

Diagnosi e trattamento delle Atassie pediatriche



Ministero della Salute



Cos'è un *care pathway*?

Questo *care pathway* è una rappresentazione visiva, in forma di percorso, delle raccomandazioni elaborate nella Linea guida “Diagnosi e trattamento delle atassie pediatriche”, per facilitarne la lettura e l’implementazione. L’obiettivo del *care pathway* è, infatti, fornire una metodologia per l’organizzazione della presa in carico di un gruppo definito di pazienti in un periodo definito di tempo.

In base alla definizione dell’*European Pathway Association* (EPA), sono stati inclusi nell’elaborazione del *care pathway* tutti gli elementi chiave utili a fornire un’assistenza basata sulle prove (EBM, *Evidence Based Medicine*), tenendo in considerazione anche i valori e le preferenze dei pazienti e dei loro familiari/*caregiver*, includendo possibili elementi utili a facilitare la comunicazione e l’interazione tra professionisti sanitari e pazienti e familiari/*caregiver* nel coordinamento del processo di diagnosi e cura, e definendo ruoli e sequenza delle attività e impatto delle risorse necessarie e appropriate per effettuare ciascun passaggio.

Come si interagisce con questo *care pathway*?

Questo *care pathway* è strutturato come un pdf interattivo che contiene diagrammi navigabili tramite icone cliccabili, che rimandano alle informazioni relative al punto esplorato. Dove viene indicato un numero di pagina o pagine si fa riferimento alla Linea guida “Diagnosi e trattamento delle atassie pediatriche”.

Legenda delle icone



Raccomandazione
Viene riportata la raccomandazione
corrispondente



Informazioni
Un approfondimento
sul tema indicato

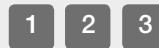
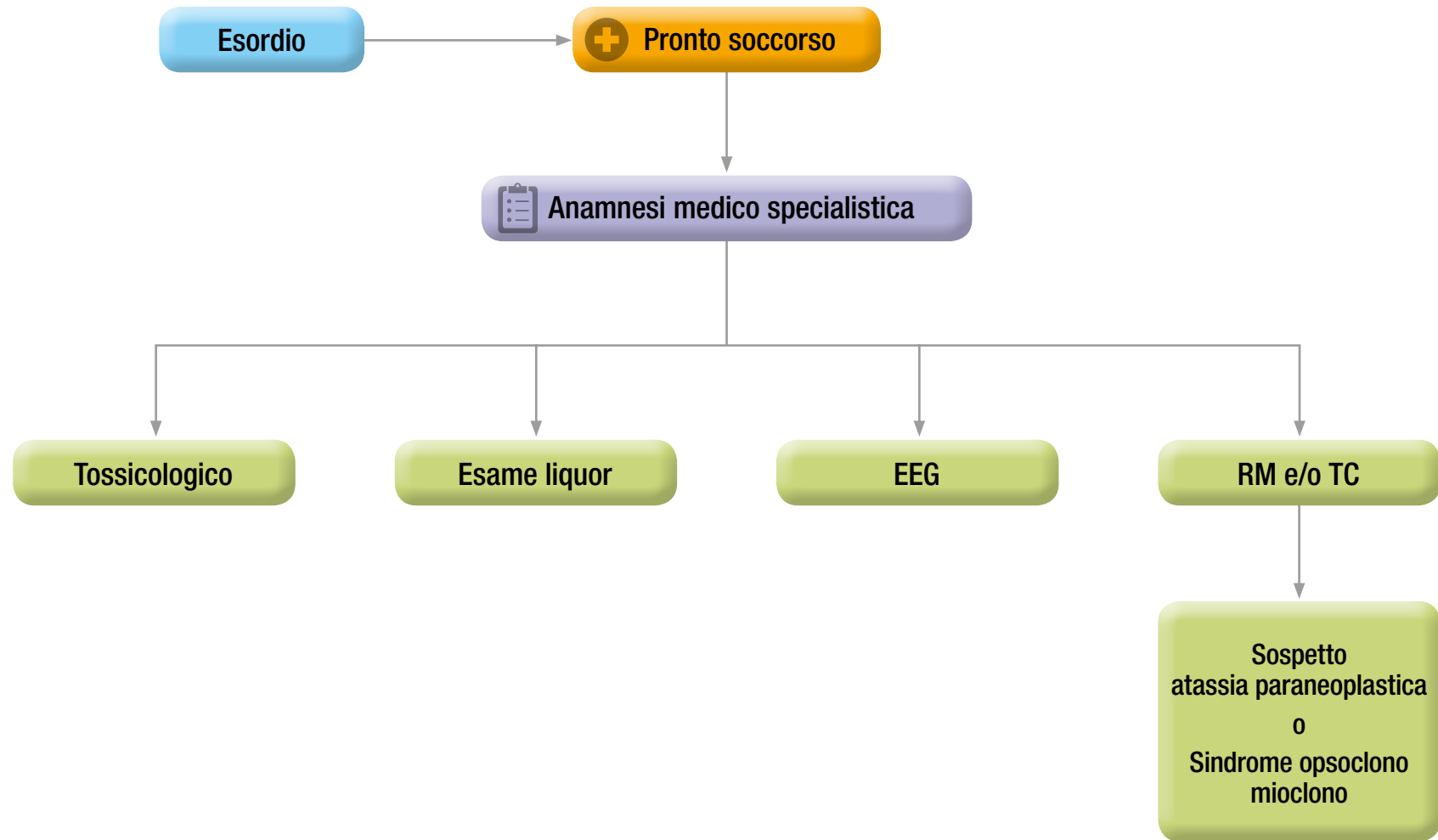


Tabelle o espansione
di un ramo specifico della *flow chart*

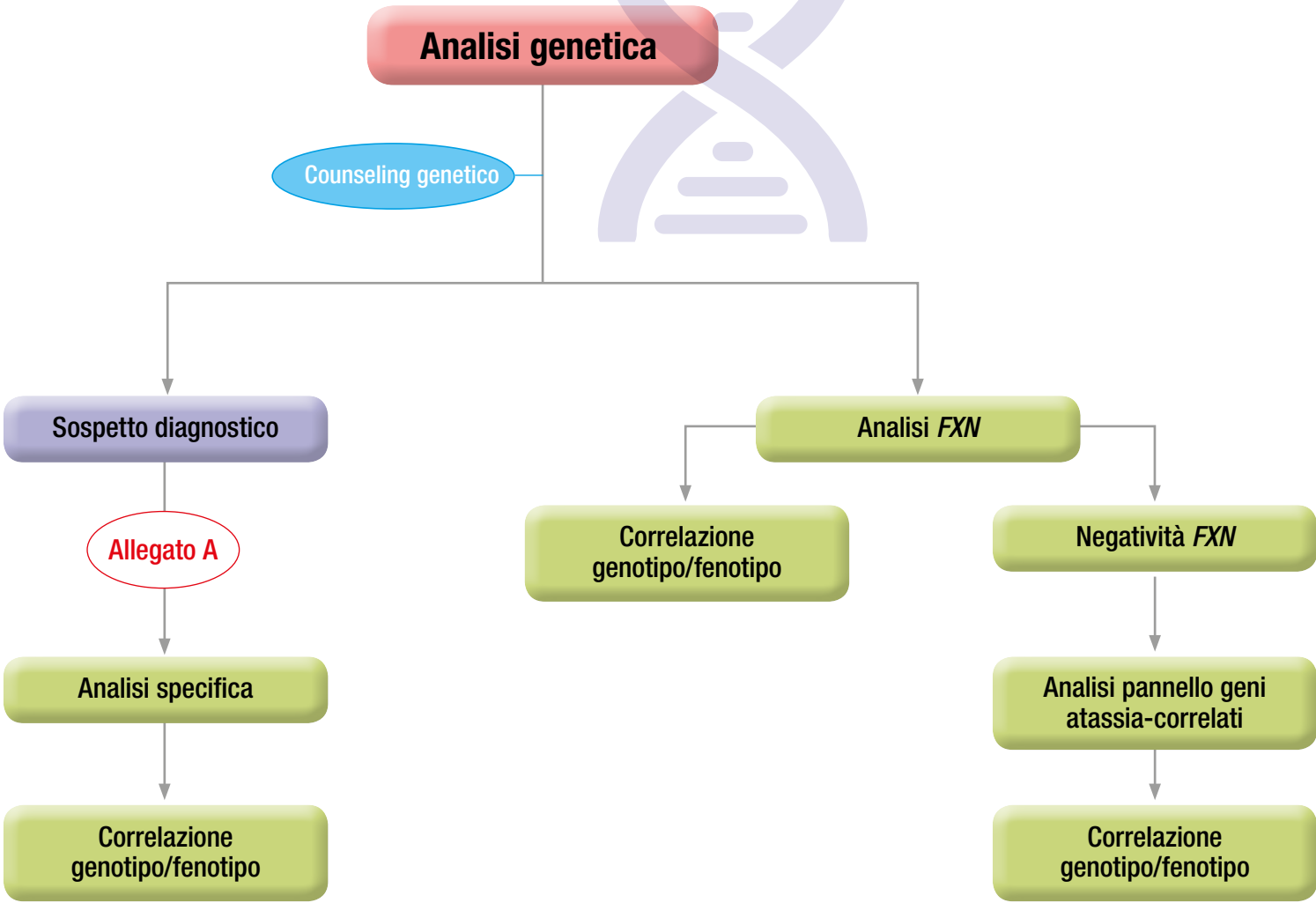
Cosa contiene questo *care pathway*? (clicca sui pulsanti per entrare)

