



DELIBERAZIONE N. 0600 DEL 06 APR. 2023

Struttura proponente: UOSD Qualità, Certificazione e Sicurezza delle Cure-Risk Management Centro di Costo: G0DG43JD1S  
Codice settore proponente: RMDG 14/2023 del 31/03/2023

Oggetto: Adozione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della Malattia di Anderson-Fabry (AFD)  
"Il Provvedimento non comporta oneri di spesa"

L'estensore  
(Dott. Antonio Silvestri)

*[Signature of Antonio Silvestri]*

IL DIRETTORE GENERALE  
Dr. Narciso Mostarda

*[Signature of Narciso Mostarda]*

Parere del Direttore Amministrativo: D.ssa Paola Longo

☒ FAVOREVOLE

☐ NON FAVOREVOLE (con motivazioni allegate al presente atto)

Firma

*[Signature of Paola Longo]*

Data 5.04.2023

Parere del Direttore Sanitario: Dr. Gerardo De Carolis

☒ FAVOREVOLE

☐ NON FAVOREVOLE (con motivazioni allegate al presente atto)

Firma

*[Signature of Gerardo De Carolis]*

Data 05.04.2023

Il Dirigente addetto al controllo del budget, con la sottoscrizione del presente atto, attesta che lo stesso non comporta scostamenti sfavorevoli rispetto al budget economico aziendale.

Presenza Visione

Voce del conto Economico/Patrimoniale su cui si imputa l'importo:

Visto del Dirigente addetto al controllo del budget economico aziendale:

Direttore UOC Programmazione Strategica e Controllo di Gestione - D.ssa Miriam Piccini

Firma

*[Signature of Miriam Piccini]*

Data

03/04/2023

Il Dirigente e/o il Responsabile del procedimento con la sottoscrizione del presente atto, a seguito dell'istruttoria effettuata attestano che l'atto è legittimo nella forma e nella sostanza.

Responsabile del Procedimento: (Dott. Antonio Silvestri)

Firma

*[Signature of Antonio Silvestri]*

Data

31/03/2023

Il Dirigente: (Dott. Antonio Silvestri)

Firma

*[Signature of Antonio Silvestri]*

Data

31/03/2023

## IL DIRETTORE UOSD QUALITÀ, CERTIFICAZIONE E SICUREZZA DELLE CURE - RISK MANAGEMENT

### VISTI

- il D. Lgs. 30 dicembre 1992 n. 502 e successive modifiche ed integrazioni recante norme sul "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art.1 della Legge 23 ottobre 1992 n. 421";
- la L.R. 16 giugno 1994 n. 18 e successive modifiche ed integrazioni recante "Disposizioni per il riordino del Servizio Sanitario Regionale ai sensi del Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni ed integrazioni – istituzione delle aziende unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere";
- l'intesa tra Governo, Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano concernente la gestione del rischio clinico e la sicurezza dei pazienti e delle cure, ai sensi dell'art. 8, comma 6, della Legge 5 giugno 2003, n. 131;
- la Legge 8 marzo 2017, n. 24 "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie";
- la deliberazione aziendale n. 404 del 14/04/2016 recante per oggetto <<Affidamento di un incarico dirigenziale di direzione di struttura semplice a valenza dipartimentale "UOSD Qualità, Sicurezza e Certificazione delle Cure – Risk Management" nell'ambito della Direzione Strategica al Dott. Antonio Silvestri>>;
- la deliberazione aziendale n. 1368 del 11/10/2019 recante per oggetto il rinnovo del suddetto incarico a far data dal 14/04/2019 fino al 13/04/2022;
- la deliberazione aziendale n. 0925 del 13/06/2022 recante per oggetto il rinnovo del suddetto incarico a far data dal 14/04/2022 fino al 13/04/2027;

### PREMESSO

che all'art. 5 della succitata L. 8 marzo 2017, n. 24 "Buone pratiche clinico-assistenziali e raccomandazioni previste dalle linee guida" viene prescritto che "Gli esercenti le professioni sanitarie, nell'esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale, si attengono, salve le specificità del caso concreto, alle raccomandazioni previste dalle linee guida pubblicate ai sensi del comma 3 ed elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico- scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della Salute, da emanare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, e da aggiornare con cadenza biennale";

### DATO ATTO

che il succitato art. 5 della L. 8 marzo 2017, n. 24 prescrive che "In mancanza delle suddette raccomandazioni, gli esercenti le professioni sanitarie si attengono alle buone pratiche clinico-assistenziali";

### DATO ATTO

che la definizione ed implementazione dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) rappresenta un obiettivo LEA demandato alla responsabilità delle Regioni e quindi delle Aziende del SSR;

### CONSIDERATO

che tra gli obiettivi della UOSD Qualità, Sicurezza e Certificazione delle Cure – Risk Management rientra la definizione e la condivisione dei PDTA e l'attivazione di sistemi di verifica e di indicatori per il monitoraggio dell'appropriatezza dei percorsi di diagnosi e cura orientati alla qualità e alla sicurezza dei pazienti;



- DATO ATTO** che l'obiettivo di un PDTA è incrementare la qualità delle cure attraverso un continuum dell'assistenza che consideri tutte le tappe del processo di cura, permettendo il superamento del concetto di singole prestazioni, migliorando gli outcome clinici "risk-adjusted", aumentando la soddisfazione dell'utenza e garantendo anche una corretta allocazione delle risorse;
- CONSIDERATO** che con la Determinazione dirigenziale n. G10700 del 9.9.2015 è stato istituito nella Regione Lazio il Centro di Coordinamento regionale delle Malattie Rare, con funzioni di organo di supporto regionale, nelle attività di monitoraggio e di programmazione dell'offerta sanitaria;
- DATO ATTO** che presso l'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini è attivo lo Sportello Malattie Rare della UOC Laboratorio di Genetica Medica, che si propone di offrire un valido supporto al paziente affetto da patologia rara e alla sua famiglia, nella identificazione delle Strutture coinvolte nei percorsi diagnostico-assistenziali delle diverse patologie oltre che fornire le necessarie informazioni riguardo alle procedure amministrative legate alle malattie rare;
- CONSIDERATO** che l'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini è sede del Centro di Riferimento per la Malattia di Anderson-Fabry (AFD), afferente alla UOC Cardiologia;
- RITENUTO** necessario delineare nel contesto dell'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini un PDTA mirato alla gestione della Malattia di Anderson-Fabry (AFD);
- CONSIDERATO** - che all'interno dell'Azienda è stato attivato un Gruppo di Lavoro ad hoc, che ha elaborato una proposta di PDTA con approccio multidisciplinare, condivisa da tutti gli operatori che, a vario titolo, sono coinvolti nel percorso;
- CONSIDERATO** che il documento redatto è stato sottoposto a verifica e risulta coerente nella forma e nella sostanza sia con l'assetto organizzativo dell'Azienda sia con i principi del Sistema di Gestione della Qualità;
- RITENUTO** opportuno dare mandato ai Direttori di Dipartimento e di Unità Operativa di assicurare la massima diffusione al presente atto deliberativo e di assicurarne l'attuazione, per quanto di competenza;
- VERIFICATO** che il presente provvedimento non comporta nessuna spesa a carico dell'Azienda;
- ATTESTATO** che il presente provvedimento, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo, ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dall'art. 1 della Legge 20/94 e successive modifiche, nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui all'art. 1, primo comma, della Legge 241/90, come modificato dalla Legge 15/2005;

#### PROPONE

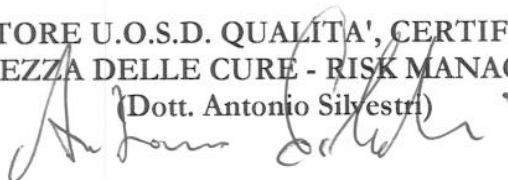
- di approvare l'adozione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della Malattia di Anderson-Fabry (AFD);
- di dare mandato al Responsabile Aziendale della Qualità di inoltrare la procedura ai Direttori di Dipartimento delle strutture interessate alla sua applicazione;
- di dare mandato ai Direttori di Dipartimento e di UU.OO. delle strutture interessate di divulgare il presente provvedimento a tutti gli operatori interessati;
- di disporre che la procedura sia inserita nel Manuale delle Procedure Aziendali tenuto dall'Ufficio Qualità, senza necessitare di ulteriore atto deliberativo, e disponibile sul sito intranet aziendale;



- di dare mandato alla U.O.S.D. Ufficio Relazioni con il Pubblico – Comunicazioni Istituzionali – Rapporto con le Associazioni di dare diffusione del presente provvedimento mediante l'inserimento nel Portale Aziendale nella pagina dedicata al Risk Management e Sicurezza delle Cure.

