spostamento sarà previsto un percorso clinico-strumentale, basato su pacchetti di prestazioni, che avvenga nell’arco della stessa giornata in modo da facilitare l’iter per questi pazienti. Una volta diagnosticata la malattia il paziente verrà inviato per l’accertamento genetico (consulenza genetica) presso l’ambulatorio di Genetica Umana dello stesso Policlinico. Contestualmente alla visita verrà effettuato il prelievo ematico per eseguire il test genetico per LHON.

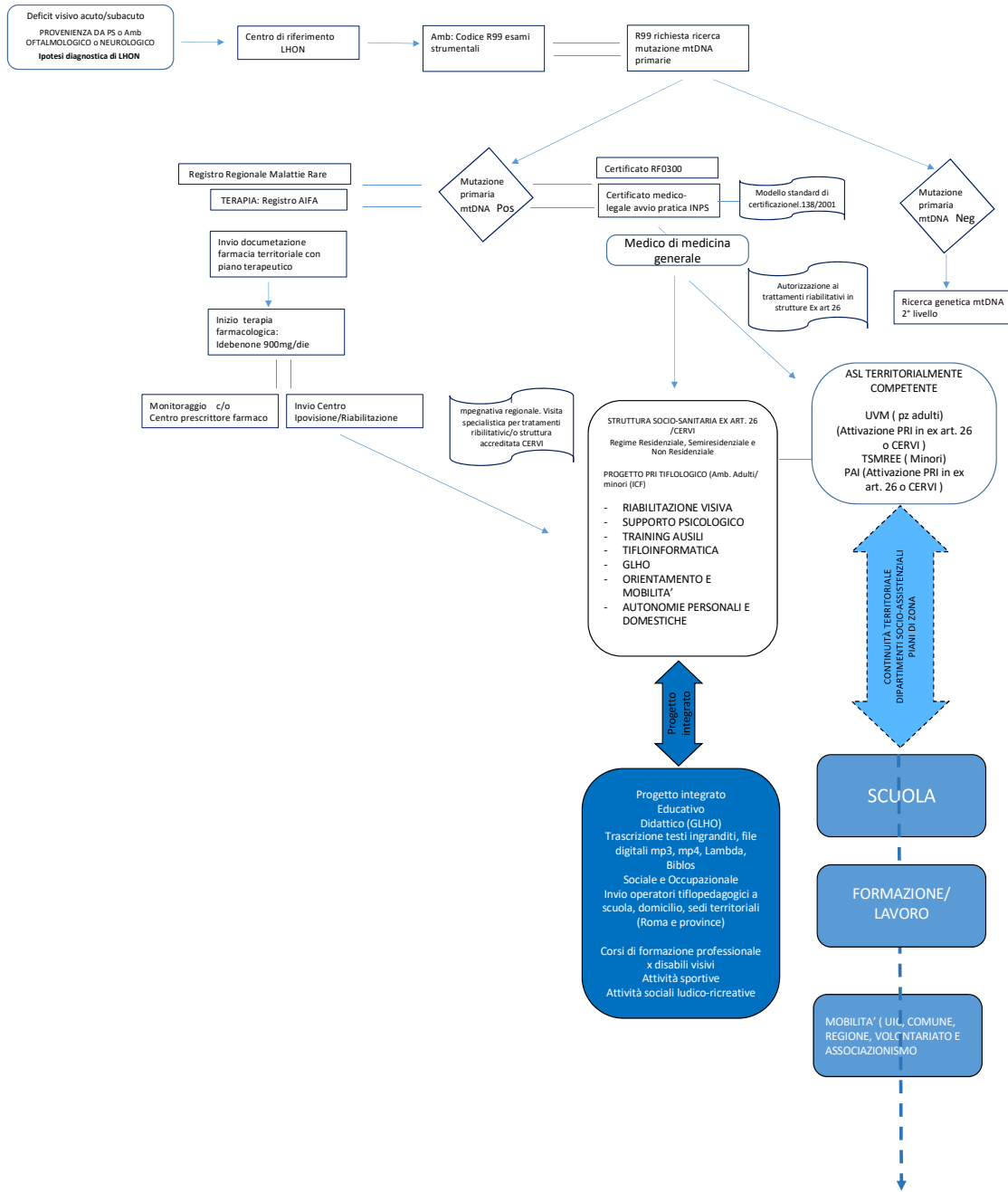
Una volta accertata la diagnosi di LHON sia clinica che genetica la presa in carico del paziente verrà sancita dal suo inserimento nel Registro Lazio delle Malattie Rare (Sportello Malattie Rare, Unità Operativa di Pediatria, DH Malattie Rare, responsabile Prof. Giuseppe Zampino) e dal rilascio del relativo certificato con cui il paziente potrà recarsi alla ASL di appartenenza per ottenere la esenzione RF0300 che rende il paziente esente dal pagamento del ticket sanitario per tutte le prestazioni oculistiche diagnostico-terapeutiche erogate dal SSN, e contestualmente verrà inserito sul portale AIFA per la eleggibilità al trattamento farmacologico con ldebenone. Il paziente viene quindi inviato con impegnativa per l’attivazione di un progetto di riabilitazione /rieducazione della funzione visiva presso il Polo Nazionale dei Servizi e di Ricerca in Ipovisione.

