



FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Immunodeficienze Primarie

Medico responsabile: Prof. Franco Pandolfi

tel. 06 8880 5560 - malattierare.immunologia@policlinicogemelli.it

Largo Agostino Gemelli, 8 Roma (Ambulatorio di Immunologia presso Servizio di Allergologia, ala D, piano 9)



OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Immunodeficienze primarie in età pediatrica

Medico responsabile: Prof.ssa Caterina Cancrini - Maria Cristina Digilio

Tel. 06 6859 3642 e 06 6859 2415 - caterina.cancrini@opbg.net - mariacristina@opbg.net

Immuno-infettivologia e Genetica Medica- Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero (DPUO)

Diretto dal Prof. Paolo Rossi

Piazza S. Onofrio, 4 Roma - Viale di San Paolo, 15 Roma



POLICLINICO UMBERTO I

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Sindrome di DiGeorge in età adolescenziale/adulta

Medico responsabile: Prof. Bruno Marino – Prof.ssa Isabella Quinti

tel. 06 49979222-226 – bruno.marino@uniroma1.it – isabella.quinti@uniroma1.it

Viale Regina Elena 324 (DAI Materno Infantile-Scienze Urologiche – Dipartimento di Pediatria, piano terra)



Policlinico Tor Vergata (PTV)

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Immunodeficienze Primarie

Medico responsabile: Prof.ssa Viviana Moschese

tel. 0620900520/- moschese@med.uniroma2.it

UOSD Immunopatologia ed Allergologia Pediatrica - Viale Oxford, 81, 00133 ROMA

SINDROME DA MICRODELEZIONE DEL CROMOSOMA 22Q11.2 (SINDROME DI DIGEORGE) PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(aggiornato nel mese di Febbraio 2020 a cura dei Centri di: Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Policlinico Umberto I e Policlinico Tor Vergata.)

1. Inquadramento della malattia	3
2. Strumenti per la diagnosi	4
3. Terapia	5
4. Controlli di salute	6
5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti	7
6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali	10
7. Transizione delle cure dai Centri Pediatrici ai Centri dell'Adulto	11
8. Rapporti con le Associazioni	12

1. Inquadramento della malattia

1.1 Definizione

La sindrome da delezione del cromosoma 22q11.2 (del22) è un'entità nosologica che comprende un gruppo eterogeneo di quadri sindromici (tabella 1), che condividono la stessa patogenesi genetica: una microdelezione a livello della regione 11.2 (vicino al centromero) del braccio lungo (q) di uno dei cromosomi 22 omologhi.

Tabella 1. Sindromi associate alla Delezione 22q11

DiGeorge Syndrome	Ipo/Aplasia del timo Ipo/Aplasia delle paratiroidi Cardiopatie congenite Dismorfie facciali
Velo-Cardio-Facial Syndrome (Shprintzen Syndrome)	Anomalie del palato Cardiopatie congenite Dismorfie facciali
Cono-truncal Anomaly Face Syndrome (Takao Syndrome)	Cardiopatie troncoconali Dismorfie facciali
Opitz G/BBB Syndrome (Sindrome della linea mediana)	Iptelorismo oculare Palatoschisi Ipospadi Anomalie laringee
Cayler Cardiofacial Syndrome (Asimmetric crying face)	Asimmetria della bocca durante il pianto (per aplasia del muscolo orbicolare) Cardiopatie congenite Dismorfie facciali

1.2 Epidemiologia e genetica

La del22 è la sindrome da microdelezione più frequente, con una prevalenza di circa 1:4000 nati vivi. Essa rappresenta la seconda causa genetica più frequente di cardiopatia congenita e di ritardo dello sviluppo psicomotorio. La del22 insorge nell'80-90% circa dei casi "de novo" nel prodotto del concepimento di una coppia di genitori sani. Tuttavia nel 6-28% dei casi essa viene ereditata da uno dei genitori. Nelle forme familiari la del22 riconosce un meccanismo di trasmissione autosomica dominante: il paziente affetto ha un rischio di ricorrenza per tale patologia del 50%, ad ogni concepimento. È importante sottolineare che è stata documentata una grande eterogeneità intrafamiliare del fenotipo clinico: nei casi familiari i genitori affetti, tipicamente, presentano un fenotipo più sfumato, tanto che alcuni rimangono non diagnosticati fino a quando non viene posta la diagnosi su un figlio. Ne deriva l'importanza di eseguire l'analisi genetica in entrambi i genitori del paziente affetto, indipendentemente dal loro fenotipo clinico.

La maggior parte delle persone affette da del22 presenta una delezione di circa 3 Mb, compresa tra i dupliconi A e D della regione 22q11.2. Nel 15% dei casi la delezione è più piccola (0,7-2 Mb) e può essere compresa tra i dupliconi A-B, A-C (delezione prossimale) o tra i dupliconi B-D e C-D (delezione distale).

2. Strumenti per la diagnosi

2.1 Fenotipo clinico

Nella maggior parte dei pazienti il sospetto diagnostico nasce in seguito alla valutazione del fenotipo clinico. Le manifestazioni cliniche più frequenti della sindrome sono rappresentate da: cardiopatia congenita, difetto immunitario, ritardo del linguaggio e dell'apprendimento, anomalie del palato, ipocalcemia, dismorfie facciali e disturbi psichiatrici. Tuttavia il fenotipo clinico della del22 è molto eterogeneo.