**IL DIRETTORE U.O.S.D. QUALITA', CERTIFICAZIONE E  
SICUREZZA DELLE CURE - RISK MANAGEMENT**

(Dott. Antonio Silvestri)



## IL DIRETTORE GENERALE

- VISTE** le deliberazioni della Giunta Regionale Lazio n. 5163 del 30/06/1994 e n. 2041 del 14/03/1996;
- VISTI** l'art. 3 del D.Leg.vo n. 502/92 e successive modificazioni ed integrazioni, nonché l'art. 9 della L.R. n. 18/94;
- VISTO** il decreto del Presidente della Regione Lazio n. T00198 del 28 ottobre 2021;
- VISTA** la propria deliberazione n. 1523 del 2 novembre 2021;
- LETTA** la proposta di delibera, "Adozione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della Malattia di Anderson-Fabry (AFD) presentata dal Direttore della UOSD Qualità, Certificazione e Sicurezza delle Cure - Risk Management;
- PRESO ATTO** che il Dirigente proponente il presente provvedimento, sottoscrivendolo, attesta che lo stesso, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo, ai sensi dell'art. 1 della Legge 20/1994 e successive modifiche, nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui all'art. 1, primo comma, della Legge 241/90, come modificato dalla Legge 15/2005;
- VISTI** i pareri favorevoli del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario;

## DELIBERA

di adottare la proposta di deliberazione di cui sopra e conseguentemente:

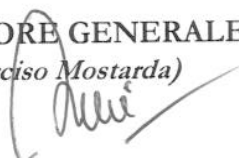
- di approvare l'adozione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della Malattia di Anderson-Fabry (AFD);
- di dare mandato al Responsabile Aziendale della Qualità di inoltrare la procedura ai Direttori di Dipartimento delle strutture interessate alla sua applicazione;
- di dare mandato ai Direttori di Dipartimento e di UU.OO. delle strutture interessate di divulgare il presente provvedimento a tutti gli operatori interessati;
- di disporre che la procedura sia inserita nel Manuale delle Procedure Aziendali tenuto dall'Ufficio Qualità, senza necessitare di ulteriore atto deliberativo, e disponibile sul sito intranet aziendale;
- di dare mandato alla U.O.S.D. Ufficio Relazioni con il Pubblico – Comunicazioni Istituzionali – Rapporto con le Associazioni di dare diffusione del presente provvedimento mediante l'inserimento nel Portale Aziendale nella pagina dedicata al Risk Management e Sicurezza delle Cure.

La struttura proponente curerà gli adempimenti consequenziali del presente provvedimento.

La presente deliberazione è composta di n. 26 pagine di cui n. 20 pagine di allegati nei termini indicati.

*Il presente atto è pubblicato nell'Albo dell'Azienda nel sito internet aziendale [www.scamilloforlanini.rm.it](http://www.scamilloforlanini.rm.it) per giorni 15 consecutivi, ai sensi della Legge Regionale 31.10.1996 n. 45.*

**IL DIRETTORE GENERALE**  
(Dr. Narciso Mostarda)



Procedura:  
PDTACod. Doc.:  
901/PDTA/23/03**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI  
ANDERSON-FABRY**Rev. 00 del  
17/03/2023

Pag. 1 di 20

|           | Gruppo di Lavoro Aziendale                          | Disciplina                                                            | Ruolo   | Data     | Firma   |
|-----------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------|----------|---------|
| REDAZIONE | <b>Staff di coordinamento:</b><br>Antonio Silvestri | UOSD Qualità, Certificazione e Sicurezza delle Cure - Risk Management | Medico  | 17/3/23  | [Firma] |
|           | <b>Coordinatore Clinico:</b><br>Federica Re         | UOC Cardiologia                                                       | Medico  | 12/3/23  | [Firma] |
|           | <b>Componenti:</b><br>Irene Bottillo                | UOC Laboratorio Genetica Medica                                       | Biologo | 22/3/23  | [Firma] |
|           | Vitaliano Buffa                                     | UOC Diagnostica per immagini                                          | Medico  | 21/3/23  | [Firma] |
|           | Attilio Castellaneta                                | UOC Medicina Interna                                                  | Medico  | 21/3/23  | [Firma] |
|           | Roberto Cianni                                      | UOC Radiologia Interventistica                                        | Medico  | 28/3/23  | [Firma] |
|           | Lucia d'Alba                                        | UOC Gastroenterologia                                                 | Medico  | 21-3-23  | [Firma] |
|           | Anna Maria De Negri                                 | UOSD Oculistica                                                       | Medico  | 11/3/23  | [Firma] |
|           | Fabio Gregori                                       | UOC Cardiologia                                                       | CPSI    | 27/3/23  | [Firma] |
|           | Daniela Mantella                                    | UOC Nefrologia e Dialisi                                              | Medico  | 28/3/23  | [Firma] |
|           | Anna Maria Mazzotta                                 | UOSD Dermatologia                                                     | Medico  | 27/03/21 | [Firma] |
|           | Stefano Millarelli                                  | UOC Otorinolaringoiatria                                              | Medico  | 27/3/23  | [Firma] |
|           | Francesca R. Pezzella                               | UOSD Stroke Unit                                                      | Medico  | 23/3/23  | [Firma] |
|           | Federico Ranocchi                                   | UOC Cardiochirurgia                                                   | Medico  | 28/03/23 | [Firma] |
|           | Claudia Torretta                                    | DIPRO                                                                 | PO      | 29/3/23  | [Firma] |
|           | Carla Tortorella                                    | UOC Neurologia                                                        | Medico  | 29/3/23  | [Firma] |

Hanno contribuito alla redazione del documento:

**DISCIPLINA**

|                    |                                    |
|--------------------|------------------------------------|
| Fiammetta Albi     | Medico - UOC Cardiologia           |
| Geza Halasz        | Medico - UOC Cardiologia           |
| Domenico Gabrielli | Medico - Direttore UOC Cardiologia |

A tutti loro va un sincero e cordiale ringraziamento.

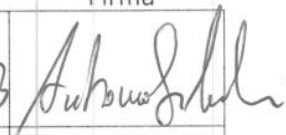
Procedura:  
 PDTA

Cod. Doc.:  
 901/PDTA/23/03

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
 ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI  
 ANDERSON-FABRY**

Rev. 00 del  
 17/03/2023

Pag. 2 di 20

|                     |                                                                               | Data    | Firma                                                                               |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>VERIFICA</b>     | <b>Dott. Antonio Silvestri</b><br>Responsabile Aziendale per la Qualità (RAQ) | 30/3/23 |  |
| <b>APPROVAZIONE</b> | <b>Dott. Gerardo De Carolis</b><br>Direttore Sanitario Aziendale              |         |                                                                                     |
| <b>VALIDAZIONE</b>  | <b>Dott. Narciso Mostarda</b><br>Direttore Generale                           |         |                                                                                     |

| Rev. | Data       | Causale delle modifiche | Codifica       |
|------|------------|-------------------------|----------------|
| 0.0  | 17/03/2023 | Prima stesura           | a cura del RAQ |

|                           |                            |                  |
|---------------------------|----------------------------|------------------|
| TRASMESSO IL : 22/03/2023 | CODIFICATO IL : 22/03/2023 | DISTRIBUITO IL : |
|---------------------------|----------------------------|------------------|

| Lista di distribuzione (I livello)                                                           |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Direttore Sanitario                                                                          |  |
| Direttore Amministrativo                                                                     |  |
| Direttori di Dipartimento                                                                    |  |
| Direttori di Strutture Complesse                                                             |  |
| Direttori di Strutture Semplici a valenza Dipartimentale; Responsabili di Strutture Semplici |  |



Procedura:  
PDTACod. Doc.:  
901/PDTA/23/03**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI  
ANDERSON-FABRY**Rev. 00 del  
17/03/2023