Atassie acute



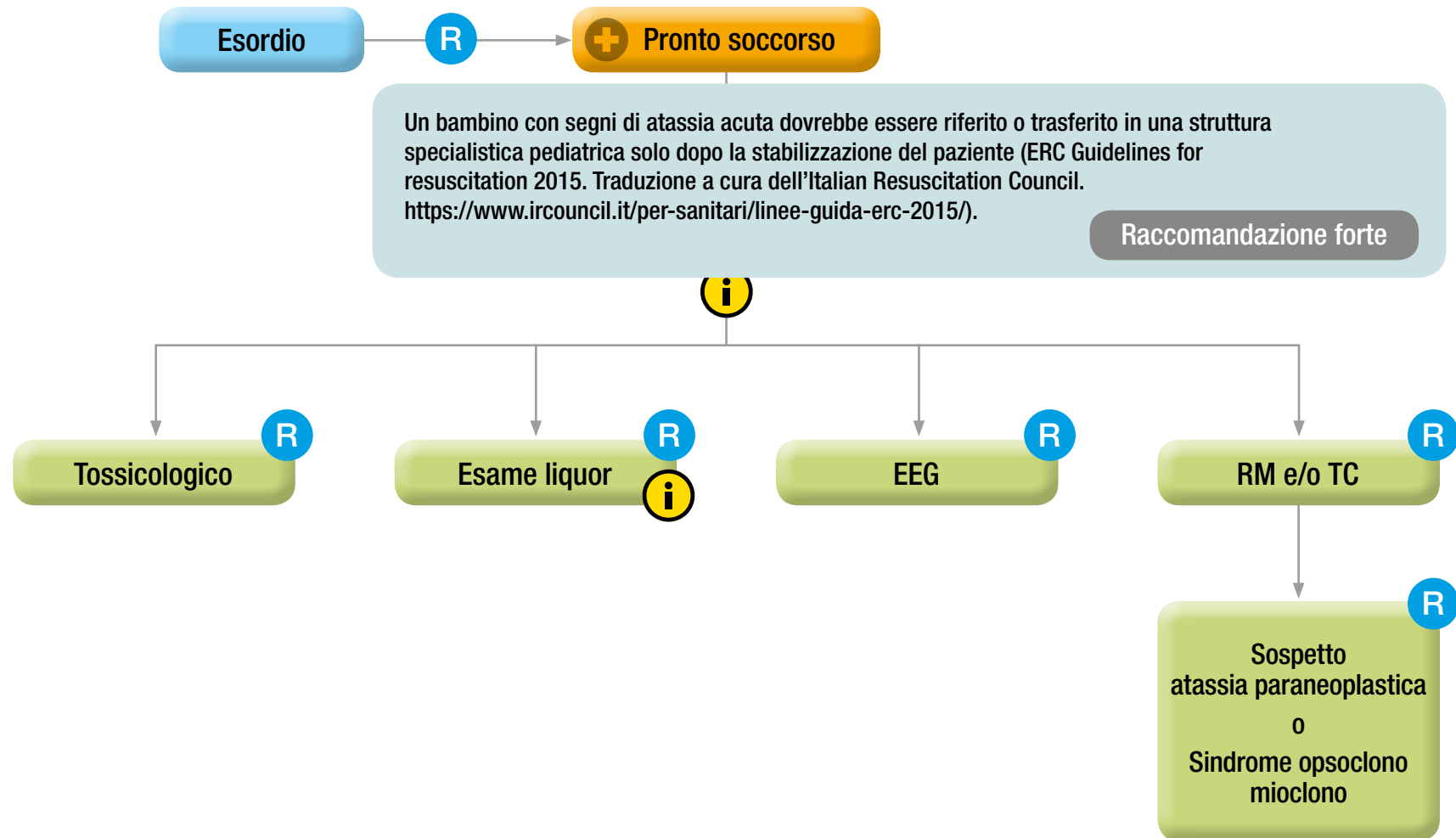
Atassie croniche





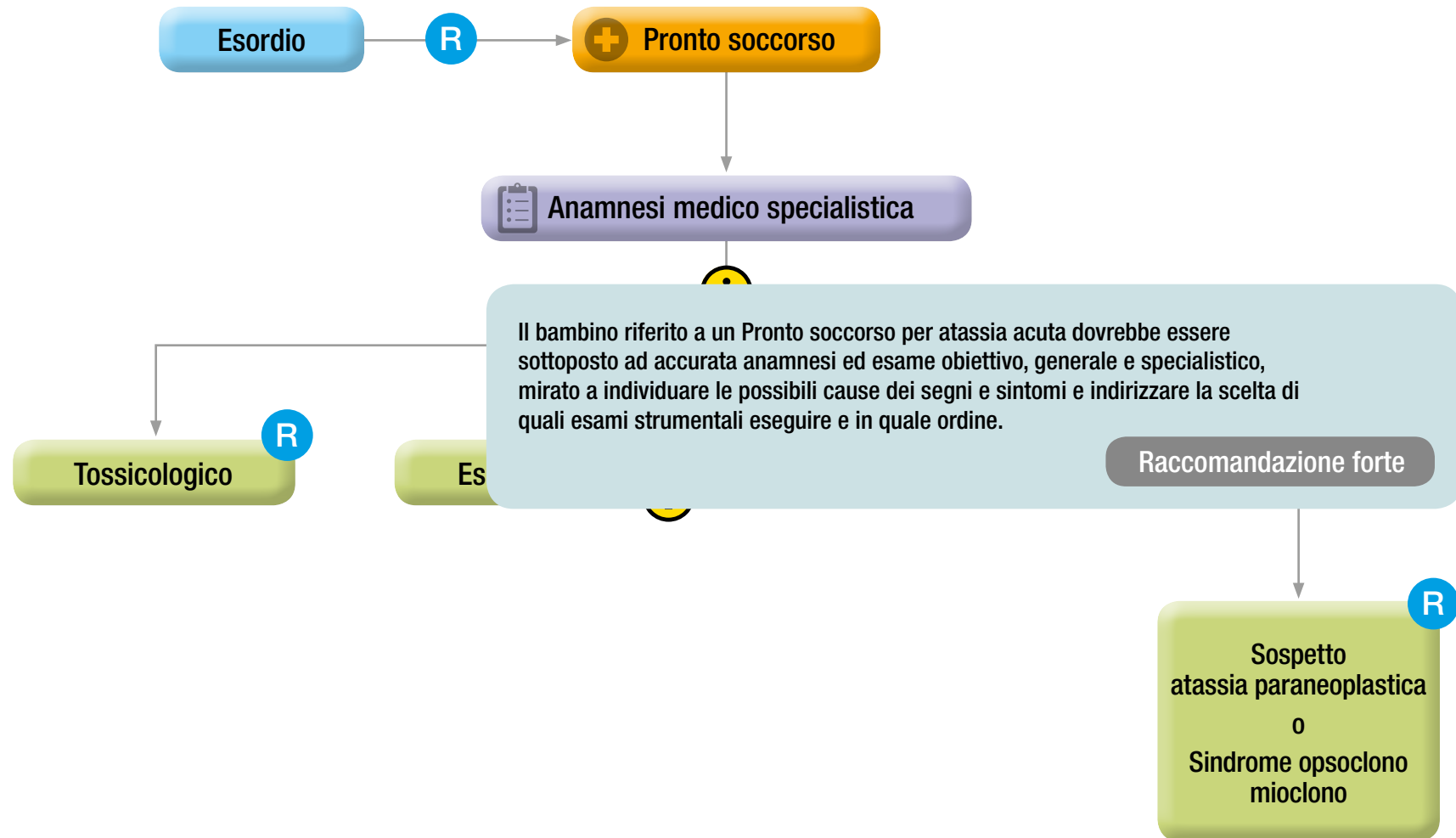
Atassie acute

torna indietro 



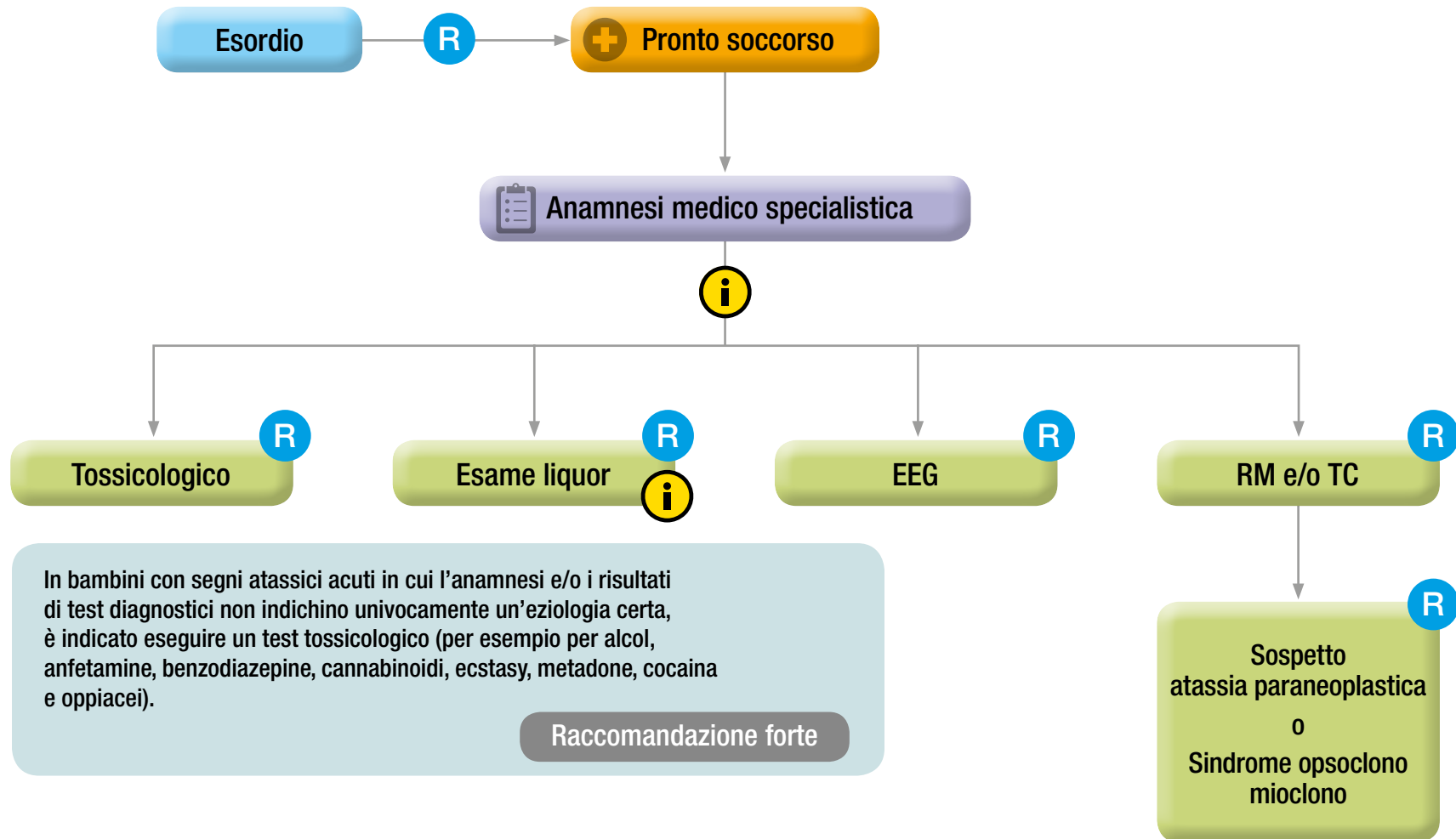
Atassie acute

torna indietro 



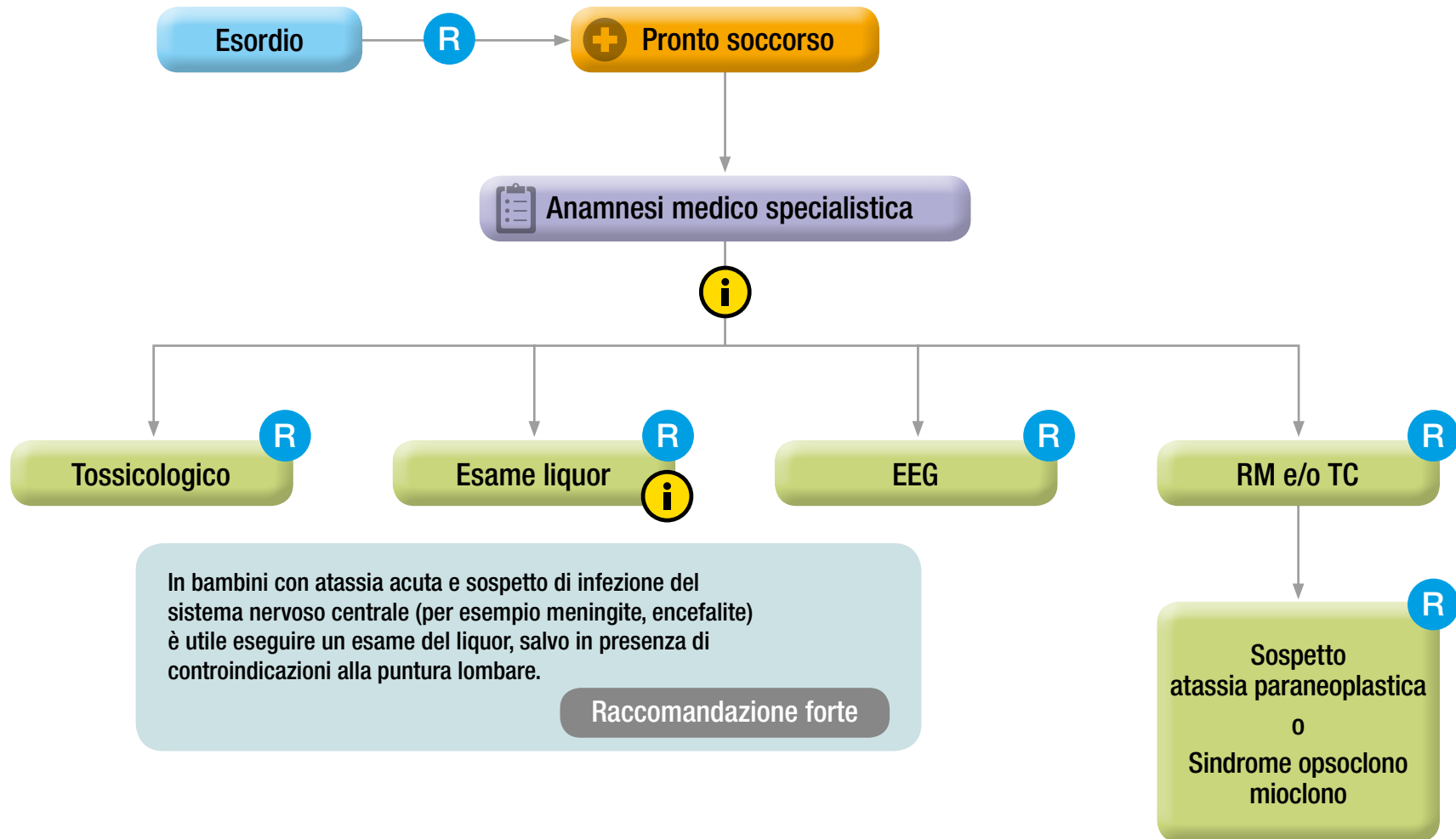
Atassie acute

torna indietro 



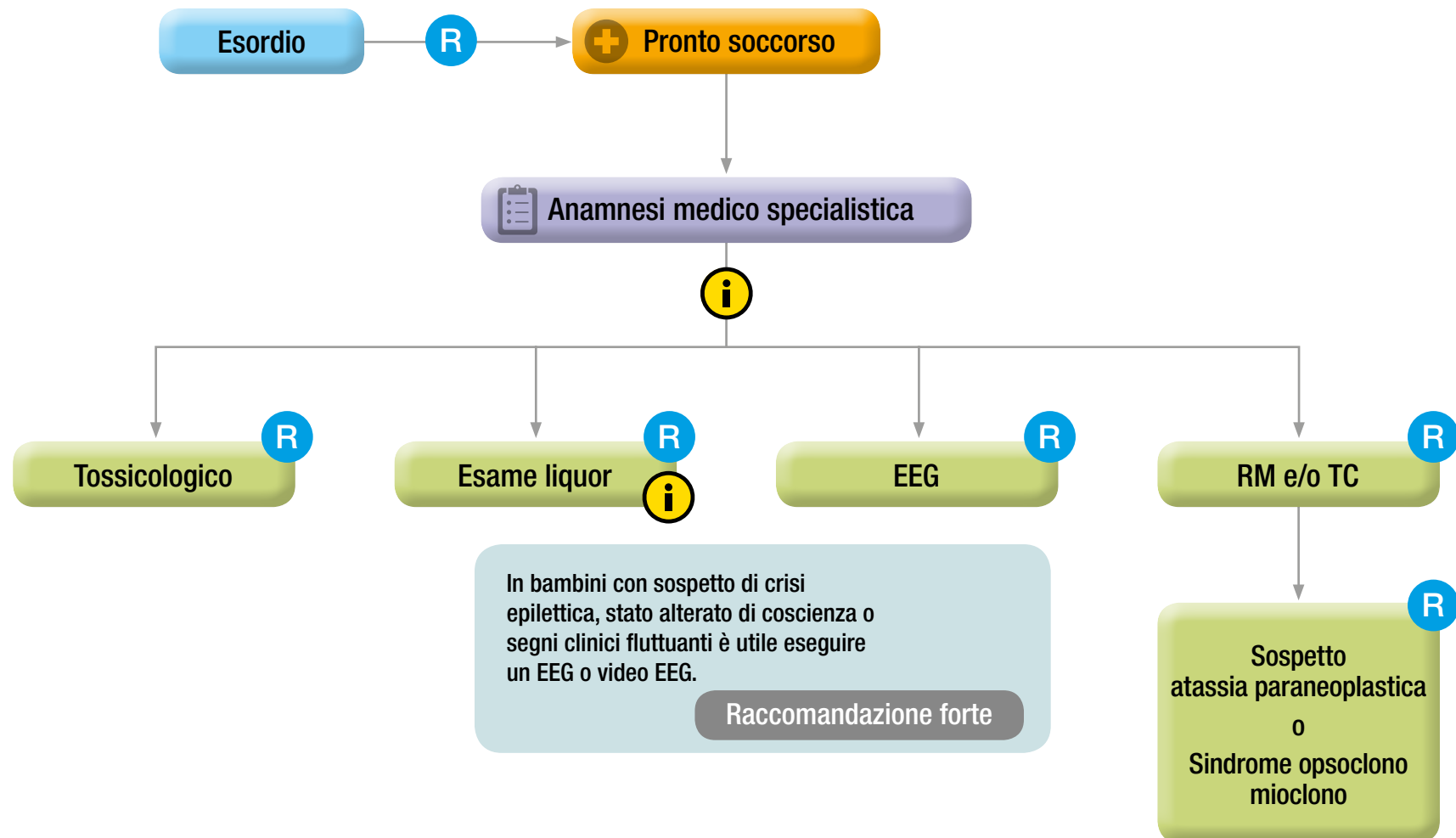
Atassie acute

torna indietro 



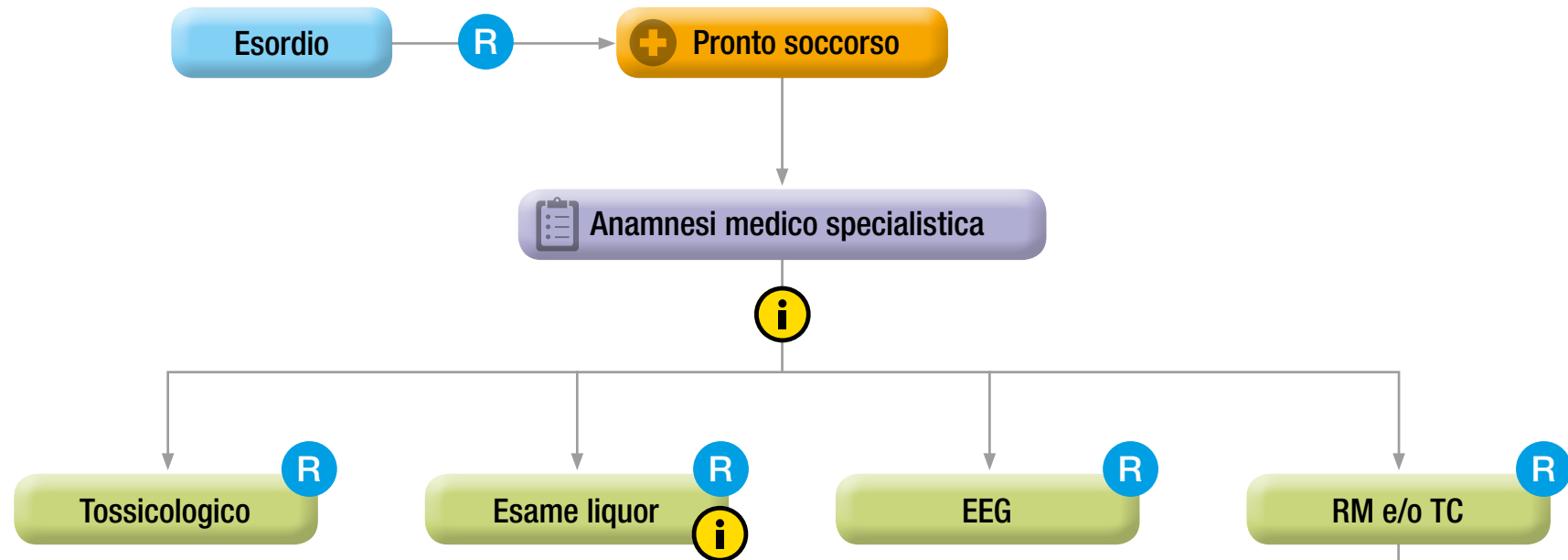
Atassie acute

torna indietro 



Atassie acute

torna indietro 

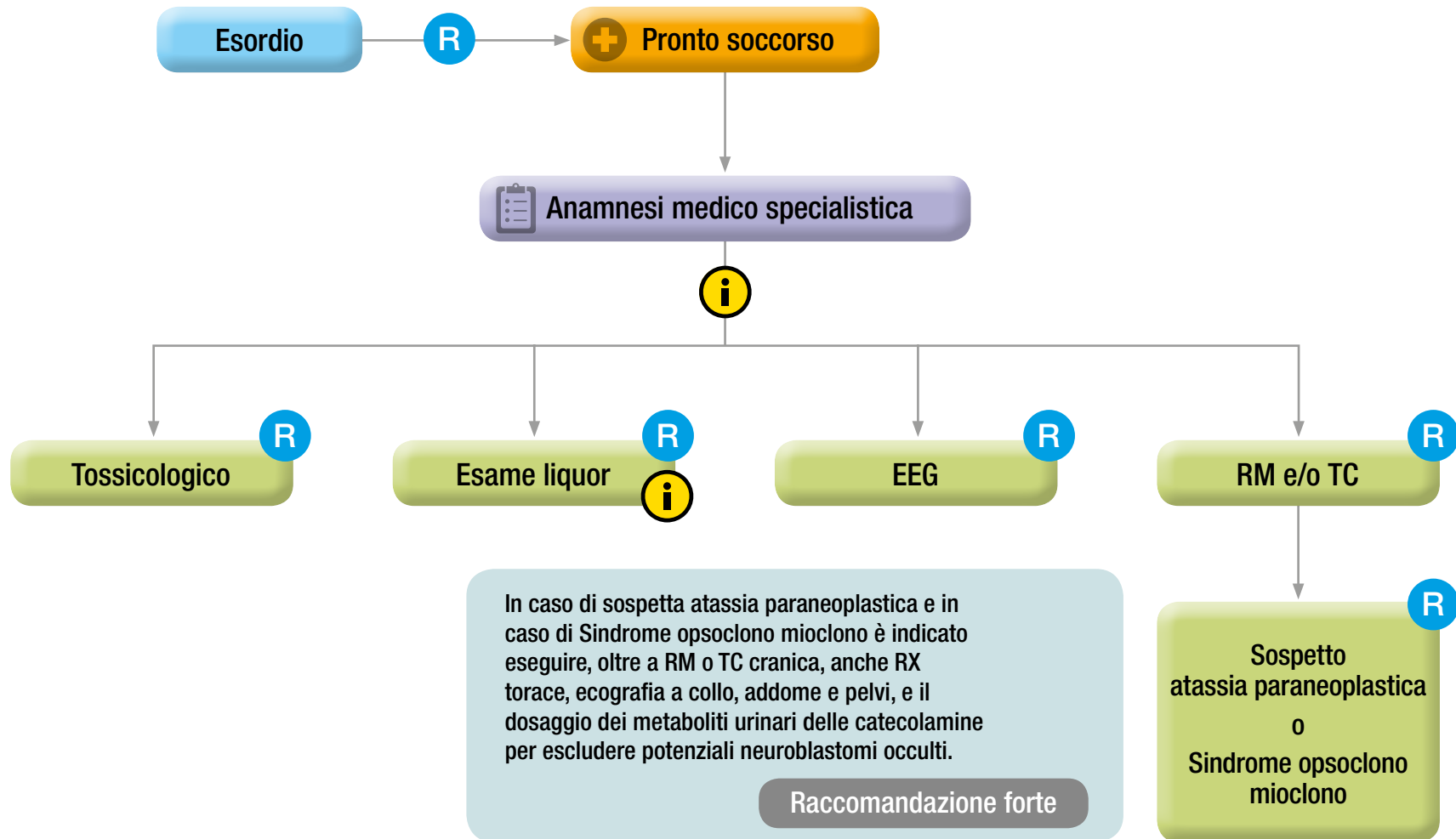


In bambini con segni atassici acuti persistenti o isolati da più di 3 giorni o che presentano segni focali, segni atassici visibilmente asimmetrici, alterato stato di coscienza, neuropatia dei nervi cranici, papilledema e oftalmoplegia o con un sospetto di malattia demielinizzante o vascolare o con un'anamnesi di trauma cranico è indicato eseguire un esame di TC e/o RM dell'encefalo.

