

## **DIMENSIONE 1 : OBIETTIVI ED AMBITI DI APPLICAZIONE**

### **1.OBIETTIVI**

Viene scritto a pagina 4 (paragrafo 4) che le atassie croniche possono essere causate da ipoplasia o displasia, più o meno estesa (malformazioni): in realtà le malformazioni cerebellari classiche [es., Dandy-Walker, Chiari, ipo- o aplasia del cervelletto e/o di parti di esso (es., verme, peduncoli e/o emisferi)] non generano mai atassia; ciò che accade ad esempio nella sindrome di Joubert e/o nelle sindromi CDG [disordini congeniti della glicosilazione] è la contemporanea presenza di una componente malformativa ma anche di una componente degenerativa con atrofia (anche lieve oppure importante) delle strutture cerebellari: è quest'ultima componente, non quella malformativa, che genera il disturbo atassico; nei quadri malformativi non si ha mai, in nessuno stadio della storia naturale, il disturbo atassico. La malformazione pura, per quanto estesa possa essere, viene sempre compensata, in termini di circuiti e/o funzioni e vicariata da altre aree cerebellari e/o cerebrali; ciò accade anche se sono ipoplasici o aplasici i nuclei profondi cerebellari. Nel testo, ciò dovrebbe essere corretto e/o meglio specificato, perché costituisce la base di tutto il lavoro delle LG che segue; esso rappresenta un punto importante che può generare malintesi diagnostici, prognostici e terapeutici e di nosologia e terminologici in neurologia pediatrica. Gli autori scrivono che la/le malformazione/i possono causare danni anche di tipo degenerativo: ciò non accade nella malformazione ma nelle malformazioni associate a degenerazione con atrofia, anche lieve (es., Joubert e CDG). Questo punto è importantissimo (secondo questo valutatore) perché, mantenuto così come viene scritto attualmente continuerebbe a generare concezioni erranee sul tipo di malfunzionamento legato al danno cerebellare e/o di altri apparati/sistemi e sulle cause collegate ad esso.

#### **RISPOSTA**

Noi ringraziamo il revisore e specifichiamo nel nuovo testo della LG che il disturbo atassico è dato dalla contemporanea presenza di una componente malformativa e degenerativa. Ecco come è stata modificata la frase: ***“Le atassie croniche sono un gruppo eterogeneo di patologie progressive o non-progressive che possono essere determinate da alterazioni neuropatologiche del cervelletto, quali ipoplasia o displasia, più o meno estese(malformativa) e da una componente di tipo degenerativa” (pag 13)***

NOTA BENE: Lo score indicato (score 2) potrebbe salire allo score 7, se venisse risolto quanto sopra esposto: il disaccordo è riferito al paragrafo 4; le rimanenti sezioni trovano accordo totale (score 7).

### **2.QUESITI**

ATASSIE ACUTE: potrebbe/dovrebbe essere inserita una domanda sull'eventuale indicazione a eseguire i test genetici anche nelle atassie acute, poiché esse talora sono solo l'esordio di un'atassia cronica.

#### **RISPOSTA**

**Le atassie acute possono essere l'esordio di un'atassia cronica. I quesiti della LG vanno considerati come un continuum dalle forme acute a quelle croniche. I test genetici sono oggetto del quesito 2.6.**

**Nell'introduzione delle atassie acute (pag. 35) specificando che “La prima distinzione clinica possibile è la modalità di insorgenza dei sintomi, che permette di discriminare le atassie in acute/subacute e croniche” si vuole proporre un percorso diagnostico nell'ambito generale delle atassie.**

ATASSIE CRONICHE: i quesiti coprono l'informazione necessaria e rilevante. TRATTAMENTO (farmacologico): la parola "sintomo" dovrebbe essere sostituita con la parola "segni" [la maggior parte delle parole impiegate nel testo per descrivere le manifestazioni neurologiche si riferiscono a segni/manifestazioni, non sintomi (che sono soggettivi e non obiettivi); si può anche associare la parola "sintomi" perché alcuni sono davvero sintomi, ma la maggior parte sono manifestazioni; sono certo che il pannello di esperti conosce bene queste differenze, ma poiché le LG circoleranno poi in csmo nazionale sarebbe bene correggere queste parole in

questa sezione e dappertutto all'interno del testo. Mancano le domande specifiche relative alla terapia delle atassie acute.

#### RISPOSTA

Noi ringraziamo il revisore ed abbiamo corretto nel testo della nuova versione della LG la parola "sintomo" con "segni". Per quanto riguarda le domande specifiche alla terapia delle atassie acute si precisa che le singole patologie che portano ad un quadro atassico saranno trattate secondo quanto previsto da LG e documenti EBM. Nella nuova versione della LG è stata inserita **nell'ultimo paragrafo dell'analisi delle evidenze (pag 47) la seguente frase : " Per il trattamento delle atassie acute si rimanda a LG e documenti EBM delle specifiche condizioni patologiche".**