Pag. 3 di 20

**INDICE**

|            |                                                     |    |
|------------|-----------------------------------------------------|----|
| <b>1.</b>  | PREMESSA .....                                      | 4  |
| <b>2.</b>  | SCOPO .....                                         | 6  |
| <b>3.</b>  | CAMPO DI APPLICAZIONE .....                         | 6  |
| <b>4.</b>  | CRITERI DI ACCESSO .....                            | 8  |
| <b>5.</b>  | DEFINIZIONI, TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI .....    | 10 |
| <b>6.</b>  | RESPONSABILITA' .....                               | 10 |
| <b>7.</b>  | AZIONI .....                                        | 11 |
| <b>8.</b>  | SCOSTAMENTI ED ECCEZIONI .....                      | 18 |
| <b>9.</b>  | EMISSIONE, DISTRIBUZIONE ED ARCHIVIAZIONE .....     | 18 |
| <b>10.</b> | VALUTAZIONE, VERIFICA E MONITORAGGIO DEL PDTA ..... | 19 |
| <b>11.</b> | REVISIONE E AGGIORNAMENTO .....                     | 19 |
| <b>12.</b> | BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA .....                     | 19 |



Procedura:  
PDTA

Cod. Doc.:  
901/PDPTA/23/03

## **PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI ANDERSON-FABRY**

Rev. 00 del  
17/03/2023

Pag. 4 di 20

### **1. PREMessa**

Nel corso degli ultimi 25 anni, l'attenzione nei confronti delle malattie rare (MR) è andata aumentando, parallelamente alla crescente consapevolezza delle relative implicazioni mediche e sociali. A fronte delle conoscenze sviluppate, la gestione clinica di tali patologie risulta complessa non solo per l'expertise specialistica richiesta nelle scelte diagnostiche e/o terapeutiche ma anche a causa dell'invecchiamento delle popolazioni spesso interessate, della coesistenza di più patologie croniche e della necessità di strategie terapeutiche ad alto costo (es. farmaci).

Ad oggi si stima che tra il 3 ed il 6 % della popolazione mondiale sia affetto da una malattia rara, il che corrisponde a circa 300 milioni di soggetti affetti nel mondo con conseguenti patologie croniche, disabilità e morte prematura (1). Il ritardo medio nella diagnosi di una malattia rara è di circa 5 anni ed un rilevante numero di pazienti (circa il 6%) muore senza aver mai ricevuto una diagnosi. L'80% di questi malati ha una condizione geneticamente determinata di tipo mendeliano e può quindi avvalersi delle nuove tecnologie di mappatura genetica.

Specifiche normative Italiane ed Europee sono state prodotte dalla fine degli anni '90 con un'ampia e crescente legislatura volta a migliorare le competenze richieste, l'organizzazione dei percorsi diagnostici e assistenziali per i malati rari, la formazione di reti nazionali e Regionali così come la cooperazione transnazionale, concretizzatasi nell'istituzione degli European Reference Networks nel 2012 (2).

Le malattie da accumulo lisosomiale (LSD) sono un gruppo di patologie rare ereditarie causate da una deficienza di enzimi lisosomiali, trasportatori di membrana o altre proteine coinvolte nella biologia lisosomiale.

La malattia di Anderson – Fabry (AFD) è una LSD X-Linked, causata da una mutazione nel gene che codifica per l'enzima lisosomiale alfa – galattosidasi A. Attualmente sono riportate in letteratura oltre 1000 mutazioni associate (dati estratti dal sito Human Gene Mutation Data Base [www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk)) la maggior parte delle quali derivano da una singola sostituzione aminoacidica (missense).

Il risultato della deficienza di attività di alfa – galattosidasi A porta ad un accumulo intra- lisosomiale di glicosfingolipidi neutri, principalmente il globotriaosilceramide (Gb3) e la sua forma deacilata (LysoGb3), nelle cellule di tutto l'organismo, comprendendo l'endotelio vascolare, i podociti, le cellule muscolari lisce ed i cardiomiociti con conseguente cardiomiopatia, insufficienza renale e stroke. La AFD è una MR con una prevalenza nella popolazione generale stimata in un range che va da 1:40.000 a 1:117.000, mentre la sua prevalenza nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica è di circa 0,5-1% (3). Tuttavia programmi di screening genetico neonatale hanno riportato una inaspettata elevata incidenza di diagnosi (range tra 1:1250 a 1:7800). Recenti tentativi di screening si sono concentrati su popolazioni a rischio: una rilevante prevalenza di AFD è stata riportata nei pazienti con insufficienza renale allo stadio finale o in emodialisi (0,2-1,2%) così come nei pazienti con stroke criptogenetico (6,3% negli uomini, 4,3% nelle donne) (4).

Per il trattamento della AFD, dal 2001 è disponibile la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) endovena. Ben dimostrata è la sua efficacia nella riduzione dei depositi a livello dell'endotelio vascolare (5), mentre meno evidente è la sua efficacia sui cardiomiociti e sul sistema nervoso cerebrale, a causa della mancata diffusione attraverso la barriera ematoencefalica (6). Molti studi hanno dimostrato che l'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva è maggiore se iniziata negli stadi precoci della malattia

Procedura:  
PDTA

Cod. Doc.:  
901/PDTA/23/03

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI  
ANDERSON-FABRY**

Rev. 00 del  
17/03/2023

Pag. 5 di 20

(7). Recentemente una nuova terapia farmacologica orale (chaperone) è stata approvata per il trattamento delle mutazioni responsive al trattamento (amenable). Sebbene i dati in letteratura siano limitati, la terapia ha dimostrato un rallentamento del danno d'organo (8).

**VARIANTI CLINICHE DELLA MALATTIA DI ANDERSON-FABRY**

Si distinguono due forme di AFD: forma classica e forma ad esordio tardivo (5). I principali eventi condizionanti la morbilità e la mortalità nella forma classica sono manifestazioni a carico dell'apparato cardiovascolare e l'insufficienza renale. Anche nella forma ad esordio tardivo, descritta negli ultimi anni ed associata ad un'attività enzimatica minima residua, il coinvolgimento cardiaco risulta prevalente.

I primi segni della malattia si manifestano generalmente durante l'infanzia e l'adolescenza in pazienti con la forma classica di AFD e possono includere dolore neuropatico, disfunzione autonoma, disturbi gastrointestinali, angiocheratoma ed ipoidrosi. Questi sintomi spesso precedono lo sviluppo di disfunzione renale e di complicazioni cardiache e cerebrovascolari. L'età di inizio dei sintomi, l'estensione del danno d'organo e la prognosi dipendono dal grado d'insufficienza enzimatica e dal sesso (grado di inattivazione cromosomica X linked). Generalmente gli uomini tendono ad avere una forma più grave di malattia rispetto al genere femminile. Sebbene la patogenesi della malattia non sia ancora completamente compresa, il danno ischemico tissutale secondario ai depositi nell'endotelio vascolare è una caratteristica della patologia così come l'emergente ruolo proinfiammatorio degli stessi. Il coinvolgimento cardiologico è una delle cause maggiori di mortalità e di morbilità nei pazienti affetti da AFD nelle sue varianti. I pazienti presentano solitamente un quadro di ipertrofia ventricolare sinistra concentrica senza ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro.

Per ottenere un'appropriata gestione clinico-terapeutica del paziente affetto da AFD risulta fondamentale una diagnosi precoce ed un approccio multidisciplinare che accompagni il paziente per tutto il suo percorso (6). Una volta posta diagnosi di cardiomiopatia, tutti i familiari vengono invitati ad eseguire uno screening genetico e, in caso di positività, dovranno essere inseriti in un programma di follow up, al fine di identificare in fase precoce gli eventuali segni di malattia.

Per il trattamento della AFD, dal 2001 è disponibile la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) endovena. Ben dimostrata è la sua efficacia nella riduzione dei depositi a livello dell'endotelio vascolare (6), mentre meno evidente è la sua efficacia sui cardiomiociti così come sul sistema nervoso cerebrale, a causa della mancata diffusione attraverso la barriera ematoencefalica (7). Molti studi hanno dimostrato che l'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva è maggiore se iniziata negli stadi precoci della malattia (8). Recentemente una nuova terapia farmacologica orale (chaperone) è stata approvata per il trattamento delle mutazioni responsive al trattamento (amenable). Sebbene i dati in letteratura siano limitati, la terapia ha dimostrato un rallentamento del danno d'organo (9).