2.2 Diagnosi clinica e genetica

La conferma diagnostica si avvale dell'analisi citogenetica FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) che mette in evidenza la delezione nella banda 22q11.2. Un dubbio diagnostico compare quando in un paziente, con un fenotipo tipico della sindrome, l'analisi FISH non rileva alcuna delezione (5-10%). Questi pazienti potrebbero essere portatori di una delle delezioni atipiche, di microdelezioni a livello del braccio lungo del cromosoma 22 troppo piccole per essere identificate con la FISH o di mutazioni puntiformi (es. a livello di TBX1). Alcuni studi hanno evidenziato una microduplicazione della stessa regione cromosomica in pazienti con manifestazioni cliniche simili alla sindrome. La metodica molecolare MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), permette di identificare più facilmente le delezioni atipiche e le microdelezioni più piccole non identificate dalla FISH, e quindi di definire la dimensione e il tipo della delezione. Un'altra alternativa diagnostica è rappresentata dal microarray-CGH (Comparative Genomic Hybridisation). La diagnosi prenatale di del22 è possibile effettuando la FISH o CGH arrays su colture di amniociti o villi coriali. Una volta accertata la diagnosi è fondamentale una approfondita consulenza genetica, al fine di comunicare i risultati dei test genetici, di programmare il piano assistenziale e il follow-up e di garantire alla famiglia un corretto e dettagliato counseling relativamente al rischio di ricorrenza familiare. Al momento della prima visita è necessario un attento esame clinico-dismorfologico e una valutazione auxologica (peso, lunghezza/altezza, circonferenza cranica). Vista la frequente associazione di cardiopatie congenite, di difetti immunitari e di disturbi endocrinologici tutti i pazienti con del22 devono eseguire al momento della diagnosi una visita cardiologica con ECG e ecocardiografia color-Doppler ed esami di laboratorio che comprendono (emocromo completo con formula leucocitaria, esami immunologici di primo livello (sottopopolazioni linfocitarie, immunoglobuline), funzionalità epatica e renale, elettroliti sierici, esami endocrinologici di primo livello (metabolismo del calcio, funzionalità tiroidea, ormone della crescita), esame delle urine. In seguito in tutti i pazienti è raccomandato eseguire un'ecografia dell'addome per rilevare malformazioni degli organi interni addominali (reni e vie urinarie, fegato, milza, annessi) e una mineralometria ossea computerizzata (MOC), per la misura della densità minerale ossea che risulta spesso alterata in seguito a un deficit cronico di calcio e vitamina D. Infine una valutazione otorinolaringoiatrica con esame audio-impedenziometrico sono necessari per escludere anomalie del palato e l'ipoacusia che sono frequentemente presenti in questi pazienti e che sono in grado di influenzare negativamente le loro capacità di linguaggio e cognitive. In base al quadro clinico del paziente possono risultare utili una valutazione ortopedica con eventuale RX della colonna vertebrale in toto e sotto carico, una valutazione oculistica, dermatologica e/o una valutazione odontoiatrica (Tabella 3). Generalmente i pazienti con del22 che si presentano in età adolescenziale/adulta hanno già avuto una diagnosi definitiva clinico-genetica. È essenziale quindi per tutti i pazienti in questa fascia di età un'accurata e completa anamnesi familiare e personale e una raccolta di tutti i dati (cartelle cliniche) delle precedenti visite/ricoveri. Il passaggio dalla struttura pediatrica a quella degli adulti deve comprendere un tempo adeguato al fine di permettere una completa e adeguata presa in carico del paziente da parte della struttura nuova.

2.3 Diagnosi neuropsichiatrica

Le problematiche neuropsichiatriche sono molto frequenti nei pazienti affetti da del22 e la loro percentuale aumenta in età adolescenziale/adulta. In questo periodo quadri prima sfumati possono diventare conclamati e richiedere un'assistenza adeguata al paziente e alle famiglie. Quadri di schizofrenia sono i più frequenti ed esordiscono tipicamente tra i 15 e 25 anni in questa età. La diagnosi può essere difficile nei pazienti che presentano ritardo psicomotorio. Ne deriva che tutti i pazienti con del22 in età adolescente-adulta necessitano di una valutazione neuropsichiatrica da parte di personale esperto nella gestione di malattie psichiatriche anche in persone con disturbi preesistenti della sfera neuropsichiatrica. L'intervento specialistico neuropsichiatrico deve necessariamente articolarsi su due livelli. In primo luogo, la valutazione e la gestione del fenotipo cognitivo-comportamentale (caratterizzato da anomalie motorie, cognitive, di

linguaggio e sociali). D'altra parte, soprattutto in una popolazione adolescenziale ed adulta, risulta fondamentale una linea d'intervento mirata alla prevenzione ed al trattamento delle manifestazioni neuropsichiatriche tardive, prima fra tutte la psicosi. L'iter diagnostico-terapeutico comprende una valutazione neuropsicologica, psicopatologica e del funzionamento e un assessment neurologico. Con l'ausilio della consulenza specialistica neurologica, i pazienti vengono sottoposti ad esame obiettivo neurologico, nell'ambito del quale viene effettuata anche la valutazione dei Neurological Soft Signs (mediante Iso della Neurological Evaluation Scale) e individuazione della lateralità (mediante Edinburgh Scale). Le indagini strumentali prevedono l'utilizzo di Video-EEG. In casi selezionati in base al giudizio clinico, sono condotti anche studi di neuro-imaging strutturale e funzionale, mediante RMN.

