

## Diagnosi e trattamento delle atassie pediatriche

Sistema nazionale  
per le linee guida



*Ministero della Salute*







# Diagnosi e trattamento delle atassie pediatriche

Data di pubblicazione: ottobre 2021

Data di aggiornamento previsto: dicembre 2024

Redazione  
Giulia Candiani, Valeria Confalonieri, Zadig, Milano

Impaginazione  
Luisa Goglio

# Gruppo di lavoro

## COMITATO TECNICO-SCIENTIFICO (CTS)

**Nicola Vanacore**, Istituto Superiore di Sanità

**Domenica Taruscio**, Istituto Superiore di Sanità

## CHAIR

**Luciano Saggiocca**, già dirigente ASL di Salerno

## CO-CHAIR METODOLOGICO

**Luca Vignatelli**, UOSI Epidemiologia e Statistica, IRCCS  
– Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

## PANEL DI ESPERTI

**Beccani Laura**, fisioterapista, AUSL IRCCS di Reggio Emilia, Arcispedale S.M. Nuova

**Bertini Enrico**, neurologo, Ospedale Bambino Gesù, IRCCS

**Biagiotti Sara**, rappresentante dei familiari, Associazione Nazionale Atassia Telangiectasia Onlus

**Borgatti Renato**, neuropsichiatra infantile, Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento dell'Università degli Studi di Pavia, Neuropsichiatria Infanzia ed Adolescenza Fondazione IRCCS C. Mondino Pavia

**Bramati Alessia**, familiare, Associazione Italiana Sindrome di Joubert e atassie congenite

**Corti Claudia**, psicologo, IRCCS Medea, Associazione la Nostra Famiglia

**Faccioli Silvia**, fisiatra, Università di Modena e Reggio Emilia; AUSL IRCCS di Reggio Emilia, Arcispedale S.M. Nuova

**Gaudiano Anna**, familiare, Associazione Italiana Sindrome di Joubert e Atassie Congenite

**Mariotti Caterina**, neurologo, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta"

**Pandarese Daniela**, fisioterapista, AUSL IRCCS di Reggio Emilia, Arcispedale S.M. Nuova

**Parisi Pasquale**, pediatra, Sapienza Università di Roma, Dipartimento LESMOS

**Petrarca Maurizio**, fisioterapista, Ospedale Bambino Gesù, IRCCS

**Pioggia Giovanni**, ingegnere, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Scienze Applicate e Sistemi Intelligenti "Eduardo Caianiello"

**Raucci Umberto**, pediatra, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS

**Romaniello Romina**, neuropsichiatra infantile, IRCCS E. Medea, Associazione La Nostra Famiglia

**Sacchi Daniela**, logopedista, IRCCS E. Medea, Associazione La Nostra Famiglia

**Salvaggiulo Vita**, familiare, Associazione Italiana Sindrome di Joubert e Atassie Congenite

**Tofani Marco**, terapeuta occupazionale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS

**Valente Enza Maria**, neurogenetista, Università degli Studi di Pavia; IRCCS Fondazione Mondino

**Vasco Gessica**, neuropsichiatra infantile, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS

**Zanni Ginevra**, genetista, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS

## DEVELOPER

**Piscopo Paola**, Istituto Superiore di Sanità

**Lacorte Eleonora**, Istituto Superiore di Sanità

## EVIDENCE REVIEW TEAM

**Lacorte Eleonora**, Istituto Superiore di Sanità (responsabile *Evidence Review Team*)

**Piscopo Paola**, Istituto Superiore di Sanità (responsabile *Evidence Review Team*)

**Bacigalupo Ilaria**, Istituto Superiore di Sanità

**Bellomo Guido**, Istituto Superiore di Sanità

**Della Gatta Francesco**, Sapienza Università di Roma

**Gervasi Giuseppe**, Istituto Superiore di Sanità

**Ginevrino Monia**, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS; Università Cattolica del Sacro Cuore

**Mayer Flavia**, Istituto Superiore di Sanità

**Micalizzi Alessia**, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS

**Nuovo Sara**, Sapienza Università di Roma

**Penna Luana**, Istituto Superiore di Sanità

**Schirinzi Tommaso**, Ospedale Bambino Gesù, IRCCS

**Torreri Paola**, Istituto Superiore di Sanità

**Zaccaria Valerio**, Sapienza Università di Roma

#### TEAM PER L'ANALISI ECONOMICA

**Francesco Saverio Mennini**, *Economic Evaluation and HTA* del CEIS, Facoltà di Economia università "Tor Vergata"

**Paolo Sciattella**, *Economic Evaluation and HTA* del CEIS, Facoltà di Economia università "Tor Vergata"

#### DOCUMENTALISTI

**Della Seta Maurella**, Istituto Superiore di Sanità

**Cammarano Rosanna**, Istituto Superiore di Sanità

**Ceccarini Alessandra**, Istituto Superiore di Sanità

#### ESPERTI DI BIOETICA

**Gainotti Sabina**, Istituto Superiore di Sanità

#### SEGRETERIA TECNICO-ORGANIZZATIVA

**Porrello Maria Cristina**, Istituto Superiore di Sanità

**Piscopo Paola**, Istituto Superiore di Sanità

**Lacorte Eleonora**, Istituto Superiore di Sanità

#### REVISORI ESTERNI

**Martino Ruggieri**, Università degli studi di Catania

**Pasquale Striano**, IRCCS Istituto G. Gaslini e Università di Genova

#### FINANZIAMENTI

La produzione della Linea guida è stata finanziata nell'ambito delle attività previste per il progetto di ricerca Finalizzata del Ministero della Salute NET-2013-02356160 "Atassie pediatriche e Salute pubblica: studi epidemiologici e registro di malattia, caratterizzazione di determinanti genetici ed implementazione di protocolli per la diagnosi, la gestione e la riabilitazione usando tecnologie a basso costo e accessibili a tutti".

Le posizioni, i punti di vista e le opinioni di chi ha fornito un supporto economico alla realizzazione della Linea guida non hanno influenzato le raccomandazioni finali.

# Indice

- 9 **Introduzione generale**
- 10 *Bibliografia*
  
- 11 **Acronimi**
  
- 13 **Obiettivi e ambito della Linea guida**
- 14 *Bibliografia*
  
- 15 **Quesiti**
  
- 19 **Metodologia**
- 19 **Destinatari della Linea guida**
- 19 **Gruppo di lavoro**
- 20 **Metodi**
- 20 *Bibliografia*
- 21 **Sviluppo della Linea guida**
- 21 Strategie di ricerca
- 22 Esiti considerati come importanti
- 22 Valutazione della qualità delle prove
- 24 *Bibliografia*
- 24 Fattori che possono ridurre la qualità delle prove
- 25 *Bibliografia*
- 26 Fattori che possono aumentare la qualità delle prove
- 27 Forza delle raccomandazioni
  
- 29 **Revisione esterna**
- 29 **Aggiornamento, diffusione, implementazione**
- 30 **Risorse per l'implementazione (*care pathway*)**
- 30 Indicatori per il monitoraggio
- 31 *Bibliografia*

33 **Analisi economica**

36 *Bibliografia*

**ATASSIE ACUTE**

39 **Introduzione**

40 *Bibliografia*

41 **Quesiti diagnostici**

41 **Quesiti 1.1-1.4**

41 Sintesi degli studi inclusi

48 Valutazione qualitativa delle prove

49 Analisi delle prove

51 **RACCOMANDAZIONI**

52 *Bibliografia*

**ATASSIE CRONICHE**

55 **Introduzione**

58 *Bibliografia*

59 **Quesiti diagnostici**

59 **Quesiti 2.1-2.2**

59 Sintesi degli studi inclusi

66 Valutazione qualitativa delle prove

67 Analisi delle prove

68 **RACCOMANDAZIONI**

69 *Bibliografia*

70 **Quesiti 2.3-2.5**

70 Sintesi degli studi inclusi

74 Valutazione qualitativa delle prove

75 Analisi delle prove

76 **RACCOMANDAZIONI**

77 **RACCOMANDAZIONI DI RICERCA**

77 *Bibliografia*

78 **Quesiti 2.6-2.9**

78 Sintesi degli studi inclusi



|     |                                     |
|-----|-------------------------------------|
| 86  | Valutazione qualitativa delle prove |
| 88  | Analisi delle prove                 |
| 89  | <b>RACCOMANDAZIONI</b>              |
| 90  | <b>RACCOMANDAZIONI DI RICERCA</b>   |
| 90  | <i>Bibliografia</i>                 |
| 92  | <b>ALLEGATO A</b>                   |
| 92  | <i>Bibliografia</i>                 |
| 94  | <b>Quesito 2.10</b>                 |
| 94  | Sintesi degli studi inclusi         |
| 102 | Valutazione qualitativa delle prove |
| 103 | Analisi delle prove                 |
| 105 | <b>RACCOMANDAZIONI</b>              |
| 106 | <i>Bibliografia</i>                 |

## 107 **Quesiti di trattamento**

### **Farmacologico**

|     |                                     |
|-----|-------------------------------------|
| 107 | <b>Quesiti 3.1-3.4</b>              |
| 107 | Sintesi degli studi inclusi         |
| 116 | Valutazione qualitativa delle prove |
| 117 | Analisi delle prove                 |
| 119 | <b>RACCOMANDAZIONI</b>              |
| 119 | <b>RACCOMANDAZIONI DI RICERCA</b>   |
| 119 | <i>Bibliografia</i>                 |

### **Abilitativo/riabilitativo**

|     |                                     |
|-----|-------------------------------------|
| 121 | <b>Quesiti 3.5-3.10</b>             |
| 121 | Sintesi degli studi inclusi         |
| 126 | Valutazione qualitativa delle prove |
| 127 | Analisi delle prove                 |
| 129 | <b>RACCOMANDAZIONI</b>              |
| 130 | <i>Bibliografia</i>                 |
| 131 | <b>ALLEGATO B</b>                   |
| 133 | <i>Bibliografia</i>                 |

### **Psicoterapeutico, psicosociale, psicoeducativo e/o counseling (pazienti e caregiver)**

|     |                             |
|-----|-----------------------------|
| 135 | <b>Quesiti 3.11-3.12</b>    |
| 135 | Sintesi degli studi inclusi |
| 137 | Analisi delle prove         |

|     |  |
|-----|--|
| 139 | RACCOMANDAZIONI                              |
| 139 | <i>Bibliografia</i>                          |
| 141 | <b>Quesiti di gestione e presa in carico</b> |
| 141 | <b>Quesiti 4.1-4.2</b>                       |
| 141 | Sintesi degli studi inclusi                  |
| 143 | Analisi delle prove                          |
| 144 | RACCOMANDAZIONI                              |
| 145 | RACCOMANDAZIONI DI RICERCA                   |
| 145 | <i>Bibliografia</i>                          |
| 146 | <b>Glossario</b>                             |
| 148 | <b>Materiale supplementare</b>               |

# Introduzione generale

La presente Linea guida (LG) nasce da un progetto di rete finanziato dal Ministero della salute nell'ambito dei progetti di ricerca finalizzata, allo scopo di migliorare la gestione globale delle Atassie pediatriche (AP).

I segni atassici in età pediatrica possono presentarsi in forme e livelli di gravità molto eterogenei e possono essere dovuti a cause di tipo acuto o cronico. In entrambi i casi, la diagnosi può essere a volte estremamente complessa.

Le atassie pediatriche acute sono per la maggior parte dovute a cause benigne, ma in alcuni casi possono essere derivate da condizioni gravi e anche potenzialmente fatali. Per questo motivo, raggiungere una diagnosi corretta nel minor tempo possibile è cruciale per poter iniziare il trattamento adeguato più precocemente possibile.

Le atassie pediatriche croniche, invece, sono un gruppo eterogeneo di patologie rare, che spesso rischiano di non essere riconosciute e di restare non diagnosticate. Data la rarità ed eterogeneità di tali condizioni, il processo diagnostico è spesso lungo e complesso, rischiando di ritardare l'accesso alle cure e alla presa in carico del bambino.

I bambini con tali condizioni, infatti, spesso presentano segni e sintomi estremamente eterogenei, anche nell'ambito della stessa patologia, con gradi di gravità estremamente variabili. Molte delle forme di atassia, inoltre, possono non presentare segni specifici alle neuroimmagini, rendendo estremamente complesso il percorso diagnostico.