Raccomandazione forte

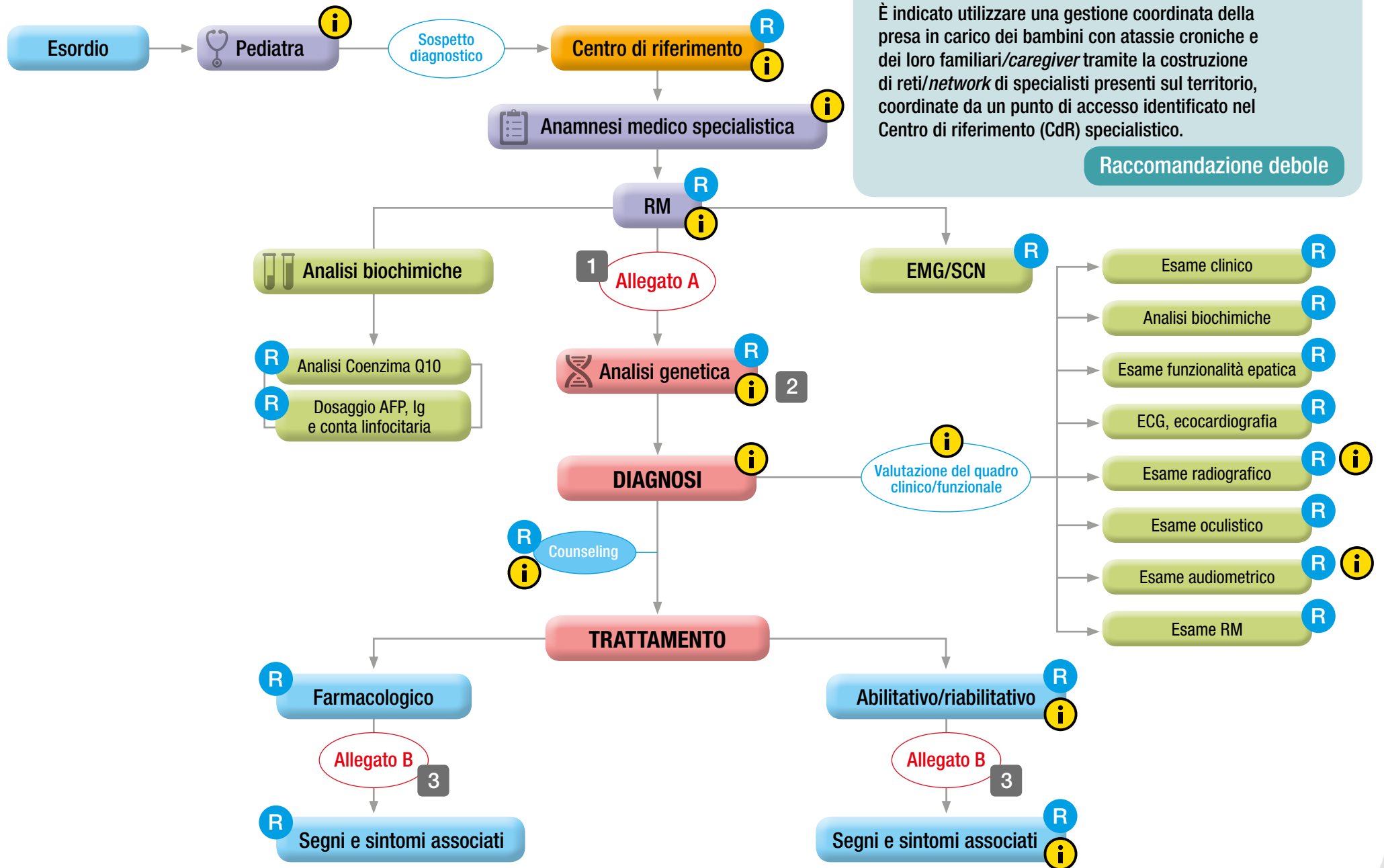
Atassie acute

torna indietro 

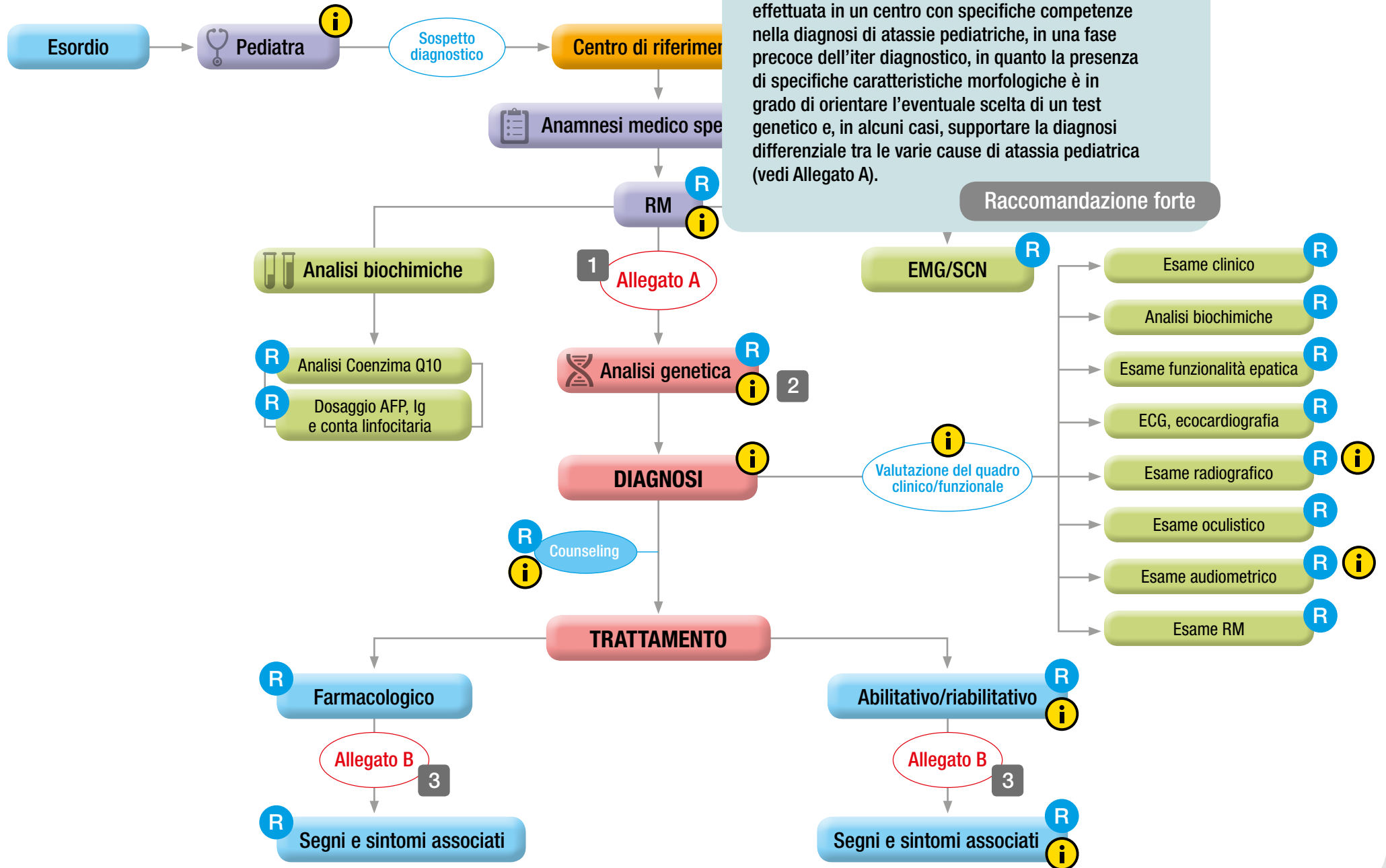


Atassie croniche

torna indietro ←

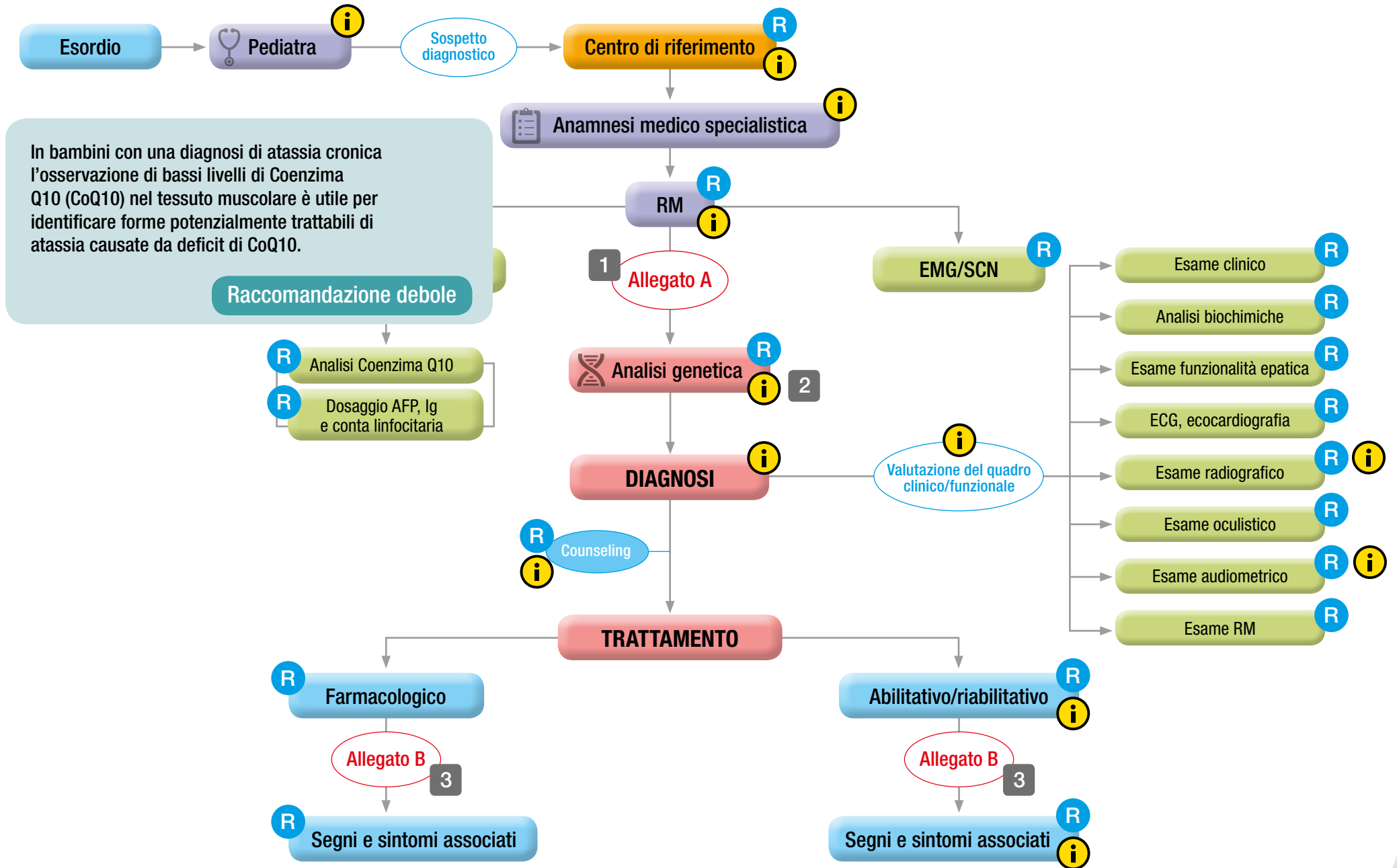


Atassie croniche



Atassie croniche

torna indietro 

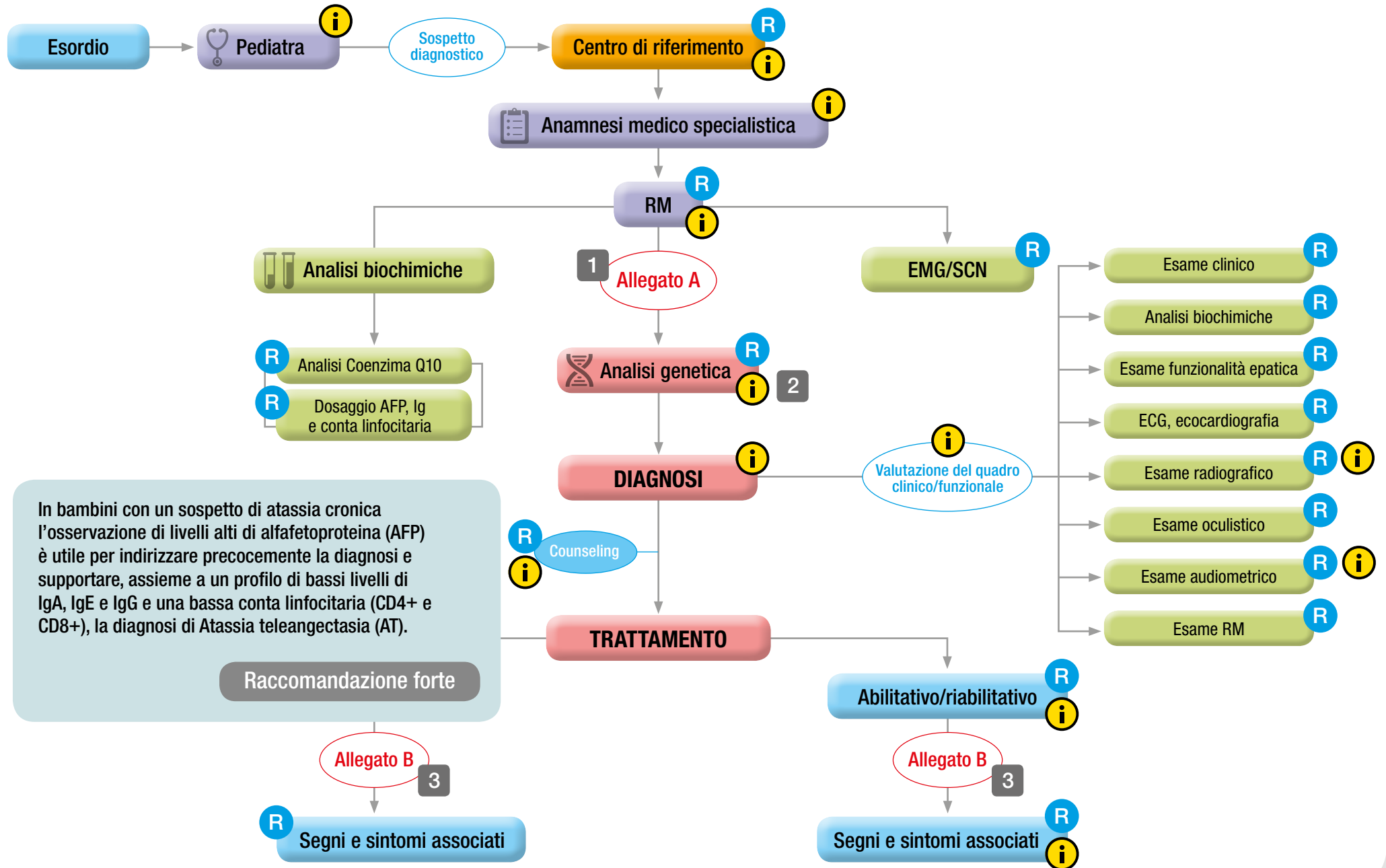


In bambini con una diagnosi di atassia cronica l'osservazione di bassi livelli di Coenzima Q10 (CoQ10) nel tessuto muscolare è utile per identificare forme potenzialmente trattabili di atassia causate da deficit di CoQ10.

Raccomandazione debole

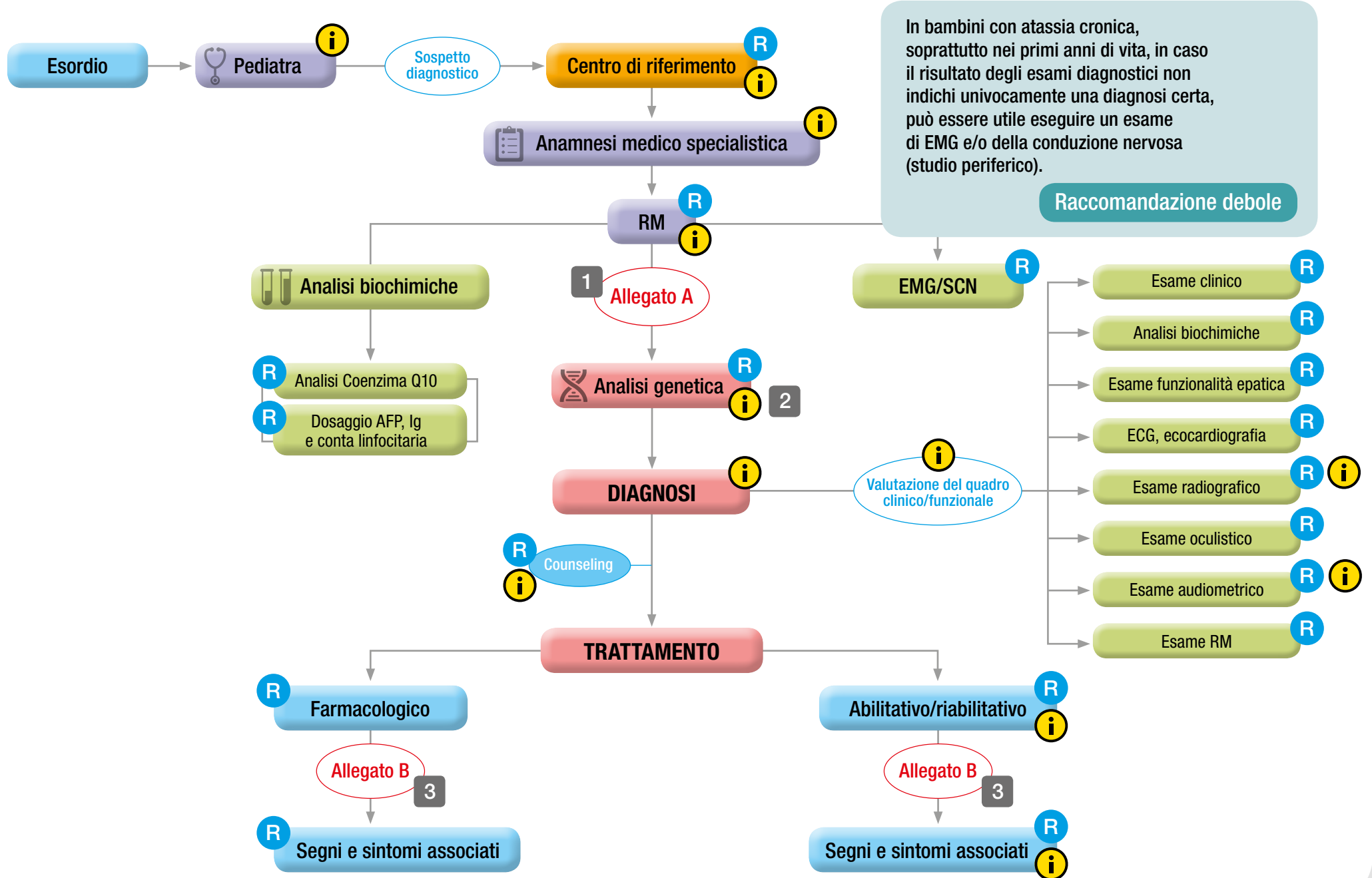
Atassie croniche

torna indietro 



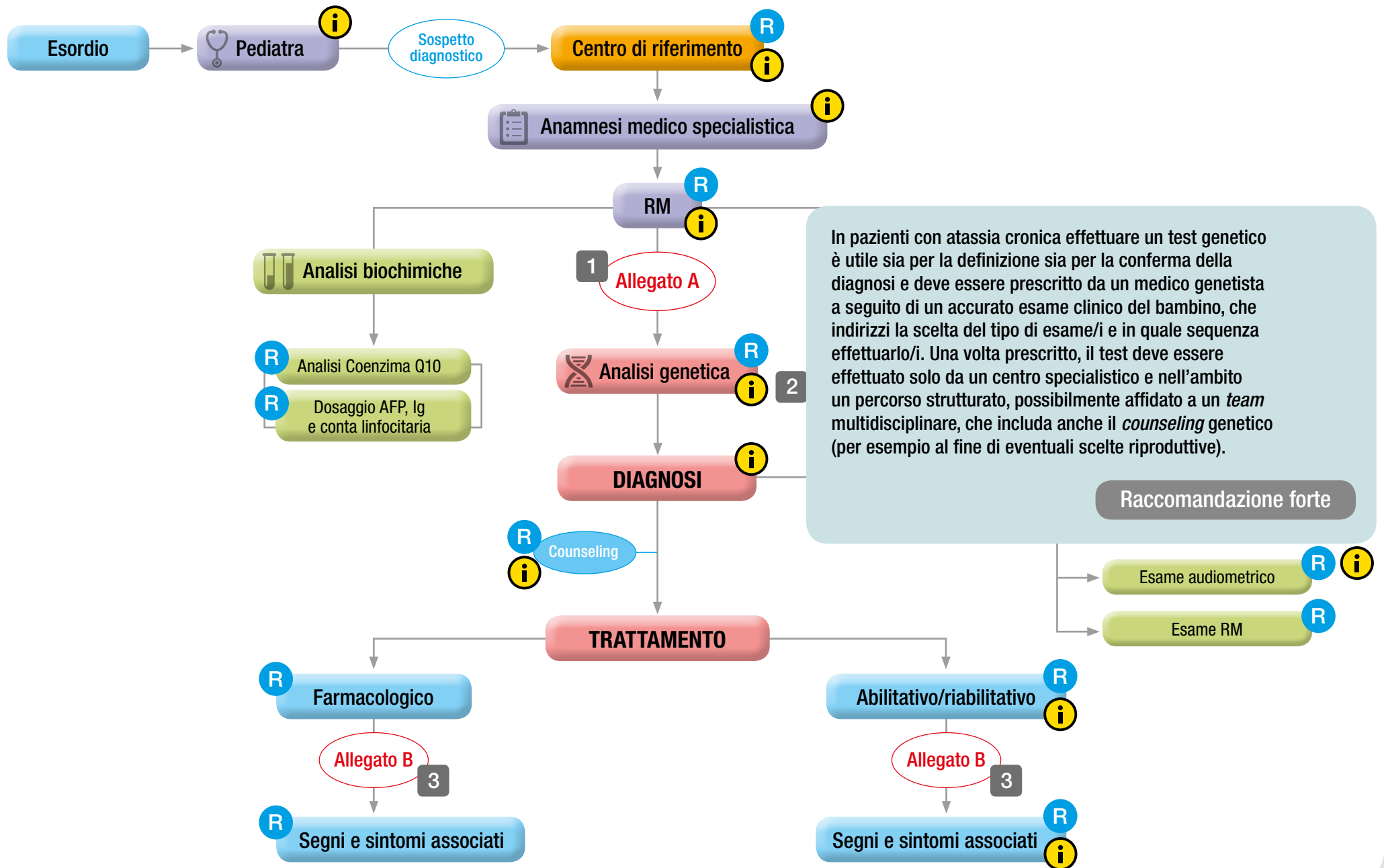
Atassie croniche

torna indietro ←



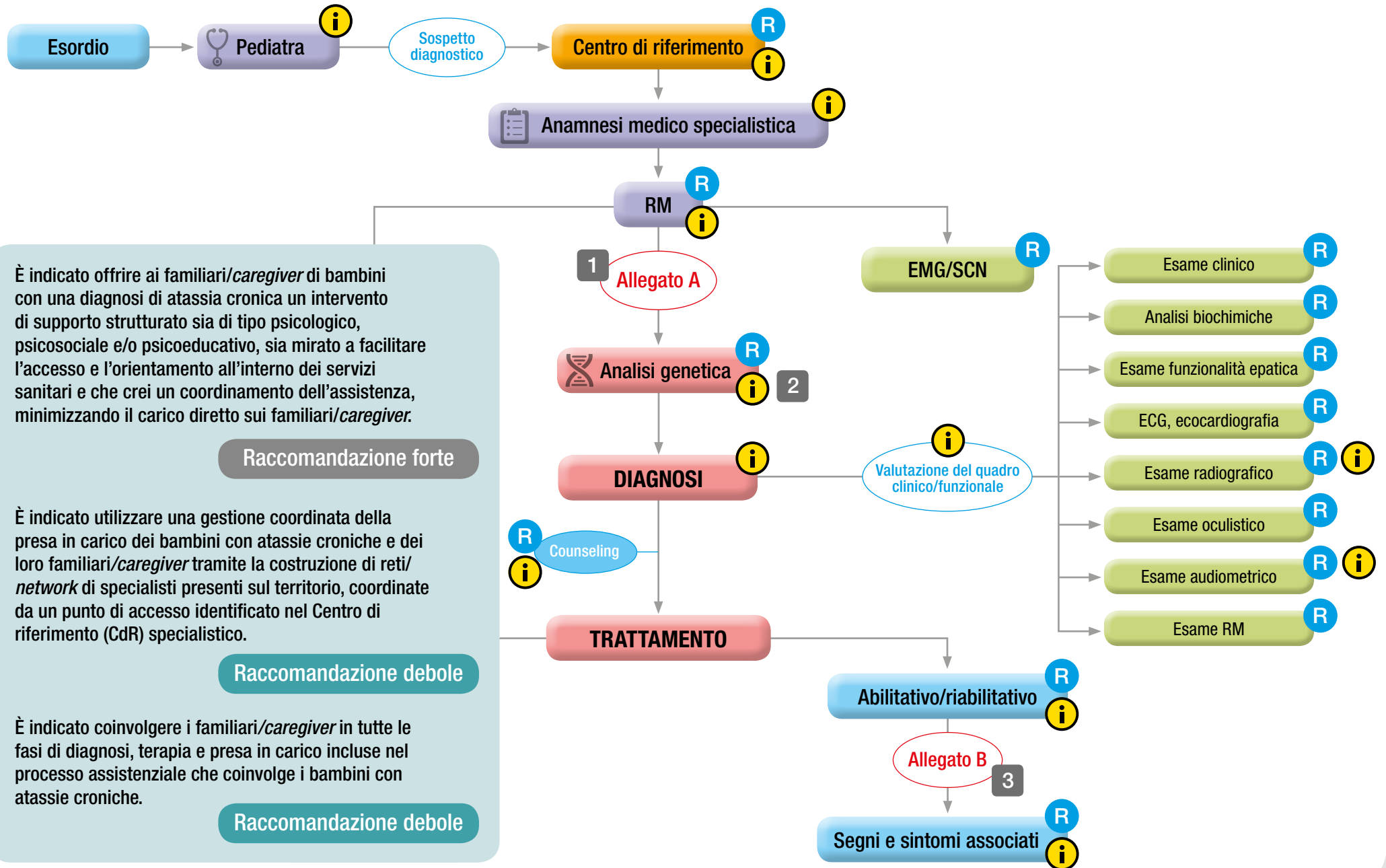
Atassie croniche

torna indietro ←



Atassie croniche

torna indietro 



È indicato offrire ai familiari/caregiver di bambini con una diagnosi di atassia cronica un intervento di supporto strutturato sia di tipo psicologico, psicosociale e/o psicoeducativo, sia mirato a facilitare l'accesso e l'orientamento all'interno dei servizi sanitari e che crei un coordinamento dell'assistenza, minimizzando il carico diretto sui familiari/caregiver.