Procedura:  
 PDTA

Cod. Doc.:  
 901/PDTA/23/03

## **PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI ANDERSON-FABRY**

Rev. 00 del  
 17/03/2023

Pag. 6 di 20

### **2. SCOPO**

Il presente documento descrive le diverse fasi del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) offerto dall'AOSCF ai pazienti affetti da Malattia di Anderson-Fabry.

Il presente PDTA si prefigge i seguenti specifici obiettivi:

- definire la diagnosi di soggetti con "ipertrofia ventricolare sinistra senza causa apparente" attraverso uno specifico processo diagnostico;
- realizzare la presa in carico di soggetti con sospetta o accertata AFD e monitorare le diverse fasi della malattia inserendo il paziente in un percorso multidisciplinare, basato su evidenze scientifiche e best practice, che accresca la possibilità di convivere con questa patologia a lungo termine e con buona qualità di vita;
- organizzare e facilitare il percorso gestionale, in collaborazione con altri specialisti e strutture intraziendali, al fine di migliorare i tempi dell'iter diagnostico;
- prescrivere terapie modificanti il decorso della malattia e/o la relativa sintomatologia;
- ottimizzare i livelli qualitativi delle cure, monitorando indicatori di processo, e identificare le risorse appropriate;
- migliorare la comunicazione tra i membri del gruppo multidisciplinare, tra lo staff medico i pazienti e le loro famiglie, garantendo la restituzione dell'informazione al curante e collaborando con servizi territoriali, in particolare nella domiciliazione della terapia;
- organizzare un sistema di raccolta ed analisi dei dati, al fine di creare un flusso informativo per la rete sanitaria regionale ed interregionale;
- produrre e diffondere nuove conoscenze sulla malattia attraverso la ricerca collaborativa e la formazione di personale dedicato;
- realizzare un'integrazione orizzontale del Centro con la filiera delle cure intermedie (case di comunità - ospedali di comunità - assistenza domiciliare integrata) e con servizi territoriali riabilitativi e socio-sanitari per le principali cause di ridotta qualità di vita quali:
  - fatica e dolore cronico ~ terapia riabilitativa e della sintomatologia dolorosa
  - ansia e depressione ~ supporto psicologico
  - alterazioni della nutrizione e del metabolismo ~ terapia nutrizionale individualizzata

### **3. CAMPO DI APPLICAZIONE**

|        |                                                                                                                                          |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A CHI  | Tutti gli operatori coinvolti in processi assistenziali rivolti ai pazienti con sospetto di malattia di Anderson-Fabry.                  |
| DOVE   | In tutte le strutture dell'A.O. San Camillo Forlanini dove viene preso in carico il paziente con sospetto di malattia di Anderson-Fabry. |
| QUANDO | Durante l'erogazione di qualsiasi prestazione o intervento inerente il paziente con sospetto di malattia di Anderson-Fabry.              |

Procedura:  
PDTA

Cod. Doc.:  
901/PDPTA/23/03

## PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI ANDERSON-FABRY

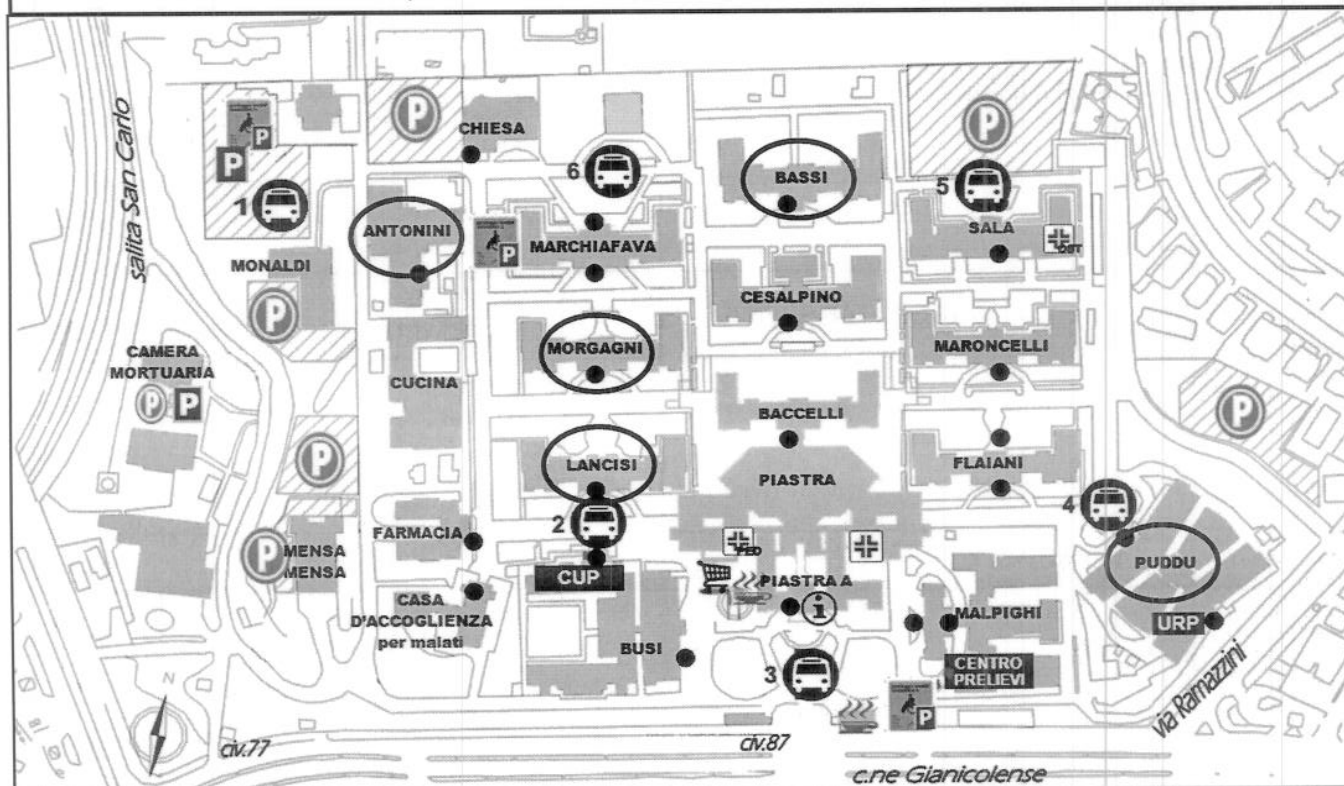
Rev. 00 del  
17/03/2023

Pag. 7 di 20

### Strutture coinvolte

| UU.OO.                             | SEDE                        | UU.OO.              | SEDE                        |
|------------------------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|
| UOC CARDIOLOGIA                    | PAD. PUDDU<br>PIANO TERRA   | UOC NEUROLOGIA      | PAD. LANCISI I<br>PIANO     |
| UOC NEFROLOGIA                     | PAD. BASSI I<br>PIANO       | UOSD OCULISTICA     | PAD. MORGAGNI II<br>PIANO   |
| UOC LABORATORIO<br>GENETICA MEDICA | PAD. MORGAGNI I<br>PIANO    | UOSD DERMATOLOGIA   | PAD. ANTONINI I<br>PIANO    |
| UOC CARDIOCHIRURGIA                | PAD. PIASTRA<br>PIANO TERRA | UOSD ORL            | PAD. PUDDU V<br>PIANO       |
| UOC<br>GASTROENTEROLOGIA           | PAD. BASSI                  | UOC NEURORADIOLOGIA | PAD. LANCISI<br>PIANO TERRA |

Tutte le UU.OO. dove viene preso in carico il paziente con sospetto di Malattia di Anderson-Fabry





Procedura:  
 PDTA

Cod. Doc.:  
 901/PDTA/23/03

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
 ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI  
 ANDERSON-FABRY**

Rev. 00 del  
 17/03/2023

Pag. 8 di 20

#### 4. CRITERI DI ACCESSO

I pazienti giungono all'osservazione del Centro attraverso diversi percorsi ad hoc.

Nello specifico, dallo sportello "malattie rare" ospedaliero, dalle unità operative aziendali coinvolte nella gestione del paziente con AFD, da altri ospedali regionali o extraregionali, tramite segnalazione di medici specialisti territoriali e dei medici di base.