La diagnosi genetica è spesso limitata dalla scarsità di accesso ai test, dall'alta eterogeneità sia dei test disponibili sia dell'uso dei test da parte dei centri che offrono le analisi genetiche, e dalla limitata conoscenza delle basi genetiche di molte AP. Questo può comportare, oltre a un ritardo nella diagnosi, anche una prognosi incerta e un *counseling* errato.

Il raggiungimento di una diagnosi tempestiva è essenziale per garantire ai bambini l'accesso precoce ai trattamenti disponibili. Sebbene a oggi non siano disponibili trattamenti in grado di curare le cause (*disease-modifying*) della maggior parte delle AP croniche, alcuni aspetti di tali condizioni possono essere trattabili con interventi tempestivi. Pertanto, il riconoscimento e la corretta diagnosi sono fattori essenziali.

In particolare, la riabilitazione motoria e cognitiva è uno strumento chiave per migliorare la qualità della vita e favorire l'inclusione dei bambini nel contesto sociale. Per questo motivo, i piani di riabilitazione non devono poter essere accessibili solamente in centri specializzati e per periodi limitati, ma la loro fruibilità dovrebbe essere garantita anche a livello territoriale, tramite un coordinamento della presa in carico tra centri di riferimento e realtà territoriali.

In questo contesto, la presente LG si pone come obiettivo non solo effettuare una

panoramica sistematica delle prove disponibili, ma anche fornire uno strumento per un'organizzazione più efficiente del percorso di diagnosi e presa in carico dei bambini e dei loro familiari/*caregiver*, nonché uno strumento di supporto a orientare la ricerca in questo campo, caratterizzato da un costante sviluppo di nuove conoscenze in termini di scoperta di nuovi geni e nuove tecnologie, anche in campo riabilitativo.

## Bibliografia

---

Ataxia UK. Management of the ataxias towards best clinical practice. Third edition. July 2016.

Caffarelli M, Kimia AA, Torres AR. Acute Ataxia in Children: A Review of the Differential Diagnosis and Evaluation in the Emergency Department. *Pediatr Neurol* 2016; 65: 14-30.

Fogel BL. Childhood cerebellar ataxia. *J Child Neurol* 2012; 27(9): 1138-1145.

Overby P, Kapklein M, Jacobson RI. Acute Ataxia in Children. *Pediatrics in Review* 2019; 40: 332.

# Acronimi

- AC:** Atassia cerebellare
- ADC:** *apparent diffusion coefficient*
- ADL:** *Activities of Daily Living*
- AFP:** alfafetoproteina
- AGREE:** *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*
- AI:** area infratentoriale
- AIMS:** *Abnormal Involuntary Movement Scale* (scala per i movimenti involontari anomali)
- AMI:** *Acute Myocardial Infarction* (Infarto miocardico acuto)
- AOA:** *Ataxia with Oculomotor Apraxia* (Atassia con aprassia oculomotoria)
- AP:** Atassie pediatriche
- APCA:** *Acute Post-Infectious Cerebellar Ataxia* (Atassia acuta post-infettiva)
- APTX:** apratassina
- ARCA:** *Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia* (Atassia cerebellare autosomica recessiva)
- ARSACS:** *Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay* (Atassia spastica autosomica recessiva di Charlevoix-Saguenay)
- AT:** *Ataxia Telangiectasia* (Atassia teleangiectasia)
- ATM:** *Ataxia Telangiectasia mutated*
- AVED:** *Ataxia with Vitamin E Deficiency* (Atassia con deficit di vitamina E)
- CA:** *Cerebellar Ataxia* (Atassia cerebellare)
- CASK:** *calcium/calmodulin dependent serine protein kinase*
- CBT:** *Cognitive Behavioural Therapy* (terapia cognitiva comportamentale)
- CC:** *consultive- o comanagement centered* (entrati su consulti o comanagement – modelli)
- CCN:** *complex care needs* (necessità assistenziali complesse)
- CdR:** Centro di riferimento
- CGI:** *Clinical Global Impression*
- CH:** *Cerebellar Hypoplasia* (Ipoplasi cerebellare)
- CM:** cardiomiopatia
- CMC:** *children with medical complexities* (bambini con patologie complesse)
- CNVs:** *copy number variants* (varianti del numero di copie)
- COACH:** *Cerebellar vermis hypo/aplasia, Oligophrenia, congenital Ataxia, Coloboma and Hepatic fibrosis*
- CSF:** *Cerebrospinal Fluid* (liquido cerebrospinale)
- cTnl:** *Cardiac troponin I*
- CTS:** Comitato tecnico-scientifico
- DBS:** *deep brain stimulation* (stimolazione cerebrale profonda)
- DM:** *decision making*
- DTI:** *diffusion tensor imaging*
- DWI:** *diffusion weighted imaging*
- DWM:** *Dandy-Walker Malformation* (Malformazione di Dandy-Walker)
- EB:** *episode-based* (basati sui singoli episodi - modelli)
- EBM:** *Evidence Based Medicine*
- ECHO:** *echocardiogram* (ecocardiografia)
- EEG:** elettroencefalografia
- EF:** *Ejection Fraction* (frazione di eiezione)
- EMG:** elettromiografia
- EPA:** *European Pathway Association*
- ERT:** *Evidence Review Team*
- EtD:** *Evidence to Decision*
- FA:** *fractional anisotropy*
- FARS:** *Friedreich Ataxia Rating Scale*
- FACT-23:** *Functional Assessment of Cancer Therapy*
- FCC:** *family centered care* (assistenza centrata sulla famiglia)
- FDRA:** *Friedreich Ataxia* (Atassia di Friedreich)
- FI:** fossa interpeduncolare
- FXN:** fratassina
- GdL:** Gruppo di lavoro
- GMFM66:** *Gross Motor Function Measure 66*
- GPM:** giunzione ponto-mesencefalica

- HA:** *Hereditary Ataxia* (Atassia ereditaria)
- HCM:** *Hypertrophic Cardiomyopathy* (Cardiomiopatia ipertrofica)
- 9HPT:** *9-hole peg test*
- hsTNT:** *high-sensitivity cardiac troponin* (troponina cardiaca T ad alta sensibilità)
- ICARS:** *International Cooperative Ataxia Rating Scale*
- ICF:** *International Classification of Function, Disability and Health*
- IMT:** *Inspiratory Muscle Training*
- INAD:** *Infantile Neuroaxonal Dystrophy* (Distrofia neuroassonale infantile)
- IOSCA:** *Infantil Onset Spino Cerebellar Ataxia* (Atassia spino-cerebellare a esordio infantile)
- ITT:** *intention-to-treat*
- JS:** *Joubert Syndrome* (Sindrome di Joubert)
- JSRD:** *Joubert syndrome-related disorders* (disturbi correlati alla Sindrome di Joubert)
- LCN:** Lipofuscinosi ceroide neuronale
- LCSLC:** *low contrast Sloan letter chart*
- LEA:** Livelli minimi di assistenza
- LG:** Line guida
- LVOTO:** *Left Ventricular Outflow Tract Obstruction*
- MD:** *mean diffusivity*
- MEP:** *maximal expiratory pressure*
- MFIS:** *Modified Fatigue Impact Scale*
- MIP:** *maximum inspiratory pressure*
- MTS:** *molar tooth sign* (segno del dente molare)
- 1MW:** *timed 1-minute walk*
- NGS:** *Next Generation Sequencing*
- NI:** neuroimmagini
- N-OS:** *neuro-ophthalmological symptoms* (sintomi neuro-oftalmici)
- NPCA:** *Non-Progressive Congenital Ataxia* (Atassia congenita non progressiva)
- OFD:** *Oro-Facial Digital Syndrome type IV* (Sindrome orofaciodigitale, tipo 4)
- OLE:** *Open Label Extension*
- OMS:** *Opsoclonus-Myoclonus Syndrome* (Sindrome ospoclonio mioclono)
- PC:** Paralisi cerebrale
- PCC:** *primary care-centered* (centrati sulle cure primarie – modelli)
- PCH:** *Pontocerebellar Hypoplasia* (Ipoplasia pontocerebellare)
- PCI:** peduncolo cerebellare inferiore
- PCS:** peduncolo cerebellare superiore
- PedsQL:** *The Pediatric Quality of Life Inventory*
- PEVS:** piede equino-varo-supinato
- PGI:** *Patient Global Impression*
- PL:** puntura lombare
- PS:** Pronto soccorso
- PST:** *Problem Solving Therapy* (terapia basata sul *problem-solving*)
- RCT:** *randomised controlled trial* (trial clinici randomizzati controllati)
- SARA:** *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*
- SCA:** *Spinocerebellar Ataxia* (Atassia spinocerebellare)
- SCN:** studio della conduzione nervosa
- SD:** Sindrome di Down
- SF-36:** *36-item Short Form Health Survey*
- SIA:** Scoliosi idiopatica dell'adolescenza
- SMA:** *Spinal Muscular Atrophy* (Atrofia muscolare spinale)
- SNAP:** *Sensory Nerve Action Potential* (potenziale d'azione)
- SNC:** sistema nervoso centrale
- SP:** *smooth pursuit* (movimenti lenti di inseguimento)
- TB:** tossina botulinica
- TENS:** *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation* (stimolazione elettrica nervosa transcutanea)
- T25FW:** *Timed 25 Foot Walk*
- TSEN:** *tRNA splicing endonuclease*
- TSP:** *Training & Support Programme*
- TTPA:** proteina epatica *alpha-tocopherolo-transfer*
- VABS:** *Vineland Adaptive Behaviour Scales* (scala Vineland per il Comportamento Adattativo)
- VC:** *vital capacity*
- VCM:** velocità della conduzione motoria
- VE:** *minute volume*
- VT:** *tidal volume*
- VS:** ventricolo sinistro
- WES:** *Whole Exome Sequencing* (sequenziamento dell'intero esoma)

## Obiettivi e ambito della Linea guida

La definizione di linee guida per la diagnosi, gestione e trattamento delle atassie pediatriche è inserita tra gli obiettivi specifici del progetto NET-2013-02356160 “Atassie pediatriche e Salute pubblica: studi epidemiologici e registro di malattia, caratterizzazione di determinanti genetici ed implementazione di protocolli per la diagnosi, la gestione e la riabilitazione usando tecnologie a basso costo e accessibili a tutti”, finanziato dal Ministero della salute, che nasce dall’esigenza di migliorare la gestione globale delle Atassie pediatriche (AP) in Italia. Gli obiettivi e l’ambito (*scope*) della presente Linea guida (LG) sono, pertanto, definiti dal protocollo del progetto e sono stati condivisi con il Gruppo di lavoro (GdL) e il *panel* multidisciplinare nelle prime fasi di elaborazione della LG.

L’atassia è un disturbo neurologico che causa un deficit del coordinamento delle attività motorie, impedendo la fluidità dei movimenti. I bambini con atassia hanno tipicamente difficoltà a deambulare in modo autonomo e manifestano un’andatura atassica accompagnata da instabilità del tronco. I segni atassici possono essere di tipo acuto, episodico o cronico.

La forma più frequente di atassia acuta nei bambini è l’atassia cerebellare acuta, con un’incidenza stimata di 1 su 100.000 bambini. Le cause di atassia acuta sono per la maggior parte benigne, ma i segni atassici in fase acuta possono anche derivare da condizioni gravi che possono mettere a rischio la vita del bambino. È quindi essenziale effettuare una diagnosi tempestiva per definirne la causa.

Le atassie croniche sono, invece, tipicamente causate da mutazioni genetiche, errori geneticamente determinati del metabolismo o canalopatie ereditarie. Le atassie croniche sono un gruppo eterogeneo di patologie progressive o non-progressive che possono essere determinate da alterazioni neuropatologiche del cervelletto, prevalentemente di tipo degenerativo o talora anche malformativo (es. ipoplasia o displasia), queste ultime però in associazione a una componente neurodegenerativa.