TRATTAMENTO (abilitativo/riabilitativo): va bene. TRATTAMENTO (psicoterapia.....): va bene. Anche in questo caso lo score indicato (score 4) può essere portato a score 7 se possono essere risolti i punti elencati qui sopra; le domande sono state formulate in maniera molto accurata; se il panel potesse risolvere (anche parzialmente, perché mi rendo conto che la fase di lavoro è avanzata) questi punti, le domande (sempre secondo questo valutatore) sarebbero complete). IN PARTICOLARE: Quesito 1.1: la fusione nella stessa domanda di metodologie completamente diverse (es., TC e/o RM) non permette, secondo questo valutatore, una risposta adeguata perché le due metodologie hanno applicazioni differenti; consiglieri di cambiare [in tutto il testo] la parola TAC con TC, in quanto la metodica utilizzata oggi è quella della tomografia computerizzata non più quella della tomografia "assiale" computerizzata; pagina 39, tabella 3: anche se è difficile stabilire dei criteri di positività per le neuroimmagini, bisognerebbe chiarire cosa si intende per positività nella TC e/o nella RM [es., lesioni ipo- o iper-dense, ipo- o iper-intense e le sedi principali; altrimenti la positività può essere intesa come aspecifica]; pagina 41,

#### RISPOSTA

Nel nuovo testo della LG **il termine TAC è stato sostituito con TC**. Il quesito 1.1. è stato formulato consentendo di poter discriminare le informazioni provenienti dall'uso della TC e/o RM ("Vi è l'indicazione all'uso di TAC e/o RM encefalo e midollo nei bambini con atassia acuta"). Nella valutazione delle evidenze raramente è possibile discriminare queste informazioni per metodica di neuro-immagini. Inoltre difficilmente si riesce a caratterizzare l'informazione sulla positività di un reperto radiologico. In termini generali le raccomandazioni e il testo di una LG aiutano un professionista sanitario ad assumere delle decisioni ma non si sostituiscono a manuali specialistici o articoli di settore dove questi specifici aspetti vengono trattati.

Tabella 4.a: si dovrebbe specificare cosa si intende per positivi chi ha revisionato la letteratura dovrà scegliere, e discutere con il panel, quali parametri si intendono in questa LG per "EEG positivi"; tale criterio dovrebbe essere applicato alla Tabella 4.b, per gli studi SCN; gli Autori/membri del Panel hanno fatto con grande accuratezza questo lavoro per l'analisi del liquor e, malgrado la Tabella 4.c riporti parametri "positivi" vs. "negativi" nel testo vengono elencati in dettaglio i parametri alterati (es., pleiocitosi, aumento delle proteine) per gli studi sul liquor [è un peccato che dopo tanto sforzo per analizzare e revisionare criticamente la letteratura non si possano conoscere i risultati in maniera completa e utile].

#### RISPOSTA

Anche per l'EEG vale la stessa considerazione espressa precedentemente. Nel caso invece del liquor è stato possibile caratterizzare l'esame positivo. Si ribadisce che per gli obiettivi di una LG i termini positivi e negativi sono comunemente adottati.

La forza del Quesito 1.1, come già detto sopra, viene alterata dalla fusione dei parametri TC e/o RM: dovrebbero essere separati, e poiché i membri del Panel possiedono i lavori, che non sono numerosi in questo caso, credo che questo lavoro di distinzione tra lavori ed all'interno degli stessi lavori sia realizzabile: ciò rischia infatti di confondere i risultati emersi da questo quesito che portano il Panel ad emettere un giudizio di "bassa percentuale di positivi" nel gruppo di atassie acute post-infettive (pagina 46, paragrafo4) [è la TC negativa o anche la RM o solo la TC o solo la RM?]; si rischia di confondere anche le raccomandazioni a pagina 46 sull'impiego della TC e/o RM; i Quesiti 1.2, 1.3 e 1.4, anche se nell'attuale formato delle LG sottoposto a questo valutatore riportano valori "positivi" vs. "negativi" hanno maggiore forza perché non vi è fusione tra metodologie diverse. La parola "sintomo", come accennato più volte in questa revisione, dovrebbe essere sostituita dalla parola "segni" e/o "manifestazioni".

#### **RISPOSTA**

**Come riportato precedentemente la maggior parte della letteratura non consente di analizzare separatamente il contributo della TC e/o RM. Il termine "sintomo" è stato sostituito nella nuova versione con quello di "segni" e/o "manifestazioni".**

La raccomandazione no. 2 di pagina 47 nel suo presente formato potrebbe risultare fuorviante: non si deve attendere il sospetto di infezione del SNC, l'analisi del liquor dovrebbe sempre essere eseguita perché nel momento nel quale il bambino è in PS o in reparto pediatrico non si può prevedere nulla sulla storia naturale futura di quel bambino e conoscerne la causa risulta/risulterà sempre utile;

#### **RISPOSTA**

**La raccomandazione 2 lascia al singolo professionista sanitario la decisione sulla tempistica di eseguire un approfondimento diagnostico. Le successive raccomandazioni riportate a pag. 47 e 48 aiutano comunque il professionista a definire un iter diagnostico a seconda del quadro clinico che viene ipotizzato.**

NOTA BENE: pagina 51, paragrafo 5: vengono rappresentate all'interno del gruppo delle atassie congenite le malformazioni con displasia e/o ipoplasia del cervelletto; queste in realtà non sono causa di atassia a meno che non vi sia una componente degenerativa associata [che non è causata dalla malformazione ma può solo essere associata e degenerativa] (vedi anche commenti precedenti); andrebbe corretto anche l'affermazione sulle atassie congenite non malformative; si rischia di confondere il potenziale lettore o fruitore delle LG sin dalle premesse dell'Introduzione. Anche nelle affermazioni sulle atassie progressive non è sempre vero che le neuroimmagini/radiologia evidenzia sempre il dato anatomopatologico: talora le alterazioni sono talmente minime che non si evidenziano mai o si evidenziano in fasi successive. Anche ciò che viene affermato tra la fine di pagina 51 e l'inizio di pagina 52, sulla progressione obbligatoria e peggiorativa di tutte le atassie definite come progressive: talora si può avere peggioramento iniziale con stabilità successiva.