L'accesso al Centro è appropriato per tutti i pazienti con sospetto di AFD, ai primi segni o sintomi di un coinvolgimento cardiologico (ipertrofia ventricolare sinistra, in particolare di tipo concentrico, intervallo PR breve all'elettrocardiogramma) o renale o cerebrale senza causa nota (iniziale iperfiltrazione con microalbuminuria e/o proteinuria franca e progressione verso l'insufficienza renale; stroke ischemico o più raramente emorragico, infarti silenti, encefalopatia vascolare con evoluzione verso il decadimento cognitivo).

L'accesso al PDTA è appropriato anche in caso di: riscontro di angiocheratomi, cornea verticillata (in pazienti non trattati con amiodarone o clorochina), disturbi gastroenterici persistenti ed invalidanti (per i quali siano già state escluse le cause più frequenti), disturbi neurologici periferici.

L'accesso avviene attraverso segnalazione diretta alla struttura (mail aziendale - telefono - fax) con ricetta regionale per i pazienti esterni o con richiesta di consulenza/codice 6 per i pazienti interni.

##### 4.1 Codici ICD CM

| Codici ICD CM | Descrizione                                  |
|---------------|----------------------------------------------|
| 88.72.1       | Ecografia cardiaca                           |
| 88.72.2       | Ecodopplergrafia cardiaca                    |
| 88.72.3       | Ecodoppler                                   |
|               | Ecocardiografia bi base e dopo stress fisico |
| 89.7          | Visita specialistica                         |
| 89.01         | Anamnesi e valutazione definite brevi        |
|               | Test cardiopolmonare                         |
|               | Spirometria                                  |
| 91.49.2       | Prelievo sangue venoso                       |
|               | Elettrocardiogramma                          |
|               | Holter                                       |
|               | RMN cardiaca con e senza m.d.c.              |

Procedura:  
PDTACod. Doc.:  
901/PDTA/23/03**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI  
ANDERSON-FABRY**Rev. 00 del  
17/03/2023

Pag. 9 di 20

**STRUTTURA ORGANIZZATIVA DEL CENTRO DI RIFERIMENTO**

**Il Centro per la malattia di Anderson -Fabry (AFD) è organizzato in tre settori di attività:**

**3a -Ambulatorio delle cardiomiopatie:** ambulatorio dedicato alle malattie del muscolo cardiaco attivo dal 1998 ed oggi sede del Centro di Riferimento Regionale per la AFD (BURL n. 20 sup n.3 del 08-03-2018) inserito nella rete regionale malattie rare. L'ambulatorio è sito al piano terra del Padiglione Puddu dell'Ospedale San Camillo ed è facilmente raggiungibile anche per i portatori di disabilità che possono, previa autorizzazione, giungere con la propria vettura fino al portone di ingresso.

I pazienti giungono all'osservazione del Centro attraverso diversi percorsi ad hoc. Nello specifico, dallo sportello "malattie rare" ospedaliero, dalle unità operative aziendali coinvolte nella gestione del paziente con AFD, da altri ospedali regionali o extraregionali, tramite segnalazione di medici specialisti territoriali e dei medici di base. L'accesso al Centro è appropriato per tutti i pazienti, con sospetto di AFD, ai primi segni o sintomi di un coinvolgimento cardiologico (ipertrofia ventricolare sinistra, in particolare di tipo concentrico, intervallo PR breve all'elettrocardiogramma) o renale o cerebrale senza causa nota (iniziale iperfiltrazione con microalbuminuria e/o proteinuria franca e progressione verso l'insufficienza renale; stroke ischemico o più raramente emorragico, infarti silenti, encefalopatia vascolare con evoluzione verso il decadimento cognitivo). L'accesso al PDTA è appropriato anche in caso di: riscontro di angiocheratomi, cornea verticillata (in pazienti non trattati con amiodarone o clorochina), disturbi gastroenterici persistenti ed invalidanti (per i quali siano già state escluse le cause più frequenti), disturbi neurologici periferici.

L'accesso avviene attraverso segnalazione diretta alla nostra struttura (mail aziendale dell'ambulatorio - telefono - fax) con ricetta regionale per i pazienti esterni o con richiesta di consulenza/codice 6 per i pazienti interni.

L'ambulatorio è integrato nell'ambito della UOC di Cardiologia con i vari setting di supporto assistenziale (degenza ordinaria, terapia intensiva, area scompenso) e con i servizi ad alta specializzazione (emodinamica; elettrofisiologia- elettrostimolazione)

**3b -Presso l'ambulatorio sono attivi due percorsi ambulatoriali complessi(PAC): PAC infusione farmacologica; PAC scompenso.**

**3c - Day Hospital Medicina** dove viene svolto l'iter diagnostico strumentale (escluso quello cardiologico) inclusivo di RM cardiaca ed encefalo (con e senza m.d.c.), consulenze di altri specialisti dell'equipe multidisciplinare ed eventuali indagini e/o trattamenti da loro prescritti.

Il ricovero in regime ordinario viene attualmente riservato solo ai casi con disturbi cardiologici gravi (scompenso cardiaco, aritmie, angina) accolti in urgenza al Pronto Soccorso e che non possano essere gestiti in ambulatorio.

Pertanto, in accordo con l'Intesa Stato-Regioni (23/03/2005 art.4) e con il recente documento "Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione di farmaci orfani" (2), il Centro di Riferimento dovrà garantire servizi specialistici nell'ottica di un team multidisciplinare, in grado di affrontare i numerosi problemi che la malattia comporta nel tempo, e che preveda l'intervento di specialisti afferenti a diverse Unità Operative.

Procedura:  
PDTACod. Doc.:  
901/PDTA/23/03**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI  
ANDERSON-FABRY**Rev. 00 del  
17/03/2023

Pag. 10 di 20

**5. DEFINIZIONI, TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI**

|           |                                                |
|-----------|------------------------------------------------|
| AFD       | Malattia di Anderson-Fabry                     |
| CHAPERONE | Terapia orale                                  |
| ERT       | Terapia enzimatica sostitutiva                 |
| Gb3       | Globotriaosilceramide                          |
| DBT       | Dried Blood Test                               |
| LSD       | Malattia da accumulo lisosomiale               |
| NT-proBNP | Peptide Natriuretico                           |
| PAC       | Percorso Ambulatoriale Complesso               |
| PDTA      | Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale |
| RMN       | Risonanza Magnetica Nucleare                   |
| X-linked  | Trasmissione ereditaria legata al sesso        |

**6. RESPONSABILITA'**

| <b>ATTIVITA'</b><br><br><b>OPERATORE</b>             | <b>cardiologo</b> | <b>Infermiere</b> | <b>Specialista</b> |
|------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Visita cardiologica                                  | <b>R</b>          | <b>C</b>          | -                  |
| Comunicazione appuntamenti e organizzazione cartelle | <b>I</b>          | <b>R</b>          | -                  |
| Esecuzione ecg                                       | <b>C</b>          | <b>R</b>          | -                  |
| Montaggio Holter                                     | <b>C</b>          | <b>R</b>          | -                  |
| Test cardiopolmonare                                 | <b>R</b>          | <b>C</b>          | -                  |
| Spirometria                                          | <b>R</b>          | <b>C</b>          | -                  |
| Ecocardiogramma da sforzo                            | <b>R</b>          | <b>C</b>          | -                  |
| Visite specialistiche                                | <b>C</b>          | <b>C</b>          | <b>R</b>           |
| RMN                                                  | <b>I</b>          | <b>I</b>          | <b>R</b>           |
| Prelievi /infusioni                                  | <b>C</b>          | <b>R</b>          | <b>I</b>           |



Procedura:  
PDTACod. Doc.:  
901/PDTA/23/03**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI  
ANDERSON-FABRY**Rev. 00 del  
17/03/2023