La prevalenza delle Atassie pediatriche (AP) croniche in Europa viene stimata essere di 26 su 100.000 bambini di età 0-19 anni. Considerando i dati ISTAT 2013, quindi, è possibile stimare la presenza in Italia di almeno 2.900 casi di atassia pediatrica cronica. A oggi, l’uso di algoritmi diagnostici in queste patologie è raro e non standardizzato e la diagnosi, effettuata solamente in centri specializzati, spesso viene effettuata in ritardo, rallentando l’accesso all’assistenza sociosanitaria. Sebbene non siano attualmente disponibili trattamenti efficaci (*disease-modifying*) per la maggior parte delle AP croniche, ci sono vari aspetti di tali condizioni che possono essere trattati e devono essere quindi identificati precocemente dagli operatori sanitari. Uno strumento essenziale per il trattamento dei bambini con queste patologie è l’intervento

abilitativo/riabilitativo. I pazienti attualmente hanno accesso ai piani di riabilitazione solamente nei centri specializzati e per periodi limitati di tempo e ciò rappresenta una limitazione significativa all'accesso e alla qualità delle cure. Inoltre, la scarsa conoscenza della storia naturale di molte AP non permette di definire i percorsi di cura e presa in carico appropriati, che dovrebbero coinvolgere personale sia sanitario sia sociale.

In particolare, l'obiettivo del presente documento è quindi quello di uniformare e facilitare la diagnosi tempestiva, nell'ambito delle AP sia acute sia croniche, e garantire la disponibilità e l'adeguatezza di una presa in carico coordinata e dei migliori trattamenti disponibili.

## Bibliografia

---

Ataxia UK. Management of the ataxias towards best clinical practice. Third edition. July 2016.

Caffarelli M, Kimia AA, Torres AR. Acute Ataxia in Children: A Review of the Differential Diagnosis and Evaluation in the

Emergency Department. *Pediatr Neurol* 2016; 65: 14-30.

Overby P, Kapklein M, Jacobson RI. Acute Ataxia in Children. *Pediatrics in Review* 2019; 40: 332.



# Quesiti

## ATASSIE ACUTE

### 1. QUESITI DIAGNOSTICI

- 1.1 Vi è l'indicazione all'uso di TC e/o RM encefalo e midollo nei bambini con atassia acuta?
- 1.2 Vi è l'indicazione all'uso di esami di neurofisiologia nei bambini con atassia acuta?
- 1.3 Vi è l'indicazione a eseguire un esame del liquido cefalorachidiano (liquor, liquido cerebrospinale, liquido rachido-spinale, CSF) nei bambini con atassia acuta?
- 1.4 Vi è l'indicazione a eseguire analisi biochimiche e tossicologiche nei bambini con atassia acuta?

## ATASSIE CRONICHE

### 2. QUESITI DIAGNOSTICI

- 2.1 Vi è l'indicazione a eseguire una RM encefalo e midollo rispetto ad altre strategie di neuroimmagini in bambini con una diagnosi di atassia cronica?
- 2.2 Vi è l'indicazione a eseguire una spettroscopia di risonanza magnetica in aggiunta alla RM rispetto alla sola RM in bambini con una diagnosi di atassia cronica?
- 2.3 Vi è l'indicazione a eseguire un pannello di analisi biochimiche del sangue rispetto a non eseguirlo in bambini con una diagnosi di atassia cronica?
- 2.4 Vi è l'indicazione a eseguire un pannello di analisi biochimiche delle urine rispetto a non eseguirlo in bambini con una diagnosi di atassia cronica?
- 2.5 Vi è l'indicazione a eseguire un esame del liquido cefalorachidiano (liquor, liquido cerebrospinale, liquido rachido-spinale, CSF) rispetto a non eseguirlo in bambini con atassia cronica?
- 2.6 Vi è l'indicazione, a fini diagnostici e prognostici, a effettuare precocemente nell'*iter* diagnostico test genetici in bambini con atassia cronica?
- 2.7 In quale sottogruppo di bambini con una diagnosi di atassia cronica vi è l'indicazione a effettuare l'analisi genetica molecolare mirata di un singolo gene o di un gruppo ristretto di geni specifici?
- 2.8 In quale sottogruppo di bambini con una diagnosi di atassia cronica vi è l'indicazione a eseguire un'analisi genetica molecolare multigenica (per esempio pannello di geni, esoma, genoma)?

- 2.9** In quale sottogruppo di bambini con una diagnosi di atassia cronica vi è l'indicazione a eseguire un'analisi citogenetica classica o molecolare?
- 2.10** In quale sottogruppo di bambini con una diagnosi di atassia cronica vi è l'indicazione a eseguire specifici esami strumentali (per esempio elettromiografia e/o studio della conduzione nervosa, biopsia muscolare, ecocardiografia, elettrocardiogramma, eccetera) per la valutazione del quadro clinico e delle eventuali comorbidità?

### 3. QUESITI DI TRATTAMENTO

#### Farmacologico

- 3.1** Qual è la terapia farmacologica più indicata, in termini di profilo rischio-beneficio, per il trattamento dei disturbi motori in bambini con una diagnosi di atassia cronica?
- 3.2** Qual è la terapia farmacologica più indicata, in termini di profilo rischio-beneficio, per il trattamento dei segni e sintomi associati alle varie forme atassiche (per esempio spasticità, tremore, distonia, dolore, cardiopatie, disturbi urinari, disturbi gastroenterologici, disfagia, scialorrea, disturbi uditivi e visivi/nistagmo, disturbi cognitivi, disturbi psichiatrici) in bambini con una diagnosi di atassia cronica?
- 3.3** Vi è l'indicazione all'uso di specifici integratori alimentari per il trattamento dei disturbi motori in bambini con una diagnosi di atassia cronica?
- 3.4** Vi è l'indicazione all'uso di specifici integratori alimentari per il trattamento dei segni e sintomi associati alle varie forme atassiche (per esempio spasticità, tremore, distonia, dolore, cardiopatie, disturbi urinari, disturbi gastroenterologici, disfagia, scialorrea, disturbi uditivi e visivi/nistagmo, disturbi cognitivi, disturbi psichiatrici) in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

#### Abilitativo/riabilitativo

- 3.5** Vi è l'indicazione a una terapia abilitativa, riabilitativa e/o l'uso di ausili e/o ortesi rispetto a nessuna terapia o a un'altra terapia per il trattamento dei disturbi motori (per esempio equilibrio, postura, cammino, manipolazione) in bambini con atassia cronica?
- 3.6** Vi è l'indicazione a una terapia abilitativa, riabilitativa e/o ausili e/o ortesi rispetto a nessuna terapia o a un'altra terapia per il trattamento della scoliosi in bambini con una diagnosi di atassia cronica?
- 3.7** Vi è l'indicazione a una terapia abilitativa, riabilitativa e/o ausili e/o ortesi rispetto a nessuna terapia o a un'altra terapia per il trattamento dei disturbi visivi/nistagmo in bambini con una diagnosi di atassia cronica?
- 3.8** Vi è l'indicazione a una terapia abilitativa, riabilitativa e/o ausili rispetto a nessuna terapia o a un'altra terapia per il trattamento dei disturbi cognitivi in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

**3.9** Vi è l'indicazione a una terapia abilitativa, riabilitativa e/o ausili rispetto a nessuna terapia o a un'altra terapia per il trattamento dei disturbi comunicativo-linguistici in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

**3.10** Vi è indicazione a una terapia abilitativa, riabilitativa e/o ausili e/o ortesi rispetto a nessuna terapia o a un'altra terapia per il trattamento dei segni e sintomi associati alle varie forme atassiche (per esempio spasticità, tremore, distonia, dolore, cardiopatie, disturbi urinari, disturbi gastroenterologici, disfagia, scialorrea, disturbi uditivi, eccetera) in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

### Psicoterapeutico, psicosociale, psicoeducativo e/o *counseling* (pazienti e *caregiver*)

**3.11** Vi è l'indicazione a un intervento psicoterapeutico, psicosociale, psicoeducativo e/o di *counseling* rispetto a nessun intervento come supporto ai bambini con una diagnosi di atassia cronica (per esempio sostegno emotivo, miglioramento dei disturbi comportamentali, acquisizione di maggiori informazioni sulla patologia e sulla gestione degli esiti)?

**3.12** Vi è l'indicazione a un intervento psicoterapeutico, psicosociale, psicoeducativo e/o di *counseling* rispetto a nessun intervento come supporto ai genitori o *caregiver* di bambini con una diagnosi di atassia cronica (per esempio sostegno emotivo, miglioramento della gestione dei disturbi comportamentali dei bambini con atassia, acquisizione di maggiori informazioni sulla patologia e sulla gestione degli esiti)?

## 4. QUESITI DI GESTIONE E PRESA IN CARICO

**4.1** Vi è l'indicazione a una presa in carico multidisciplinare rispetto all'assistenza standard (per esempio presa in carico esclusiva da parte dello specialista o del pediatra) in bambini con atassia cronica?

**4.2** Vi è l'indicazione a un coinvolgimento della famiglia nella gestione di bambini con atassia cronica?



# Metodologia

## Destinatari della Linea guida

Il contenuto della Linea guida (LG) è destinato a tutti i professionisti sanitari e sociali coinvolti nel processo diagnostico e di presa in carico dei bambini con Atassie pediatriche (AP) e a tutti i familiari e *caregiver* che si occupano di tali pazienti. Le raccomandazioni contenute nel documento sono, inoltre, destinate anche a tutti i responsabili di strutture e ai decisori che si occupano dell'organizzazione e della gestione dell'assistenza a tali pazienti e alle loro famiglie/*caregiver*.

Per facilitare la divulgazione e implementazione del contenuto della LG sono stati elaborati anche un percorso diagnostico assistenziale interattivo (*care pathway*) destinato a medici, decisori e familiari/*caregiver* e un opuscolo destinato specificamente ai familiari/*caregiver*.

## Gruppo di lavoro

**Comitato tecnico-scientifico (CTS):** il CTS, costituito dal responsabile scientifico del progetto NET-2013-02356160 e dal direttore del Centro nazionale malattie rare, ha avuto come ruolo definire la struttura e i ruoli del Gruppo di lavoro (GdL) della LG, coordinare la selezione dei membri del *panel* assicurando il coinvolgimento di *stakeholder* e rappresentanti di pazienti e/o familiari/*caregiver*, e seguire e contribuire al coordinamento delle attività garantendo la trasparenza e tracciabilità del lavoro.

**Panel multidisciplinare:** i membri del *panel* multidisciplinare sono stati nominati a seguito della pubblicazione di un bando pubblico per la selezione di esperti e di *stakeholder* e rappresentanti di familiari/*caregiver*. Le domande ricevute sono state valutate dal CTS, che ha poi nominato i membri del *panel*. Tutti i membri del *panel* hanno firmato una dichiarazione di conflitto di interessi e hanno partecipato ai lavori della LG come singoli individui, portando la loro personale esperienza, e non come rappresentanti di specifiche organizzazioni, associazioni o società scientifiche. Sono stati inclusi nel *panel* multidisciplinare quattro rappresentanti dei familiari che, in tutte le fasi di lavoro, sono stati coinvolti anche in incontri specifici su specifici temi e in riunioni mirate al fine di evidenziare aree di specifico interesse e particolare rilevanza. Il *panel* ha contribuito alla definizione dell'ambito e degli obiettivi della LG, alla formulazione dei quesiti e a tutte le fasi di valutazione della letteratura, della definizione e votazione delle raccomandazioni e della stesura del testo finale della LG.

**Chair e co-chair metodologico:** il ruolo di *chair* e *co-chair* è stato attribuito a esperti della metodologia delle linee guida e dell'applicazione della metodologia GRADE. Entrambe le figure hanno avuto il ruolo di condividere con il GdL gli obiettivi e i quesiti della LG, garantire il contributo dei membri del *panel* ai contenuti della LG, contribuire alla revisione della letteratura e alla definizione delle raccomandazioni e definire strategie metodologiche per fronteggiare la mancanza di prove su temi specifici.

Tutte le attività relative alla definizione degli obiettivi e dell'ambito della LG, alla stesura dei quesiti, all'applicazione della lettura e valutazione delle prove alla definizione delle raccomandazioni, seguendo la metodologia GRADE è stata coordinata dai *Developer*.

**L'Evidence Review Team (ERT)**, composto da esperti clinici e metodologi, ha valutato e sintetizzato la letteratura e l'ha presentata ai membri del *panel*.