Dopo la prima valutazione vengono programmate ulteriori visite di controllo per il monitoraggio del paziente e si concorderà con gli altri specialisti facenti parte della rete per ulteriore inquadramento della malattia (-Visita Otorino-visita Cardiologica) Il paziente potrà essere assistito da un supporto psicologico necessario nella fase post diagnosi per una prima elaborazione dell’evento.

### **Policlinico Umberto I**

Il paziente, dopo il primo riscontro di ‘neurite ottica’ formulato da uno specialista presso l’ambulatorio generale di Oculistica del Policlinico Umberto I, nel territorio, o presso il pronto soccorso viene indirizzato presso lo sportello di malattie rare del Policlinico Umberto I. La richiesta di visita può avvenire anche per iniziativa personale del paziente tramite informazione su internet o su consiglio della associazione dei pazienti con malattie mitocondriali; il paziente può accedere telefonando allo sportello malattie rare del Policlinico Umberto I (0649976914) o inviando un’email all’indirizzo (malattierare@policlinicoumberto1.it).

L’ambulatorio di oftalmologia dedicato ai pazienti con malattia di Leber si trova al piano II, stanza 249 della Clinica Oculistica del Policlinico Umberto I. Il giorno dell’appuntamento verrà rilasciata l’impegnativa per visita oculistica ed il paziente verrà sottoposto alla visita specialistica. Per la conferma/esclusione della diagnosi, verranno utilizzati esami strumentali usufruendo della esenzione per sospetto di Malattia Rara (R99). Tali esami comprendono i test elettrofisiologici più appropriati (Potenziali evocati visivi) al sospetto diagnostico, l’OCT e il campo visivo. Nel caso di quadri clinici complessi che necessitano di ulteriore approfondimento diagnostico potranno esser programmati altri esami (FAG) in sedute successive. Posto il sospetto diagnostico verrà richiesta la consulenza degli altri specialisti coinvolti nel percorso diagnostico ed effettuato un prelievo ematico per la conferma genetica della sospetta patologia. L’esame genetico verrà fatto presso i laboratori di genetica dell’ospedale. Una volta accertata la diagnosi di LHON sia clinica che genetica la presa in carico del paziente verrà sancita dal suo inserimento nel Registro Lazio delle Malattie Rare e dal rilascio del relativo certificato con cui il paziente potrà recarsi alla ASL di appartenenza per ottenere la esenzione RF0300 che rende il paziente esente dal pagamento del ticket sanitario per tutte le prestazioni oculistiche diagnostico-terapeutiche erogate dal SSN. Le attuali terapie verranno indicate in funzione dell’età del paziente dopo valutazione multidisciplinare. Il paziente viene quindi eventualmente inviato con impegnativa per l’attivazione di un progetto di riabilitazione /rieducazione della funzione visiva presso il Polo Nazionale dei Servizi e di Ricerca in Ipvisione. Dopo la prima valutazione vengono programmate ulteriori visite di controllo per il monitoraggio del paziente e si concorderà con gli altri specialisti facenti parte della rete per ulteriore inquadramento della malattia (Visita Otorino, visita Cardiologica) Il paziente potrà essere assistito da un supporto psicologico necessario nella fase post diagnosi per una prima elaborazione dell’evento.