Raccomandazione forte

È indicato utilizzare una gestione coordinata della presa in carico dei bambini con atassie croniche e dei loro familiari/caregiver tramite la costruzione di reti/network di specialisti presenti sul territorio, coordinate da un punto di accesso identificato nel Centro di riferimento (CdR) specialistico.

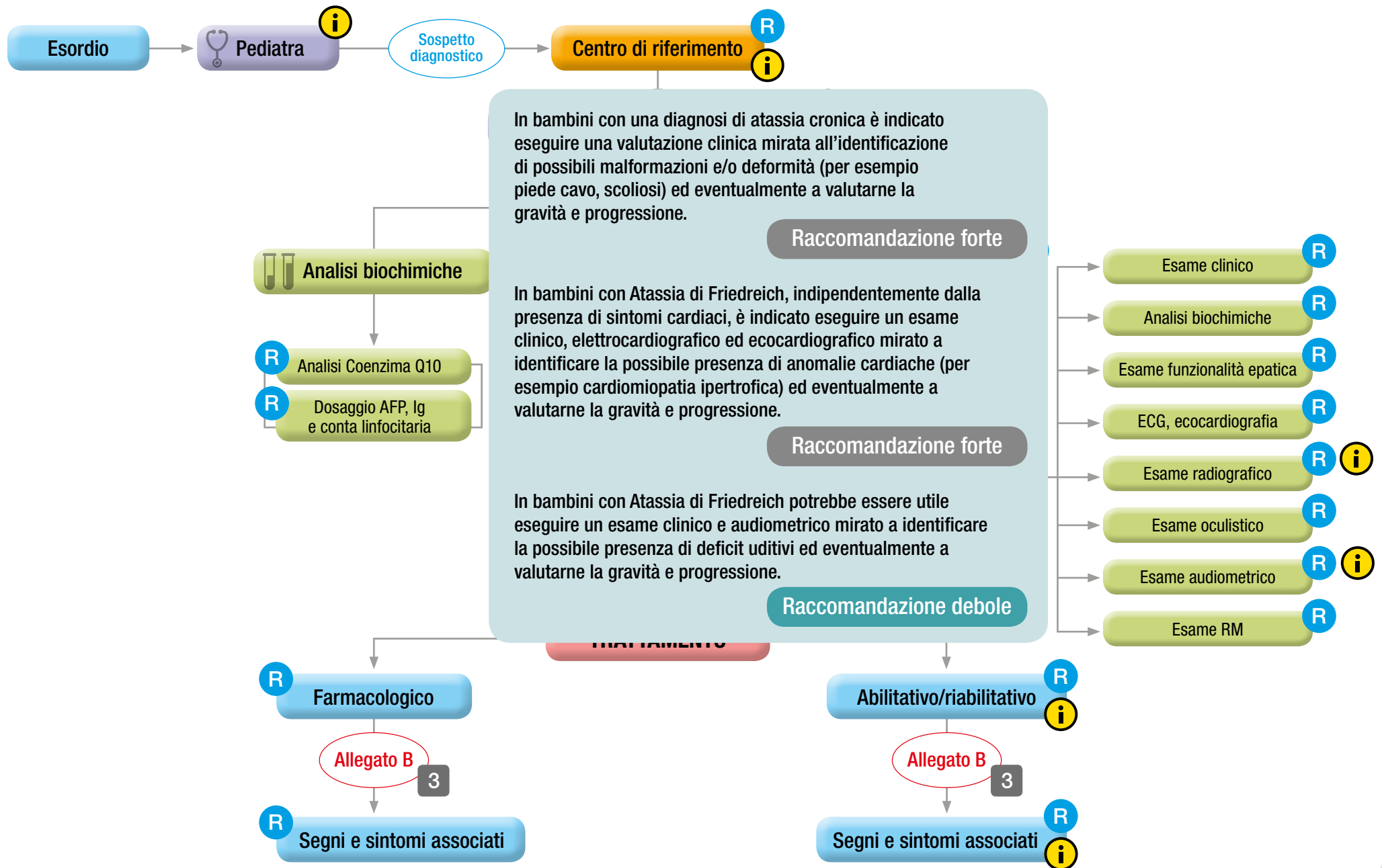
Raccomandazione debole

È indicato coinvolgere i familiari/caregiver in tutte le fasi di diagnosi, terapia e presa in carico incluse nel processo assistenziale che coinvolge i bambini con atassie croniche.