#### **RISPOSTA**

**Nella nuova versione della LG il seguente periodo è stato così modificato "Possono essere malformative o non malformative in associazione con una componente degenerativa. Nelle malformative vi è un'alterazione neuropatologica del cervelletto radiologicamente dimostrabile: l'ipoplasia o la displasia. Nelle non malformative, nonostante l'esordio della malattia sia sin dalla nascita, non vi è la dimostrabilità di alterazioni strutturali del cervelletto e delle sue strutture né della fossa cranica posteriore, perché il danno è prevalentemente funzionale" (PAG 51). Per la seconda osservazione è stato così modificato il periodo: "Il reperto neuropatologico che può essere evidenziato dalle indagini radiologiche sarà quello di un'atrofia cerebellare che, essendo progressiva, inevitabilmente porta a un peggioramento del quadro**

***clinico del bambino, talora al peggioramento iniziale segue una stabilità successiva, e che spesso lo costringe alla sedia a rotelle in un arco di tempo variabile” (PAG 51 ultime righe).***

A pagina 52, paragrafo 5, si elencano la FDRA, le AOA1 e 2 l'AT, menzionando solo la possibilità di altre forme croniche (es., deficit di vitamina E o coenzima Q10) che in realtà, sebbene rare, esistono: praticamente quasi tutte le forme di atassia dell'adulto riconoscono una controparte ad esordio pediatrico, talora con quadri diversi dalle forme dell'adulto, così come accade con il Parkinson, la corea di huntington ed altre forme ritenute tipiche solo/prevalentemente dell'adulto.

## **RISPOSTA**

**Nella nuova versione della LG la frase è stata così modificata *“Inoltre, esistono alcune rarissime atassie genetiche in ambito pediatrico che hanno la possibilità di essere trattate, come le atassie da deficit di vitamina E o di Coenzima Q10” (PAG 52 penultimo paragrafo).***

NOTA BENE: lo studio di Steinlin, 1998 è troppo antecedente alla diagnostica molecolare moderna per potere essere considerato valido ai fini di una valutazione comparativa, specie con studi successivi di circa 20 anni; già quando si analizza uno studio più recente (es., Arslan, 2017; Javadzadeh, ) le cause di "atassia" sono confinare praticamente solo a forme realmente degenerative e non vi è più fusione tra malformazioni e degenerazione/atrofia (che negli studi vecchi venivano spesso malinterpretate e non si comprendeva e/o non si menzionava che fossero associati in presenza di atassia); nelle malformazioni vere (displasia, ipoplasia, aplasia di qualsiasi segmento del cervelletto non si possono avere manifestazioni atassiche; vedi Akturk, 2017 (studio sull'AT) dove l'ipoplasia del verme è associata a atrofia cerebellare, questa causa l'atassia. Inoltre non si dovrebbero fondere i risultati degli studi su TC a meno che questi non siano poi confermati o negati alla RM: molti studi elencano bambini con atassia e studio TC, che non può avere alcun valore diagnostico, ameno che non sia supportato da diagnosi genetica molecolare certa. Non sono stati analizzati gli studi sull'AT che dimostrano le telangiectasie profonde cerebrali: questo dato è importante ai fini del follow-up. Nella sindrome di Joubert, il segno del dente molare (MTS) è proprio causato dalla leggera atrofia (anomalo approfondimento delle strutture della fossa interpeduncolare) accompagnata alla malformazione delle strutture cerebellari: questo dato dovrebbe essere evidenziato nella revisione della letteratura. Lo studio di Maria (1997) è troppo antico per essere citato: rischia di essere confondente. Lo studio di Koskinen, 1995, è precedente a molti test diagnostici molecolari per le SCA: rischia anche questo di essere confondente.

## **RISPOSTA**

**Noi ringraziamo il revisore per queste osservazioni ma il panel non ha ritenuto di inserire un limite temporale nella strategia di ricerca per individuare la letteratura specifica. Nelle modifiche riportate precedentemente il rapporto tra componente malformativa e degenerativa è stato preso in considerazione.**

NOTA BENE: pagina 64, raccomandazione no. 1: non credo che la RM dovrebbe essere "eseguita" in un Centro con specifiche competenze per le atassie pediatriche; è sufficiente che il bambino venga indirizzato in un Centro con specifiche competenze neurologiche pediatriche [il Panel non rappresenta questa variabilità del territorio Italiano]; pagina 64, raccomandazione no. 2: questa raccomandazione dovrebbe essere interamente rivista, come accennato prima e anche dopo; la RM di controllo dovrebbe essere prevista per valutare se segni/sintomi presenti e/o insorti successivamente solo legati ad alterazioni morfologiche; nell'AT, ad esempio, esistono le telangiectasie cerebrali che vanno monitorate perché a rischio di soffusioni emorragiche; ma anche nelle altre atassie croniche è importante valutare quanto il quadro clinico sia davvero legato alle manifestazioni radiologiche riscontrate; inoltre, in alcune forme cliniche genetiche la RM inizialmente non è alterata e/o non mostra un quadro anatomico tipico. Questo punto, inoltre, dovrebbe

essere discusso con una panel di neuroradiologici pediatri [possibilmente non esclusivamente provenienti dalle stesse istituzioni e/o regioni del Panel; vedi prima].