- 1) Centro di Riferimento Regionale LHON: il paziente viene visitato e sottoposto ad esami strumentali utili per la diagnosi e la stadiazione della malattia. Tali esami possono essere in regime ambulatoriale con esenzione R99 o in regime di ricovero in day hospital , inoltre viene richiesta una consulenza neurologica con RM delle vie ottiche anteriori cmdc, consulenza ORL e cardiologica per differenziare la LHON da altre malattie che hanno un fenotipo clinico sovrapponibile.
- 2) Il paziente potrà eseguire il test genetico di primo livello per la ricerca di una della mutazioni primarie sul mt DNA sempre con esenzione R99

PDTA\_\_\_\_\_”AO San Camillo Forlanini “ “AOU Policlinico “Umberto I”, “OPBG”, “Policlinico A. Gemelli

3) La Positività per una delle mutazioni primarie conferma il sospetto clinico e consente al centro di riferimento LHON di :

- Inserire il paziente nel registro regionale delle malattie rare
- inserire sul portale AIFA i dati del paziente e in accordo con i criteri di elegibilità e appropriatezza di compilare il piano terapeutico per il trattamento farmacologico con Idebenone 900mg /die
- Inviare la documentazione (piano terapeutico e scheda AIFA) alla Farmacia Distrettuale di Residenza del paziente
- inviare al centro di ipovisione /riabilitazione visiva CERVI (284 del 97) con specifica prescrizione regionale

CERVI: per riabilitazione/rieducazione della funzione visiva (ai sensi della legge 284/97) e/o training per gli ausili visivi/ortottici

- di compilare la certificazione per il riconoscimento del codice di esenzione RF300 per la convalida ASL
- Inviare al medico di Medicina Generale o Pediatra di libera scelta la certificazione oculistica per avvio pratiche di riconoscimento di invalidità c/o INPS e per invio verso i Servizi socio-Sanitari della ASL: UVM/ TSMREE per attivazione PAI e Progetti di riabilitazione Mirati ai bisogni immediati del Pz in strutture ex-art.26 o centri di riabilitazione visiva (CERVI); è possibile attivare un PRI anche solo con il protocollo della domanda inoltrata all'INPS;

in Struttura Accreditata ex art. 26 ( l.833/78) per attivazione progetto multidisciplinare per l'erogazione di servizi di abilitazione e riabilitazione, in regime Residenziale, Semiresidenziale e Ambulatoriale basato sui bisogni del Pz che prevede:

- RIABILITAZIONE VISIVA
- SUPPORTO PSICOLOGICO
- TRAINING AUSILI
- TIFLOINFORMATICA
- GLHO
- ORIENTAMENTO E MOBILITA'
- AUTONOMIE PERSONALI E DOMESTICHE;

La struttura accreditata, prende in carico il pz in regime ambulatoriale e ne comunica l'attivazione alla ASL territorialmente competente per l'apertura del PAI;

In tutte le fasi dello sviluppo il programma riabilitativo individualizzato comprende, in misura variabile in base alle esigenze del bambino/ragazzo:

- Counseling di sostegno alla famiglia ed al bambino/ragazzo nelle varie fasi evolutive;
- Riabilitazione neuromotoria e posturale da inserire in base ad indicazioni fisiatriche;
- Attivazione di riabilitazione di gruppo nei diversi setting riabilitativi con componenti ed obiettivi mirati;
- Counseling dei componenti dell'Equipe con gli operatori scolastici e domiciliari volti alla condivisione delle strategie e delle procedure utilizzate nei vari setting per permettere il consolidamento e la generalizzazione delle stesse in tutti i contesti di vita;
- Monitoraggio e stimolazione della eventuale funzionalità visiva residua con l'individuazione e l'inserimento degli ausili più congrui e training mirato all'utilizzo autonomo degli stessi;

PDTA\_\_\_\_\_”AO San Camillo Forlanini “ “AOU Policlinico “Umberto I”, “OPBG”, “Policlinico A. Gemelli

· Consulenze presso le sedi scolastiche degli utenti mirate alla costruzione di un ambiente accessibile e fruibile in autonomia dal bambino/ragazzo, in caso di passaggio di ciclo scolastico esplorazione dell’ambiente scuola con l’utente precedente l’inserimento.