Raccomandazione debole

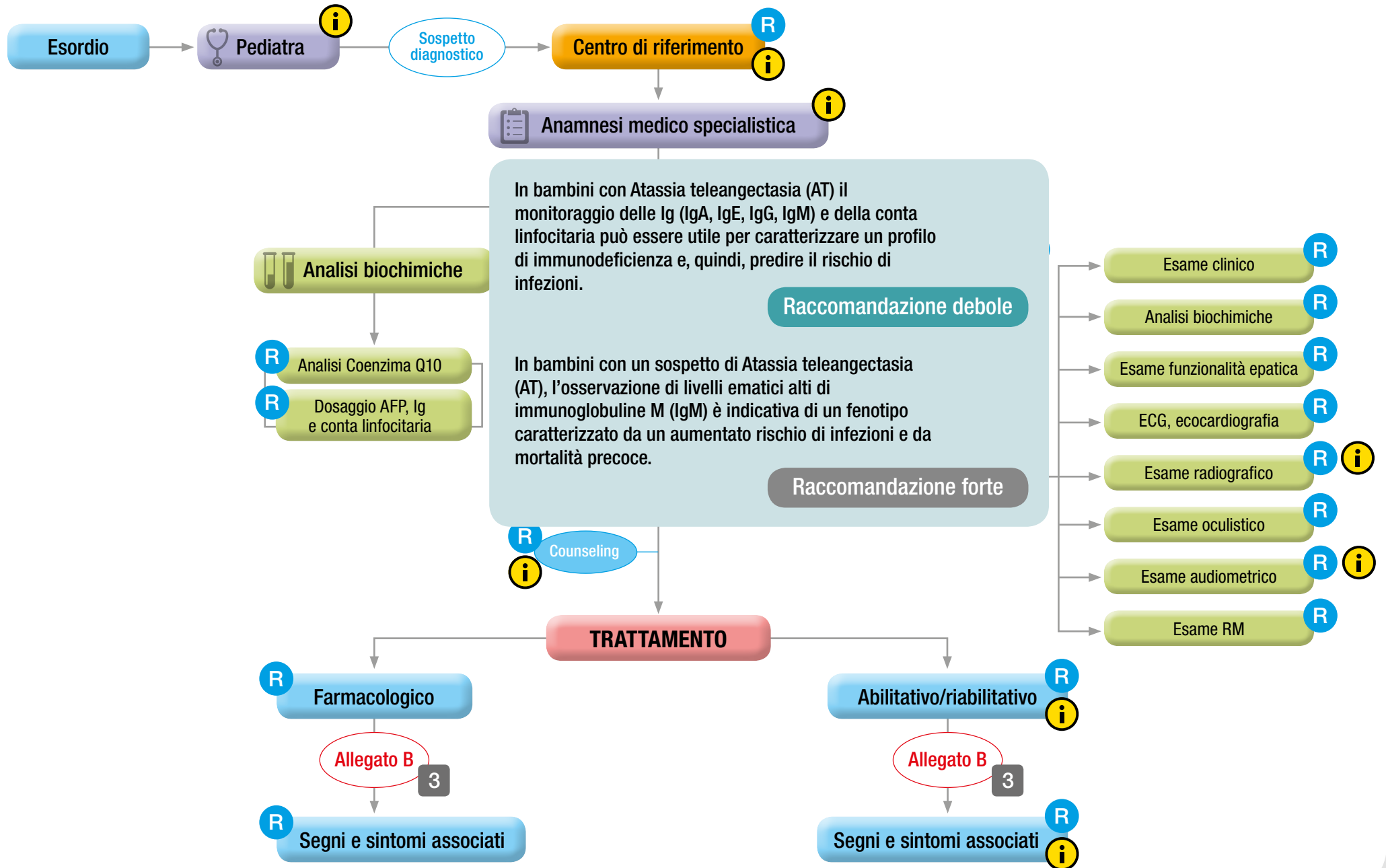
Atassie croniche

torna indietro ←



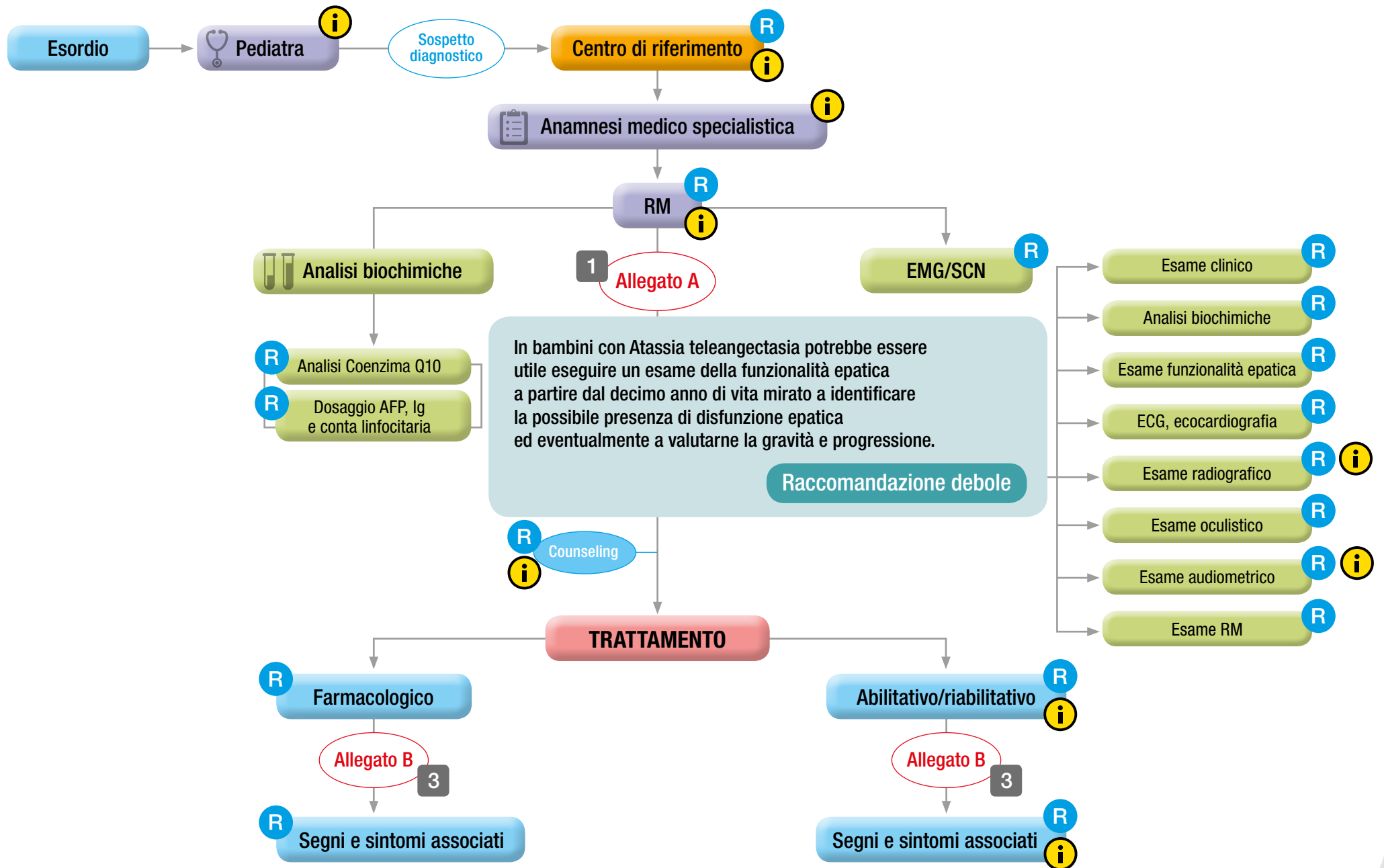
Atassie croniche

torna indietro 



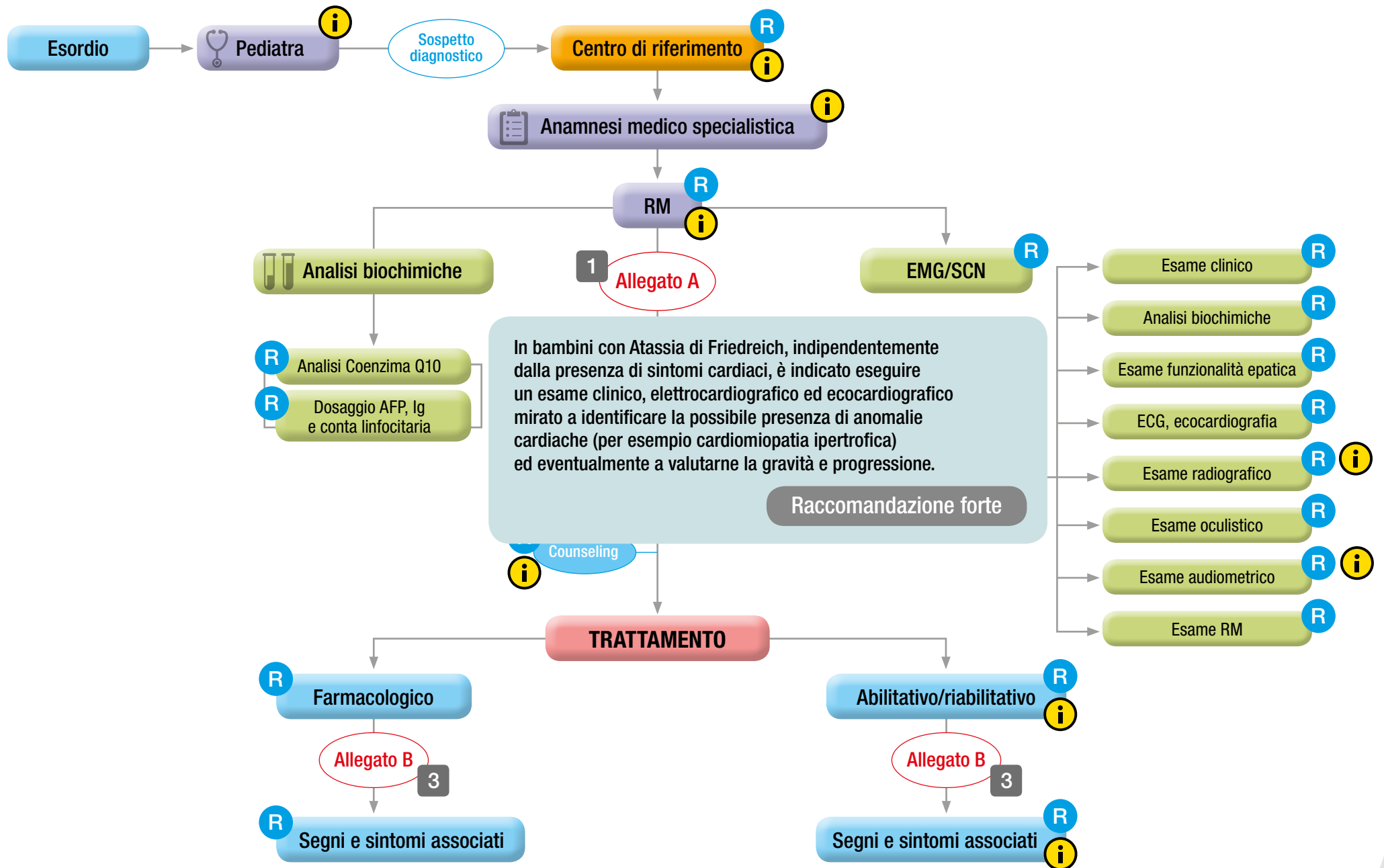
Atassie croniche

torna indietro ←



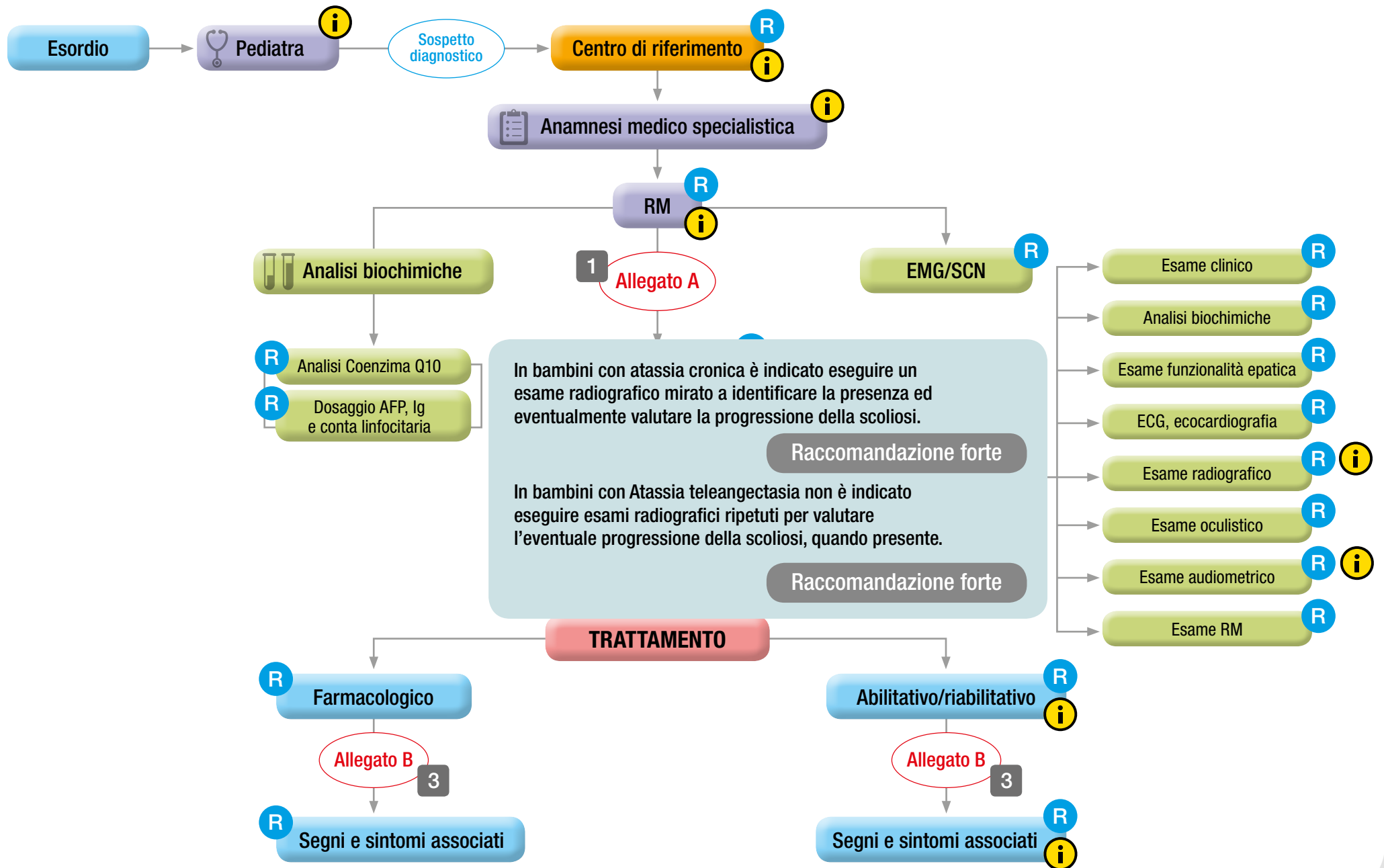
Atassie croniche

torna indietro 



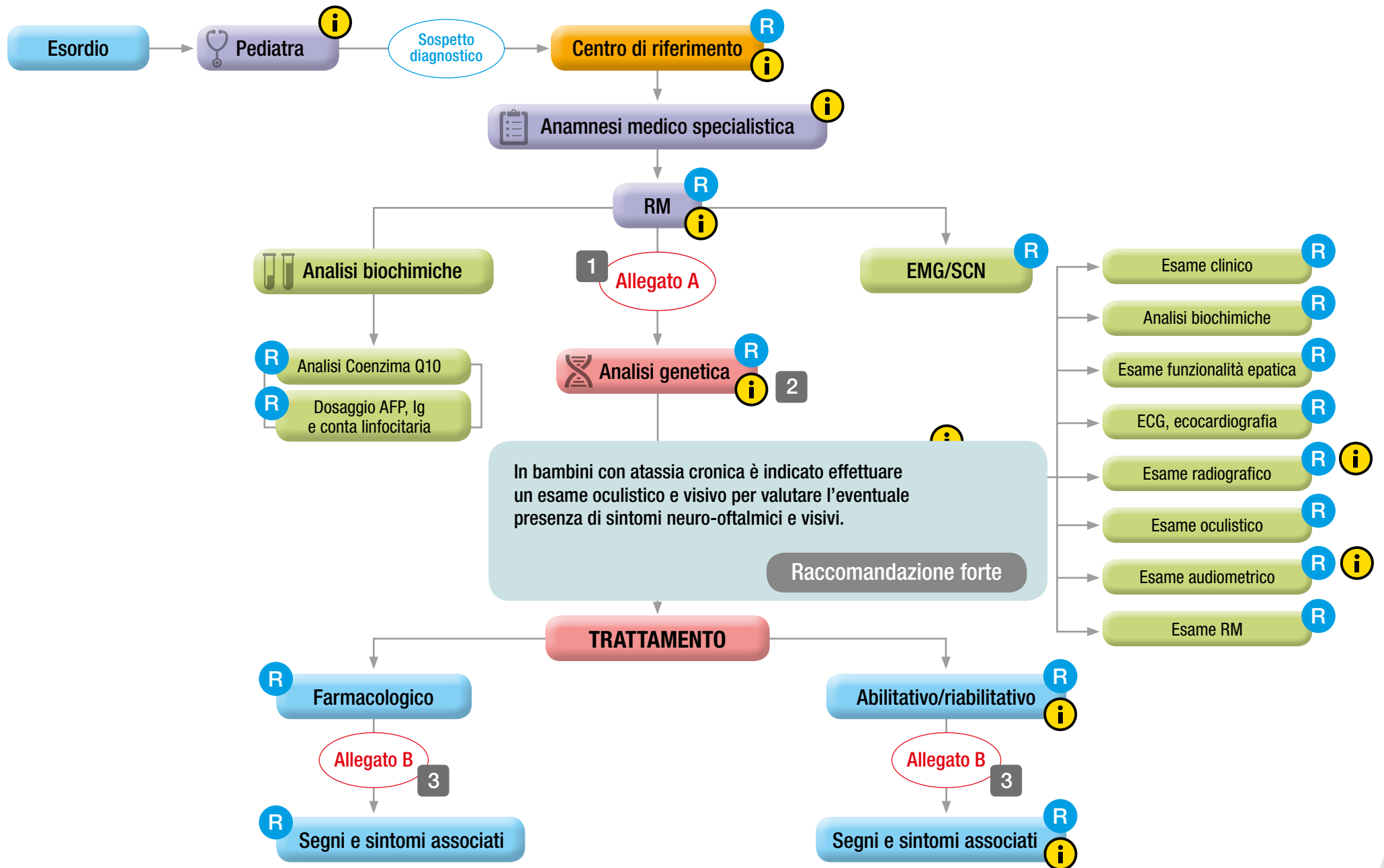
Atassie croniche

torna indietro 



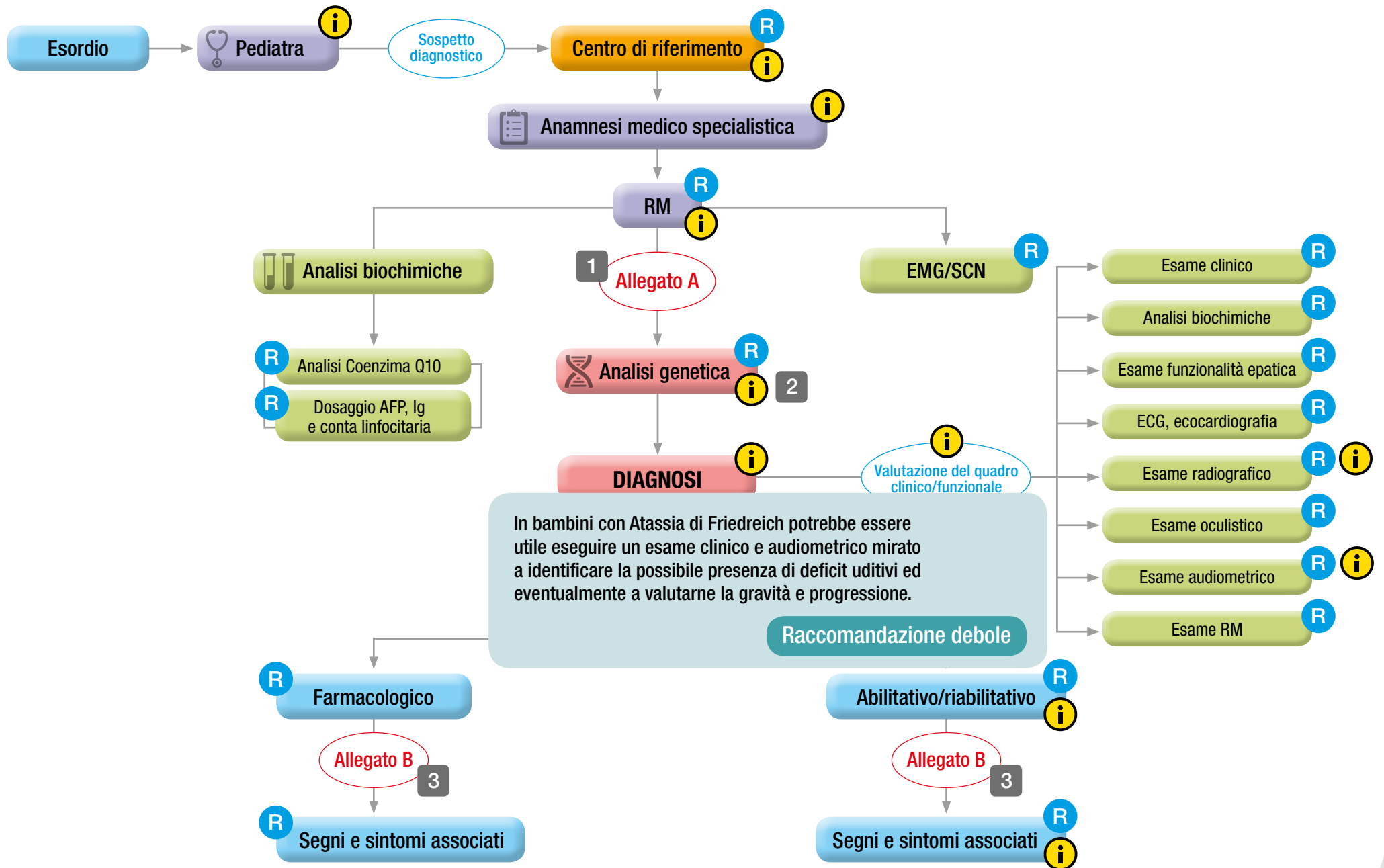
Atassie croniche

torna indietro 



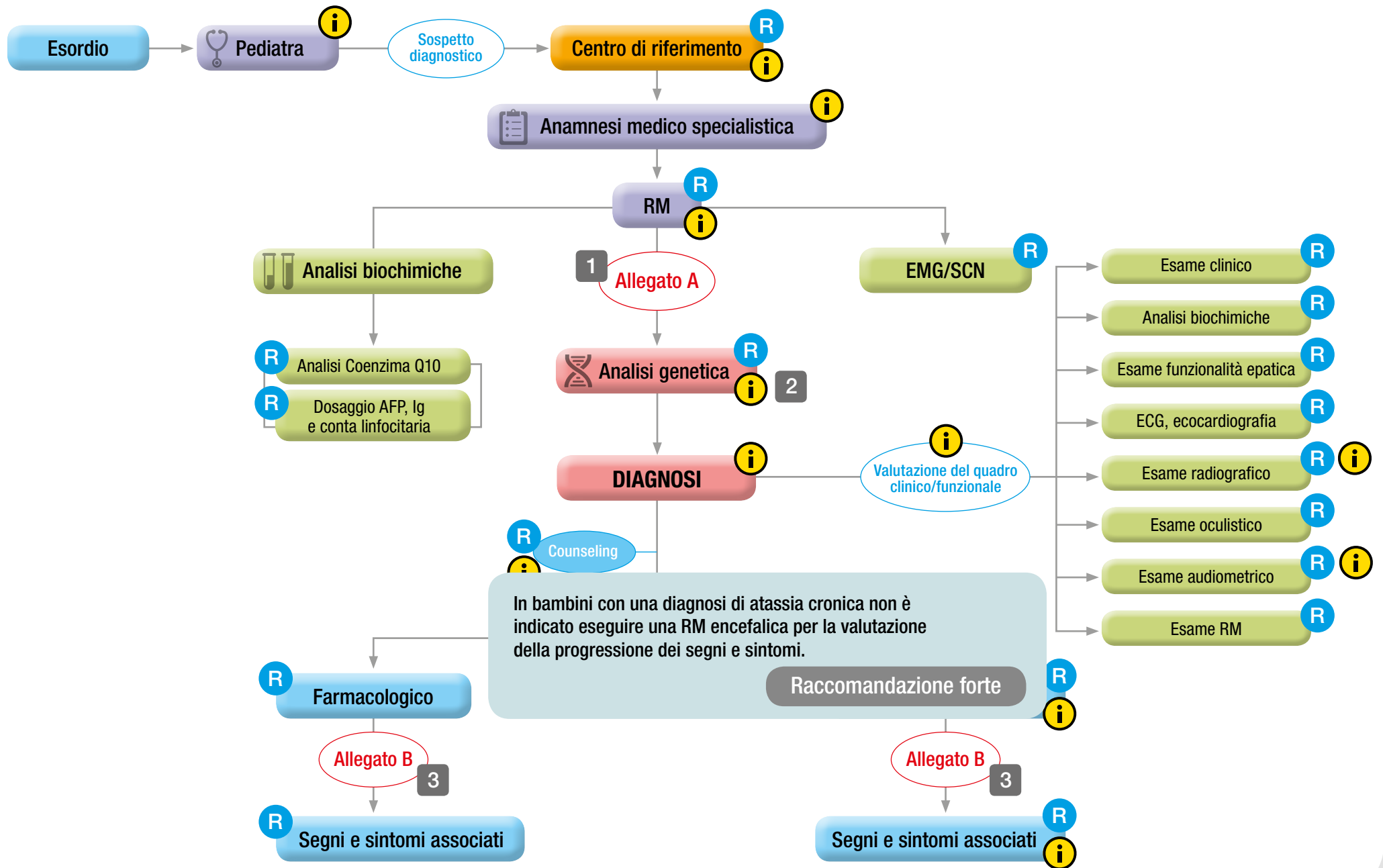
Atassie croniche

torna indietro ←



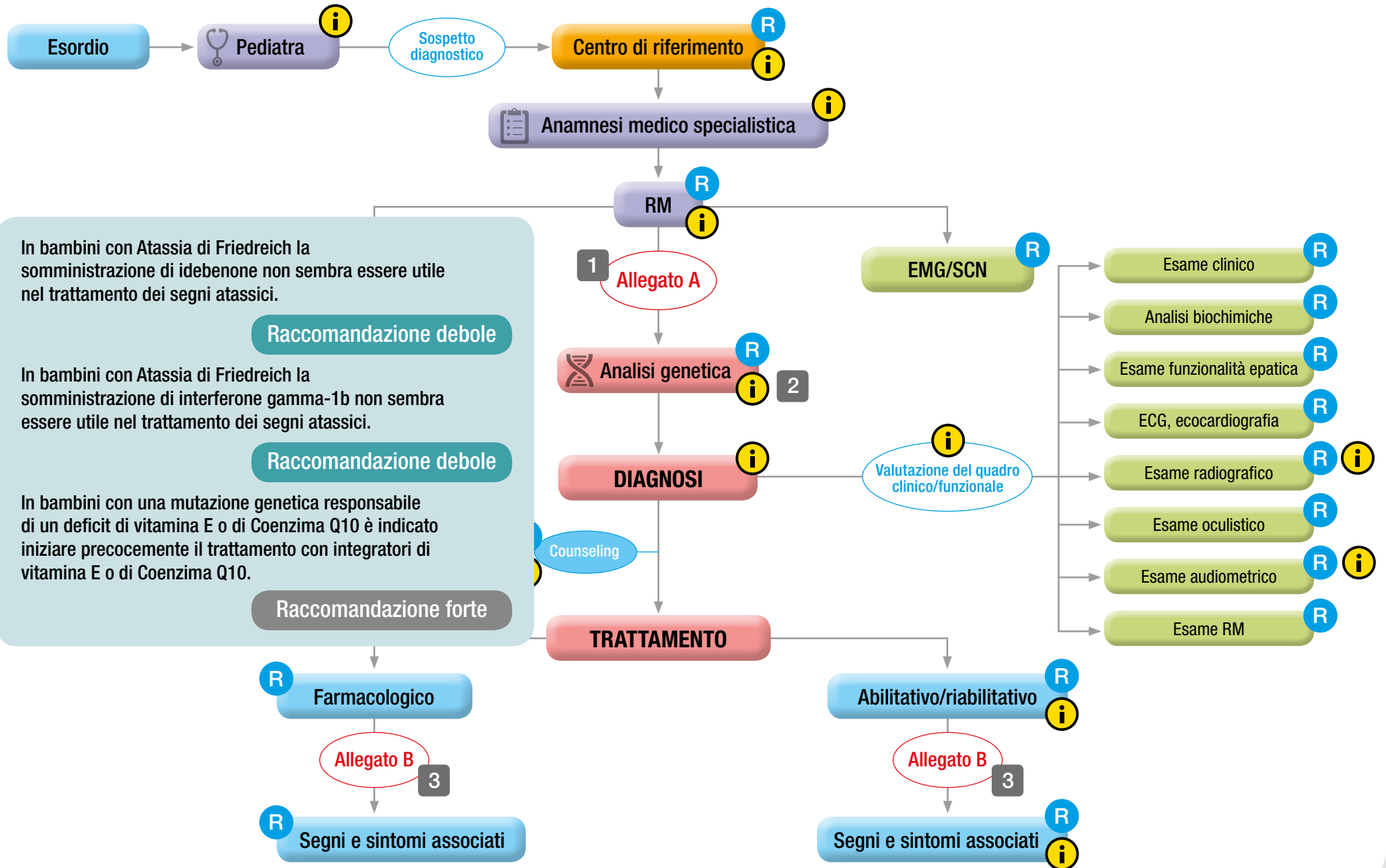
Atassie croniche

torna indietro 



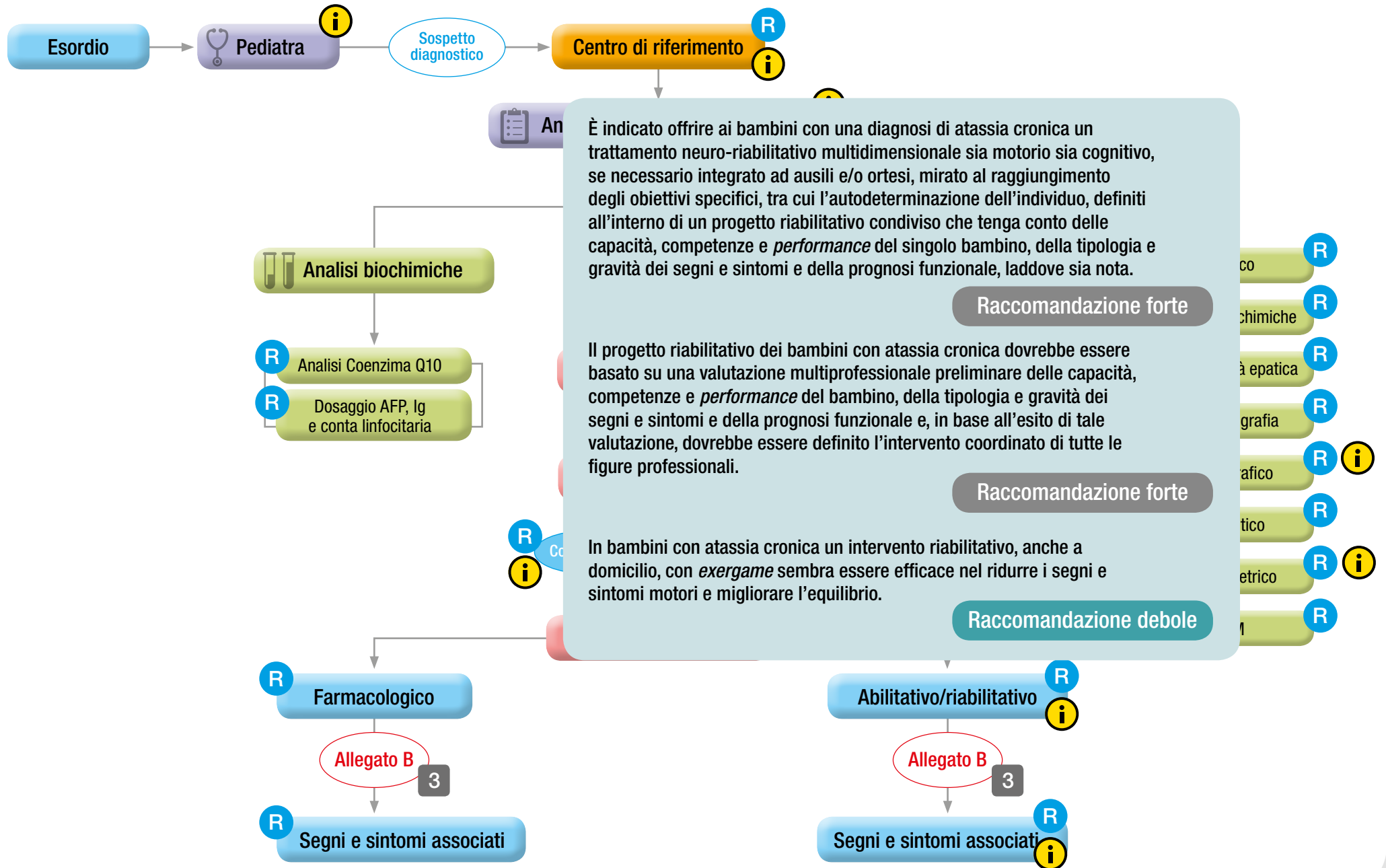
Atassie croniche

torna indietro 



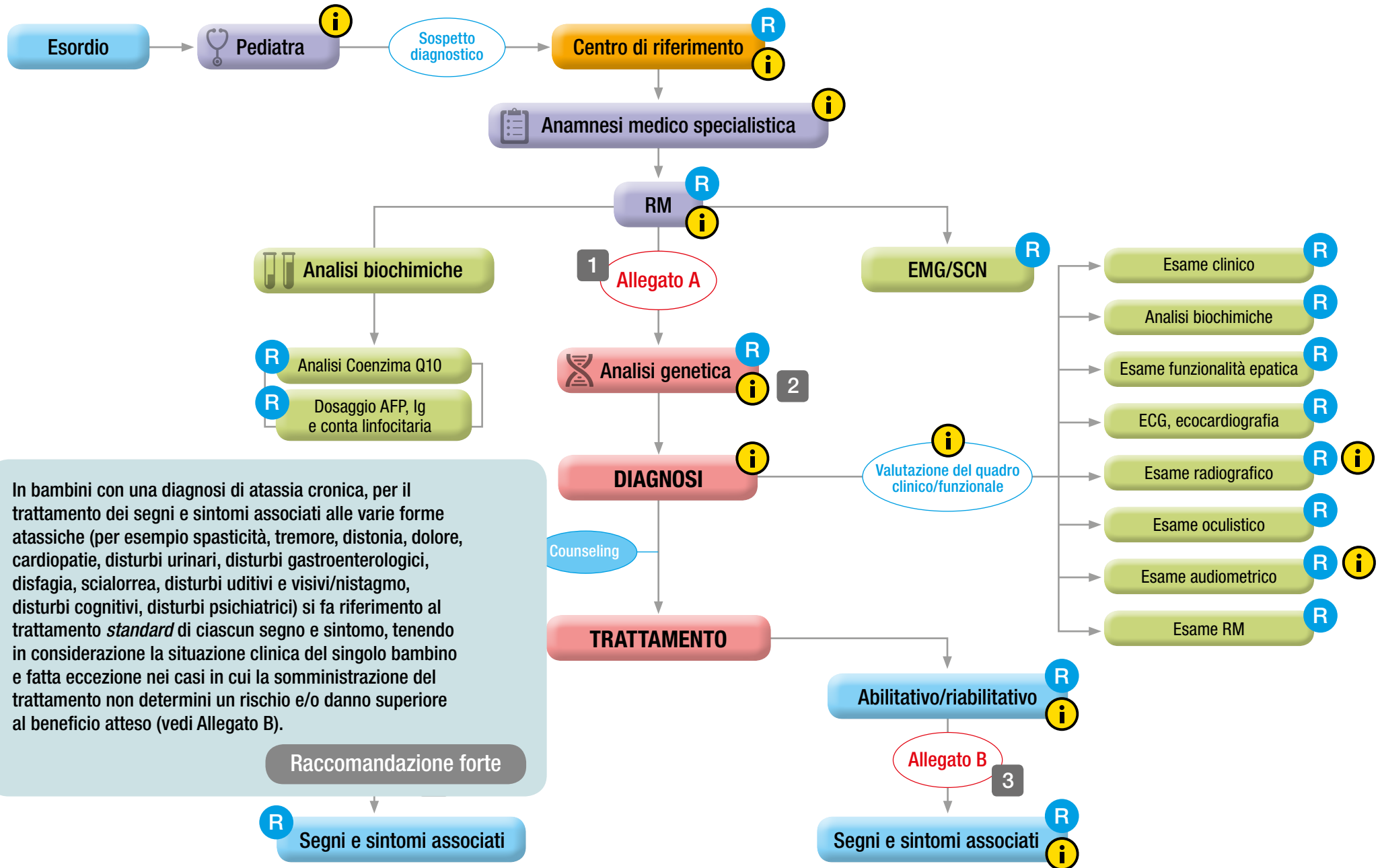
Atassie croniche

torna indietro 



Atassie croniche

torna indietro ←



In bambini con una diagnosi di atassia cronica, per il trattamento dei segni e sintomi associati alle varie forme atassiche (per esempio spasticità, tremore, distonia, dolore, cardiopatie, disturbi urinari, disturbi gastroenterologici, disfagia, scialorrea, disturbi uditivi e visivi/nistagmo, disturbi cognitivi, disturbi psichiatrici) si fa riferimento al trattamento *standard* di ciascun segno e sintomo, tenendo in considerazione la situazione clinica del singolo bambino e fatta eccezione nei casi in cui la somministrazione del trattamento non determini un rischio e/o danno superiore al beneficio atteso (vedi Allegato B).