#### **RISPOSTA**

**Il panel ha formulato la raccomandazione che la RM deve eseguita in un Centro con specifiche competenze per le atassie pediatriche proprio per garantire un iter diagnostico maggiormente accurato rispetto a competenze generiche sebbene di tipo specialistico. Per la seconda osservazione si raccomanda sempre di consultare il testo di una LG non solo nella lettura delle raccomandazioni ma anche nella parte dell'analisi delle prove. Infatti nell'attuale testo si dichiara "...Per questi motivi, anche se spesso il genitore può preferire sapere la progressione di eventuali danni neurologici tramite tale tipo di esami, se ne sconsiglia l'utilizzo di routine, se non in casi specifici in cui sia giustificata l'utilità, e comunque con una frequenza più possibile limitata". Si ritiene che quanto riferito dal revisore possa rientrare in questi casi specifici.**

NOTA BENE: pagina 66: gli studi di Polmar, 1972; Aucouturien, 1987; Ersoy, 1991; e comunque tutti quegli studi sull'AST che non dimostrino varianti genetiche note e/o dosaggio della proteina ATM non dovrebbero essere inclusi per l'analisi dell'AT, in quanto le forme correlate, similari e sovrapposte (incluse le AOA1 e 2) non sono diagnosticabili solo clinicamente. Le raccomandazioni, invece, sono attendibili anche per i pochi studi moderni che delineano bene i parametri consigliati; gli studi precedenti rischiano di gaslare i risultati. L'unica raccomandazione non interamente corretta è la raccomandazione sulle capacità diagnostiche del dosaggio delle Ig: in realtà vi sono oggi forme conosciute di AT senza difetto di Ig e/o con valori non interamente normali ma ancora nel range della norma.

#### **RISPOSTA**

**Il revisore fa riferimento a degli studi che sono stati inclusi per ricostruire le evidenze su questo tema e che sono stati considerati complessivamente con della letteratura più recente per formulare raccomandazioni specifiche. Il panel ha ritenuto di adottare questa strategia. Nella metodologia è citata la seguente frase: "La valutazione complessiva della qualità delle prove, infatti, non è basata su fattori meccanicistici o aritmetici, non essendo la somma della qualità dei singoli studi inclusi. La qualità complessiva è un riflesso sia della qualità metodologica dei singoli studi che compongono il corpo delle prove per ciascuna raccomandazione, sia del ruolo e peso che ciascuno studio ha nel determinare la stima di effetto complessiva" ad esplicitare che nella valutazione della letteratura di qualunque aspetto rilevante, inclusa la data di pubblicazione. Per quanto riguarda la raccomandazione sulle capacità diagnostiche del dosaggio delle IG la raccomandazione presente nelle LG è più articolata : "In bambini con un sospetto di atassia cronica l'osservazione di livelli alti di alfafetoproteina (AFP) è utile per indirizzare precocemente la diagnosi e supportare, assieme a un profilo di bassi livelli di IgA, IgE e IgG e una bassa conta linfocitaria (CD4+ e CD8+), la diagnosi di Atassia teleangectasia (AT)".**

IMPORTANTE: pagina 79, paragrafo che tratta la malformazione di Dandy-Walker: non è possibile che questa malformazione provochi atassia; può essere sintomatica ma in tutt'altra maniera (es., cefalea, segni di ipertensione intracranica) se la malformazione ha caratteristiche particolari con meccanismi a valvola e/o cisti associate; oppure disabilità intellettiva, disturbi dell'apprendimento, disturbi del comportamento, se all'interno di quasi sindromi complesse [cromosomopatie, sindromi malformative complesse monogeniche, oppure spettri sindromici];

#### **RISPOSTA**

**La patologia di Dandy-Walker presenta una variabilità clinica spiccata. Vi sono casi molto gravi, altri quasi asintomatici ed altri ancora con segni di ipertensione endocranica, atassia e nistagmo. Per questo motivo è stata inclusa nella LG. Noi ringraziamo il revisore per questa osservazione ed abbiamo **inserito questa frase nella nuova versione della LG : " La malformazione di Dandy-Walker in casi particolari può presentare disturbi atassici" (PAG 79, seconda riga MDW).****

la revisione della genetica putativa della DWM è accurata, ma non può e non dovrebbe essere inserita all'interno di una LG sull'atassia: la percezione altrimenti sarà che la DWM può causare atassia; ciò può accadere come segno accessorio all'interno di un quadro di ipertensione intracranica, ma allora si dovrebbero inserire tutte le cause di atassia e comunque non comporta atassia cronica: dovrebbe essere eliminato.

#### **RISPOSTA**

**Noi comprendiamo il punto di vista del revisore ed abbiamo specificato nella nuova versione della LG il perché abbiamo inserito la DWM.**

L'ipoplasi ponto-cerebellare (pagine 80 e 82) rappresenta il tipico caso di malformazione con degenerazione associata e va chiarito bene questo concetto nel trattarla.

#### **RISPOSTA**

**Anche in questo caso abbiamo incluso nella nuova versione della LG la dicitura "ipoplasia ponto-cerebellare con degenerazione associata" (pag 80).**

Pagine 85-86: non so se è utile obbligare o consigliare l'analisi di FXN se si può direttamente eseguire un pannello di geni atassia-correlati, ciò potrebbe portare ad un allungamento del tempo diagnostico; inoltre, andrebbe consigliato oltre alla caratterizzazione delle varianti ATM anche il dosaggio della proteina ATM che avrebbe significato prognostico.