3. Terapia

Il tipo e i tempi dell'approccio terapeutico variano, soprattutto, in base al fenotipo ed all'età del singolo paziente. La sindrome presenta, infatti, un carattere dinamico, per cui ogni età presenta delle problematiche diverse. Secondo questa logica i pazienti possono essere divisi in tre grandi gruppi in base all'età. Un primo gruppo comprende quei pazienti nei quali la diagnosi viene posta precocemente, entro il secondo anno di vita, per lo più a causa di patologie malformative gravi (es. cardiopatia congenita, palatoschisi), che necessitano di un intervento tempestivo spesso di tipo chirurgico (es. cardiocirurgia, chirurgia gastrointestinale, urologica, plastica o otorinolaringoiatrica). Altre problematiche mediche importanti, in questa fascia d'età sono l'ipocalcemia neonatale e l'immunodeficit. Esse vanno trattate tempestivamente e vanno considerate nella valutazione del rischio chirurgico. Nell'età scolare si slatentizzano problemi quali ritardo psicomotorio, difficoltà della fonazione, problematiche dell'alimentazione e la predisposizione a contrarre infezioni ricorrenti. In questa fase, quindi, risulta fondamentale il supporto di tecniche riabilitative personalizzate quali la logopedia, la fisioterapia, e la terapia dei disturbi della deglutizione. Nell'adolescenza e nell'età adulta, infine, il quadro clinico è dominato dall'esordio delle patologie psichiatriche. Tuttavia i pazienti necessitano di una gestione multidisciplinare. Nel prescrivere farmaci e trattamenti a persone con del22 bisogna, infatti, tenere in considerazione non solo la loro sintomatologia attuale ma anche dati riguardanti la loro anamnesi remota (es. esiti degli interventi cardiocirurgici, precedenti epilettici) e le problematiche future a cui potrebbero andare incontro (es. rischio di trombocitopenia autoimmune, rischio di convulsioni ipocalcemiche).

3.1 Apparato cardiovascolare

Nei pazienti sottoposti a intervento cardiocirurgico correttivo sono essenziali controlli cardiologici periodici e potrebbe rendersi necessario un reintervento (es. sostituzione valvolare polmonare nei pazienti con tetralogia di Fallot; sostituzione del condotto nei pazienti operati per coartazione aortica, ecc). Può rendersi necessaria, a seconda del paziente una terapia farmacologica antiaritmica, antiipertensiva o antiscampo. In alcuni pazienti con malfomazione cardiaca è indicata profilassi per l'endocardite batterica in caso di interventi odontoiatrici, interventi chirurgici, cateterismi cardiaci o altre procedure che possono favorire le infezioni.

3.2 Terapia neuropsichiatrica

Le convulsioni, così come altre manifestazioni neurologiche come i tremori, nei pazienti con del22 possono essere secondarie a ipocalcemia e in tal caso sarà sufficiente curare quest'ultima. I pazienti con del22, tuttavia, sono anche predisposti a forme di epilessia idiopatiche, che rispondono alle terapie antiepilettiche utilizzate per la popolazione generale. La terapia psichiatrica si avvale di farmaci antipsicotici, ansiolitici e stabilizzanti dell'umore. Anche in questo caso le probabilità di successo terapeutico e i tempi della risposta farmacologica sono paragonabili alla popolazione generale. Tuttavia la sorveglianza degli effetti avversi nelle persone con del22 deve essere particolarmente attenta e deve tenere conto delle altre problematiche internistiche (es. rischio di aritmia nei pazienti cardiopatici, maggiore rischio di convulsioni dovute all'uso di antipsicotici). Ma poiché si stanno conducendo molti studi e sta sempre più crescendo la coorte degli adulti con diagnosi di questa sindrome, in futuro saranno sicuramente disponibili ulteriori raccomandazioni più mirate e dettagliate, da seguire nella cura di tali pazienti.

3.3 Ipocalcemia e altre problematiche endocrinologiche

La maggior parte di pazienti con del22 necessita, saltuariamente o costantemente, di supplementazione di vitamina D e di calcio. Questo aspetto è molto frequente in epoca neonatale ed è dovuto all'alterato sviluppo delle paratiroidi, ghiandole implicate nella regolazione dei livelli di calcio nel sangue. L'ipocalcemia può essere responsabile di convulsioni, tremori o tetania neonatale (spasmi muscolari). Tale alterazione tende a correggersi nel tempo grazie a dei meccanismi di compenso messi in atto dal tessuto paratiroideo presente residuo. Va sottolineato che i sintomi legati all'ipocalcemia possono manifestarsi anche tardivamente, in una forma di ipoparatiroidismo latente, in condizioni di stress, dopo interventi chirurgici o infezioni gravi. In questi casi, dolore addominale, spasmi muscolari, tremori e convulsioni possono essere i sintomi di allerta. Alcuni pazienti presentano una maggiore frequenza di condizioni di patologia tiroidea che possono richiedere la necessità di una terapia sostitutiva.

3.4 Disturbi gastrointestinali

Molti pazienti con del22 soffrono di reflusso gastroesofageo e di stipsi cronica. In questi casi è necessario trattare la malattia da reflusso con farmaci antiacidi o antisecretivi e la stipsi con rammollitori fecali per periodi prolungati.

4. Controlli di salute

Dopo la valutazione iniziale i pazienti con del22 devono essere inseriti in un protocollo di follow-up che necessita di un approccio multidisciplinare mirato al riconoscimento precoce di eventuali nuovi sintomi e alla gestione di ogni singolo organo e apparato coinvolto nella sindrome con un approccio terapeutico adeguato. Ai pazienti e alle loro famiglie viene, inoltre, garantito un eventuale supporto psicologico.