Nella sintesi e interpretazione della letteratura per la formulazione delle raccomandazioni, per tutti gli aspetti economici e i risvolti etici, si è fatto riferimento al **Team per l'analisi economica** e agli **Esperti di bioetica**.

I moduli di conflitto di interessi del GdL sono disponibili come materiale supplementare sul sito del SNLG (<https://snlg.iss.it/>).

## Metodi

Il processo seguito per l'elaborazione della presente LG è coerente con quello definito nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica (CNEC 2019) e i contenuti della LG sono stati elaborati e riportati in accordo alle *checklist* metodologiche elaborate dal gruppo *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation* (AGREE). L'analisi delle prove e la formulazione delle raccomandazioni sono state condotte secondo il metodo GRADE.

## Bibliografia

AGREE Trust. AGREE Reporting Checklist. 2016. Disponibile all'indirizzo: <https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2016/02/AGREE-Reporting-Checklist-2016.pdf> (Ultima visita: 12-01-2021)

Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, on behalf of the AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ* 2016; 352: i1152.

CNEC. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. v. 1.3.2 aprile 2019. Disponibile all'indirizzo:

[https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM\\_v1.3.2\\_apr\\_2019.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf) (Ultima visita: 12-01-2021)

GRADE. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. Disponibile all'indirizzo: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html> (Ultima visita: 12-01-2021)

Pai M, Iorio A, Meerpohl J, et al. Developing methodology for the creation of clinical practice guidelines for rare diseases: A report from RARE-Bestpractices. *Rare Dis.* 2015;3(1):e1058463.

## Sviluppo della Linea guida

### Strategie di ricerca

La ricerca della letteratura è stata eseguita sulle banche dati Cochrane Library, PubMed ed Embase, senza applicare alcun limite di linguaggio, data di pubblicazione o tipo di studio, utilizzando la seguente radice di ricerca declinata per aree di interesse: *ataxia\* AND (child OR children OR childhood OR infan\* OR newborn\* OR neonat\* OR adolescent\* OR pediatric OR paediatric OR teen\*)*.

Nella definizione delle strategie di ricerca è stato privilegiato un approccio più sensibile e meno specifico data la scarsità di evidenze presenti in letteratura su questa classe di patologie, la rarità e l'eterogeneità delle patologie considerate, e il conseguente rischio di non reperire studi potenzialmente rilevanti (Pai 2015). Pertanto, data tale complessità e considerata la necessità di formulare indicazioni di comportamento clinico, è stato deciso di definire strategie di ricerca più ampie possibile e di selezionare tutta la letteratura (diretta e indiretta) potenzialmente utile.

L'interrogazione delle banche dati ha permesso di generare un elenco di titoli e *abstract* per ciascun quesito. Ciascun elenco è stato sottoposto a *screening* per selezionare gli articoli rilevanti e pertinenti all'argomento del quesito. Gli articoli selezionati sono stati reperiti in testo completo e sono stati sottoposti a ulteriore analisi in base a criteri inclusione ed esclusione predefiniti. Sono stati inclusi sia studi sperimentali sia osservazionali, senza limite di disegno di studio né di data di pubblicazione. Sono stati esclusi *case report* e pubblicazioni prive di un disegno strutturato quali lettere, editoriali, *abstract* e poster.

Sono stati inclusi studi su tutti i tipi di atassie acute e croniche. Formulare una lista di patologie specifiche è stato, infatti, ritenuto inadeguato in quanto non sarebbe risultata esaustiva della varietà di sindromi che primariamente causano atassia, né rappresentativa della popolazione di bambini con atassia cronica che afferiscono ai servizi sanitari. Per questo motivo, al fine di garantire la generalizzabilità di tutte le condizioni cliniche annoverabili nella definizione di atassie pediatriche, considerato anche che la definizione include anche patologie genetiche causate da mutazioni cosiddette "private" ossia esclusive di una o poche famiglie o anche da mutazioni *de novo*, è stato deciso di includere tutte le condizioni che causano atassia sia in forma acuta sia in forma cronica nella popolazione pediatrica. Data la scarsità ed eterogeneità delle evidenze, la selezione è stata effettuata per ciascuna area di interesse, con l'obiettivo di identificare tutta la letteratura potenzialmente utile a formulare indicazioni di comportamento clinico. All'inizio di ciascuna area di interesse è riportata una tabella della letteratura con il numero di articoli esaminati e il numero di articoli inclusi, mentre nel materiale supplementare disponibile sul sito del SNLG sono riportati i diagrammi di flusso specifici per ciascun blocco di quesiti. La valutazione degli studi inclusi e l'estrazione e sintesi dei dati è stata eseguita seguendo il metodo GRADE.

Nell'ambito della metodologia GRADE l'elaborazione delle sintesi delle prove "Summary of Findings" è stata riportata in forma narrativa all'interno della LG nella sezione "Sintesi degli studi inclusi". L'opzione, fornita da GRADE (GRADE

Handbook), di riportare la sintesi delle prove in forma narrativa è stata scelta per circoscrivere nel modo migliore l'utilità delle singole prove reperite nel contesto delle atassie in quanto malattie rare (Pai 2015). La letteratura sulle malattie rare, infatti, è spesso scarsa e può presentare limiti metodologici dovuti proprio alla difficoltà di arruolare campioni numerosi e omogenei, alla difficoltà di offrire interventi standardizzati, a causa dell'eterogeneità dei fenotipi presenti anche all'interno di gruppi di pazienti con genotipi comuni, e alla difficoltà di definire esiti prioritari (Pai 2015). Per tale motivo, inoltre, gli esiti sono stati indicati in modo trasversale, e circoscriziati per ciascuna fase del processo di gestione e presa in carico, per garantire l'inclusione di tutte le prove potenzialmente utili ad esprimere indicazioni di comportamento clinico.

Le strategie di ricerca e il *flow diagram* della letteratura sono disponibili come materiale supplementare sul sito del SNLG e tutti i documenti intermedi sono disponibili previa richiesta al CTS e ai *developer* della LG (e-mail: [nicola.vanacore@iss.it](mailto:nicola.vanacore@iss.it), [leonora.lacorte@iss.it](mailto:leonora.lacorte@iss.it), [paola.piscopo@iss.it](mailto:paola.piscopo@iss.it)).

### Esiti considerati come importanti

Nella valutazione complessiva degli studi relativi all'utilità dei test diagnostici e all'effetto del loro impatto sono state considerate le seguenti misure: prevalenza osservata delle condizioni in oggetto; frequenza di risultati positivi al test (sul totale del campione e sul totale dei testati); *change-in-management*, ovvero l'impatto del risultato del test sulla scelta delle modalità di gestione e delle conseguenze attese per i pazienti alla luce dei differenti risultati.

La misura di effetto dell'impatto diagnostico è stata stimata attraverso la prevalenza di risultati positivi/anomali sulla popolazione eleggibile, e la differenza tra prevalenza negli eleggibili e nei testati può essere utilizzata come indicatore di appropriatezza dell'uso di fattori clinico-anamnestici per la selezione della popolazione da sottoporre al test.

In questo contesto, la variabilità non spiegata è stata considerata come misura di incertezza e stimata attraverso il *range* di prevalenza. Inoltre è stata anche indagata come potenziale fattore utile a determinare l'esistenza di possibili sottogruppi in cui l'appropriatezza di utilizzo di specifici test è risultata maggiore (per esempio TC/RM nei bambini con segni e sintomi persistenti eccetera).

Nella valutazione degli studi sull'efficacia e sulla sicurezza delle terapie sono stati considerati i seguenti esiti: miglioramento dei segni atassici; miglioramento della funzione/disabilità motoria; miglioramento dei sintomi non motori; prevenzione delle manifestazioni patologiche non motorie; qualità di vita; qualsiasi evento avverso; eventi avversi gravi. In questo contesto, la "misura di effetto" è stata definita come il miglioramento misurato tramite scale cliniche e funzionali (per esempio *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*, SARA).

### Valutazione della qualità delle prove

In base alla metodologia GRADE è stata valutata la qualità complessiva di cia-



scun gruppo di prove utilizzato come supporto per formulare le raccomandazioni. La qualità delle prove rappresenta quanto si considerino affidabili i risultati prodotti dai singoli studi e dall'insieme degli studi.

La qualità complessiva degli studi è stata valutata come alta, moderata, bassa o molto bassa.

**Alta (A):** è molto probabile che le conclusioni tratte dagli studi raccolti siano rappresentative della realtà.

**Moderata (B):** è probabile che le conclusioni tratte dagli studi raccolti siano rappresentative della realtà, ma è possibile che vi siano differenze anche sostanziali tra le stime ottenute dagli studi e i valori reali.

**Bassa (C):** è possibile che le conclusioni tratte dagli studi raccolti non siano rappresentative della realtà e che vi siano differenze anche sostanziali tra le stime ottenute dagli studi e i valori reali.

**Molto bassa (D):** è probabile che le conclusioni tratte dagli studi raccolti non siano rappresentative della realtà e che le differenze tra le stime ottenute dagli studi e i valori reali siano anche sostanziali.

Nella valutazione della qualità delle prove sintetizzate sono stati presi in considerazione complessivamente sette fattori. I primi quattro sono i fattori che possono determinare una riduzione della valutazione di qualità del corpo di prove a sostegno delle raccomandazioni: rischio di *bias*; variabilità nelle stime di frequenza degli studi inclusi (*inconsistency*); non diretta trasferibilità dei risultati al contesto di interesse (*indirectness*); imprecisione delle stime prodotte in caso di studi poco numerosi e/o che osservano pochi eventi (*imprecision*).

I rimanenti tre fattori, invece, possono determinare un aumento della valutazione di qualità del corpo di prove, in particolare nel caso si applichino a studi osservazionali: dimensione dell'effetto molto grande (effetto dell'impatto diagnostico in caso di test diagnostici e misura di efficacia in caso di interventi); presenza di un gradiente dose risposta; presenza di confondenti residui che possono aver determinato una sottostima dell'effetto.

Per confondimento residuo si intende la presenza di potenziali confondenti, non inclusi tra quelli considerati nelle analisi effettuate all'interno dello studio pubblicato, che si ritiene possano aver determinato una sottostima dell'effetto riportato nei risultati. Data l'eterogeneità delle popolazioni considerate e la variabilità intrinseca nelle caratteristiche anche delle patologie considerate, la presenza di confondenti residui è stata considerata trasversale a tutta la letteratura inclusa.

Un ulteriore fattore potenzialmente limitante la qualità delle prove è la possibile presenza del cosiddetto *bias* di pubblicazione. Il *bias* di pubblicazione è la possibile sovrastima o sottostima sistematica del beneficio o rischio causata dalla mancanza selettiva di studi pubblicati. Generalmente, gli studi che riportano risultati statisticamente significativi hanno una probabilità maggiore di essere pubblicati rispetto a quelli che riportano risultati statisticamente non significativi (studi negativi) o a studi

con campioni poco numerosi. In questo caso, la presenza di *bias* di pubblicazione è stata considerata non per singolo gruppo di prove, ma trasversale a tutta la letteratura considerata nella LG. Questo perché, come riportato in recenti studi, nel campo delle malattie rare esistono numerose problematiche che limitano sia la conduzione di studi sia la pubblicazione dei risultati (Rees 2019, Rath 2017).

Per la valutazione complessiva del corpo di prove a sostegno di ciascuna raccomandazione è stato utilizzato il seguente modello.

|  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| rischio di <i>bias</i>                     | alto / moderato / basso              |
| variabilità ( <i>inconsistency</i> )       | alta / moderata / bassa              |
| non trasferibilità ( <i>indirectness</i> ) | alta / moderata / bassa              |
| imprecisione                               | alta / moderata / bassa              |
| dimensione dell'effetto                    | ampia / moderata / ridotta           |
| gradiente dose risposta                    | presente / assente / non applicabile |
| confondenti residui                        | presente / assente / non applicabile |

## Bibliografia

GRADE Handbook, <https://training.cochrane.org/resource/grade-handbook>.

Pai M, Iorio A, Meerpohl J, et al. Developing methodology for the creation of clinical practice guidelines for rare diseases: A report from RARE-Bestpractices. *Rare Dis.* 2015;3(1):e1058463.