Pag. 11 di 20

**7. AZIONI****7.1 PRIMA VISITA E SCREENING FAMILIARE**

Il percorso diagnostico di un paziente con un'ipertrofia ventricolare sinistra senza causa apparente (definita come uno spessore parietale  $\geq 13\text{mm}$ ) inizia con l'invio del paziente all'ambulatorio delle cardiomiopatie (vedi flow chart 1). La prima visita prevede: una raccolta anamnestica personale e familiare con costruzione di un albero genealogico, un approfondito esame clinico, un elettrocardiogramma ed un esame ecocardiografico che confermino la presenza di un fenotipo ipertrofico sospetto per malattia del muscolo cardiaco e una ricerca dedicata alle "red flags" cardiache e/o extracardiache associabili alla malattia AFD. Inoltre, con l'eccezione dei casi di identificata trasmissione familiare maschio-maschio che esclude per definizione la AFD, tutti i pazienti, a causa dell'espressione estremamente eterogenea della malattia, vengono sottoposti a screening sistematico enzimatico/genetico con tecnica dried blood spot. Si tratta di un metodo innovativo che permette la raccolta rapida e la spedizione di gocce di sangue essiccato presso laboratori dedicati. Se gli elementi raccolti confermano il fenotipo ipertrofico sospetto per AFD viene eseguita una risonanza magnetica nucleare (RMN) finalizzata alla ricerca di aree di fibrosi intramiocardica e di un allungamento del tempo di rilassamento (T1 mapping suggestivo per una precoce fase di accumulo). In caso di negatività, sia del dried blood spot che della RMN, la AFD può essere esclusa ed il paziente prosegue con la ricerca di altre malattie del muscolo cardiaco associate ad ipertrofia ventricolare sinistra. In caso di positività del dried blood spot è sempre necessaria l'analisi molecolare di conferma della mutazione identificata del gene GLA con tecnica Ranger così come nei rari casi di persistenza di sospetto clinico nonostante un primo risultato genetico negativo per la ricerca di grandi mutazioni altrimenti non identificabili (vedi flow chart 1).

Nel corso della prima visita vengono anche richiesti esami ematochimici comprensivi di funzionalità renale di NT-proBNP e troponina quali biomarker precoci di danno miocardico, da ripetere con cadenza semestrale, e vengono programmati esami cardiologici di secondo livello per il completamento del percorso diagnostico del paziente quali:

- **Ecocardiografia da sforzo** al fine di escludere la presenza di ostruzione provocabile all'efflusso ventricolare
- **Test cardiopolmonare** per una valutazione oggettiva della tolleranza allo sforzo e dei meccanismi fisiopatologici che sottendono ad essa, al fine di differenziare le cause di dispnea escludendo un coinvolgimento polmonare della patologia
- **RMN cardiaca con e senza mdc** con T1 mapping finalizzata alla caratterizzazione tissutale nei pazienti con segni manifesti o alla ricerca di una fase precoce di malattia (T1 mapping). Poiché i pazienti con AFD possono sviluppare disturbi della conduzione e/o aritmie sopraventricolari e ventricolari anche asintomatiche, è necessario associare anche un esame ECG Holter di 24-48 ore alla prima visita e ripeterlo ogni 12 mesi.

Una volta identificata una mutazione causativa, i familiari del paziente affetto vengono invitati ad eseguire uno screening completo finalizzato all'identificazione dei segni precoci di malattia. Una particolare attenzione, nel nostro centro, viene riservata allo screening precoce delle pazienti donne.

Infatti, a dispetto di un vecchio paradigma che considerava le donne portatrici non affette o

Procedura:  
PDTACod. Doc.:  
901/PDTA/23/03**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI  
ANDERSON-FABRY**Rev. 00 del  
17/03/2023

Pag. 12 di 20

con espressione lieve della malattia, è ormai documentato in letteratura che la AFD nel sesso femminile può avere espressioni estremamente variabili e non prevedibili (10). Una precoce identificazione delle alterazioni strutturali e dei sintomi permette l'inizio precoce della terapia con conseguente modulazione della progressione della malattia (11).

**La biopsia endomiocardica** è indicata: (I) nei pazienti con variante genetica di significato sconosciuto, in cui persista il sospetto di malattia, per escludere o per confermare la AFD come causa dell'ipertrofia ventricolare sinistra; (II) per la rivalutazione di pazienti con diagnosi di AFD ma non responsivi alla terapia medica e viene eseguita in regime di ricovero ospedaliero presso la UOS Aritmologia.

**7.2 DIAGNOSI**

La diagnosi definitiva di AFD è ottenuta con la dimostrazione biochimica di un deficit di attività di alfa-galattosidasi A nel plasma, leucociti e/o fibroblasti nel maschio, confermata con l'analisi molecolare del gene GLA; il test genetico è l'unica opzione diagnostica per la femmina. Poiché le mutazioni del gene GLA sono spesso private, cioè appartengono ad una singola famiglia, il test genetico deve prevedere l'analisi dell'intero gene per l'identificazione della mutazione nel probando; nei parenti il test genetico si limita alla ricerca della mutazione identificata nel probando (test genetico mirato alla ricerca dell'eventuale presenza di mutazione familiare). Nella routine si utilizza un test genetico rapido (dry blood spot test con risposta entro 1 mese) per il dosaggio enzimatico e l'analisi genetica. La positività del test verrà confermata con metodica classica. Questo test è molto utile e viene usato come screening sistematico in tutti i pazienti maschi affetti da ipertrofia ventricolare sinistra senza causa apparente.

Dosaggio del LysoGb: il Lyso-Gb3 è espressione di accumulo di metaboliti nel plasma (globotriaosil-sfingosina, forma derivata dal Gb3). Il suo dosaggio può contribuire alla diagnosi ed è utile nel monitoraggio dell'efficacia della terapia e del timing di inizio della stessa. (12)

**RUOLO INFERMIERISTICO**

L'infermiere del Centro collabora con il medico e tutta l'equipe multiprofessionale ed assolve alle seguenti funzioni:

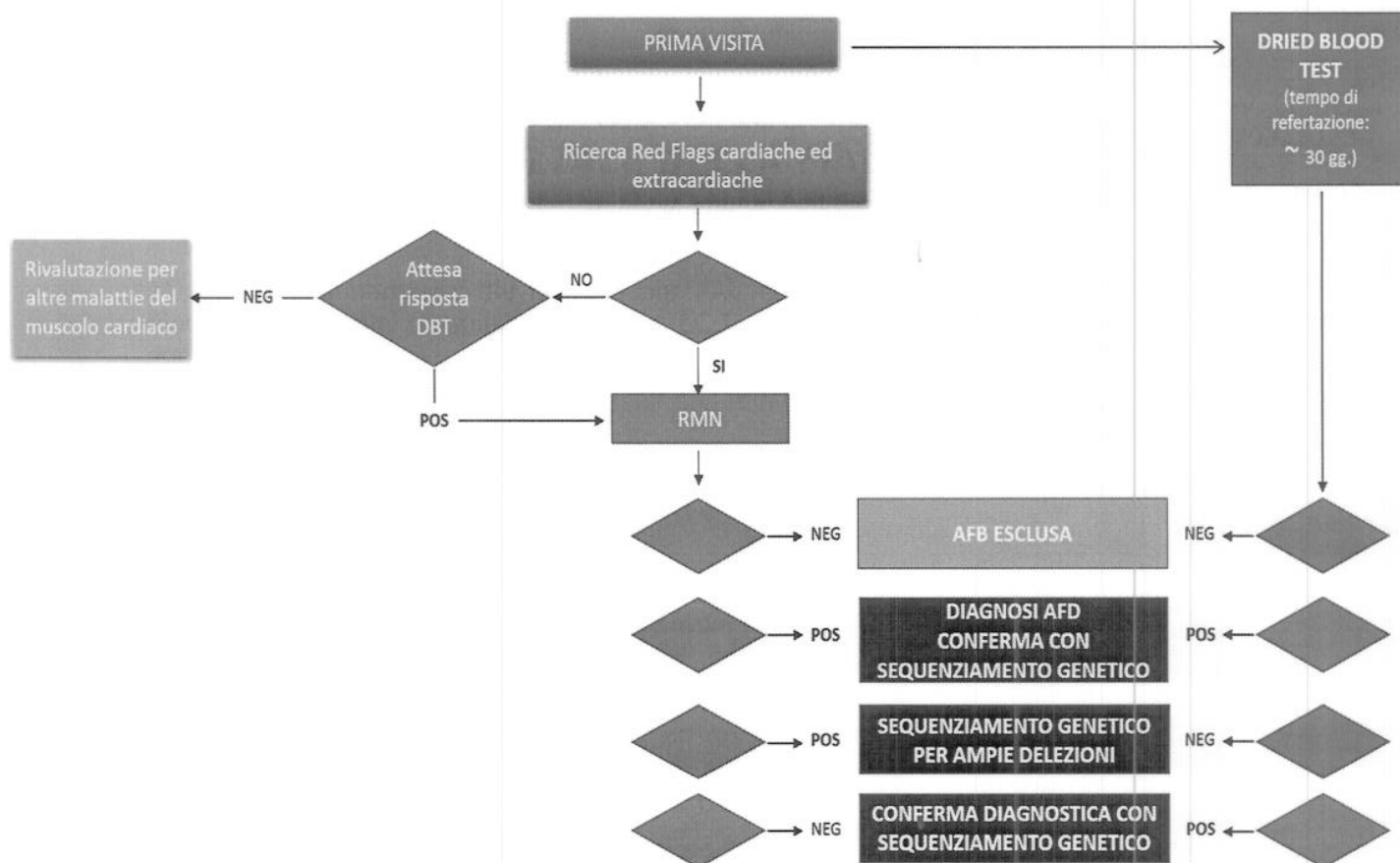
- 1) ascolto ed informazione sui servizi erogati
- 2) pianificazione e supporto alla persona, per quanto di competenza, durante tutto l'iter diagnostico ed il follow-up
- 3) accettazione pazienti con registrazione pratica amministrativa
- 4) supporto al personale medico, per quanto di competenza nella presa in carico del paziente (gestione agende, gestione archivio, preparazione cartella cartacea con fotocopie esami da archiviare)
- 5) programmazione prelievi (genetica e monitoraggio dei metaboliti LysoGb3)
- 6) consegna referti di esami e prelievi