- Counseling, parent training, parent coaching,

- Partecipazione ai GLH-Operativi secondo quanto previsto dalla L. 104/1992 e s.m.i. per gli utenti in età scolare;

- Supporto psicologico finalizzato alla riorganizzazione funzionale del nuovo assetto di vita,.

- I minori e adulti residenti fuori regione possono necessitare di trattamento residenziale per motivi di distanza, autorizzato ad hoc dalla ASL di provenienza;

Nel distretto di Residenza del PZ vengono attivati i seguenti servizi:

- Farmacia distrettuale per la condivisione del Piano Terapeutico del Farmaco prescritto al paziente;

- Attivato il PAI o Piano Assistenziale Individualizzato, è il documento di sintesi che raccoglie e descrive in ottica multidisciplinare le informazioni relative ai soggetti in condizioni di bisogno con l'intento di formulare ed attuare un progetto di cura e assistenza che possa favorire la migliore condizione di salute e benessere raggiungibile per il paziente. Il PAI può svilupparsi sia durante il ricovero ospedaliero del paziente, sia nelle fasi successive.

- UVM: Unità Valutative Multidimensionali: Decreto del Commissario ad Acta 24 dicembre 2012, n. U00431 Funzione valutativa esercitata da un insieme di professionisti di area sanitaria e sociale, finalizzata alla individuazione dei problemi di salute di natura fisica, psichica e sensoriale nonché delle caratteristiche socio-economiche e relazionali della persona e delle sue potenzialità e risorse, attraverso l'utilizzo di strumenti validati dalla comunità scientifica al fine di definire il setting assistenziale adeguato al bisogno individuale

- TSRMEEI: servizio TSMREE (Tutela Salute Mentale Riabilitazione in Età Evolutiva ) svolge funzione di prevenzione, tutela , diagnosi, cura, riabilitazione, inserimento scolastico e sociale. Possono rivolgersi al servizio i minori (0-18 anni) che presentano disturbi e patologie di tipo neurologico, neuropsicologico, psichiatrico, psicologico e dello sviluppo, nonché situazioni di disagio psico sociale e relazionale.

## 6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

### Azienda Ospedaliera San Camillo

Alma Mater Studiorum Università di Bologna  
-Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie  
Prof Valerio Carelli  
Dott.ssa Chiara La Morgia  
Dott Leonardo Caporali

IRCCS Ospedale San Raffaele Milano  
-Ambulatorio di Neuroftalmologia  
Dott.ssa Maria Lucia Cascavilla  
Dott. Piero Barboni

### Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

L’Unità Operativa di Oculistica è membro dell’ERN-Eye (European reference network), rete di riferimento tra i centri europei per le malattie rare del sistema visivo. Da anni collabora con l’Unità Operativa di malattie ereditarie retiniche del Policlinico Gemelli.

### Policlinico Gemelli

L’Unità operativa di Oculistica e’ membro del ERN-Eye ed ha una lunga esperienza nel campo delle malattie rare del nervo ottico e della retina. E’ in stretta collaborazione, in virtù di una convenzione formale, con l’OPBG-IRCCS.

## 7. Rapporti con le Associazioni

### Azienda Ospedaliera San Camillo

Mitocon, insieme per lo studio e la cura delle malattie mitocondriali Onlus Via Francesco Benaglia, 13 -  
00153 Roma  
Ufficio 06/66991333-334  
Contact center pazienti +39 340 756 9156

Email [info@mitocon.it](mailto:info@mitocon.it)  
Web site: <https://www.mitocon.it/>

### Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

L’Unità Operativa di Oculistica è in contatto con le associazioni pazienti europee associate alla rete ERN-Eye per le malattie rare del sistema visivo.