Rath A, Salamon V, Peixoto S et al. A systematic literature re-

view of evidence-based clinical practice for rare diseases: what are the perceived and real barriers for improving the evidence and how can they be overcome? *Trials* 2017; 18(1): 556.

Rees CA, Pica N, Monuteaux MC et al. Noncompletion and non-publication of trials studying rare diseases: A cross-sectional analysis. *PLoS Med* 2019; 16(11): e1002966.

## Fattori che possono ridurre la qualità delle prove

### RISCHIO DI BIAS

Limitazioni nel disegno, nella metodologia e nella conduzione dello studio.

Il rischio di *bias* dei singoli studi è valutato utilizzando le seguenti *checklist* per la qualità metodologica specifiche per disegno di studio: per gli studi di prevalenza è stata adottata la *Checklist for Prevalence Studies* prodotta dal *Joanna Briggs Institute* nell'ambito dei *Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews* (JBI 2017). Per gli studi osservazionali di coorte e caso controllo è stata adottata la *Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for quality assessment of non-randomized studies* (Wells 2011). Per gli studi sperimentali è stato utilizzato il *Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials (RoB)* (Higgins 2011). Per le revisioni sistematiche è stata utilizzata la *checklist AMSTAR 2* (Shea 2017).

La valutazione della qualità metodologica degli studi mira a stabilire fino a che

punto le limitazioni degli studi considerati possano distorcere (*bias*) i risultati ottenuti.

Nella valutazione del rischio di *bias* del corpo delle prove su cui sono state basate le raccomandazioni sono stati tenuti in considerazione i seguenti aspetti:

- non è stata effettuata una media aritmetica della qualità di tutti gli studi, ma è stato valutato piuttosto il contributo di ogni singolo studio con una tendenza in generale a dare maggior peso agli studi di maggiore qualità;
- per stabilire il peso di ciascuno studio nel determinare la stima dell'ampiezza dell'effetto, sono state tenute in considerazione la dimensione dello studio e il numero di eventi osservati;
- il livello di qualità del corpo di prove è stato penalizzato solamente nel caso in cui la maggior parte degli studi considerati fosse a rischio sostanziale di *bias*;
- il rischio di *bias* è stato sempre considerato nel contesto di altre limitazioni.

## Bibliografia

Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC et al.; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011b; 343: d5928.

Johanna Briggs Institute (JBI) 2017. Disponibile all'indirizzo: [https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI\\_Critical\\_Appraisal-Checklist\\_for\\_Prevalence\\_Studies2017\\_0.pdf](https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Prevalence_Studies2017_0.pdf) (Ultima visita: 12-01-2021).

Wells G.A, Shea B, O'Connell D et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. 2011. Disponibile all'indirizzo: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) (Ultima visita: 12-01-2021).

Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.

## INCONSISTENCY

Il termine *inconsistency*, traducibile come variabilità o non omogeneità, si riferisce a un'eterogeneità non spiegabile nei risultati osservati dagli studi considerati.

Un'eterogeneità tra i risultati riportati dagli studi considerati può essere riconducibile a differenze nelle popolazioni, interventi, esiti o metodologie utilizzati. La presenza di eterogeneità tra i risultati osservati, soprattutto se non spiegabile, può determinare una minore affidabilità di tali risultati. È necessario considerare sempre il livello di incertezza dovuto all'eterogeneità rispetto all'effetto considerato. L'incertezza si riferisce a quanto è rilevante l'eterogeneità nel determinare l'affidabilità dei risultati.

Tutte le differenze nelle stime riportate dai singoli studi sono state analizzate ed esplorate per determinarne la causa. È stato deciso di ridurre il giudizio di qualità del corpo delle prove solamente in caso di assenza di una spiegazione plausibile a tale eterogeneità.

In caso di presenza di eterogeneità tra i risultati riportati dagli studi inclusi si è

deciso di dare maggior peso agli studi di qualità maggiore, oppure, in casi specifici, di formulare raccomandazioni specifiche per sottogruppi di interventi o popolazioni, o per specifiche situazioni in cui le prove presentavano una maggiore omogeneità.

### INDIRECTNESS

Il termine *indirectness* si riferisce alla non trasferibilità dei risultati degli studi considerati al contesto di riferimento della Linea guida. La trasferibilità può essere limitata a causa di differenze nella popolazione (applicabilità) (per esempio differenze nel tipo di popolazione, studi su animali), differenze negli interventi (applicabilità) (per esempio intervento simile ma non uguale, diverse dosi o modalità di somministrazione), differenze nelle misure di esito (*outcome* surrogati) (per esempio diversi tempi di misurazione, esiti surrogati più o meno plausibili), confronti indiretti (per esempio *network meta-analysis*).

### PROVE INDIRETTE

Per alcuni argomenti non sono risultate disponibili prove “dirette”, ovvero provenienti da studi che arruolavano pazienti con atassie croniche pediatriche. In questi casi, soprattutto per argomenti su cui si ritiene necessario esprimersi con una raccomandazione, data la rilevanza dell’argomento trattato, è possibile fare riferimento a prove “indirette”, ovvero provenienti da studi o linee guida che non arruolano specificamente pazienti con atassie croniche. Nello specifico, è possibile fare riferimento alle revisioni sistematiche o alle linee guida più recenti e di migliore qualità disponibili.

### IMPRECISIONE

I risultati di un corpo di prove possono essere imprecisi quando gli studi includono campioni di piccola dimensione oppure osservano un numero limitato di eventi, e di conseguenza producono stime con intervalli di confidenza (IC) ampi, determinando un’incertezza rispetto ai risultati.

In questo contesto la LG affronta un disturbo clinicamente molto rilevante complessivamente, ma comune a differenti condizioni, molte delle quali relativamente rare e con stime degli IC specifici inevitabilmente ampie; la robustezza delle stime dagli studi è stata pertanto valutata considerando anche la frequenza della condizione e di *sample size* realisticamente raggiungibili.

### Fattori che possono aumentare la qualità delle prove

È stata considerata l’opzione di aumentare il giudizio di qualità del corpo di prove in caso di considerevole dimensione dell’effetto (presenza di effetti rapidi, omogenei in tutti gli studi considerati, o di inversione della traiettoria precedente di malattia), gradiente dose risposta, confondenti residui (presenza di determinanti dell’esito non inclusi nelle analisi aggiustate che possono essere distribuiti non equamente tra gruppi e determinare una sottostima dell’associazione).

## Forza delle raccomandazioni

La forza di una raccomandazione riflette la fiducia nella superiorità degli effetti desiderati di un intervento rispetto agli effetti non desiderati.

Le raccomandazioni sono state classificate come forti o deboli. In casi specifici sono state formulate raccomandazioni finalizzate a limitare l'utilizzo di specifici interventi solamente in un ambito di ricerca fino a disponibilità di ulteriori prove.

È da sottolineare che la definizione di forza di raccomandazione implica una quota di arbitrarietà da parte del *panel* essendo basata su elementi, come la qualità delle prove e il rapporto tra rischi e benefici, che riflettono un *continuum*. 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, inclusa la data della sua pubblicazione. Le limitazioni metodologiche di ciascuno studio sono considerate in base a quanto si ritiene che la limitazione possa aver distorto i risultati dello studio, quindi è possibile che non abbiano tutte lo stesso peso. Analogamente, le valutazioni relative a eterogeneità o imprecisione dei risultati sono inserite necessariamente nel processo che tiene conto di diversi fattori contestualmente per produrre una valutazione globale del grado di affidabilità dei risultati.



**Raccomandazioni forti:** seguire il comportamento clinico raccomandato determina un beneficio per la maggior parte dei soggetti coinvolti. I benefici sono nettamente superiori ai rischi.

**Raccomandazioni deboli:** seguire il comportamento clinico raccomandato potrebbe non determinare un beneficio in tutti i soggetti coinvolti, è necessario tenere in considerazione con maggiore attenzione circostanze, preferenze e valori del paziente per determinare il migliore equilibrio tra rischi e benefici.

Sono state formulate raccomandazioni forti solo in presenza di informazioni rilevanti a supporto di una chiara superiorità di effetti desiderabili, in caso di raccomandazione positiva, oppure di effetti non desiderabili in caso di raccomandazione negativa.

In caso di incertezza o in caso di assenza di informazioni rilevanti sui vari fattori che influenzano la forza della raccomandazione, è stato adottato un principio di cautela e sono state formulate raccomandazioni deboli.

Sulla base della metodologia GRADE, l'attribuzione della forza delle raccomandazioni è stata basata sui seguenti elementi:

1. equilibrio tra esiti desiderabili e non desiderabili (*trade-off*) tenendo in considerazione le migliori stime della dimensione di effetti desiderabili e non desiderabile e la rilevanza dell'esito considerato (stima dei valori e delle preferenze);
2. grado di fiducia nell'ampiezza dell'effetto sugli esiti considerati importanti (qualità complessiva del corpo delle prove);
3. grado di fiducia nei valori e nelle preferenze e loro variabilità;
4. uso delle risorse.

In particolare, tali elementi sono stati sviluppati secondo lo schema (*Evidence to decision framework*) riportato nella tabella seguente.

**Evidence to decision framework**

|                                       | <i>Criteria</i>  |
|---------------------------------------|--|
| <b>Problema</b>                       | Esiste una priorità del problema?  |
| <b>Benefici e rischi dell'opzione</b> | Qual è l'affidabilità complessiva delle prove?   |
|                                       | Esiste un'incertezza importante riguardo quanto la gente ritiene rilevanti gli esiti principali? |
|                                       | Gli effetti desiderabili attesi sono ampi?   |
|                                       | Gli effetti non desiderabili attesi sono piccoli?  |
|                                       | Gli effetti desiderabili sono ampi rispetto a quelli non desiderabili?                           |
| <b>Equità</b>                         | Quale sarebbe l'impatto sulle iniquità?  |
| <b>Accettabilità</b>                  | L'opzione è accettabile per gli <i>stakeholder</i> chiave?                                       |
| <b>Fattibilità</b>                    | L'opzione è facilmente implementabile?   |
| <b>Uso delle risorse</b>              | Le risorse richieste sono limitate?  |
|                                       | L'aumento di costo è contenuto rispetto ai benefici netti?                                       |

L'elaborazione degli elementi dell'EtD (*Evidence to Decision*) per ciascuna raccomandazione è riportata in forma narrativa all'interno della LG nella sezione "Analisi delle prove". Le tabelle EtD per ciascuna raccomandazione sono disponibili come materiale supplementare sul sito del SNLG.

La scelta di riportare il passaggio dalle prove alla formulazione delle raccoman-

dazioni in forma narrativa è stata necessaria per permettere di valorizzare le prove reperite e contestualizzare al contempo tutte le osservazioni formulate dal *panel* e dai rappresentanti dei familiari. Il GdL, infatti, ha ritenuto essenziale, soprattutto in specifiche aree, fornire indicazioni e raccomandazioni nonostante la scarsità ed eterogeneità delle prove disponibili e le limitazioni metodologiche tipiche della letteratura prodotta nell'ambito delle malattie rare, privilegiando un approccio pragmatico nell'ottica di produrre un documento più utile possibile, includendo, laddove necessario, anche raccomandazioni di ricerca (Pai 2015). In quest'ottica, le raccomandazioni sono state fornite per aree e non specifiche per singolo quesito, con l'obiettivo di rendere più evidente e chiara possibile la consequenzialità del processo di gestione delle condizioni cliniche considerate, utilizzando anche la rappresentazione grafica del *care pathway*. Considerata, infatti, la complessità delle patologie considerate è stato ritenuto essenziale riflettere nella struttura della LG e delle raccomandazioni l'indicazione univoca a considerare approcci integrati e complessi alla diagnosi e gestione dei bambini, considerando le atassie in modo olistico. Per tale motivo, non è stato possibile formulare raccomandazioni sugli specifici disturbi, ma anzi si è preferito formulare una raccomandazione che rispecchiasse la necessità di tale approccio integrato.

Nella sezione "analisi delle evidenze" è stato riportato in modo narrativo tutto il percorso decisionale che ha portato alla formulazione delle raccomandazioni, nell'ottica di facilitare l'inquadramento del percorso diagnostico o terapeutico nella sua interezza. Uno schema riassuntivo dei quesiti con le relative raccomandazioni è disponibile come materiale supplementare sul sito del SNLG.