#### **RISPOSTA**

**Il Panel ha ritenuto di definire delle priorità nella conduzione delle analisi genetiche. Considerato che il gene FXN non è incluso nel pannello di geni atassia correlati e la Friedreich è una delle atassie pediatriche con frequenza maggiore in termini di incidenza e prevalenza nella popolazione italiana, si è ritenuto opportuno raccomandare la sequenza di test a partire dal test singolo specifico per FXN, che ha una metodologia diversa dal pannello, e, solo a seguire, il pannello. Inoltre, come riportato dal revisore è stata formulata una raccomandazione sul "gene ATM nel caso di AT, al fine di predire la gravità e progressione della malattia e l'insorgenza di specifiche complicanze d'organo". Tramite la strategia di ricerca effettuata non sono emerse evidenze sul dosaggio della proteina ATM.**

Pagina 88: l'esordio dell'AT in realtà avviene molto prima del 1° anno di vita e vi sono segni specifici che possono mettere in condizioni anche il neonatologo, ma sicuramente il pediatra nei primi mesi di vita per una corretta diagnosi; quindi l'esordio dovrebbe essere indicato dai primi mesi.

#### **RISPOSTA**

**I riferimenti della letteratura indicano che l'atassia progressiva del tronco e dell'andatura ha solitamente un esordio dal primo fino al terzo anno di età**

Pagina 90: lo studio Gattijer, 1976 è troppo vecchio e precedente alle corrette analisi molecolari per essere inserito nell'analisi comparativa.

Pagina 92: gli studi Salih, 1990; Kwest, 1990 sono anch'essi troppo vecchi (anche per tipo di esami cardiologici) per un'analisi comparativa: quanti di questi bambini presentavano varianti genetiche per ATM?

Pagina 94: gli studi Allard, 1980, 1984; Daher, 1985; .

Pagina 116: lo studio Hanks, 1990 è troppo vecchio per un'analisi comparativa.

#### **RISPOSTA**

**Come riportato precedentemente il panel non ha ritenuto di inserire un limite temporale nella strategia di ricerca per individuare la letteratura specifica.**

Pagina 100: in realtà gli studi sulle manifestazioni sistemiche in bambini con AT includono anche anomalie cardiologiche, vascolari, nutrizionali, endocrinologiche che impongono raccomandazioni nel testo e/o nella forma pura di raccomandazione (pagina 101) più estese di quelle consigliate nel formato attuale. Queste raccomandazioni sono spesso quelle che permettono un allungamento della vita di questi bambini/persone. Andrebbero considerate e riconsiderate.

#### **RISPOSTA**

**Noi ringraziamo il revisore di queste osservazioni. Per il quesito 2.10, come per tutti i quesiti della LG sono state effettuate strategie di ricerca inclusive per identificare tutta la letteratura rilevante e stati inclusi tutti gli studi individuati. Non sono emerse evidenze sugli aspetti citati dal revisore. Data però la rilevanza, come indicato dal revisore, di tali aspetti delle atassie croniche, nell'ambito dei trattamenti è stata formulata una tabella specifica (Allegato B) per la gestione di tali problematiche, come citato a pag. 114 "Data quindi la rilevanza di tali sintomi e l'importanza di fornire indicazioni sulla loro gestione, si è deciso di fare riferimento alle linee guida e alle revisioni sistematiche più recenti e di maggiore qualità metodologica sui trattamenti standard per ciascuno dei sintomi non atassici più frequenti nelle varie forme atassiche. Sulla base di tali prove si è deciso di raccomandare il trattamento standard per tali sintomi, salvo in casi in cui tali trattamenti non siano applicabili o causino sintomi secondari e/o effetti collaterali non gestibili (vedi Allegato B)".**

### **3. POPOLAZIONE**

La popolazione target è adeguata in quanto le LG si rivolge a migliorare la salute complessiva della popolazione obiettivo, cioè i bambini con atassie; viene esclusa da queste LG la popolazione adulta, ma in senso preventivo anch'essa è inclusa pensando alla storia naturale (cronica) delle atassie ed all'outcome dell'atassia acuta.

## **DIMENSIONE 2 : COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS**

### **4. MEMBRI DEL GRUPPO**

per quanto il PANEL di esperti sia formato da studiosi di chiara fama nazionale e internazionale, mancano all'interno del panel le seguenti figure e/o aree geografiche:

(1) radiologi/neuroradiologi, molte domande e risposte riguardano l'impiego di tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica (RM), RM spettroscopica e altre tecniche d'indagine e le strategie di applicazione di queste metodiche nella pratica quotidiana; il loro aiuto nel formulare, ma soprattutto nel rispondere adeguatamente e dal punto di vista tecnologico/metodologico a molti quesiti (alcuni molto importanti) sarebbe essenziale;

(2) personale di laboratorio esperto nei dosaggi di molecole sieriche, urinarie e soprattutto liquorali che fanno parte di molte domande e risposte;

(3) neurofisiologi, molto importanti per valutare le innumerevoli domande e risposte legate all'applicazione delle tecniche di neurofisiologia (es., EMG, VCN, PE); può darsi che i membri del panel fisioterapisti possano avere anche queste competenze, ma mancano le figure di riferimento per il confronto tra esperti;