I medici che seguono questi pazienti in età adolescenziale-adulta, nelle successive valutazioni clinico-strumentali, devono effettuare periodicamente le seguenti indagini:

- Valutazione dei parametri auxologici (compreso il body mass index); particolare attenzione al rischio di obesità in età adolescenziale adulta.
- Analisi di laboratorio: emocromo, metabolismo del calcio, TSH, fT4, funzionalità epatica e renale, profilo glicemico e lipidico, PTH,
- Analisi di routine immunologiche alla diagnosi (dosaggio Ig, fenotipo immunologico) e se necessario ripetere e se necessario esecuzioni di ulteriori indagini immunologiche)
- ECG e visita cardiologica, anche nei pazienti senza cardiopatia congenita
- Valutazione dei rapporti con la famiglia e con i coetanei; valutazione andamento scolastico/dell'inserimento nel mondo del lavoro e interessi esterni
- Screening psichiatrico in presenza dei genitori (valutazione di cambiamenti nel carattere o nell'umore, isolamento, fenomeni allucinatori, illusioni e ansia) e in assenza dei genitori (affrontare temi come alcool, sigarette, droghe e attività sessuale)
- Counseling circa il rischio riproduttivo e le altre problematiche della sessualità (prevenzione di malattie sessualmente trasmesse, prevenzione di gravidanze indesiderate)
- Vaccinazioni (richiamo DTPa, vaccino anti-influenzale)
- Vengono inoltre periodicamente richieste consulenze specialistiche e esami strumentali in base al coinvolgimento dei diversi organi (il cardiologo, il neurologo, l'immunologo, il reumatologo, il gastroenterologo, l'endocrinologo, l'ortopedico, l'urologo, il dermatologo, l'odontoiatra).

Le indagini cliniche e strumentali per la valutazione iniziale e per il follow-up dei pazienti con del22 sono riassunte nella Tabella 2.

Tabella 2. Valutazione iniziale e follow-up degli adolescenti/adulti con DEL22

	Valutazione iniziale	Follow-up (semestrale o annuale)
Valutazione clinica	Anamnesi completa (familiare, prenatale, fisiologica, patologica, chirurgica, psichiatrica), esame obiettivo, valutazione auxologica.	Anamnesi completa (familiare, prenatale, fisiologica, patologica, chirurgica, psichiatrica), esame obiettivo, valutazione auxologica.
Valutazione genetica	Consulenza genetica e indagini genetiche per delezione 22q11.2, per il paziente, per i genitori, i fratelli.	Aggiornamento counselling genetico e counselling prenatale, se necessario.
Indagini raccomandate	Emocromo, metabolismo del calcio, funzionalità tiroidea, epatica, renale, profilo glicemico e lipidico. Esami immunologici di primo livello. Visita cardiologica, ECG, ecocardiogramma. Visita neurologica e psichiatrica.	Emocromo, metabolismo del calcio, funzionalità tiroidea, epatica, renale, profilo glicemico e lipidico. ECG e visita cardiologica. Visita neurologica e psichiatrica. Altre indagini in base alla storia clinica e all'esame obiettivo.
Indagini consigliate	Densitometria ossea (MOC). Ecografia addominale, RX torace, RMN cerebrale, RX colonna vertebrale, visita ORL e esame audiologico, visita oculistica, EEG. Visita ginecologica/andrologica.	Ecocardiogramma. Prove di funzionalità respiratoria. ECG Holter. Prova da sforzo cardiopolmonare.
Indagini da eseguire in base al quadro clinico	Valutazione immunologica, reumatologica, gastroenterologica, endocrinologica, ortopedica, urologica, nefrologica, ematologica, odontoiatrica, dietologica, dermatologica.	Indagini e consulenze mirate.

5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

5.1 Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Immunodeficienze primarie

Medico responsabile: Prof. Franco Pandolfi

Il percorso diagnostico può essere iniziato sulla base del sospetto clinico sia dal medico di medicina generale, sia dal pediatra di base, sia dal medico specialistico. Il sanitario può inviare il paziente ai centri/presidi identificati dalla regione Lazio. Il Policlinico A. Gemelli ha attivato un Ambulatorio per la diagnosi e terapia delle malattie rare immunologiche presso il Servizio di Allergologia, piano 9°, ala D, a cui si accede telefonando per l'appuntamento al n° 06 88805560 - e-mail: malattierare.immunologia@policlinicogemelli.it

Per le caratteristiche della malattia, l'approccio clinico è multidisciplinare e prevede il coinvolgimento di diversi specialisti che afferiscono alle seguenti aree:

- Ematologia/unità trapianto cellule staminali
- Otorinolaringoiatria
- Pneumologia/Fisioterapia respiratoria

- Medicina sportiva
- Gastroenterologia
- Endocrinologia
- Dermatologia
- Radiologia
- Chirurgia pediatrica
- Odontoiatria

5.2 Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Sindrome di DIGEORGE (DELEZIONE DEL CROMOSOMA 22q11.2) in età pediatrica

Il percorso diagnostico può essere iniziato sulla base del sospetto clinico dal medico di medicina generale, dal pediatra di base e dal medico specialista. Il sanitario può inviare il paziente presso il servizio ambulatoriale di Genetica (prenotazione visite ambulatoriali tel. 06 68181), o contattare i servizi di Day Hospital. Le forme più gravi, verranno valutate in regime di ricovero presso il reparto di riferimento.