Il testo delle raccomandazioni è stato redatto in una prima versione dai componenti del GdL. Questa è stata proposta a tutto il resto del gruppo e discussa collegialmente attraverso metodo informale, fino al raggiungimento di una versione finale condivisa.

## Revisione esterna

Il documento definitivo condiviso dal *panel* è stato sottoposto a revisione aperta per 3 settimane tramite il sito dell'SNLG-ISS (<https://snlg.iss.it/>). Tutte le osservazioni e i commenti ricevuti a seguito della revisione aperta sono stati raccolti e la loro integrazione nel documento è stata sottoposta a valutazione da parte del gruppo di lavoro. I commenti dei revisori e le relative risposte sono riportate come materiale supplementare sul sito del SNLG.

La versione finale del documento è stata poi sottoposta a valutazione da parte di due *referee* esterni indipendenti con il mandato esplicito di valutare sia i contenuti della LG sia il percorso metodologico seguito. I commenti dei reviewer e le relative risposte sono disponibili come materiale supplementare sul sito del SNLG.

## Aggiornamento, diffusione, implementazione

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico scientifiche, l'aggiornamento del documento è previsto entro 3 anni (gennaio 2024).

Saranno adottate modalità multiple di diffusione del documento, che includeranno i seguenti approcci:

- diffusione dell’iniziativa sui media e sulla stampa;
- invii postali ai centri di riferimento;
- pubblicazioni sul sito SNLG-ISS e sui siti internet di società scientifiche, agenzie sanitarie, eccetera;
- pubblicazioni scientifiche;
- presentazione a congressi nazionali e internazionali.

### Risorse per l’implementazione (*care pathway*)

Considerata l’importanza cruciale di fornire indicazioni per la gestione delle atassie pediatriche, in tutto il percorso di definizione della LG è stata prestata particolare attenzione alla contestualizzazione delle raccomandazioni e alla loro implementabilità nella pratica clinica. In particolare, sono stati formulati due quesiti specifici relativi alla gestione e presa in carico (Quesiti 4.1-4.2). Nell’analisi delle prove di tali quesiti, sono stati analizzati tutti i possibili facilitatori e ostacoli all’implementazione del modello assistenziale prodotto dalla LG e riportato anche nel *care pathway*. Il *care pathway* è stato prodotto come strumento per facilitare la divulgazione e l’implementazione delle raccomandazioni prodotte dalla LG ed è fornito come materiale supplementare sul sito del SNLG, assieme a un opuscolo divulgativo indirizzato ai familiari e *caregiver*.

Il percorso di diagnosi e presa in carico, o *care pathway*, è una modalità di rappresentazione visiva, in forma appunto di percorso, delle raccomandazioni elaborate nella LG per facilitarne la lettura e l’implementazione. L’obiettivo di un *care pathway* è, infatti, fornire una metodologia per l’organizzazione della presa in carico di un gruppo definito di pazienti in un periodo definito di tempo.

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

### Indicatori per il monitoraggio

Sulla base di un’analisi generale dell’impatto delle atassie pediatriche sui costi diretti e indiretti, l’attenzione nella formulazione delle indicazioni di comportamento clinico è stata focalizzata sull’impatto della gestione di tali condizioni sulle famiglie.

Sono state, pertanto, incluse raccomandazioni di tipo organizzativo che, con il supporto del *care pathway*, hanno mirato ad aumentare l’appropriatezza degli in-



terventi e ridurre l'impatto della gestione sulle famiglie, proponendo proprio tale riduzione come indicatore di monitoraggio per le atassie croniche.

Per quanto riguarda le atassie acute, l'obiettivo primario delle raccomandazioni è stata la riduzione della variabilità di comportamento clinico e l'aumento della appropriatezza della prescrizione dei test, pertanto viene proposto come indicatore di monitoraggio la riduzione del numero di test inappropriati effettuati in ambito di emergenza (per esempio in pronto soccorso).

## Bibliografia

---

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Pathways. Disponibile all'indirizzo: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/about-nice-pathways> (Ultima visita: 12-01-2021).

The European Pathway Association (E-P-A). Disponibile

all'indirizzo: <http://e-p-a.org/care-pathways/> (Ultima visita: 12-01-2021).

Pai M, Iorio A, Meerpohl J, et al. Developing methodology for the creation of clinical practice guidelines for rare diseases: A report from RARE-Bestpractices. *Rare Dis.* 2015;3(1):e1058463.



## Analisi economica

Le 7-8.000 malattie rare, anche se individualmente poco comuni (circa 5.000 colpiscono meno di una persona per milione di cittadini) hanno globalmente dimensioni sociali, in quanto interessano oltre 1:20 persone. Circa il 90% di esse ha una base genetica. La rivoluzione tecnologica in ambito genomico sta accelerando e abbattendo i costi della diagnosi, con un impatto positivo sulla presa in carico e sull'appropriatezza prescrittiva dei test genetici.

La programmazione e la gestione degli interventi sui pazienti è complessa e va oltre il trattamento farmacologico, che comunque non è disponibile nel 95% di queste malattie. L'accelerazione della ricerca apre alla scoperta di nuove molecole e terapie innovative i cui costi, molto alti, dovrebbero essere razionalizzati e negoziati su base sovranazionale. Ma non solo.

Per definizione, le malattie rare rappresentano, per la popolazione generale, un carico basso (in Europa le malattie rare vengono definite tali quando la loro prevalenza nella popolazione generale è inferiore al 5/10.000), con il rischio che alla valutazione delle tecnologie non venga data una priorità adeguata. Al fine di poter comprendere meglio la portata del fenomeno, diviene essenziale, in prima battuta, procedere con un'analisi approfondita dei costi.

Anche nel campo delle malattie rare, quindi, l'*Health Technology Assessment* (HTA), secondo un moderno approccio di sanità pubblica, deve essere inquadrata concettualmente nel modello generale di funzionamento dei sistemi sanitari, tenendo però in considerazione il fatto che qui si sta parlando di numeri notevolmente più piccoli di quelli che normalmente si prendono in considerazione nelle valutazioni HTA. Non solo, proprio quanto sopra descritto porta ad affermare con maggiore forza che la valutazione non deve interessare esclusivamente l'ambito del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), bensì deve, giocoforza, essere allargata a tutto l'insieme del sistema di *welfare*, considerando tanto i costi diretti sanitari che gli indiretti.

Quando si parla dei costi di una patologia normalmente ci si riferisce ai costi diretti sanitari e, alcune volte, ai costi indiretti e sociali. Conseguentemente, anche gli studi di HTA focalizzano, generalmente, la loro attenzione ai soli costi diretti sanitari. Nella realtà, e ricorrendo alla metafora dell'*iceberg*, in superficie emergono solo i costi diretti, sotto invece si accumulano i costi indiretti e sociali, ovvero la parte più consistente (con particolare riferimento alle malattie rare). I costi indiretti e sociali dipendono dalla perdita di produttività (remunerata o meno) causata dalla malattia e si esprimono, per esempio, in giornate di lavoro perse, pensionamenti prematuri o perdita di opportunità occupazionali. Nonostante, infatti, sia noto che avere una malattia rara non costituisce di per sé requisito sufficiente per il riconoscimento dell'invalidità civile o del-

lo stato di disabilità, stimare l'impatto e il potenziale aumento dei costi indiretti e sociali e in generale della spesa previdenziale dovuta all'introduzione delle nuove patologie nell'elenco ufficiale delle malattie rare (tra queste l'atassia), rappresenta un ulteriore passaggio fondamentale al fine di effettuare una corretta valutazione del peso sociale delle malattie rare.

In questo modo potrebbe essere stimato il *burden* complessivo delle malattie rare e fornire uno strumento utile per la previsione dell'impatto sull'Ente previdenziale di tali patologie. Non solo, infatti, e soltanto i costi diretti sanitari, che per le malattie rare sono abbastanza residuali, quanto più i costi indiretti e sociali. I costi sociali, nello specifico quelli delle malattie rare, sono molto importanti.

Affinché, però, queste analisi possano essere di supporto ai decisori, tanto a livello locale che centrale, è necessario abbandonare l'approccio "a Silos". Innanzitutto a livello centrale, così da valutare e programmare non solo in un'ottica di spesa sanitaria ma di spesa sociale nel suo complesso. Queste valutazioni dovrebbero, poi, essere trasferite anche a livello regionale e locale. Per fare questo in maniera ottimale bisogna che ci sia un'alleanza: le decisioni devono essere prese in maniera informata e responsabile da tutti gli attori del sistema; questo, fra l'altro, sta alla base anche del percorso di HTA, che è un percorso multidisciplinare.

I costi indiretti e sociali delle malattie rare rappresentano, come detto sopra, la categoria di costo più rilevante per quanto riguarda tutte le categorie di costo che caratterizzano queste malattie. Da studi recenti (Fabriani 2014, Mennini 2018, Marcellusi 2018, Bini 2019) emerge in maniera molto netta come il costo a carico delle famiglie, quindi i costi indiretti non sanitari, intesi come perdita di produttività dei pazienti e dei *caregiver*, insieme con i costi che sostiene il sistema previdenziale, rappresentano, a seconda delle patologie che si prendono in considerazione, dal 75 al 90% dei costi totali della malattia.

Quando si valuta, quindi, l'ingresso di una tecnologia o di un trattamento farmacologico, non si può considerare il suo impatto soltanto sulla spesa farmaceutica o spesa sanitaria, ma – a maggior ragione nelle malattie rare e nelle atassie nello specifico – lo si deve analizzare a 360 gradi, e verificare cosa accade anche in altri comparti della spesa pubblica direttamente collegati con la salute. La riduzione di questi costi indiretti e sociali comporta un beneficio importante, economico e sociale, per i pazienti, per i datori di lavoro, per il sistema di *welfare* nel suo complesso.

Accanto ai costi previdenziali non vanno dimenticati i costi legati alla perdita di produzione, che spesso sono superiori anche ai costi diretti sanitari.

Recenti studi (Fabriani 2014, Mennini 2018, Marcellusi 2018, Bini 2019) su alcune malattie rare hanno evidenziato come, con riferimento ai costi indiretti, le malattie rare pesino maggiormente (a livello di spesa per singolo paziente/*caregiver*) rispetto a malattie non rare caratterizzate da costi molto alti. È necessario, inoltre, considerare i costi previdenziali in termini di numero di pensioni di invalidità e/o di indennità di accompagnamento. Una serie di prestazioni, inoltre, è finanziata dal Ministero dell'economia, quindi dalla fiscalità generale, e non dai fondi dell'INPS. Nella sin-

tesi dei costi, più che il costo medio annuo o il costo totale, è importante vedere l'incremento medio annuo e le variazioni totali che si sono verificate. Per quanto riguarda gli assegni ordinari di invalidità e le pensioni di inabilità, sia per le malattie rare sia per i tumori rari, si notano notevoli variazioni percentuali, con importanti incrementi medi annui che non possono essere trascurati dai decisori nel momento in cui, oltre ad attuare un'analisi di efficacia degli interventi sanitari, bisogna anche effettuare un'analisi dal punto di vista dell'impatto economico e finanziario: non si può non tener conto di quest'impatto, al quale si deve sommare poi tutti i costi di *informal care* che vengono sostenuti dalle famiglie.

Si vive in un Paese dove la spesa *out of pocket* (a carico diretto delle famiglie) è aumentata e in confronto con gli altri Paesi EU copre una quota percentuale della spesa sanitaria più alta. Questo significa un impoverimento delle famiglie, e di conseguenza la rinuncia a determinate cure. Da qui nascono alcune anomalie del sistema, per cui c'è chi cerca di utilizzare le risorse che gli vengono fornite dall'INPS come indennità varie per sostenere la famiglia nella vita di tutti i giorni, e non magari per fornire una corretta assistenza al paziente. Fondamentalmente, considerati i dati pubblicati, la sanità non dovrebbe essere considerata come un costo ma come un investimento per la società.