Procedura:  
PDTACod. Doc.:  
901/PDTA/23/03**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI  
ANDERSON-FABRY**Rev. 00 del  
17/03/2023

Pag. 13 di 20

7) l'approvvigionamento dei farmaci per PAC con esecuzione dei prelievi basali, gestione e monitoraggio della terapia infusionale, ECG di controllo e coordinamento della successiva domiciliazione.

**FLOW CHART 1:** approccio diagnostico in paziente con ipertrofia ventricolare sinistra senza causa apparente.



Procedura:  
 PDTA

Cod. Doc.:  
 901/PDTA/23/03

## **PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI ANDERSON-FABRY**

Rev. 00 del  
 17/03/2023

Pag. 14 di 20

### **7.3 DEFINIZIONE DI PERCORSI ASSISTENZIALI E TEAM MULTIDISCIPLINARE**

L'organizzazione del Centro prevede la presenza di altri medici specialisti per una valutazione interdisciplinare del paziente. Per ogni unità operativa coinvolta, sono specificate le prestazioni, le modalità di accesso, i luoghi di cura, i tempi e lo specialista referente. Al fine di condividere il follow up dei pazienti, è stata creata una cartella condivisa nella quale si inseriscono le relazioni delle visite e degli esami eseguiti. Questo aspetto facilita e semplifica l'interazione tra gli specialisti, fornendo contestualmente al paziente informazioni sempre aggiornate sul suo stato clinico. Gli incontri si svolgono con cadenza trimestrale in presenza o tramite piattaforma web.

| <b>U.O.</b>              | <b>Attività disponibili</b>                                                                                                          |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| UOC Cardiochirurgia      | intervento di miectomia, tecniche di assistenza ventricolare meccanica, trapianto cardiaco, sostituzione valvolare, valvuloplastica. |
| UOC Nefrologia           | Visita nefrologica, biopsia renale, emodialisi                                                                                       |
| UOC Neurologia           | visita neurologica, elettromiografia, biopsia muscolare                                                                              |
| UOSD Oculistica          | visita oculistica con studio della cornea verticillata                                                                               |
| UOC Otorinolaringoiatria | Visita otorinolaringoiatrica                                                                                                         |
| UOC Gastroenterologia    | Visita gastroenterologica; gastroscopia e colonscopia con biopsia                                                                    |
| UOSD Dermatologia        | Visita dermatologica                                                                                                                 |
| UOC Neuroradiologia      | cardio-RMN con e senza mezzo di contrasto (inclusa analisi T1-T2 mapping), TAC e Angio-TAC                                           |

Procedura:  
PDTA

Cod. Doc.:  
901/PDTA/23/03

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI  
ANDERSON-FABRY**

Rev. 00 del  
17/03/2023

Pag. 15 di 20

**7.4 FOLLOW UP E CONTINUITA' ASSISTENZIALE**

Dopo l'accertamento diagnostico di malattia, avviene il rilascio da parte del medico specialista del Centro di Riferimento dell'apposita scheda di malattia con applicazione dello specifico codice di esenzione. Il codice di esenzione R99 viene anche utilizzato per gli accertamenti di malattia rara sui familiari a rischio. I pazienti sintomatici e/o con segni iniziali di danno d'organo, così come i maschi asintomatici con mutazione classica, iniziano terapia la infusione o chaperonica in base alle caratteristiche cliniche individuali e agli obiettivi terapeutici. La terapia infusione viene somministrata presso il nostro ambulatorio mediante l'apertura di un PAC che comprende dieci infusioni a cadenza quindicinale ed i prelievi ematici di controllo.

Al termine delle sedute infusionali intraospedaliere, accertata la tolleranza e l'aderenza al trattamento, viene inviata richiesta del farmaco con piano terapeutico alla farmacia territoriale e le infusioni vengono poi proseguite a casa mediante un'assistenza infermieristica dedicata. Il medico del Centro di Riferimento è in contatto costante con lo staff che opera a domicilio per valutare eventuale problemi e differire le terapie.

Il follow-up del paziente con AFD ha un ruolo fondamentale al fine di monitorare il coinvolgimento cardiaco e degli altri organi coinvolti e l'efficacia della terapia farmacologica iniziata. In generale è necessario un lungo follow-up poiché la malattia ha un andamento cronico e caratterizzato da cambiamenti della sintomatologia, comparsa di aritmie e/o segni di scompenso cardiaco. Inoltre, nel corso degli anni può verificarsi un peggioramento del quadro renale e neurologico. L'attività di follow-up cardiologica dovrebbe essere annuale e comprendere esami ematici di routine, visita con ECG, ecocardiogramma ed ECG Holter. Una valutazione della capacità funzionale mediante test da sforzo cardiopolmonare così come la RMN cardiaca si dovrebbero ripetere ogni 2-3 anni. Le visite multidisciplinari, con cadenza annuale o più ravvicinata a seconda delle esigenze, sono realizzate con l'ausilio del DH di medicina interna, eliminando quindi le normali liste di attesa. Al fine di migliorare il servizio, soprattutto per i pazienti provenienti da fuori regione e per i familiari che devono essere sottoposti a screening, l'ambulatorio organizza quando possibile un pacchetto giornaliero cardiologico.

È in atto il potenziamento dell'attività clinica attraverso l'integrazione di opzioni di telemedicina. Nello specifico sono in programmazione attività di telemedicina (check dello stato del paziente, delle analisi etc.) e di teleconsulto (discussione dei casi con altri specialisti anche da fuori regione).



Procedura:  
PDTACod. Doc.:  
901/PDTA/23/03**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI  
ANDERSON-FABRY**Rev. 00 del  
17/03/2023

Pag. 16 di 20

**FLOW CHART 2:** percorso terapeutico e follow up in paziente con diagnosi accertata di malattia di Anderson Fabry

Procedura:  
PDTACod. Doc.:  
901/PDTA/23/03**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI  
ANDERSON-FABRY**Rev. 00 del  
17/03/2023

Pag. 17 di 20

**7.5 TERAPIA**

La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) per la AFD è diventata disponibile dal 2001 con due formulazioni, algasidasi alfa e algasidasi beta, entrambe somministrate per via endovenosa ogni 15 giorni. Una lunga esperienza clinica dimostra la sicurezza e l'efficacia di entrambe le terapie con significativa riduzione della progressione di malattia e del burden degli eventi clinici. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che la ERT riduce i depositi di Gb3 a livello dell'endotelio vascolare pur non essendoci ancora chiare evidenze di eliminazione dei depositi a livello dei cardiomiociti. È noto inoltre che il trattamento iniziato in fase precoce sia molto efficace nella prevenzione dei danni d'organo. La terapia con ERT è indicata in tutti i pazienti sintomatici o con segni iniziali di danno d'organo. Nei maschi con forma classica la terapia può essere iniziata anche se asintomatici a qualsiasi età (bambini inclusi).