(4) le AREE GEOGRAFICHE coinvolte nel PANEL di esperti appartengono tutte a istituzioni che non includono alcuna regione al di sotto della latitudine del Lazio/Campania; inoltre, escludendo i 4/21 membri (o familiari) delle Associazioni, 6/17 esperti (35%) appartengono all'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma (una Istituzione certamente di eccellenza ma non unica nel panorama italiano delle istituzioni private e/o statali dedicate alla salute del bambino); 3/17 esperti (18%) appartengono all'IRCCS Medea; i rimanenti appartengono a sedi dell'Emilia Romagna e ancora della Lombardia; nel panel di esperti quindi sono rappresentate 4/21 regioni italiane ed il 63% appartiene a due Istituzioni; inoltre, non sono presenti le due principali Società Italiane che si occupano di neurologia pediatrica [Società Italiana di Neurologia Pediatrica/SINP; Società Italiana di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza/SINPIA].

Il presente valutatore non desidera con questi commenti innescare alcuna polemica, ma solo sottolineare che, per sua (mia) conoscenza, le atassie pediatriche vengono seguite in molte altre regioni italiane che annoverano Centri specifici dedicati a queste patologie; tali Centri, avrebbero potuto ben rappresentare un'occasione di confronto tra esperti in campo nazionale, anche tenendo conto che le LG devono poi essere applicate all'interno dell'intero territorio nazionale e quindi necessitano/necessiterebbero di attenta valutazione anche secondo criteri sanitari regionali. Ovviamente, la "call" iniziale per la formazione del team di esperti può essere stata ignorata o inavvertitamente non visualizzata e/o membri di altre istituzioni regionali possono semplicemente avere scelto di non partecipare su base cosciente e volontaria; lo stesso dicasi per le Società che potrebbero non essere state incluse per scelta di panel o anche per scelta societaria.

NOTA BENE: ancora una volta lo score scelto (score 1) potrebbe salire a score 7 rispondendo ai punti sollevati sopra, anche se in questa fase questa opzione mi sembra poco praticabile; potrebbe però essere applicato qualcuno dei suggerimenti nella fase di discussione successiva alla/alle revisione/i e/o inserito qualcuno degli esperti richiesti per approfondire qualcuno dei temi sollevati all'interno dei commenti.

## **RISPOSTA**

**Il Panel è stato composto dopo aver lanciato dal sito del SNLG una call pubblica. Siamo d'accordo con il revisore che purtroppo non tutte le figure professionali coinvolte nell'assistenza dei pazienti con atassia pediatrica sono stati alla fine incluse ma, come indicato dallo stesso revisore, il panel è composta da "studiosi di chiara fama nazionale e internazionale" coinvolti nella diagnosi e nell'assistenza di questa tipologia specifica di pazienti. Inoltre aver effettuato una revisione della letteratura ad ampio spettro ha consentito di identificare evidenze provenienti anche da ambiti specialistici che sono state valutate con gli strumenti tipici dell'epidemiologia clinica. Questa LG è stata finanziata da un Progetto di Rete del Ministero della Salute e pertanto i partner delle UO cliniche e riabilitative hanno risposto in modo numericamente consistente alla call pubblica suddetta. Questo è il motivo di una maggiore presenza di esperti di alcune istituzioni. Il criterio della rappresentatività regionale non si definisce un panel di una LG.**

**Infine, per quanto riguarda i rappresentanti delle società scientifiche si sottolinea che la partecipazione al panel di una LG è a titolo personale anche se un componente è iscritto ad una società scientifica del settore. La partecipazione di un esperto al panel di una LG non significa che il suo punto di vista coincida sempre con la posizione ufficiale di una società scientifica. In altre parole l'esperto si pronuncia e partecipa ai lavori di una LG a titolo personale e non per conto del direttivo di una società scientifica. Ad ogni modo, considerando l'autorevolezza dei componenti del panel si sottolinea che questi sono iscritti o alla Società Italiana di Neurologia Pediatrica o alla Società Italiana di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza.**

## **5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET**



Come commentato precedentemente alcune scelte sui lavori da inserire potrebbero essere modificate in seguito ai commenti riportati in precedenza[ es., lavori più datati; inserimento di condizioni cliniche malformative].

NOTA BENE: anche qui lo score potrebbe salire di valore in seguito alla modifica di alcuni parametri di analisi.

#### **RISPOSTA**

**Noi comprendiamo il punto di vista del revisore ma come riportato precedentemente il Panel non ha ritenuto di inserire un limite temporale alla strategia di ricerca.**

## **6. UTILIZZATORI TARGET**

Nessun commento. Il target è quello adeguato ed è ben specificato nelle LG.

## **DIMENSIONE 3 : RIGORE METODOLOGICO**

### **9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE**

uno dei limiti è stato quello di includere studi del passato (es., anni 70-80) che includono persone affette con determinate malattie genetiche prima che gli stessi geni causali e/o le proteine coinvolte venissero identificati e/o la proteina clonata [es., atassia-telangiectasia (AT) e immunodeficienze; seppur la diagnosi di AT è clinicamente formulabile bene, in assenza di certezza diagnostica genetica molecolare e/o dosaggio di proteina, non si può sapere quali delle forme simili all'AT siano presenti in quei lavori; lo stesso dicasi per tutte le altre forme di atassia cronica genetica con lavori analizzati che comprendono gli anni prima dell'individuazione del gene/proteina coinvolti. Tutti gli studi che vengono ritenuti dal presente valutatore troppo vecchi per un'analisi comparativa sono stati elencati precedentemente. In aggiunta, bisognerebbe tenere conto anche della fusione di alcuni parametri all'interno della stessa domanda (es., TC vs. RM).