Medici responsabili: Dott.ssa Maria Cristina Digilio (UOS Genetica) e Prof.ssa Caterina Cancrini (Unità di Diagnosi e Follow up Immunodeficienze primarie- Immuno-infettivologia)

Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero (DPUO) nell'ambito del Centro di Malattie Rare diretto dal Dott. Andrea Bartuli- Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero (DPUO) diretto dal Prof. Paolo Rossi.

tel. 06.6859.3907 06/68593642 e 06/68592415

mariacristina.digilio@opbg.net; caterina.cancrini@opbg.net

Piazza S. Onofrio, 4 - Roma ; Viale di San Paolo, 15 – Roma

Per le caratteristiche della malattia, l'approccio clinico è multidisciplinare e prevede il coinvolgimento di diversi specialisti che afferiscono alle seguenti aree:

Strutture coinvolte e relativi responsabili:

- Allergologia (Alessandro Fiocchi)
- Cardiologia e Aritmologia pediatrica (Fabrizio Drago)
- Cardiochirurgia (Adriano Carotti)
- Chirurgia Digestiva (Luigi Dall'Oglio)
- Chirurgia Plastica (Mario Zama)
- Dermatologia (Maya El Hachem)
- Endocrinologia (Marco Cappa)
- Educazione Alimentare (Giuliano Torre)
- Immunologia Paolo Rossi Caterina Cancrini
- Malattie rare e Genetica Medica (Andrea Bartuli - M.Cristina Digilio)
- Neurologia (Federico Vigevano)
- Oculistica (Luca Buzzonetti)
- Odontoiatria (Angela Galeotti)
- Otorinolaringoiatria (Giovanni Carlo De Vincentiis/Sergio Bottero)
- Ortopedia (Guido La Rosa)
- Pneumologia (Renato Cutrera)
- Psichiatria (Stefano Vicari)
- Urologia (Nicola Capozza)

5.3 Policlinico Umberto I - Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Sindrome di DIGEORGE (DELEZIONE DEL CROMOSOMA 22q11.2) in età adolescenziale/adulta

Per quanto riguarda l'Azienda Policlinico Umberto I "Sapienza" Università di Roma è attivo, presso il Dipartimento di attività integrata di Pediatria (DAI Pediatria Policlinico Umberto I) il servizio di Genetica Medica (piano 2) che si occupa di organizzare in regime di Day Hospital la valutazione iniziale e il follow-up degli adolescenti/adulti con del22. L'appuntamento viene preso per via telefonica la numero 06 499 792 33 oppure attraverso l'associazione Aidel22 (tel. 06 3751 4488) con tempi di attesa di circa 2 settimane.

Una volta confermato il sospetto diagnostico al paziente viene rilasciato il certificato di esenzione per patologia. Per le caratteristiche della patologia, l'approccio clinico è multidisciplinare e prevede il coinvolgimento di diversi specialisti.

Medici responsabili: Prof. Bruno Marino (Cardiologia)

Medici coinvolti e relative discipline:

- Isabella Quinti, Cinzia Milito (Immunologia)
- Massimo Biondi, Fabio Di Fabio (Neuropsichiatria)
- Vincenzo Savastano (Otorinolaringoiatria)
- Pietro Persiani (Ortopedia)
- Giorgio Franco (Urologia)
- Sandra Giustini (Dermatologia)
- Andrea Vania (Scienza dell'alimentazione)
- Giancarlo Tancredi (Pneumologia)
- Paolo Rossi (Gastroenterologia)
- Elena Pacella (Oculistica)
- Luigi Tarani, Antonio Pizzuti (Genetica Medica)
- Antonio Radicioni (Endocrinologia)

5.4 Policlinico Tor Vergata - Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Immunodeficienze primarie

Il percorso diagnostico viene iniziato sulla base del sospetto clinico del pediatra di famiglia, del medico di medicina generale e/o del medico specialistico operante sia all'interno del Policlinico Tor Vergata sia in strutture esterne intra ed extraregionali. Presso il Policlinico Tor Vergata (PTV) è attivo dal lunedì al venerdì il servizio ambulatoriale e di Day Hospital della UOSD Immunopatologia e Allergologia Pediatrica. Gli appuntamenti per la prima valutazione o per le visite di follow-up possono essere prenotati recandosi direttamente presso il Centro, dal lunedì al venerdì, dalle ore 8.00 alle ore 13.00, oppure mediante prenotazione telefonica diretta, contattando i numeri 0620900520-0620908331 dello staff infermieristico

Medico responsabile: Prof.ssa Viviana Moschese. UOSD. Immunopatologia e Allergologia Pediatrica, Ambulatorio Immunologia Torre 6- 9° piano- stanza. 74. Viale Oxford, 81, 00133 Roma, 0620900520/33, moschese@med.uniroma2.it

Medici coinvolti e relative discipline:

- Ematologia (Maria Cantonetti)
- Broncopneumologia (Paola Rogliani)
- Reumatologia (Roberto Perricone)
- Malattie infettive (Massimo Andreoni)
- Genetica (Federica Sangiuolo/Mario Bengala)
- Ginecologia (Adalgisa Pietropolli)
- Dermatologia (Luca Bianchi)
- Gastroenterologia (Giovanni Monteleone/Laura Di Iorio)
- Neuropsichiatria Infantile (Cinzia Galasso)
- Radiologia (Gianluigi Sergiacomi)