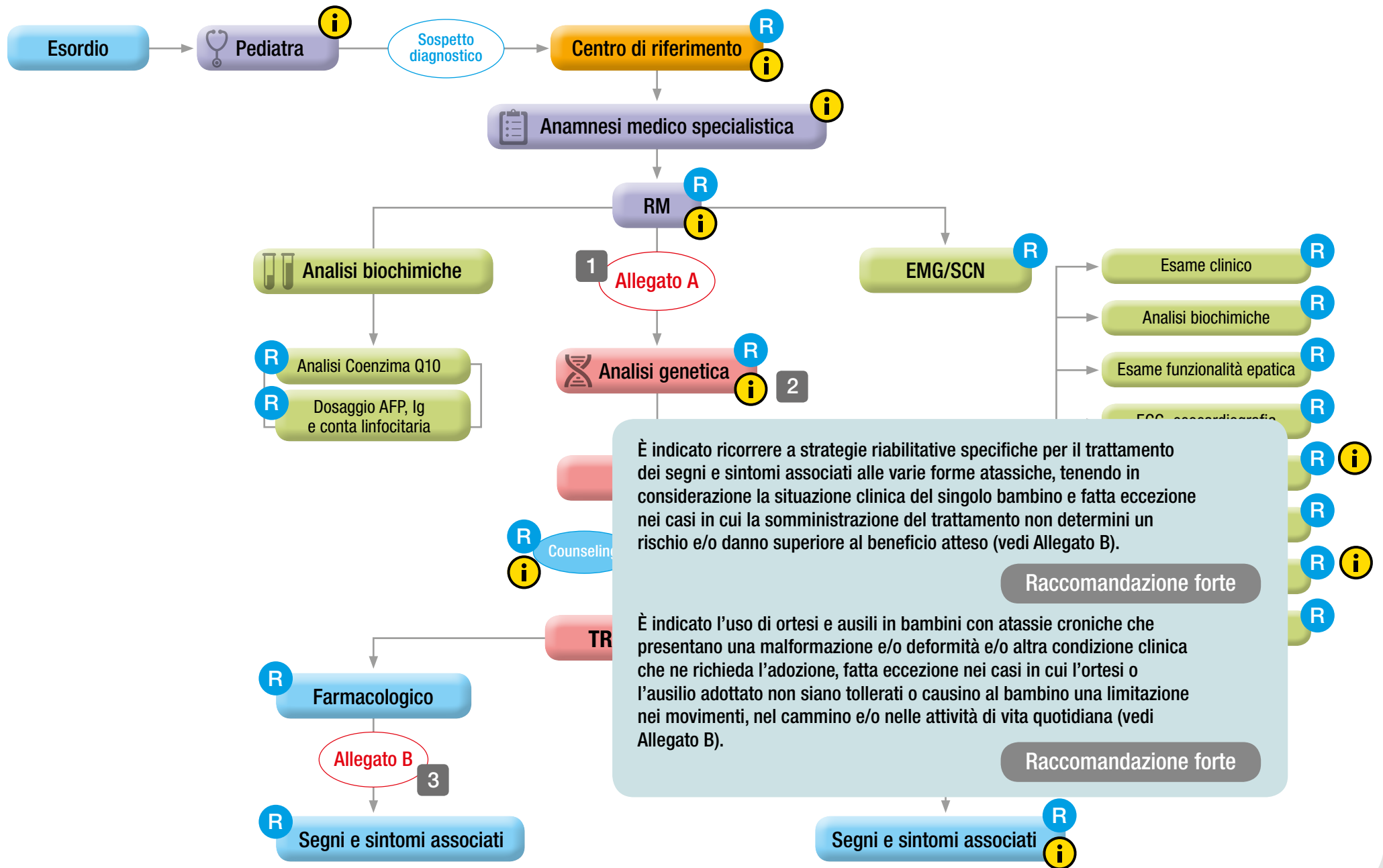
Raccomandazione forte

Segni e sintomi associati

Segni e sintomi associati

Atassie croniche

torna indietro 

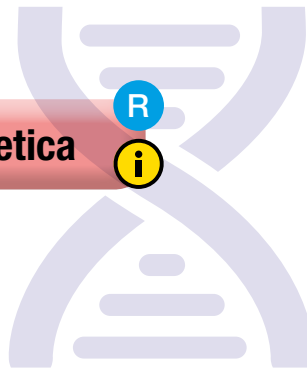


In pazienti con atassia cronica, in presenza di caratteristiche o marcatori clinici, neuroradiologici e/o biochimici suggestivi di una specifica condizione è indicato effettuare l'analisi specifica del gene o dei geni associato/i alle caratteristiche osservate (vedi Allegato A).

Raccomandazione forte

Analisi genetica

Counseling genetico



R
Sospetto diagnostico

1
Allegato A

Analisi specifica

R
i
Correlazione genotipo/fenotipo

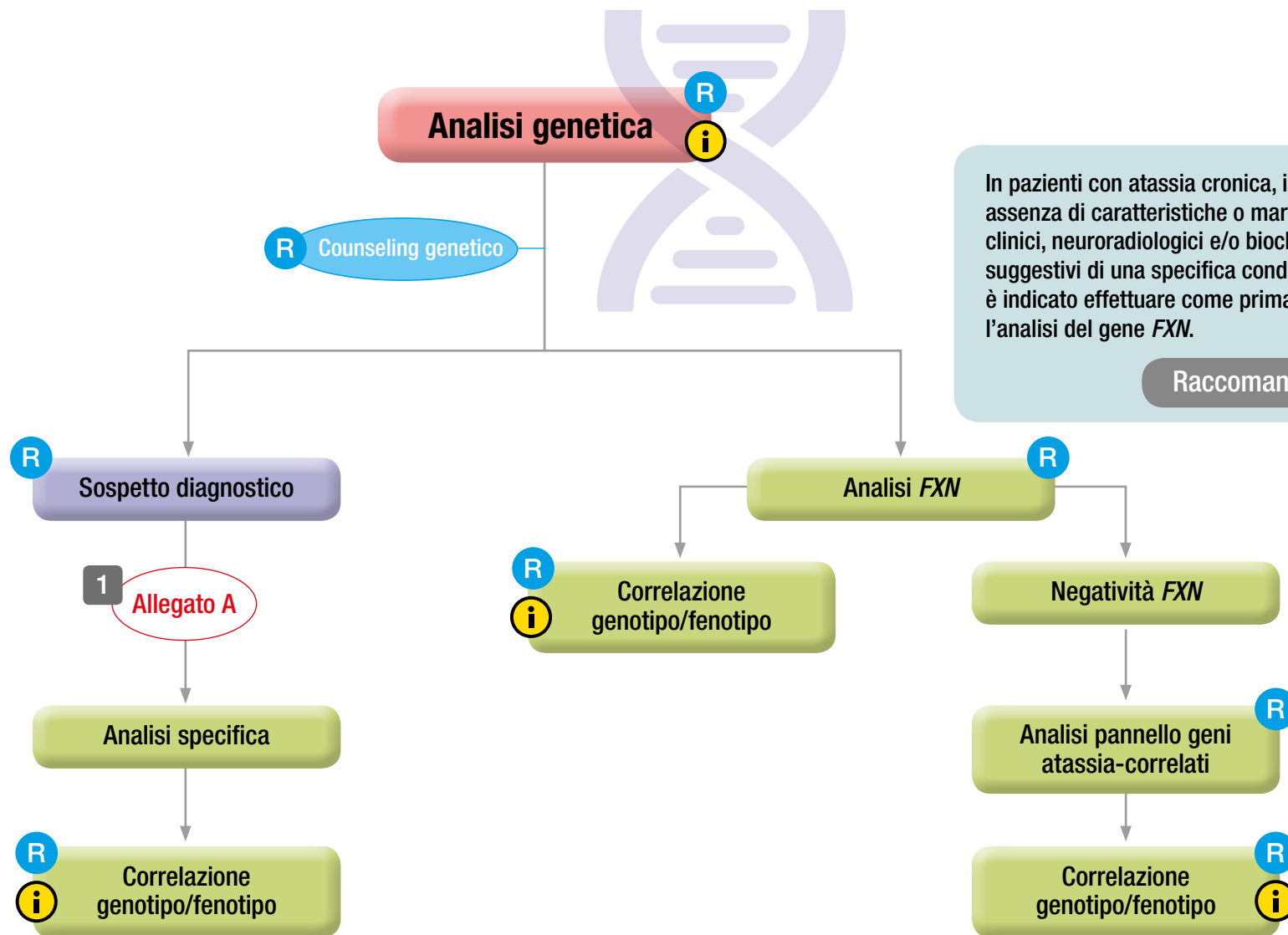
R
Analisi FXN

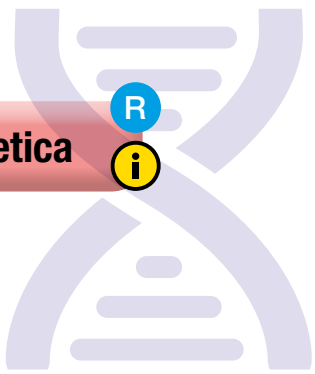
R
i
Correlazione genotipo/fenotipo

Negatività FXN

R
Analisi pannello geni atassia-correlati

R
i
Correlazione genotipo/fenotipo





Analisi genetica R i

R Counseling genetico

In pazienti con atassia cronica positivi a mutazioni associate a Sindrome di Joubert (JS), Atassia di Friedreich (FDRA) o Atassia teleangectasia (AT), può essere utile caratterizzare il gene specifico in caso di JS, la grandezza dell'espansione GAA del gene *FXN* nel caso di FDRA, o il tipo di mutazione del gene *ATM* nel caso di AT, al fine di predire la gravità e progressione della malattia e l'insorgenza di specifiche complicanze d'organo.