#### **RISPOSTA**

**In precedenza abbiamo risposto a queste osservazioni del revisore.**

### **11. BENEFICI E RISCHI**

il principale disaccordo di questo valutatore è riferito al mancato inserimento della RM encefalo e/o midollo in bambini con atassie croniche: al di là delle possibili considerazioni che riguardano la sedazione in bambini con disturbi del movimento/coordinazone e della postura come quelli in oggetto dell'analisi, è, secondo questo valutatore, un errore non inserire la RM di controllo nel follow-up; la RM è importantissima in molti di questi bambini perché permette di correlare il dato clinico con quello anatomico e morfologico; inoltre in alcuni casi (non considerati nella presente LG: es., atassia-telangiectasia) alcune manifestazioni della malattia (es., telangiectasie cerebrali, non menzionate nei risultati dell'analisi) vanno monitorate nel tempo; ma il quadro clinico (la sua eventuale progressione) va sempre correlato al quadro anatomico anche in funzione del trattamento e della sua efficacia. Il panel dovrebbe, al di là della letteratura esaminata criticamente, dovrebbe fornire qui il proprio parere di esperti; uno dei problemi è che mancano i radiologi/neuroradiologi per confrontare i propri pensieri clinici con quelli della tecnica e della metodologia da applicare. Questo è un punto importantissimo. Molte volte la letteratura analizzata proviene dall'esperienza di paesi stranieri che

applicano le loro metodologie di imaging e di follow-up dell'imaging, anche accurate, secondo principi propri del loro sistema sanitario [es., la Gran Bretagna utilizza meno l'imaging ma non solo per motivi sanitari ma anche economici del loro sistema; gli Stati Uniti sono abitualmente più propensi all'utilizzo dell'imaging perché il loro sistema sanitario nazionale ne permette un uso più diffuso e tiene conto di diverse variabili medico-legali]. Ciò non ha nulla a che vedere con la componente scientifica legata al follow-up/monitoraggio: è puramente un problema assistenziale. Si potrebbero dividere le atassie cernice in sottoclassi, ma anche questo comporterebbe notevoli problemi. Probabilmente si perderebbe la libertà nel follow-up, ma ci si dovrebbe confrontare con neuroradiologi pediatri esperti in questo campo delle atassie. Ciò fa parte dei rischi legati alla mancata applicazione della RM nel follow-up.

#### **RISPOSTA**

**Il tema trattato dal revisore è stato oggetto di ampia discussione nel panel della LG. Il punto è che la LG si concentra sull'utilità di una metodica nella routine prevalente seppure di una malattia rara. Come riportato precedentemente si raccomanda sempre di consultare il testo di una LG non solo nella lettura delle raccomandazioni ma anche nella parte dell'analisi delle prove. Infatti, in questa sezione, si dichiara "...Per questi motivi, anche se spesso il genitore può preferire sapere la progressione di eventuali danni neurologici tramite tale tipo di esami, se ne sconsiglia l'utilizzo di routine, se non in casi specifici in cui sia giustificata l'utilità, e comunque con una frequenza più possibile limitata". Si ritiene che quanto commentato dal revisore, anche in questa sezione della checklist AGREE, possa rientrare in questi casi specifici della pratica clinica. Si precisa che proprio questo è stato l'ambito dove è stato maggiormente considerato il parere degli esperti presenti nel panel della LG al di là delle evidenze scientifiche identificate.**

## **12. LEGAME ESPLICITO TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI**

il legame è forte, e talora troppo forte, secondo questo valutatore. Bisognerebbe fare valere maggiormente il parere del Panel di esperti, tenendo conto delle limitazioni dello stesso panel (secondo quanto esposto sopra): ad esempio, mancando il neuroradiologo. Non vorrei essere frainteso, ma il Panel dovrebbe, dopo l'analisi dei dati, fornire il proprio parere anche, se necessario, ponendosi contro le evidenze della letteratura.

#### **RISPOSTA**

**Il Panel dopo aver preso in considerazione le evidenze scientifiche ha espresso il suo parere e in modo condiviso sono state formulate le raccomandazioni ancorandole con una forza variabile alle evidenze. Tutto ciò è avvenuto nell'ambito di una LG. Altre sarebbero state le procedure se si fosse condotta una Consensus Conference.**

## **DIMENSIONE 4 : CHIAREZZA ESPOSITIVA**

### **15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE**

il presente valutatore ha sottolineato nei box precedenti alcune raccomandazioni che andrebbero riviste e/o corrette: in particolare, si raccomanda che la RM al follow-up non venga sconsigliata/esclusa; le altre raccomandazioni sono state elencate nei box specifici.

#### **RISPOSTA**

**Come specificato precedentemente la raccomandazione forte sulla RM non implica che in casi specifici non si possa eseguire una RM. Nell'uso di una LG è ampiamente prevista la trattazione di casi particolari se giustificata dalla letteratura. Ciò è incluso nel testo di questa LG.**

## **16. OPZIONI DI GESTIONE**

per quanto alcune evidenze siano classificate come deboli o moderate, il panel dovrebbe esprimersi con più forza per modificare questa raccomandazione in base all'esperienza degli esperti (cosa che fa bel testo ma dovrebbe incidere di più). Anche in questo caso una presenza di esperti provenienti da realtà differenti sarebbe d'aiuto.