5.5 Aspetti socio-assistenziali

In base al D.M 279/2001 dopo l'accertamento della diagnosi, per il paziente affetto dalla "Sindrome da delezione del cromosoma 22q11.2", è prevista l'esenzione delle spese sanitarie attraverso l'attribuzione del codice RCG160, in quanto nel su citato decreto tale sindrome è stata classificata come "Sindrome di DiGeorge" e inserita nel gruppo delle Immunodeficienze Primitive. Nel 2017 in sede di tavolo tecnico regionale, la Del22Q11.2 è stata classificata nel gruppo Delle SINDROMI DA RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI SBILANCIATI CROMOSOMICI E GENOMICI, Codice RNG090. Tale codice consente al paziente di usufruire dell'esenzione al costo della spesa sanitaria per tutti gli accertamenti, le indagini, le visite specialistiche necessarie al follow up clinico, biochimico e strumentale, poiché la "Del 22" è una sindrome multi sistemica e coinvolge diversi organi. Tale esenzione, inoltre, non ha scadenza poiché la "Del 22" determinata da un difetto genetico.

Sulla base della patologia, potrà essere altresì richiesta l'invalidità civile e la possibilità di usufruire dei benefici previsti dalla legge 104/1992 per il paziente (o per suoi i genitori, in caso di paziente minorenne). Tali diritti saranno riconosciuti in seguito ad un accertamento con visita collegiale ed idonea certificazione medico-specialistica prodotta dal Centro della Rete M.R.

L'invalidità civile non è determinata dalla patologia in sé, ma dalle condizioni generali di salute e dalle eventuali complicanze legate al coinvolgimento dei diversi organi ed è valutata individualmente. Infatti l'invalidità civile è una condizione di salute che comporta una riduzione significativa delle capacità lavorative, a causa di una menomazione fisica, di un deficit psichico o intellettuale o sensoriale. Il riconoscimento dello status di invalido civile può dar luogo, a seconda del grado d'invalidità riscontrato, a prestazioni di tipo socio-sanitario, di tipo economico e agevolazioni nell'inserimento lavorativo.

6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

6.1 Collaborazione del Centro del Policlinico Umberto I con il Children's Hospital di Filadelfia

Referente: Donna McDonald McGinn

I contatti scientifici tra Bruno Marino e la cardiologia pediatrica del Children's Hospital di Filadelfia datano dal 1988 e sono consistiti negli anni 90 in visite reciproche presso i rispettivi centri e in scambi di protocolli diagnostici (ecocardiografia) e terapeutici (cardiochirurgia). Dalla metà degli anni '90 del secolo scorso i rapporti scientifici si sono spostati nell'ambito della ricerca genetica con particolare riferimento alla Sindrome di DiGeorge con delezione 22q11. Questi contatti si sono negli anni concretizzati nella condivisione di casistiche e data-base nella organizzazione congiunta di congressi scientifici e in numerose pubblicazioni comuni con il gruppo del Policlinico Umberto I e con quello dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù su prestigiosissime riviste scientifiche.

7. Transizione delle cure dai centri pediatrici ai centri dell'adulto.

Nella popolazione generale, la transizione è il passaggio dall'assistenza pediatrica a quella dell'adulto per il progressivo superamento delle problematiche infantili (nutrizione, infezioni, crescita e sviluppo neuromotorio) e la contemporanea comparsa di quelle proprie dell'età dell'adulto (autonomia, vita sessuale, riproduzione, prevenzione delle malattie cardiovascolari ed oncologiche, invecchiamento).

Diverso è il significato della transizione se lo rapportiamo ad una popolazione di bambini affetti da malattie croniche, rare e genetiche.

Durante questo periodo delicato, i ragazzi si trovano a dover affrontare oltre ai cambiamenti fisiologici, sociali anche la transizione delle cure.

In questi, la transizione è, di fatto, la sopravvivenza, nell'età adulta di condizioni che possono essere state caratterizzate anche dal rischio di mortalità in epoca pediatrica e di assenza di notizie sulla futura storia clinica naturale della malattia.

La transizione delle cure può essere considerata come "un processo deciso e pianificato per indirizzare i bisogni medici, psicofisici, educativo/vocazionali dell'adolescente e del giovane adulto con patologia cronica dal reparto pediatrico ai centri di cura per l'adulto.

Il passaggio dalla gestione del Centro Pediatrico e del Pediatra di libera scelta al Centro dell'adulto ed al medico di Medicina Generale è un evento critico nella vita degli adolescenti con patologia cronica e rara. La transizione deve essere introdotta fin dall'infanzia. La preparazione psicologica inizia intorno ai 14 anni e comprende:

- l'incoraggiamento all'indipendenza nella gestione della propria salute e nelle relazioni con il personale (fornendo informazioni riguardo alla malattia, ai centri adulti ed ai servizi di cura, compresa una programmazione delle tempistiche)
- il supporto del paziente e dei familiari ad affrontare i problemi legati all'adolescenza,
- l'adeguamento della gestione da parte del personale in relazione ai cambiamenti del paziente.

La presa in carico di questi pazienti ha come protagonisti il paziente stesso e un team multidisciplinare, che riesca ad identificare e gestire ogni aspetto relativo sia alla malattia che alla vita del soggetto. Il team pediatrico, che ha in carico il paziente sin dalla nascita, potrà coadiuvare il team degli adulti nell'identificare le criticità e i punti di forza di ogni soggetto, al fine di una presa in carico individualizzata.