R i **Raccomandazione debole**

R i **Correlazione genotipo/fenotipo**

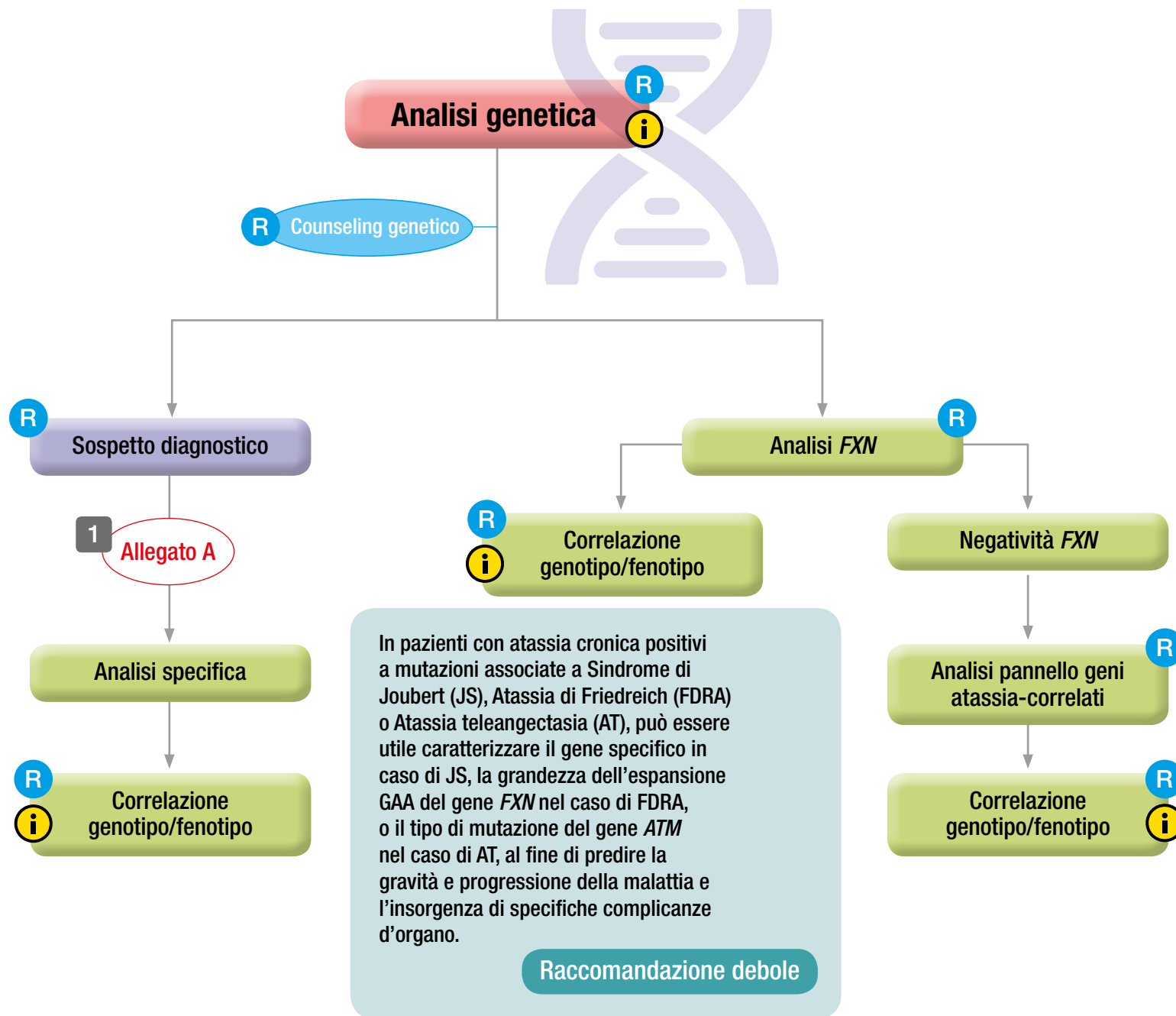
R **Analisi *FXN***

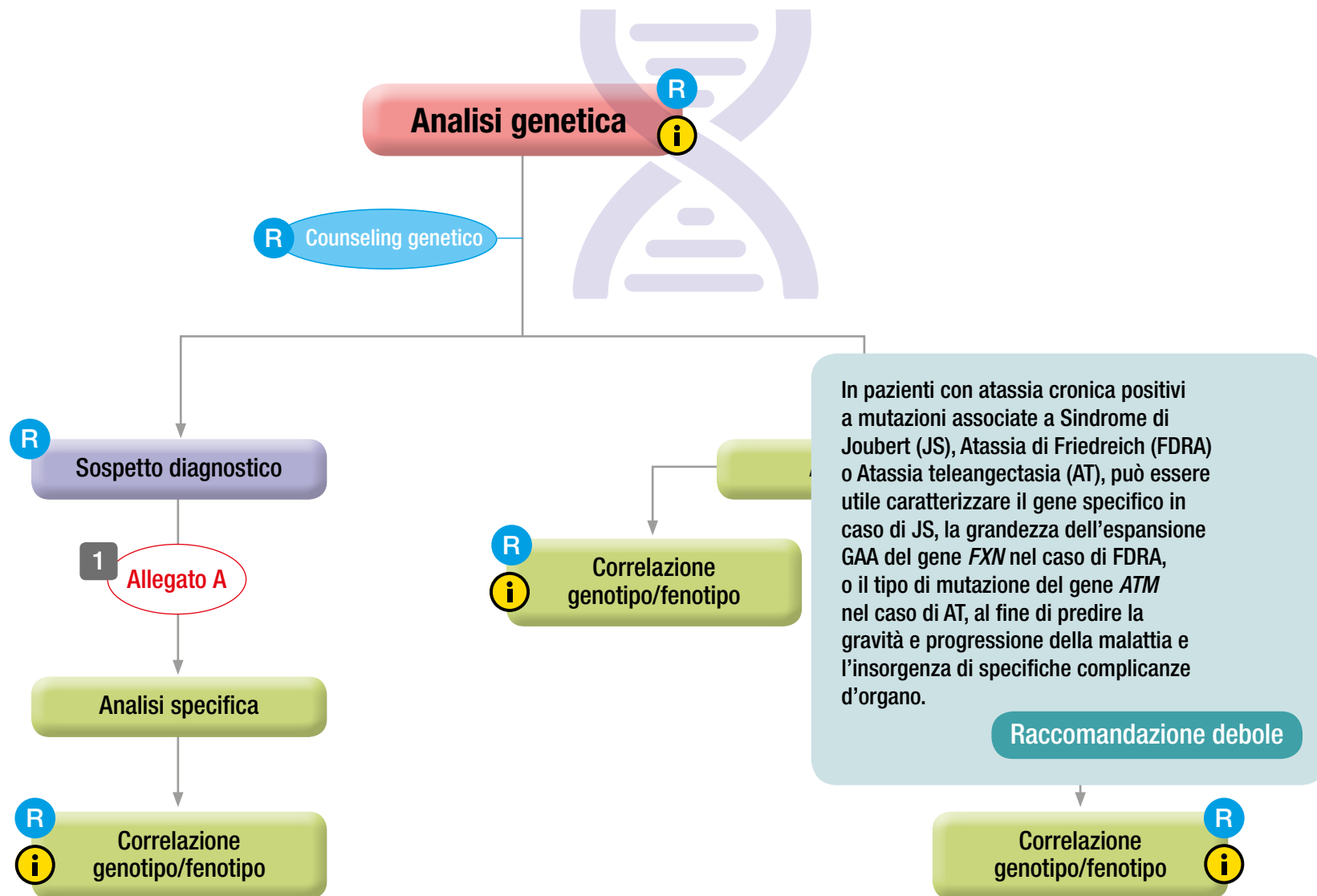
R i **Correlazione genotipo/fenotipo**

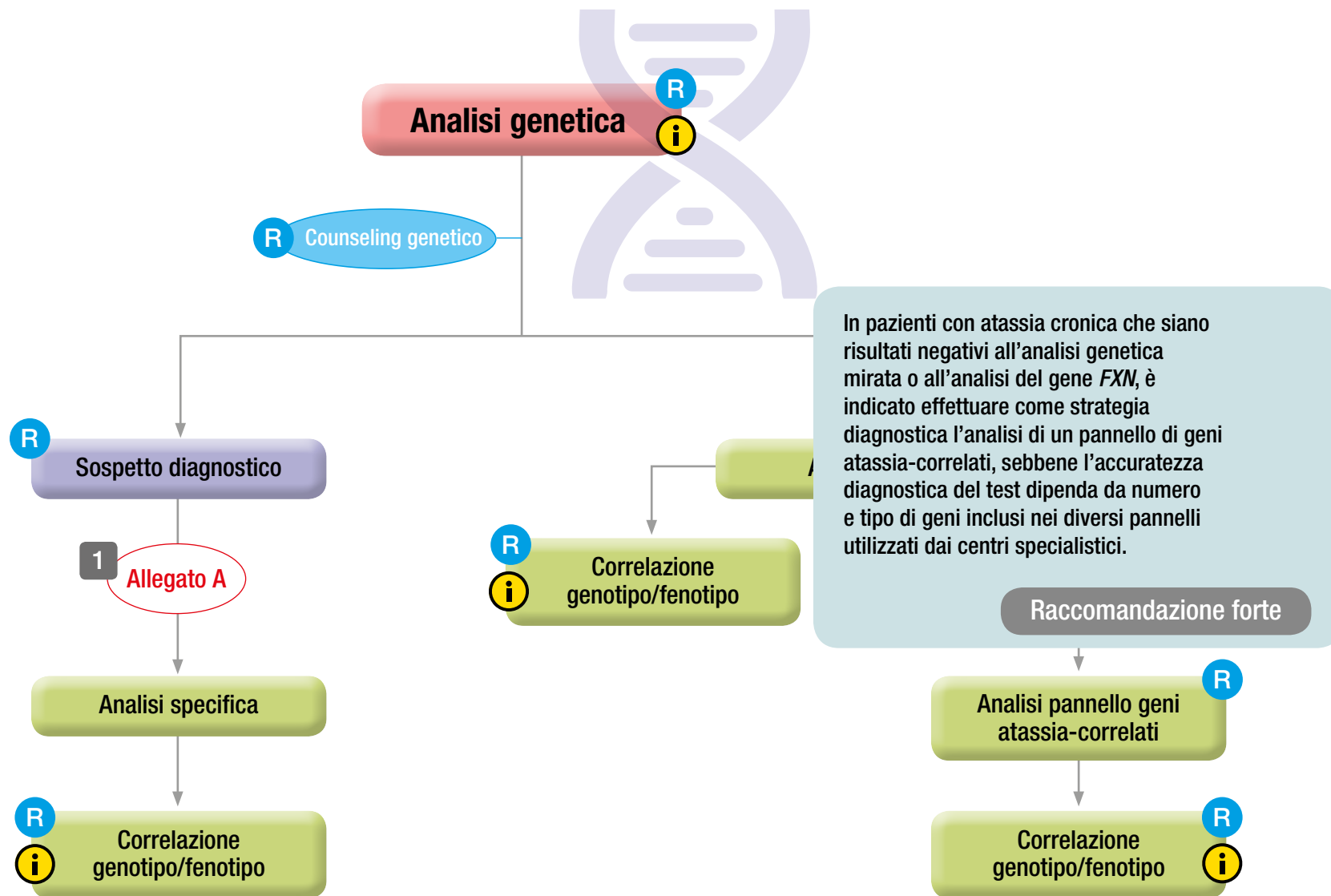
Negatività *FXN*

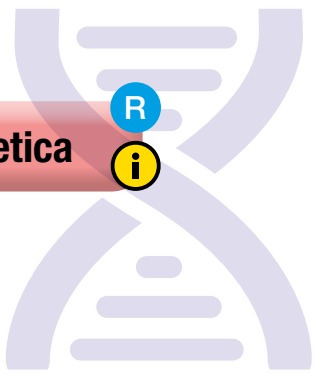
R **Analisi pannello geni atassia-correlati**

R i **Correlazione genotipo/fenotipo**









Analisi genetica

R Counseling genetico

È indicato offrire un *counseling* genetico coordinato da un genetista medico oppure da un neurologo con esperienza specifica di *counseling* nella genetica delle atassie, che includa un intervento di sostegno psicologico al paziente, che garantisca la sua autonomia rispetto al consulente nel prendere le decisioni, tenga in considerazione le implicazioni del test su tutti familiari e sulle eventuali scelte riproduttive e preveda la consegna al paziente o ai familiari/*caregiver* una relazione di consulenza scritta.

Raccomandazione forte

R
i
Correlazione genotipo/fenotipo

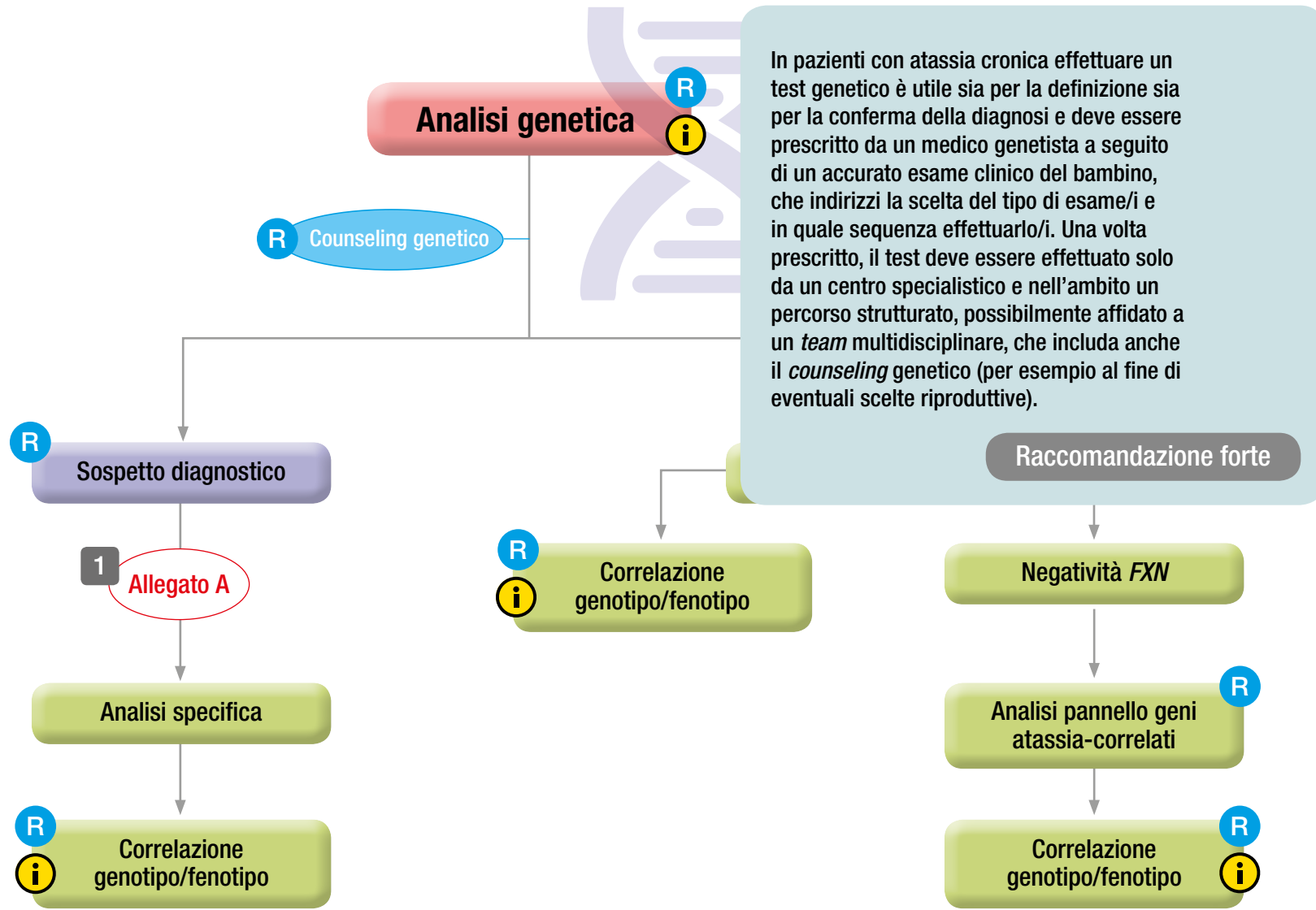
R
Analisi FXN

R
i
Correlazione genotipo/fenotipo

Negatività FXN

R
Analisi pannello geni atassia-correlati

R
i
Correlazione genotipo/fenotipo



Allegato A

Diagnosi	Caratteristiche				
	Esordio	Segni e sintomi neurologici	Segni e sintomi multisistemici	Neuroimmagini	Geni
Atassia di Friedreich	< 25 anni	disturbi della deglutizione, atassia progressiva dell'andatura, disartria, neuropatia periferica assonale con assenza di riflessi osteotendinei agli arti inferiori	scoliosi, <i>pes cavus</i> , cardiomiopatia ipertrofica non ostruttiva, disfunzione urinaria, diabete mellito, sordità	RM generalmente normale con potenziale riduzione del volume del peduncolo cerebellare	<i>FXN</i>
Atassia teleangectasia	1-4 anni	atassia cerebellare progressiva, aprassia oculomotoria, disartria, neuropatia periferica assonale, assenza dei riflessi osteotendinei	teleangectasie, immunodeficienza non progressiva, patologie polmonari, infezioni polmonari e dei seni paranasali, ipersensibilità da radiazioni ionizzanti con maggiore rischio di neoplasie	RM con segni di atrofia cerebellare	<i>ATM</i>
Atassia con aprassia oculomotoria 1	2-10 anni	atassia cerebellare, aprassia oculomotoria orizzontale e verticale, oftalmoplegia, neuropatia periferica assonale con assenza di riflessi osteotendinei, corea, distonia degli arti superiori	<i>pes cavus</i> , mani e piedi tendenzialmente atrofici	RM con segni di atrofia cerebellare	<i>APTX</i>
Atassia con aprassia oculomotoria 2	3-30 anni	atassia cerebellare, aprassia oculomotoria lieve/moderata, neuropatia periferica assonale con riflessi osteotendinei assenti o ridotti	teleangectasie rare	RM con segni di atrofia cerebellare (inclusi emisferi e verme)	<i>SETX</i>
Atassia con deficit di vitamina E	5-15 anni	atassia a lenta progressione, perdita di coordinazione delle mani e propriocezione, assenza di riflessi osteotendinei, adiadococinesia, disartria	declino dell'acuità visiva	RM con segni di atrofia cerebellare (50% dei casi)	<i>TTPA</i>
Atassia spastica autosomica recessiva di Charlevoix-Saguenay	12-18 mesi	atassia cerebellare progressiva, nistagmo e disartria, neuropatia periferica demielinizzante con perdita di riflessi tendinei	spasticità degli arti inferiori, deformità dei piedi	RM con evidenza di atrofia del verme con predominanza superiore e/o atrofia degli emisferi cerebellari e ipointensità lineari nel ponte	<i>SACS</i>
Sindrome di Joubert	nascita/ prima infanzia	ipotonia, nistagmo, aprassia oculomotoria, atassia, ritardo dello sviluppo e disabilità intellettiva, tachipnea e/o apnea in epoca neonatale	disturbi della retina e oculari, renali, epatici, craniofacciali, digitali e scheletrici	RM con segno del dente molare (MTS, <i>molar tooth sign</i>)	34 geni

Allegato A

Diagnosi	Caratteristiche				
	Esordio	Segni e sintomi neurologici	Segni e sintomi multisistemici	Neuroimmagini	Geni
Atassia di Friedreich	< 25 anni	disturbi della deglutizione, atassia progressiva dell'andatura, disartria, neuropatia periferica assonale con assenza di riflessi osteotendinei agli arti inferiori	scoliosi, <i>pes cavus</i> , cardiomiopatia ipertrofica non ostruttiva, disfunzione urinaria, diabete mellito, sordità	RM generalmente normale con potenziale riduzione del volume del peduncolo cerebellare	<i>FXN</i>
Atassia teleangectasia	1-4 anni	atassia cerebellare progressiva, aprassia oculomotoria, disartria, neuropatia periferica assonale, assenza dei riflessi osteotendinei	teleangectasie, immunodeficienza non progressiva, patologie polmonari, infezioni polmonari e dei seni paranasali, ipersensibilità da radiazioni ionizzanti con maggiore rischio di neoplasie	RM con segni di atrofia cerebellare	<i>ATM</i>
Atassia con aprassia oculomotoria 1	2-10 anni	atassia cerebellare, aprassia oculomotoria orizzontale e verticale, oftalmoplegia, neuropatia periferica assonale con assenza di riflessi osteotendinei, corea, distonia degli arti superiori	<i>pes cavus</i> , mani e piedi tendenzialmente atrofici	RM con segni di atrofia cerebellare	<i>APTX</i>
Atassia con aprassia oculomotoria 2	3-30 anni	atassia cerebellare, aprassia oculomotoria lieve/moderata, neuropatia periferica assonale con riflessi osteotendinei assenti o ridotti	teleangectasie rare	RM con segni di atrofia cerebellare (inclusi emisferi e verme)	<i>SETX</i>
Atassia con deficit di vitamina E	5-15 anni	atassia a lenta progressione, perdita di coordinazione delle mani e propriocezione, assenza di riflessi osteotendinei, adiadococinesia, disartria	declino dell'acuità visiva	RM con segni di atrofia cerebellare (50% dei casi)	<i>TTPA</i>
Atassia spastica autosomica recessiva di Charlevoix-Saguenay	12-18 mesi	atassia cerebellare progressiva, nistagmo e disartria, neuropatia periferica demielinizzante con perdita di riflessi tendinei	spasticità degli arti inferiori, deformità dei piedi	RM con evidenza di atrofia del verme con predominanza superiore e/o atrofia degli emisferi cerebellari e ipointensità lineari nel ponte	<i>SACS</i>
Sindrome di Joubert	nascita/ prima infanzia	ipotonia, nistagmo, aprassia oculomotoria, atassia, ritardo dello sviluppo e disabilità intellettiva, tachipnea e/o apnea in epoca neonatale	disturbi della retina e oculari, renali, epatici, craniofacciali, digitali e scheletrici	RM con segno del dente molare (MTS, <i>molar tooth sign</i>)	34 geni

Allegato B. Trattamenti di riferimento per i segni e sintomi non atassici

	Trattamenti di riferimento	Riferimenti bibliografici
scoliosi	scoliosi idiopatica: l'utilizzo del busto sembra essere efficace nel prevenire la progressione della curva scoliotica e nel ridurre il ricorso alla chirurgia e il trattamento con esercizi specifici sembra essere efficace nel ridurre l'angolo di Cobb e migliorare l'asimmetria del tronco	Dolan 2007 Fan 2020 Negrini 2016
pes cavus	ortesi e calzature correttive sembrano essere utili a migliorare gli aspetti biomeccanici, tra cui la pressione plantare, mentre la tossina botulinica non sembra esser utile a migliorare allineamento, flessibilità e forza del piede	Burns 2007
pes planus	piede equino-varo-supinato (PEVS): le ortesi terapeutiche funzionali sembrano avere un effetto correttivo in bambini con PEVS da lieve a moderato pes planus: le ortesi correttive non sembrano essere utili, mentre le ortesi terapeutiche funzionali sembrano essere utili per migliorare i parametri del cammino in bambini in età prescolare e in bambini delle elementari con altre disabilità (SD o PC) pes planus flessibile: le ortesi funzionali sembrano avere un impatto positivo per diversi esiti, tra cui dolore, postura del piede, andatura e misure funzionali, strutturali e cinetiche	Hill 2020 Dars 2018
spasticità	le strategie di terapia fisica e occupazionale, anche con l'ausilio di ortesi, sono indicate, se all'interno di programmi riabilitativi mirati, per il raggiungimento di obiettivi specifici condivisi la terapia a breve termine con diazepam o a lungo termine di baclofen può essere considerata in presenza di disagio o dolore, spasmi muscolari, disabilità funzionale la tossina botulinica A può essere considerata in caso di spasticità focale con limitazione di motricità fine e uso di ortesi, compromissione dell'igiene personale, dolore e disagi estetici, mentre deve essere considerata con cautela in caso di disturbi di coagulazione o trattamento con anticoagulanti, spasticità generalizzata, contratture muscolari fisse o deformità ossee, e deve essere evitata in caso di miastenia grave o trattamento con aminoglicosidi il baclofen intratecale può essere considerato in bambini in cui nonostante l'uso di approcci non invasivi la spasticità continua a causare dolore o spasmi muscolari, limitazioni della postura o funzionalità, compromissione dell'igiene personale, ma deve essere evitato in bambini troppo piccoli, malnutriti, soggetti a infezioni ricorrenti o a precedente intervento di fusione spinale, con disturbi respiratori o di coagulazione o in trattamento con anticoagulanti	NICE CG145
tremore	tremore posturale isolato: in caso il bambino sia in trattamento con sodio valproato o agonisti beta adrenergici è indicato riconsiderare tale trattamento in quanto il tremore può essere un effetto collaterale del farmaco tremore posturale: è indicato eseguire un esame della funzionalità tiroidea per determinare la possibile presenza di iperattività tiroidea; la terapia occupazionale è indicata in caso di limitazioni nelle attività di vita quotidiana	NICE CG127
distonia	distonia primaria: la TB-A può essere considerata come trattamento di prima linea, in caso di fallimento della TB può essere considerata la DBS del globo pallido, salvo in pazienti con disabilità causata da deformità fisse distonia degli arti superiori: la TB-A può essere efficace ma con costanti aggiustamenti dei dosaggi per evitare una possibile debolezza muscolare la TB può essere utile per il trattamento sintomatico a lungo termine ma non deve essere utilizzata in caso di disturbi della trasmissione neuromuscolare e deve essere tenuto in considerazione il rischio associato a dosi cumulative eccessive	Albanese 2011
cardiopatie	LVOTO: è indicato l'uso di beta bloccanti e può essere considerato l'uso di verapamil; la terapia medica può essere considerata in caso sintomi lievi o assenti	ESC 2014
disturbi urinari	infezioni del tratto urinario: è indicato il trattamento con antibiotici per via orale in fase acuta; in caso di impossibilità di somministrazione per via orale è indicato il trattamento antibiotico per via endovenosa o intramuscolare batteriaris asintomatica: non è indicato il trattamento antibiotico	NICE CG54

	Trattamenti di riferimento	Riferimenti bibliografici
dolore	dolore cronico: interventi psicologici, esercizi fisici, di rilassamento e TENS dovrebbero essere considerati come interventi precoci; paracetamolo e FANS possono essere considerati in prima linea, ma per trattamenti della minor durata possibile; l'uso di oppioidi è raramente indicato a causa degli effetti collaterali e per trattamenti della minor durata possibile; l'uso di codeina e tramadolo non è raccomandato dolore localizzato: FANS topici e lidocaina possono essere considerati per la riduzione dei sintomi dolore neuropatico: la gabapentina alla dose minima efficace può essere considerata come trattamento di prima linea, seguita da pregabalina in caso di inefficacia o non tollerabilità della gabapentina; l'amptriptilina a basse dosi può essere considerata in caso di mal di schiena misto nocicettivo/neuropatico, emicrania cronica o dolore generalizzato cronico e sostituita da norriptilina in caso di eccessiva sedazione	Scottish Gov 2018 WHO 2020
disturbi gastroenterici	reflusso gastroesofageo: l'uso di farmaci antiacidi, inclusi gli inibitori della pompa protonica, è indicato come trattamento di prima linea, mentre domperidone, metoclopramide ed eritromicina non sono indicati se non sotto stretto monitoraggio degli effetti collaterali costipazione: l'uso di clisteri e lassativi è indicato come trattamento di prima linea, ma, soprattutto in bambini con disabilità neurologiche, l'uso cronico di lassativi può ridurre la responsività al trattamento	NICE CG99 NICE NG 1 Romano 2017
disfagia	disfagia/disfunzione orale motoria: la terapia logopedica, incluse terapie sensorimotorie orali, sembra essere indicata come trattamento di prima linea	Gosa 2017 Morgan 2012 Romano 2017
scialorrea	salivazione eccessiva: specifici esercizi della bocca; uso di farmaci anticolinergici come scopolamina transdermica o glicopirronio bromuro; iniezioni di tossina botulinica A alle ghiandole salivari; se i farmaci e il botulino non danno benefici o non sono tollerati, si può ricorrere all'intervento chirurgico	Short 2019
disturbi uditivi	disturbi dell'udito: uso di apparecchi acustici, impianti cocleari, dispositivi a conduzione ossea, tecnologie assistite	JCIH 2019
disturbi visivi	errore refrattivo: prescrizione della correzione difetti della visione binoculare, del movimento degli occhi e dell'elaborazione dell'immagine sono trattati con l'uso di prismi o con la terapia e riabilitazione visiva o con farmaci oculari.	AOA 2017
disturbi cognitivi e psichiatrici	disabilità: sono indicati interventi di terapia occupazionale, in particolare con approcci a livello di attività e top-down, e con il coinvolgimento dei genitori/caregiver disabilità intellettiva: è indicato un approccio non farmacologico mirato allo sviluppo di abilità necessarie all'acquisizione di competenze educative che possano garantire l'autonomia; in caso di presenza di disturbi psichiatrici associati è indicato un iniziale intervento psicosociale mirato, seguito, quando necessario, dall'utilizzo di farmaci psicotropici disturbi psichiatrici: il trattamento psicoterapeutico, inclusa terapia individuale e di gruppo, dovrebbe essere considerato come intervento di prima linea in bambini con malattie fisiche concomitanti; la terapia con farmaci psicotropici è indicata, in caso di persistenza dei sintomi a seguito di terapie non farmacologiche, tenendo in considerazione le potenziali interazioni con eventuali altri trattamenti farmacologici concomitanti	DeMaso 2009 Kishore 2020 Novak 2019 Siegel 2020
disturbi comunicativo-linguistici	aprassia verbale: il <i>Nuffield Dyspraxia Programme-3</i> (NDP-3) e il <i>Rapid Syllable Transitions Treatment</i> (ReST) sembrano essere utili in bambini di età da 4 a 12 anni in assenza di altri disturbi del neuro-sviluppo disartria: interventi basati su principi di apprendimento sembrano essere utili a migliorare l'intelligibilità e la chiarezza e qualità della voce	Morgan 2018 Pennington 2016

DBS: stimolazione cerebrale profonda (*deep brain stimulation*)

LVOTO: *Left Ventricular Outflow Tract Obstruction*

PC: Paralisi cerebrale

SD: Sindrome di Down

TB: tossina botulinica

TENS: stimolazione elettrica nervosa transcutanea

(*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*)



Anamnesi medico specialistica

L'atassia in pazienti pediatrici può essere la manifestazione di una condizione cronica o acuta. Nel caso delle condizioni acute può essere conseguenza di patologie acute non fatali, ma anche di condizioni che possono mettere a rischio la vita del bambino. È importante, pertanto, nella fase di diagnosi iniziale, soprattutto in ambito di Pronto soccorso (PS), discriminare la condizione causa del sintomo atassico per garantire l'assistenza più adeguata e tempestiva possibile.