La terapia orale (chaperone) con migalastat è una alternativa al trattamento infusioneale. Il farmaco agisce legandosi all'enzima residuo stabilizzandolo e trasportandolo all'interno del lisosoma ed è riservato ai pazienti portatori di specifiche mutazioni responsive al trattamento. Sebbene i dati siano limitati, il migalastat ha dimostrato un rallentamento del danno d'organo.

**7.6 ADOZIONE DI PROGRAMMI DI MIGLIORAMENTO****Qualità dell'assistenza e adozione di programmi di miglioramento nel rapporto con l'utente**

Viene abitualmente utilizzato un sistema di valutazione dell'impatto del nostro lavoro e delle necessità maggiormente sentite dal paziente.

Essendo questa patologia a carattere ereditario, molta attenzione viene posta nei contatti con il paziente e con la famiglia. In particolare vengono seguiti con attenzione i soggetti riscontrati affetti in giovane età, le donne e le coppie nella pianificazione familiare.

**Formazione e attività di supporto ai familiari dei pazienti** in collaborazione con l'Associazione gruppo italiano pazienti (AIAF). Il ruolo delle associazioni di pazienti è quello di rappresentanza, sostegno, affiancamento alla partecipazione dell'individuo ai processi che lo coinvolgono e contribuzione all'elaborazione di linee guida e relativo monitoraggio.

**Svolgimento di attività scientifica di eccellenza nel settore specifico (articolato in aree epidemiologica, diagnostica e terapeutica).**

**7.7 COLLABORAZIONI ESTERNE NAZIONALI E INTERNAZIONALI**

Le malattie rare sono caratterizzate per definizione da studi e osservazioni clinici basate su piccoli numeri. Per tale motivo appare sempre più importante lo sviluppo di una **ricerca collaborativa** indirizzata nello specifico a tutti i centri regionali ed extraregionali e internazionali che si occupano di questa malattia. Al fine di cancellare il paradigma negativo caratterizzato da piccoli numeri e competitività tra centri e tra professionisti, la collaborazione si articola nella condivisione di casi (istituzione di Heart Team in modalità web con discussione di casi clinici complessi), nella messa in rete di esami di 3° livello a cui il paziente può accedere indipendentemente dal centro di riferimento di appartenenza, nella condivisione di dati per

Procedura:  
PDTACod. Doc.:  
901/PDTA/23/03**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI  
ANDERSON-FABRY**Rev. 00 del  
17/03/2023

Pag. 18 di 20

studi e registri multicentrici e, non ultimo, nell'organizzazione di incontri di aggiornamento condivisi anche con le associazioni e con i pazienti.

**Firenze – Ospedale Mayer**

- Prof. Iacopo Olivetto - oggetto di collaborazione: condivisione di dati per studi e registri multicentrici.

**Roma, Università Sapienza - Policlinico Umberto I**

- Prof.ssa Giulia d'Amati - oggetto di collaborazione: analisi istologica e immunoistochimica di campioni biotici endomiocardici

- Prof.ssa Cristina Chimenti - oggetto di collaborazione: condivisione di dati per studi e registri multicentrici.

**Roma, Policlinico A. Gemelli**

- Dott.ssa Francesca Graziani - oggetto di collaborazione: condivisione di dati per studi e registri multicentrici.

**Roma, Azienda Ospedaliera S.Andrea :**

- Dott.ssa Beatrice Musumeci - oggetto di collaborazione: condivisione di dati per studi e registri multicentrici.

**Bologna, Ospedale Sant'Orsola**

- Dott.ssa Elena Biagini - oggetto di collaborazione: condivisione Rete Italiana Malattia di Anderson Fabry

Il Centro di Riferimento dell'Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini è stato recentemente inserito come centro Italiano partecipante al **Fabry International Registry**, ad oggi il più grande studio osservazionale internazionale multi-centrico, finalizzato alla valutazione degli outcomes clinici per i pazienti con AFD.

**8. SCOSTAMENTI ED ECCEZIONI**

Gli unici limiti che possono essere immaginati nella corretta applicazione del PDTA sono limiti strutturali o di carenza di personale dedicato. Limiti oggi non presenti. Non sono viceversa ipotizzabili limiti organizzativi visto che non vi sono contrasti tra i professionisti che devono concorrere al perfetto funzionamento del PDTA. I requisiti, gli standard e gli impegni presi nel redigere il PDTA, rispettano le indicazioni della legislazione e normativa vigente nazionali e regionali senza scostamenti od eccezioni.

**9. EMISSIONE, DISTRIBUZIONE ED ARCHIVIAZIONE**

- Il PDTA deve essere disponibile in forma cartacea presso la Direzione Sanitaria e presso la UOSD Qualità, Certificazione e Sicurezza delle Cure – Risk Management;
- In formato elettronico sul sito aziendale nella sezione Qualità e Sicurezza delle Cure - Risk Management;

Presso tutte le UU.OO. / strutture coinvolte nel PDTA.

Procedura:  
PDTA

Cod. Doc.:  
901/PDTA/23/03

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI  
ANDERSON-FABRY**

Rev. 00 del  
17/03/2023

Pag. 19 di 20

**10. VALUTAZIONE, VERIFICA E MONITORAGGIO DEL PDTA**

Al fine di monitorare il lavoro del Centro e di identificare gli eventuali *gap* sui quali programmare le azioni di miglioramento, sono stati identificati i seguenti indicatori:

| INDICATORE                                                                                                                                                                                                              | VALORE<br>ATTESO | RESPONSABILE           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|
| Tempo fra sospetto diagnostico e diagnosi                                                                                                                                                                               | 2 mesi           | Responsabile<br>Centro |
| Tempo di erogazione dalla prenotazione della visita all'esecuzione                                                                                                                                                      | 15 giorni        | CPSE U.O.              |
| Percentuale di obiettivi terapeutici raggiunti (miglioramento o non progressione dei sintomi e/o della funzione d'organo, mantenimento di una buona qualità di vita attraverso misurazioni attendibili e riproducibili) | > 80 %           | Responsabile<br>Centro |

**11. REVISIONE E AGGIORNAMENTO**

Il presente PDTA sarà oggetto di revisione periodica e verrà aggiornato in base alle evidenze scientifiche emerse ed ai risultati della sua applicazione nella pratica clinica

**12. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA**

1) Progress, Challenges, and Global Approaches to Rare Diseases. Groft SC, Posada M, Taruscio D. Acta Paediatr. 2021 Oct;110(10):2711-2716.

2) Direttiva 2011/24/UE; DDL S.2255 del 20-02-2022

3) European FOS Investigators. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcomes survey. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL et al. Eur Heart J. 2007;28:1228-12356)

4) Fabry disease: progression of nephropathy and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Schiffmann R, Warnock D G, Banikazemi M et al. Nephrol Dial Transplant (2009) 24: 2102-2111

5) International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. N Engl J Med. 2001;345:9-16.

6) Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients A Ortiza, DP. Germain, R J Desnick et al. Molecular Genetics and Metabolism 123 (2018) 416-427

|                              |                                                                                                |                           |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Procedura:<br>PDTA           | <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO<br/>ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA DI<br/>ANDERSON-FABRY</b> | Rev. 00 del<br>17/03/2023 |
| Cod. Doc.:<br>901/PDTA/23/03 |                                                                                                | Pag. 20 di 20             |

7) Favourable effect of early versus late start of enzyme replacement therapy on plasma globotriaosylsphingosine levels in men with classical Fabry disease M. Arends, F.A. Wijburg, C. Wanner, et al. Mol. Genet. Metab. 121 (2017) 157–161.

8) Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study .Hughes DA, et al. J Med Genet 2017;54:288–296.

9 ) An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. A Linhart, D P. Germain, I.Olivotto, M M. Akhtar et al. European Journal of Heart Failure (2020) 22, 1076–1096)

10) )Differences in Fabry Cardiomyopathy Between Female and Male Patients .M.Niemann, S Herrmann ,k Hu et al Jacc cardiovascular imaging , vol . 4 , no .6 , 2011

11) Favourable effect of early versus late start of enzyme replacement therapy on plasma globotriaosylsphingosine levels in men with c classical Fabry disease. M. Arends, A. Wijburg, C Wanner et al. Mol. Genet. Metab. (2017)

12 )Therapeutic goals in Fabry disease: Recommendations of an European expert panel, based on current clinical evidence with enzyme replacement therapy. C Wannera,, D P. Germainb, Max J. Hilzc, et al. Molecular Genetics and Metabolism 2017.