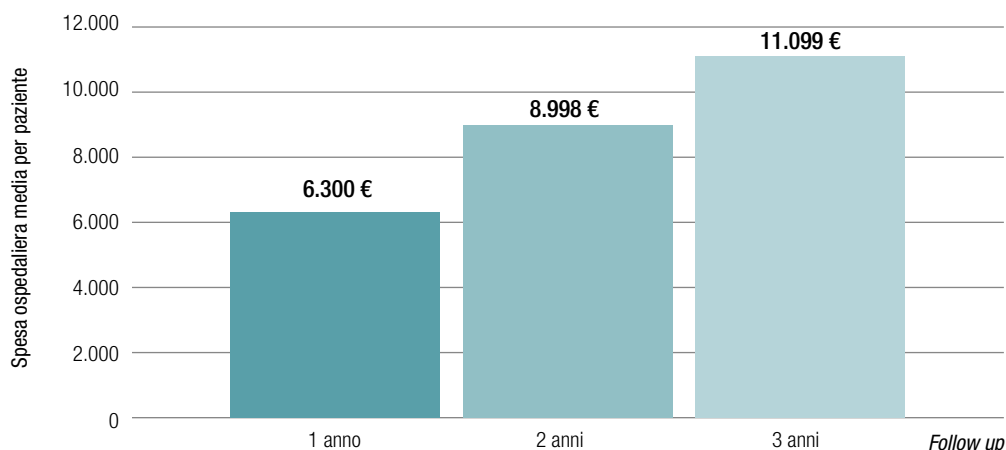
Con riferimento specifico alle atassie, il raggiungimento, quindi, di una diagnosi tempestiva è essenziale per garantire ai bambini l'accesso precoce ai trattamenti disponibili, con conseguente impatto positivo anche in termini di riduzione dei costi (diretti, diretti non sanitari e indiretti).

Ancora, e come già descritto nel documento, la riabilitazione motoria e cognitiva rappresenta uno strumento chiave per migliorare la qualità della vita e favorire l'inclusione dei bambini nel contesto sociale. I piani di riabilitazione, quindi, non devono poter essere accessibili solamente in centri specializzati e per periodi limitati, ma la loro fruibilità dovrebbe essere garantita anche a livello territoriale, tramite un coordinamento della presa in carico tra centri di riferimento e realtà territoriali (abbandono della logica a Silos) così da garantire un migliore efficientamento del percorso assistenziale.

Con riferimento ai costi diretti è stata, infine, effettuata un'analisi dei costi legati all'assistenza ospedaliera per i pazienti pediatrici affetti da atassie, mediante l'utilizzo dei dati provenienti dalla Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) nazionale, disponibili per il periodo 2015-2018. Sono stati selezionati tutti i soggetti, in età 0-17 anni, con almeno un ricovero ordinario o *day hospital* in cui era presente la diagnosi di Atassia spinocerebellare (ICD9CM 334.3), Atassia ereditaria cerebellare (ICD9CM 334.2) o Atassia di Friedreich (ICD9CM 334.0). Per i soggetti selezionati sono stati individuati tutti i ricoveri acuti e post-acuti avvenuti nei 3 anni successivi al primo ricovero ed è stato calcolato il valore teorico dell'assistenza sulla base delle tariffe DRG nazionali (Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012).

Ogni anno, circa 290 bambini con atassie incorrono in almeno un ricovero ordinario o accesso in *day hospital*.

La spesa annua a carico del SSN per l'assistenza ospedaliera ammonta a circa € 2

**Spesa ospedaliera media per paziente con atassia per anno di follow up**

Fonte: elaborazione *Economic Evaluation, HTA and Corruption in Health (EEHTA) Center for Economic and International Studies (CEIS)* su dati Ministero della salute.

milioni, la spesa media per paziente risulta pari a € 6.300 nel primo anno e a € 11.099 considerando un *follow up* di 3 anni (vedi figura).

Conseguentemente, il riconoscimento e la corretta diagnosi di tali patologie sono fattori essenziali anche per ridurre il *burden* economico a carico del SSN.

Bisogna quindi garantire le regole che esistono, attuarle e definirle ancora meglio proprio a tutela dei pazienti: per quelli affetti dalle atassie diviene sempre più necessario un approccio globale, multidisciplinare, che abbandoni il ragionamento “a Silos”, sia a livello macro sia soprattutto a livello micro. Occorre quindi, ragionare in termini di disponibilità a pagare e di costo-opportunità con riferimento all’investimento che si vuole effettuare.

## Bibliografia

Fabriani V, Marcellusi A, Mennini FS et al. Cost of Illness analysis of duchenne muscular dystrophy in Italy. *Value in Health* 2014; 17(7): A528.

Mennini FS, Viti R, Bini C et al. Economic burden of disease of uncontrolled acromegalic patients: the acromegaly Italian collaborative study group. *Global & Regional Health Technology Assessment Volume* 2018: 1–8.

Marcellusi A, D’Ambrosio F, Rotundo MA et al. Economic burden of spinal muscular atrophy in Italy. *Value in Health* 2018; 21: S448.

Bini C, Marcellusi A, Mennini FS et al. Burden economico della neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON) in Italia: stima dei costi indiretti e diretti a carico del paziente. *HTA Focus* 2019; 6 (1): 27-34.

**ATASSIE ACUTE**





# Introduzione

Le atassie pediatriche possono essere causate da un'enorme varietà di cause. La prima distinzione clinica possibile è la modalità di insorgenza dei segni e sintomi, che permette di discriminare le atassie in acute/subacute e croniche.

In caso di atassie acute è necessario considerare diverse possibili cause che possono aver determinato l'insorgenza dei segni atassici. Traumi, intossicazione da sostanze e pregresse infezioni sono tra le cause più comuni dell'insorgenza di segni atassici acuti in età pediatrica, e possono determinare conseguenze anche gravi. Per questo motivo, la diagnosi tempestiva è essenziale per garantire la corretta gestione del bambino.

L'esclusione di conseguenze gravi post-traumatiche, soprattutto in caso di trauma cranico, per esempio, è essenziale per evitare conseguenze potenzialmente anche fatali.

Analogamente, in caso di segni atassici conseguenti ad assunzione di sostanze tossiche, la determinazione del tipo di sostanza e della quantità è cruciale per la scelta delle strategie terapeutiche.

Un'anamnesi di pregressa infezione, in particolare virale (per esempio varicella) è spesso suggestiva di una diagnosi di atassia post-infettiva (APCA, *Acute Post-Infectious Cerebellar Ataxia*), una tra le più frequenti forme di atassie acute pediatriche, caratterizzata generalmente da segni e sintomi cerebellari puri di breve durata, con remissione spontanea, a seguito di infezioni virali. Anche in questo caso però, è essenziale discriminare l'APCA da forme di atassia più gravi, anche se più rare, quali la cerebellite acuta che può essere conseguenza di infezioni batteriche o virali e, sebbene spesso sia caratterizzata da segni e sintomi non puramente atassici e accompagnata da vomito e alterazione dello stato di coscienza, può, in alcuni casi, avere una presentazione clinica analoga a quella dell'APCA.

La valutazione dei segni e anche della possibile presenza di specifici segni clinici in concomitanza con i segni atassici è, pertanto, cruciale per indirizzare la diagnosi. La presenza di segni focali, per esempio, può suggerire la presenza di una patologia neoplastica, così come la presenza di vertigini può suggerire cause vestibolari.

In questo contesto, data anche la potenziale gravità di alcune delle condizioni che possono essere all'origine della sintomatologia atassica, è essenziale determinare un percorso diagnostico il più possibile tempestivo e accurato, per garantire la gestione più appropriata e precoce del bambino.

## Bibliografia

---

Caffarelli M, Kimia AA, Torres AR. Acute Ataxia in Children: A Review of the Differential Diagnosis and Evaluation in the Emergency Department. *Pediatr Neurol* 2016; 65: 14-30.

Fogel BL. Childhood cerebellar ataxia. *J Child Neurol* 2012; 27(9): 1138-1145.

Poretti A, Benson JE, Huisman TA et al. Acute ataxia in children: approach to clinical presentation and role of additional investigations. *Neuropediatrics* 2013; 44(3): 127-41.

Rossi A, Martinetti C, Morana G et al. Neuroimaging of Infectious and Inflammatory Diseases of the Pediatric Cerebellum and Brainstem. *Neuroimaging Clin N Am* 2016; 26(3): 471-87.

Sivaswamy L. Approach to acute ataxia in childhood: diagnosis and evaluation. *Pediatr Ann* 2014; 43(4): 153-9.

Synofzik M, Nemeth AH. Recessive ataxias. *Handb Clin Neurol* 2018; 155: 73-89.

# Quesiti diagnostici

## Quesiti 1.1-1.4

- |     |   |
|-----|---|
| 1.1 | Vi è l'indicazione all'uso di TC e/o RM encefalo e midollo nei bambini con atassia acuta?   |
| 1.2 | Vi è l'indicazione all'uso di esami di neurofisiologia nei bambini con atassia acuta?   |
| 1.3 | Vi è l'indicazione a eseguire un esame del liquido cefalorachidiano (liquor, liquido cerebrospinale, liquido rachido-spinale, CSF) nei bambini con atassia acuta? |
| 1.4 | Vi è l'indicazione a eseguire analisi biochimiche e tossicologiche nei bambini con atassia acuta?   |

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Record reperiti tramite strategia | 5.098 |
| Studi inclusi                     | 11    |

## Sintesi degli studi inclusi

La ricerca bibliografica è stata mirata a identificare tutti gli studi disponibili sull'utilità delle diverse strategie diagnostiche per l'identificazione delle possibili cause di atassia acuta in bambini riferiti a Pronto soccorso (PS) o centri specialistici.

Dall'analisi della letteratura sono stati individuati 11 studi osservazionali che analizzavano l'utilità clinica di esami strumentali quali TC/RM, test di neurofisiologia, esame del liquor e analisi biochimiche e tossicologiche nel processo diagnostico dei bambini con atassia acuta.

La maggior parte degli studi inclusi riporta le atassie post-infettive e da intossicazione come principali cause dei segni atassici.

## Atassie post-infettive

Sette studi, una revisione sistematica (Whelan 2013) e sei studi osservazionali retrospettivi (Garone 2019, Javadzadeh 2017, Lancellata 2017, Luetje 2019, Segal 2019, Thakkar 2016), riportano dati sulla frequenza di atassia post-infettiva tra i bambini riferiti a PS o centri specialistici per segni atassici acuti.

I sette studi analizzati riportano l'atassia post-infettiva tra le cause più frequenti dei segni atassici acuti, con frequenze che vanno dal 33,6% al 75,8% (Tabella 1).

Dagli studi emerge che la maggior parte dei bambini con atassia post-infettiva ha un'età inferiore ai 5 anni e comunque inferiore rispetto a bambini con altre cause di atassia acuta, ha un decorso di malattia più breve, con risoluzione dei segni e sintomi

**Tabella 1. Frequenza della diagnosi di atassie post-infettive sul totale dei bambini riferiti a Pronto soccorso (PS) o centri specialistici per atassia acuta**

| Riferimento bibliografico | Popolazione | Setting          | Frequenza          |
|---------------------------|-------------|------------------|--------------------|
| Garone 2019               | 509         | PS pediatrico    | 171/509 (33,6%)    |
| Javadzadeh 2017           | 33          | specialistico    | 25/33 (75,8%)      |
| Lancella 2017             | 124         | PS pediatrico    | VZV 66/124 (53,2%) |
| Luetje 2019               | 141         | PS pediatrico    | 51/141 (36,2%)     |
| Segal 2019                | 58          | specialistico    | 29/58 (50,0%)      |
| Thakkar 2016              | 120         | specialistico    | 71/120 (59,2%)     |
| Whelan 2013               | 79          | PS/specialistico | 34/79 (43,0%)      |

VZV: varicella zoster virus

generalmente entro 1-2 giorni, con un massimo di 30 giorni, e molto raramente fino a 2-6 mesi, e riporta una sintomatologia febbrile antecedente ai segni atassici (Segal 2019, Thakkar 2016). In tutti i bambini con atassia post-infettiva sottoposti a esame di neuroimmagini i risultati non hanno evidenziato alcuna anomalia, mentre il 40% dei bambini sottoposti a esame del liquor ha riportato pleiocitosi (Thakkar 2016).