Vedi pag. 45



Generalmente, le atassie post-infettive hanno segni e sintomi di durata <24 ore, si presentano più frequentemente in bambini di età 1-4 anni e non beneficiano da un test tossicologico. Nel caso, invece, in cui vi sia il sospetto o quando l'anamnesi e l'esame obiettivo orientino la diagnosi verso un'atassia da intossicazione da sostanze/farmaci, eseguire un test tossicologico aiuta a determinare l'agente responsabile e quindi a definire tempestivamente un intervento, a volte salvavita. La sensibilità dell'esame dipende dalla quantità e tipologia di esami inseriti nel pannello dell'esame tossicologico standard utilizzato dalla struttura di riferimento (non ci sono dati sugli esami eseguiti negli studi analizzati). L'anamnesi e la scelta del pannello dovrebbero essere calibrate in base all'età del bambino (per esempio in caso di bambini <12/13 anni è più probabile che l'ingestione di sostanze o di farmaci, prescritti sia al bambino stesso sia a un familiare, sia stata accidentale, mentre in un adolescente l'ingestione può essere anche volontaria, per esempio di droghe o farmaci, oppure può verificarsi un'*overdose* degli stessi).

Vedi pag. 46



Esame liquor

Le linee guida internazionali indicano come controindicazioni all'esecuzione della puntura lombare la presenza di segni che suggeriscono un'elevata pressione intracranica, quali: stato di coscienza alterato o fluttuante (Scala Coma Glasgow <9), bradicardia e ipertensione, segni neurologici focali, anomalie nella postura, pupille anisocoriche/midriatiche o non responsive, papilledema, movimenti oculari anomali (per esempio occhi di bambola). In presenza di tali segni e sintomi è indicato eseguire un esame di neuroimmagini (per esempio TC) prima di eseguire una puntura lombare. La puntura lombare è inoltre controindicata in caso di shock, porpora estesa o in ampliamento, convulsioni o fase successiva a convulsioni (fino a stabilizzazione), anomalie della coagulazione, conta delle piastrine $<100 \times 10^9$ /litro, terapia con anticoagulanti, infezione locale del sito della puntura, insufficienza respiratoria, immunocompromissione grave.

Vedi pag. 47



Pediatra

Il pediatra e/o lo specialista di riferimento territoriale dovrebbero/dovrebbe, in presenza di segni e sintomi suggestivi o di un sospetto diagnostico, riferire il bambino al Centro di riferimento (CdR).

Vedi pag. 140



Centro di riferimento

Le atassie croniche [...] sono incluse nella definizione di patologie complesse. Questo tipo di patologie richiede, quindi, un modello di presa in carico che consideri la necessità di questi bambini di un'assistenza complessa da parte di diversi specialisti e professionisti sanitari.

[...] Essendo le atassie croniche malattie rare, la fattibilità di creare *team* multidisciplinari fissi specializzati, come nel caso delle *stroke unit*, è estremamente ridotta, mentre sembra essere più praticabile la costruzione di reti/*network* di specialisti in costante contatto tra loro, che possano fornire un'assistenza coordinata. Tali *network* potrebbero essere costituiti con un punto di accesso identificato nel Centro di riferimento (CdR) specialistico, che coordina l'assistenza riferendo il bambino alla rete di specialisti, anche sul territorio, con cui è in contatto.

Vedi pagg. 139-140



Anamnesi medico specialistica

Ciascun Centro di riferimento (CdR) dovrebbe avere al suo interno un numero minimo di professionalità di riferimento tra personale medico (cardiologo, genetista, fisiatra, neurologo, neuropsichiatra infantile, ortopedico, pediatra, pneumologo, psicologo) e professioni sanitarie di tutte le aree (educatore professionale sanitario, fisioterapista, infermiere, logopedista, ortottista, tecnico della riabilitazione psichiatrica, tecnico ortopedico, terapeuta della neuro e psico motricità dell'età evolutiva, terapeuta occupazionale, podologo, psicologo/neuropsicologo) e, in assenza di specifici specialisti, far riferimento a consulenti esterni.

Vedi pag. 140



RM

Data l'importanza per i pazienti/familiari e per i clinici di avere una diagnosi tempestiva (e dove possibile anche precoce), è essenziale ottenere tale diagnosi nel modo più efficiente possibile in termini di risorse e tempo. Dal momento che la diagnosi definitiva è pressoché sempre genetica, orientare la scelta del test genetico nel modo più "efficiente" è essenziale e la RM può indirizzare, assieme alla clinica, la scelta dei test da effettuare. Per esempio, la letteratura analizzata è uniforme nell'indicare che la presenza alle RM del cosiddetto segno del dente molare (MTS. *molar tooth sign*) è diagnostica di Sindrome di Joubert (JS, *Joubert Syndrome*).

Vedi pagg. 63-64



Analisi genetica

Poiché il raggiungimento di una conferma diagnostica genetica in pazienti con atassie croniche è un obiettivo primario sia per il paziente stesso e i suoi familiari, sia per i clinici che ne devono pianificare la migliore assistenza possibile, è essenziale arrivare a ottenere tale diagnosi nel modo più efficiente possibile in termini di risorse e tempo (Ministero della salute. Rete nazionale malattie rare. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?-lingua=italiano&id=707&area=Malattie%20rare&menu=-vuoto). [...] Per questo motivo è importante identificare prima di tutto i segni clinici, neuroradiologici e biochimici utili a indirizzare verso il test genetico più indicato per ottenere velocemente una conferma diagnostica, riducendo i tempi e le ambiguità/difficoltà nell'interpretazione dei referti. In assenza di segni specifici che possano mirare verso un sospetto diagnostico, la strategia più efficiente e utile è indirizzare l'esame verso un test genetico specifico per le patologie più frequenti.

[...] In assenza di segni e sintomi ed esclusa con test genetico mirato la diagnosi genetica di Atassia di Friedreich (FDRA, *Friedreich Ataxia*) (o di eventuali altre atassie frequenti analizzate), si indirizza l'esame molecolare verso l'analisi di geni di cui a oggi si conosce un'associazione con segni atassici.

[...] Infine, se un paziente risulta negativo all'analisi genetica mirata, all'analisi del gene *FXN* e all'analisi di un pannello di geni atassia-correlati, si potrebbe ricorrere al sequenziamento dell'intero esoma (WES, *Whole Exome Sequencing*).



Counseling

Le atassie croniche pediatriche sono un insieme di condizioni cliniche rare, con insorgenza nell'infanzia, che possono presentare un insieme estremamente eterogeneo di segni e sintomi clinici. La rarità di tali condizioni, accompagnata all'eterogeneità della presentazione clinica, determina inevitabilmente una necessità da parte dei genitori/*caregiver* di affrontare la condizione del bambino e di gestirla attraverso i servizi sanitari, a partire dall'ottenimento di una diagnosi, fino a una presa in carico adeguata da parte dei servizi. Tutte le difficoltà connesse ai passaggi necessari per la gestione di bambini con patologie rare complesse determinano nei familiari/*caregiver* un carico (*burden*) che può comportare anche rischi per la loro salute sia mentale sia fisica.

[...] Al momento, [...] le uniche fonti di supporto che i genitori hanno a disposizione, sia in relazione alle indicazioni relative ai servizi sanitari da contattare, sia per quanto riguarda una condivisione sia in termini pratici che emotivi delle difficoltà di gestione dei bambini nella vita quotidiana, siano le associazioni e i gruppi di auto-aiuto. L'onere di orientare l'accesso alle cure e la "navigazione" dei sistemi sanitari, e quindi il coordinamento dell'assistenza, non può e non deve essere dislocato esclusivamente sulle associazioni. Le associazioni possono avere il ruolo di aiutare il familiare/*caregiver* a individuare il punto di accesso alle cure, ma, una volta effettuato l'accesso ai servizi, deve essere disponibile un percorso definito di assistenza e un coordinamento degli specialisti coinvolti nel processo assistenziale.

[...] Un aspetto estremamente rilevante, infatti, è l'impatto che la comunicazione della diagnosi ha sul bambino e sui suoi familiari/*caregiver* e la conseguenza che tale diagnosi ha nella gestione della patologia in termini psicologici ed emotivi sia da parte del bambino sia da parte dei suoi familiari/*caregiver*. Le atassie pediatriche possono presentarsi con gravità di segni e sintomi, gradi di disabilità e prognosi estremamente variabili. In alcuni casi, l'accettazione e l'elaborazione di una diagnosi di una malattia rara, con conseguenze potenzialmente molto rilevanti, può rivelarsi un processo estremamente complesso e anche doloroso sia per il bambino sia per i suoi familiari/*caregiver*. Per questo motivo, è essenziale garantire a entrambi un supporto in forma di interventi psicoterapeutici, interventi riabilitativi mirati (per esempio attività psicoeducative, comportamentali, eccetera) e/o interventi riabilitativi o ludici che prevedano il coinvolgimento sia dei bambini sia dei loro familiari/*caregiver* (per esempio attività sensoriali).



Diagnosi

Il Centro di riferimento (CdR), una volta raggiunta la conferma diagnostica, redige un piano di trattamento e presa in carico, che deve poi essere applicato nelle singole realtà territoriali di riferimento, con un costante raccordo e coordinamento con il CdR.

Vedi pag. 140



Valutazione del quadro clinico/funzionale

Le atassie pediatriche includono un gruppo di patologie eterogenee che determina, oltre ai segni principali atassici, anche una varietà di altri segni e sintomi non atassici, incluse complicanze a carico di specifici organi (per esempio cuore, fegato), e di deformità o malformazioni fisiche.

La presenza di malformazioni o deformità a volte anche progressive, può determinare gradi anche alti di disabilità, accompagnata da disagio e stress e a volte anche da dolore. La gestione adeguata, e laddove possibile, il trattamento, di malformazioni e deformità può ridurre il loro carico complessivo e spesso anche ridurre o eliminare le conseguenze quali stress, dolore e disagio. Il trattamento precoce, laddove possibile, può essere risolutivo o contribuire a migliorare i segni e sintomi motori e non motori nei bambini, mentre in assenza di un trattamento risolutivo, una gestione adeguata della condizione può comunque migliorare la qualità della vita del bambino, ma anche dei suoi familiari/*caregiver*. Per questo motivo, una valutazione clinica adeguata all'identificazione e caratterizzazione di tali condizioni è essenziale per stabilire le opzioni terapeutiche più adeguate.



Abilitativo/riabilitativo

L'intervento abilitativo/riabilitativo sia motorio sia cognitivo resta l'approccio terapeutico di prima linea per il trattamento di queste patologie. La rarità di queste condizioni e la varietà ed eterogeneità dei segni e sintomi che includono determina la necessità di produrre piani riabilitativi personalizzati, calibrati sui bisogni e i desideri del bambino, quindi difficilmente standardizzabili e generalizzabili.

[...] La strategia riabilitativa sia motoria sia cognitiva dovrebbe [...] essere inserita in un progetto riabilitativo condiviso con il bambino, la sua famiglia e/o i *caregiver* e i professionisti sanitari che partecipano alla presa in carico.

[...] Il progetto riabilitativo [...] dovrebbe partire da una valutazione delle capacità, delle competenze e delle *performance* occupazionali del singolo bambino, della tipologia e gravità dei segni e sintomi che presenta e della prognosi funzionale, laddove sia possibile valutarla. Questa valutazione consente di calibrare gli interventi in base ai desideri, ai bisogni e alle possibilità reali del bambino e di stabilire le strategie sinergiche di intervento e l'azione coordinata tra ciascun professionista. La riabilitazione, infatti, oltre a essere indirizzata al trattamento di bambini con vari livelli di segni e sintomi ed eventualmente disabilità e/o disautonomia, dovrebbe essere garantita anche a bambini autonomi e con sintomatologia lieve, per prevenire il deterioramento delle condizioni ed evitare la possibile comparsa di nuove manifestazioni.

[...] La valutazione iniziale e le valutazioni successive mirate a determinare gli effetti della strategia riabilitativa sia motoria sia cognitiva dovrebbero essere effettuate utilizzando strumenti adeguati e validati nella popolazione di bambini con atassie pediatriche. A questo scopo, nonostante la disponibilità di strumenti ampiamente utilizzati nella pratica clinica, sono necessari ulteriori studi per supportare la validità e l'affidabilità dei vari strumenti specificamente per la valutazione dei bambini con atassie pediatriche.



Segni e sintomi associati

Le strategie terapeutiche definite all'interno del progetto riabilitativo dovrebbero affrontare il trattamento sia dei segni e sintomi motori del bambino, sia di quelli non motori associati alle diverse forme atassiche, includendo l'adozione di ausili e/o ortesi laddove necessario. Per esempio, sebbene l'utilizzo di busto e scarpe ortopediche siano l'approccio di prima scelta per il trattamento rispettivamente di scoliosi e deformità del piede (per esempio piede cavo o piatto), potrebbero non essere una scelta adeguata nel caso determinino nel bambino una limitazione della mobilità o del cammino o causino altre manifestazioni che ne riducono la tollerabilità (per esempio dolore, fastidio).

Vedi pag. 124



Esame audiometrico

La presenza di deficit uditivo, infatti, se non identificata, può determinare conseguenze in termini di disagio e stress per il bambino, ma può causare anche conseguenze sul piano cognitivo, di apprendimento e relazionale. Pertanto, essendo la valutazione uditiva un test poco invasivo e relativamente semplice da condurre, è indicato eseguirla precocemente in tutti i bambini con Atassia di Friedreich (FDRA, *Friedreich Ataxia*).

Vedi pag. 101



Esame radiografico

La Atassia teleangectasia (AT, *Ataxia Telangiectasia*) è caratterizzata, oltre che da segni atassici, neurologici e teleangectasie, anche da una suscettibilità alle infezioni, una maggiore sensibilità alle radiazioni e da un rischio più alto di sviluppare tumori. Per questo motivo, è necessario limitare quanto più possibile il numero di esami radiografici effettuati in questa popolazione, per minimizzare l'esposizione a radiazioni e il conseguente rischio di insorgenza di neoplasie.

Vedi pag. 100



Analisi genetica

Poiché il raggiungimento di una conferma diagnostica genetica in pazienti con atassie croniche è un obiettivo primario sia per il paziente stesso e i suoi familiari, sia per i clinici che ne devono pianificare la migliore assistenza possibile, è essenziale arrivare a ottenere tale diagnosi nel modo più efficiente possibile in termini di risorse e tempo (Ministero della salute. Rete nazionale malattie rare. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?-lingua=italiano&id=707&area=Malattie%20rare&-menu=vuoto). [...] Per questo motivo è importante identificare prima di tutto i segni clinici, neuro-radiologici e biochimici utili a indirizzare verso il test genetico più indicato per ottenere velocemente una conferma diagnostica, riducendo i tempi e le ambiguità/difficoltà nell'interpretazione dei referti. In assenza di segni specifici che possano mirare verso un sospetto diagnostico, la strategia più efficiente e utile è indirizzare l'esame verso un test genetico specifico per le patologie più frequenti.

[...] In assenza di segni e sintomi ed esclusa con test genetico mirato la diagnosi genetica di Atassia di Friedreich (FDRA, *Friedreich Ataxia*) (o di eventuali altre atassie frequenti analizzate), si indirizza l'esame molecolare verso l'analisi di geni di cui a oggi si conosce un'associazione con segni atassici.

[...] Infine, se un paziente risulta negativo all'analisi genetica mirata, all'analisi del gene *FXN* e all'analisi di un pannello di geni atassia-correlati, si potrebbe ricorrere al sequenziamento dell'intero esoma (WES, *Whole Exome Sequencing*).



Correlazione genotipo/fenotipo

Le atassie croniche sono patologie gravi che presentano segni e sintomi sia atassici sia multisistemici, variabili in termini di gravità, tipo e velocità di progressione. Per questo motivo, è importante e utile poter disporre di esami che permettano di identificare precocemente o anche addirittura predire l'insorgenza di tali segni e sintomi e/o complicazioni, in modo da pianificare un'assistenza adeguata e, laddove possibile, iniziare interventi potenzialmente preventivi.

Vedi pag. 85



Analisi genetica

Poiché il raggiungimento di una conferma diagnostica genetica in pazienti con atassie croniche è un obiettivo primario sia per il paziente stesso e i suoi familiari, sia per i clinici che ne devono pianificare la migliore assistenza possibile, è essenziale arrivare a ottenere tale diagnosi nel modo più efficiente possibile in termini di risorse e tempo (Ministero della salute. Rete nazionale malattie rare. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?-lingua=italiano&id=707&area=Malattie%20rare&-menu=vuoto). [...] Per questo motivo è importante identificare prima di tutto i segni clinici, neuro-radiologici e biochimici utili a indirizzare verso il test genetico più indicato per ottenere velocemente una conferma diagnostica, riducendo i tempi e le ambiguità/difficoltà nell'interpretazione dei referti. In assenza di segni specifici che possano mirare verso un sospetto diagnostico, la strategia più efficiente e utile è indirizzare l'esame verso un test genetico specifico per le patologie più frequenti.

[...] In assenza di segni e sintomi ed esclusa con test genetico mirato la diagnosi genetica di Atassia di Friedreich (FDRA, *Friedreich Ataxia*) (o di eventuali altre atassie frequenti analizzate), si indirizza l'esame molecolare verso l'analisi di geni di cui a oggi si conosce un'associazione con segni atassici.

[...] Infine, se un paziente risulta negativo all'analisi genetica mirata, all'analisi del gene *FXN* e all'analisi di un pannello di geni atassia-correlati, si potrebbe ricorrere al sequenziamento dell'intero esoma (WES, *Whole Exome Sequencing*).