Sono esclusi da tale processo di transizione i pazienti in fase critica e/o terminale della malattia, in lista di trapianto d'organo presso il Centro Pediatrico, in condizioni psicosociali critiche, pazienti con fratelli/sorelle ancora seguiti nel Centro Pediatrico (in questi ultimi il passaggio è rimandato al momento della transizione di tutto il gruppo familiare). I pazienti che rifiutano l'attivazione del programma e non rientrano nelle precedenti criticità, avranno un supporto psicologico ed informativo per il periodo ritenuto necessario. I colloqui con i pazienti, i familiari e tutto il team continuano fino a che viene effettuata una scelta adatta del centro di adulti. In alcuni casi potrebbe essere necessario mantenere dei controlli in entrambi i Centri per competenze specifiche.

L'età di inizio della fase di transizione è compresa tra i 16 e i 18 anni. Il periodo di follow-up condiviso tra il team pediatrico e quello degli adulti dovrebbe iniziare idealmente tra i 16-17 anni e durare circa 2-4 anni a seconda dei casi.

La disponibilità del paziente al trasferimento è essenziale ed è legata ad una corretta valutazione delle condizioni del paziente, della gestione del programma terapeutico ed infine della propensione psicologica del paziente ad eseguire la transizione. Un primo incontro, in assenza del paziente, sarà necessario per discutere della storia clinica, delle modalità di transizione e del follow-up specifico. In un ambulatorio dedicato nel Centro Pediatrico verrà introdotto l'argomento in

presenza del paziente e della famiglia. Successivamente saranno programmati gli incontri anche in presenza degli specialisti di riferimento del Centro dell'Adulto per la transizione. Una valutazione a distanza del trasferimento verrà fatta in ulteriori incontri.

Coordinamento I coordinatori nel processo di transizione sono i medici e/o gli infermieri.
Il loro ruolo è di identificare chi si avvicina all'età della transizione, programmare gli appuntamenti in ambulatorio dedicato alla transizione, assicurarsi che le famiglie ricevano informazioni circa tale processo e mantenere i contatti con i coordinatori del centro adulti.

8. Rapporti con le Associazioni

Aidel22 A.P.S. è l'unica associazione presente nel territorio nazionale in rappresentanza dei pazienti "Del22" e delle loro famiglie. Costituita nel 2002 come ONLUS, dal 2015 ha natura giuridica di Associazione di Promozione Sociale, ed è iscritta nel Registro delle A.P.S. del Lazio con il n. 1817. Ha sede legale a Roma ed è articolata in 16 sedi funzionali in altrettante regioni italiane. In attesa dell'entrata in vigore del R.U.N.T.S. (Registro Unico Nazionale Terzo Settore) ha adeguato il proprio Statuto alla normativa della Riforma del Terzo Settore.

È federata a UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare e socio fondatore dell'Alleanza europea *22q11Europe*. Dalla sua costituzione ha sempre collaborato nel Lazio con l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù per i pazienti in età pediatrica e dal 2010 ha avviato con il DAI di Pediatria del Policlinico Umberto I un protocollo sperimentale per i pazienti in età adolescenziale/adulta, poi formalizzato nel 2014 con una specifica convenzione, a seguito della quale Aidel22 si occupa dell'attività di segreteria per l'organizzazione degli appuntamenti dei pazienti provenienti da tutto il territorio nazionale.

Ogni anno viene organizzato un incontro per medici, infermieri e pazienti con lo scopo di discutere ed aggiornare i percorsi diagnostici e terapeutici.

Contatti:

Via Mortara,2 - 00182 Roma

tel. 06 37514488

www.aidel22.it

segreteria@aidel22.it

Bibliografia

1. Antshel KM, Aneja A, Strunge L, Peebles J, Fremont WP, Stallone K, et al. (2007) Autistic spectrum disorders in velo- cardio facial syndrome (22q11.2 deletion), *J of Aut and Develop Disord*; 37:1776–1786;
2. Antshel KM, Fremont W, Roizen NJ, Shprintzen RJ, Higgins AM, Dhamoon A, et al (2006) ADHD, major depressive disorder, and simple phobias are prevalent psychiatric conditions in youth with velocardiofacial syndrome, *J of Am Acad of Child and Adolesc Psych*; 45:596–603;
3. Baker K, Chaddock C a, Baldeweg T, Skuse D (2011) Neuroanatomy in adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome: comparison to an IQ-matched group, *NeuroImage*; 55(2):491-9;
4. Bassett AS, Chow EW, AbdelMalik P, Gheorghiu M, Husted J, Weksberg R (2003) The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome, *Am J Psychiatry*; 160:1580-1586;
5. Bassett AS, Chow EW, Husted J, et al (2005) Clinical features of 78 adults with, 22q11 deletion syndrome, *Am J Med Genet A*; 138(4):307-313;
6. Bassett AS, Chow EW, Husted J, Hodgkinson KA, Oechslein E, Harris L, Silversides C (2009) Premature death in adults with 22q11.2 deletion syndrome, *J Med Genet*; 46:324Y330;
7. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al (2011) Practical Guidelines for Managing Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome, *The J of Ped*; 159(2):332-339;
8. Botto, LD, May K et al (2003) A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population, *Pediatrics*; 112(1): 101-7;
9. Bretelle F, Beyer L et al (2010) Prenatal and postnatal diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome, *Eur J Med Genet*; 53(6): 367-370;
10. Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, et al (2014) Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome, *J Pediatr*; 164(6):1475-1480;
11. Carotti A, Digilio MC et al (2008) Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome, *Dev Disabil Res Rev*; 14(1): 35-42;
12. Devriendt K, Fryns J-P, Mortier G (1998) The annual incidence of DiGeorge/ velocardiofacial syndrome", *J Med Genet*; 35: 789-790;
13. Digilio MC, Marino B, Dallapiccola B (1997) Familial Deletions of Chromosome 22q11 *Am J Med Genet*;96:95-96;
14. Digilio MC, Marino B, Cappa M, Cambiaso P, Giannotti A, Dallapiccola B (2001) Auxological evaluation in patients with DiGeorge/Velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2 syndrome), *Genet in Med*; 3(1):30-33;
15. Digilio MC, Angioni A et al (2003) Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies, *Clin Genet*; 63(4): 308-13;
16. Ensenauer, RE, Adeyinka A et al (2003) Microduplication 22q11.2, an emerging syndrome: clinical, cytogenetic, and molecular analysis of thirteen patients, *Am J Hum Genet* 73(5): 1027-40;
17. Formigari R, Michielon G, Digilio MC, Piacentini G, Carotti A, Giardini A, Di Donato RM, Marino B. (2015) Genetic syndromes and congenital heart defects: how is surgical management affected?, *Eur J Cardiothorac Surg*;35:606–614;
18. Fung WLA, Butcher NJ, Costain G, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome, *Genetics in Medicine*; (1)8;
19. Gerdes M, Solot C, Wang PP, Moss E, LaRossa D, Randall P, Goldmuntz E, Clark BJ III, Driscoll DA, Jawad A, Emanuel BS, McDonald-McGinn DM, Batshaw ML, Zackai EH (1999) Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q11.2 deletion, *Am J Med Genet*; 85:127-133;
20. Gothelf D, Feinstein C, Thompson T, Gu E, Penniman L, Van Stone E, Kwon H, Eliez S, Reiss AL (2007) Risk factors for the emergence of psychotic disorders in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome, *Am J Psychiatry*; 164:663-669;
21. Kobrynski LJ and Sullivan KE (2007) Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes, *The Lancet*; 370:1443-52;
22. Lindsay EA (2001) Chromosomal microdeletions: dissecting del22q11 syndrome, *Nature reviews. Genetics*; 2(11):858-68;
23. Marino B, Mileto F, Digilio MC et al (2005) Congenital cardiovascular disease and velocardiofacial syndrome. In:

- Murphy KC, Scambler PJ, editors. Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding microdeletion disorders. Cambridge UK: Cambridge University Press. P 47–82;
24. Marino B, Digilio MC et al (2001) Anatomic patterns of conotruncal defects associated with deletion 22q11, *Genet Med*; 3(1): 45-8;
 25. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan KE et al (1999) The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients, *Genet Couns*, 1999;10(1):11-24;
 26. McDonald-McGinn DM, Zackai EH (2008) Genetic counseling for the 22q11.2 deletion, *Dev Disabil Res Rev*;14:69- 74;
 27. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE (2011) Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome; *Medicine*; 90(1):1-18;
 28. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman J, Zackai E, Emanuel BS, Vermeesch JR, Morrow BE, Scambler PJ, Bassett AS (2015) 22q11.2 Deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 1:15071
 29. McLean-Tooke A, Barge D et al (2008) Immunologic defects in 22q11.2 deletion syndrome, *J Allergy Clin Immunol*; 122(2): 362-7, 367 e1-4;
 30. Momma K (2010) Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome *Am J Cardiol*; 105(11): 1617-24;
 31. Niklasson L, Gillberg C (2010) The neuropsychology of 22q11 deletion syndrome. A neuropsychiatric study of 100 individuals, *Res in Develop Disab*; 31:185-194;
 32. Óskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A (2005) Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome *European J Pediatric*; 164:146-53;
 33. Óskarsdóttir S, Vujic M et al (2004) Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden, *Arch Dis Child*; 89(2): 148-51;
 34. Óskarsdóttir, S., E. Holmberg, et al (2008) Facial features in children with the 22q11 deletion syndrome, *Acta Paediatr*; 97(8): 1113-7;
 35. Plebani A (2011) Italian Primary Immunodeficiency Network (IPINET): a model for improving the clinical assistance to patients with primary immunodeficiencies (PIDs), IPINET Report, www.ipopi.org Protocollo di studio della Delezione del cromosoma 22q11.2 – raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche, (2005);
 36. Repetto GM, Guzman ML et al (2009) Clinical features of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome in 208 Chilean patients, *Clin Genet*; 76(5): 465-70;
 37. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI et al (1997) Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study, *J Med Genet*; 34(10):798-804;
 38. Scambler PJ (2010) 22q11 deletion syndrome: a role for TBX1 in pharyngeal and cardiovascular development, *Ped card*; 31(3):378-90;
 39. Shprintzen RJ (2008) Velo-Cardio-Facial Syndrome: 30 years of study, *Dev Disabil Res Rev*; 14(1):3-10;
 40. Swillen A, Devriendt K, Legius E, Prinzie P, Vogels A, Ghesquiere P, et al (1999) The behavioural phenotype in velo- cardio-facial syndrome (VCFS): From infancy to adolescence, *Genet Couns*; 10:79–88;
 41. Tezenas Du Montcel S, Mendizabai H, Ayme S, Levy A, Philip N. (1996) Prevalence of 22q11 microdeletion, *J Med Genet*; 33(8):719-719;
 42. Vogels A, Schevenels S, Cayenbergs R, et al (2014) Presenting symptoms in adults with the 22q11 deletion syndrome, *Eur J Med Genet*; 57:157-162;
 43. Fung WL, Butcher NJ, Costain G, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2015;17(8):599-609.