### **RISPOSTA.**

Comprendiamo questo punto di vista del revisore ma come riportato precedentemente il parere degli esperti è stato espresso nel contesto del processo di stesura di una raccomandazione di una LG e non di una Consensus Conference. In questo richiamo generale bisogna considerare la tipologia di letteratura scientifica che proviene dall'ambito delle malattie rare caratterizzata solitamente da studi con una numerosità campionaria limitata e da una qualità modesta.

## **17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI**

si prega di valutare quanto suggerito nei box precedenti per tutte le raccomandazioni segnalate.

### **RISPOSTA.**

Si è cercato, per quanto possibile in questa fase avanzata del processo della LG, di considerare ed includere tutte le osservazioni del revisore.

## **DIMENSIONE 5 : APPLICABILITA'**

### **18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE**

questo punto rispecchia alcune considerazioni espresse in precedenza: sembra talora che manchi il feedback dei principali esperti/stakeholder all'interno del Panel; non viene menzionato il ruolo del Pediatra di Libera Scelta (PLS) e/o dei neuropsichiatri infantili nel territorio regionale/nazionale; si potrebbe pensare ad un ruolo formativo, da parte dell'Ente proponente.

### **RISPOSTA**

Siamo d'accordo con il revisore a diffondere ed implementare questa LG tra tutti i professionisti del Sistema Sanitario Nazionale includendo principalmente il Pediatra di Libera Scelta e i neuropsichiatri infantili. La sfida del SNLG è di modificare le condotte diagnostiche e terapeutiche perseguendo maggiormente l'appropriatezza a beneficio di tutti gli attori coinvolti (pazienti/famiglie, operatori sanitari e policy maker). Lo strumento che permette maggiormente l'applicazione nella realtà assistenziale delle raccomandazioni di una LG è sicuramente il PDTA. Tali documenti dovranno essere redatti con maggiore qualità nell'ambito delle malattie rare coniugando la competenza dei centri super esperti con quella dei centri specialistici e dei professionisti presenti nelle diverse realtà territoriali. Questa LG si pone questo obiettivo proprio nella fase della diffusione ed implementazione.

## 19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE

nessun commento

### **AGREE VALUTAZIONE COMPLESSIVA DELLA LINEA GUIDA**

i pregano i membri del Panel di riconsiderare tutti i punti suggeriti: in particolare, ove possibile, eliminare tutti quegli studi che non comportino diagnosi molecolari certe specie nella comparazione tra parametri importanti (es., TC vs. RM; parametri di laboratorio); chiarire la differenza tra malformazioni vs. degenerazione in tutte quelle sindromi che altrimenti risulterebbero ambigue (es. Joubert; Dandy-Walker; ipoplasia ponto-cerebellare); eliminare (sempre secondo il parere del presente valutatore) le anomalie pure (es., Dandy-Walker) che non generano atassia (il loro mantenimento all'interno di queste LG rischierebbe di confondere il fruitore delle LG); valutare con attenzione il ruolo della RM al follow-up nelle atassie croniche; confrontarsi con neuroradiologi, neurofisiologi, medici di medicina di laboratorio, pediatri di libera scelta (PLS), neuropsichiatri infantili e neurologi (esperti in malattie del bambino) del territorio per i commenti del neuroimaging, dell'EEG e SVC e per l'applicazione di alcuni/tutti dei/i parametri esposti in queste LG; analizzare i parametri di laboratorio dell'AT con maggiore completezza (non solo quelli epatici; inserire anche parametri di valutazione sistemici); ove possibile, per futuri aggiornamenti di queste LG (che sono bellissime) tenere in considerazione altre istituzioni oltre a quelle presenti nel Panel attualmente che, come ricordato in precedenza, ma senza alcuna vis polemica, rappresentano solo 4/21 regioni italiane: due istituzioni, da sole e sommate nelle loro componenti, rappresentano il 63% di tutti i membri del Panel; considerare in futuro, ma per alcuni aspetti anche ora, di inserire anche radiologi/neuroradiologi pediatri e neurofisiologi per un'appropriata discussione dei parametri suggeriti per la riconsiderazione. Pensare anche a considerare (in futuro, se non si può realizzare adesso) la revisione e l'inserimento delle forme di atassia cronica genetica più rare nel bambino.

GRAZIE per avermi coinvolto nel processo di revisione di queste LG che, al di là di tutte le mie annotazioni, rappresenta un lavoro da premiare, comunque rigoroso, nonché assai utile ai fini pratici e sul territorio nazionale. Le atassie, in questo momento rappresentano la subspecilità più "oscura" dal punto di vista diagnostico e assistenziale in neurologia pediatrica: queste LG quindi rappresenteranno un importante strumento per la comunità medica, dei bambini affetti e di tutti coloro che ruotano attorno a questo mondo.

#### **RISPOSTA**

**Noi ringraziamo il revisore per tutti i suoi commenti. Abbiamo cercato di accoglierli il più possibile in questa fase avanzata della LG. Riteniamo che ora la LG sia migliorata e resa più fruibile e chiara. L'aggiornamento della LG consentirà di approfondire tutte le altre questioni segnalate dal revisore e di migliorarne quindi i limiti.**