### Atassie da ingestione/intossicazione

Sei studi, una revisione sistematica (Whelan 2013) e cinque studi osservazionali retrospettivi (Garone 2019, Luetje 2019, Rudloe 2014, Segal 2019, Thakkar 2016) riportano dati sulla frequenza di atassia da ingestione/intossicazione tra i bambini riferiti a PS o centri specialistici per segni atassici acuti.

La maggior parte degli studi inclusi riporta episodi di ingestione di sostanze o intossicazioni tra le cause più frequenti di atassia acuta, con frequenze dal 5,2% al 38,4% (Tabella 2).

Due studi (Segal 2019, Whelan 2013) riportano che il test tossicologico è stato eseguito nel 51,7% dei casi in un *setting* specialistico e nel 77,9% dei casi nei dati cumulati di due studi con *setting* misto inclusi nella revisione sistematica. La frequenza di risultati positivi al test è risultata del 10% in un *setting* specialistico e del 49,3% negli studi inclusi nella revisione sistematica.

Le benzodiazepine sembrano essere la principale classe di farmaci in grado di causare segni atassici in età pediatrica. La maggior parte dei bambini con atassia da intossicazione presenta atassia assiale, dismetria, nistagmo o segno di Romberg positivo, accompagnati spesso anche a sintomi quali stato mentale alterato, letargia, confusione, alterazioni dello stato di coscienza. La fascia di bambini con età <6 anni sembra essere più comunemente a rischio di intossicazione accidentale, mentre la fascia di adolescenti sembra essere quella a maggior rischio di intossicazione per abuso di sostanze (Whelan 2013).

**Tabella 2.** Frequenza di positivi all'esame tossicologico sul totale dei bambini riferiti a Pronto soccorso (PS) o centri specialistici per atassia acuta e frequenza di test positivi sul totale dei bambini sottoposti a esame tossicologico

| Riferimento bibliografico | Popolazione | Setting       | Frequenza di positivi all'esame sul totale | Frequenza di positivi all'esame sul totale dei sottoposti al test |
|---------------------------|-------------|---------------|--|---|
| Garone 2019               | 509         | PS pediatrico | 35/509 (6,9%)                              | –   |
| Luetje 2019               | 141         | PS pediatrico | 22/141 (15,6%)                             | –   |
| Rudloe 2014               | 1.137       | PS pediatrico | 81/1.137 (7,1%)*                           | –   |
| Segal 2019                | 58          | specialistico | 3/58 (5,2%)                                | 3/30 (10%)  |
| Thakkar 2016              | 120         | specialistico | 10/120 (8,3%)                              | –   |
| Whelan 2013               | 79          | PS pediatrico | 23/79 (29,1%)                              | –   |
|                           | 86          | specialistico | 33/86 (38,4%)                              | 33/67 (49,3%)   |

\*numero di soggetti con intossicazione conosciuta

**Tabella 3.** Frequenza di neuroimmagini (TC/RM) positive sul totale dei bambini riferiti a Pronto soccorso (PS) o centri specialistici per atassia acuta e frequenza di neuroimmagini (TC/RM) positive sul totale dei bambini sottoposti all'esame

| Riferimento bibliografico | Popolazione                      | Setting          | Frequenza di positivi all'esame sul totale | Frequenza di positivi all'esame sul totale dei sottoposti al test |
|---------------------------|----------------------------------|------------------|--|---|
| Garone 2019               | 509                              | PS pediatrico    | TC/RM 129/509 (25,3%)                      | 129/351 (36,8%)   |
| Hung 2008                 | 10                               | specialistico    | TC/RM 0/10 (0%)                            | 0/7 (0%)  |
| Lancella 2017             | 124                              | PS pediatrico    | TC 2/124 (1,6%)<br>RM 6/124 (4,8%)         | TC 2/28 (7,1%)<br>RM 6/61 (9,8%)                                  |
| Luetje 2019               | 141                              | PS pediatrico    | TC/RM 14/141 (9,9%)                        | 14/104 (13,5%)  |
| Ng 2002                   | 14 (solo atassia post-trauma)    | specialistico    | TC 5/14 (35,7%)                            | 5/9 (55,6%)   |
| Rudloe 2014               | 364                              | PS pediatrico    | TC/RM 42/364 (11,5%)                       | 42/284 (14,8%)  |
| Segal 2019                | 58                               | specialistico    | TC/RM 12/58 (20,7%)                        | 12/45 (26,7%)   |
| Thakkar 2016              | 71 (solo atassia post-infettiva) | specialistico    | RM 0/71 (0%)                               | 0/69 (0%)   |
| Whelan 2013               | 172                              | PS/specialistico | TC/RM 3/172 (1,7%)                         | TC 2/81 (2,5%)<br>RM 1/20 (5,0%)                                  |

## Esami di neuroimmagini

Nove studi, una revisione sistematica e otto studi osservazionali retrospettivi, riportano dati sull'utilità degli esami di neuroimmagini (NI) nel percorso diagnostico dei bambini con atassia acuta (Tabella 3). I dati mostrano una prevalenza di risultati positivi a NI in bambini con segni atassici acuti, che va da un minimo dell'1,7% a un massimo del 25,3%, con uno 0% di risultati positivi tra bambini con una diagnosi di atassia post-infettiva e il 35,7% in bambini con segni atassici a seguito di trauma (Ng 2002).

Un esame di NI è stato prescritto ad almeno il 70% circa dei bambini con segni atassici acuti in PS e al 77,5% dei bambini in *setting* specialistico (Garone 2019, Luetje 2019, Rudloe 2014, Segal 2019). Il 22,5% dei bambini in PS è stato sottoposto ad almeno una TC e il 49,1% ad almeno una RM (Lancella 2017), mentre il 47,0% dei bambini arruolati negli studi inclusi nella revisione sistematica è stato sottoposto ad almeno una TC e l'11,6% ad almeno una RM (Whelan 2013).

Nell'unico studio che riporta i dati di NI specificamente in bambini con una diagnosi di atassia post-infettiva, il 97,1% dei bambini con tale diagnosi è stato sottoposto ad almeno un esame di NI e tutti sono risultati negativi (Thakkar 2016). Nell'unico studio che riporta il dato di NI in bambini con segni atassici a seguito di un trauma, il 64,2% di bambini con tale condizione è stato sottoposto a TC e il 55,5% ha riportato anomalie alle NI (Ng 2002).

La proporzione di risultati positivi tra i bambini sottoposti a NI in PS va dal 13,5% (Luetje 2019) al 36,8% (Garone 2019), mentre in ambito specialistico è del 26,6% (Segal 2019). Solo il 7,1% dei bambini sottoposti a TC e il 9,8% dei bambini sottoposti a RM in PS hanno riportato un risultato positivo (Lancella 2017), mentre il 2,5% di quelli sottoposti a TC e il 5% di quelli sottoposti a RM negli studi inclusi nella revisione sistematica hanno riportato referti positivi (Whelan 2013).

Per quanto riguarda i segni e sintomi maggiormente associati a una prescrizione di esame di NI, l'indicazione a effettuare almeno un esame è risultata più frequente in bambini con una durata maggiore dei segni e sintomi e con segni e sintomi associati, quali altri segni cerebellari, deficit oculomotori, nistagmo, segni focali, papilledema (Garone 2019). La presenza di una storia di infezione da virus della varicella o di segni atassici isolati di durata  $\leq 48$  ore sono risultati invece essere fattori associati a una probabilità inferiore di prescrizione di esami neuroradiologici (Garone 2019, Segal 2019). Uno studio riporta che la totalità dei bambini con una diagnosi di atassia acuta post-infettiva sottoposti a RM ha mostrato risultati negativi (Thakkar 2016).

In un piccolo studio su bambini con atassia cerebellare acuta riferiti a un dipartimento specialistico la totalità dei pazienti sottoposti a TC e/o RM ha riportato NI normali (Hung 2008).

La probabilità di ottenere un risultato positivo ad almeno un esame di NI è risultata maggiore in bambini con segni e sintomi di durata maggiore e che presentavano segni focali, torcicollo, stato alterato di coscienza, papilledema e oftalmoplegia (Garone 2019, Luetje 2019, Whelan 2013). Per quanto riguarda gli specifici esami, la probabilità di ottenere un risultato positivo alla TC, ma non alla RM, è risultata maggiore in

bambini con segni e sintomi più gravi (Lancella 2017). La TC è generalmente prescritta in bambini che riportano di aver subito un trauma e in bambini che si presentano con sonnolenza o encefalopatia, mentre la RM è prescritta in bambini con sospetto di malattia demielinizante o vascolare, che hanno segni e sintomi di più lunga durata o in bambini con sintomi e segni extracerebellari, sonnolenza, encefalopatia, anomalie dei nervi cranici o difetto motorio focale (Segal 2019, Whelan 2013).

Uno studio riporta un modello predittivo dell'utilità degli esami di NI in bambini con atassia acuta e mostra un rischio inferiore di risultati positivi (in particolare di patologia intracranica urgente) in bambini di età <3 anni e con durata dei segni e sintomi <3 giorni (Rudloe 2014).

Una revisione sistematica riporta, inoltre, un'accuratezza tra il 71% e il 100% di TC e RM nell'individuare patologie quali lesioni del tronco encefalico, encefalomielite diffusa, tumori della fossa posteriore e ictus. Tali condizioni possono presentarsi con un corredo di segni atassici acuti ed è essenziale diagnosticarle tempestivamente o escluderne tempestivamente la presenza perché, per quanto rare, possono essere fatali (Whelan 2013).

## Esami di neurofisiologia

Quattro studi, una revisione sistematica e tre studi osservazionali retrospettivi, riportano dati sull'utilità degli esami di neurofisiologia, in particolare elettroencefalografia (EEG) e studio di conduzione nervosa (SCN), nel percorso diagnostico dei bambini con atassia acuta.

### ELETTROENCEFALOGRAFIA (EEG)

L'elettroencefalografia (EEG) ha lo scopo di caratterizzare il grado e tipologia dell'attività cerebrale di fondo, in caso di difetti di coscienza da sospetta alterazione tossico-metabolica, o di rilevare la presenza di manifestazioni di tipo epilettico (come quadri confondenti per atassia), in caso di sospetti episodi comiziali o in caso di sospetto stato di male epilettico. Gli studi inclusi riportano una prevalenza di risultati positivi a EEG del 16,1% in bambini riferiti a PS (Lancella 2017) e dell'8,6% o del 42,1% in ambito specialistico (Segal 2019, Whelan 2013) (Tabella 4a).

**Tabella 4a. Frequenza di esami di EEG positivi sul totale dei bambini riferiti a Pronto soccorso (PS) o centri specialistici per atassia acuta e frequenza di risultati positivi sul totale dei bambini sottoposti al test**

| Riferimento bibliografico | Popolazione | Setting       | Frequenza di positivi all'esame sul totale | Frequenza di positivi all'esame sul totale dei sottoposti al test |
|---------------------------|-------------|---------------|--|---|
| Lancella 2017             | 124         | PS pediatrico | EEG 20/124 (16,1%)                         | EEG 20/45 (44,4%)   |
| Segal 2019                | 58          | specialistico | EEG 5/58 (8,6%)                            | EEG 5/14 (35,7%)  |
| Whelan 2013               | 57          | specialistico | EEG 24/57 (42,1%)                          | –   |

**Tabella 4b. Frequenza di esami di SCN positivi sul totale dei bambini riferiti a Pronto soccorso (PS) o centri specialistici per atassia acuta e frequenza di risultati positivi sul totale dei bambini sottoposti al test**

| Riferimento bibliografico | Popolazione | Setting       | Frequenza di positivi all'esame sul totale dei riferiti al PS | Frequenza di positivi all'esame sul totale dei sottoposti al test |
|---------------------------|-------------|---------------|---|---|
| Garone 2019               | 509         | PS pediatrico | SCN 26/509 (5,1%)   | SCN 26/42 (61,9%)   |

L'esame di EEG è stato prescritto nel 36,3% dei bambini riferiti in PS (Lancella 2017) e nel 24,1% in ambito specialistico (Segal 2019). Il 44,4% dei bambini sottoposti a EEG in PS e il 35,7% dei bambini sottoposti a EEG in ambito specialistico hanno mostrato alterazioni del tracciato.

Effettuare un EEG sembra essere indicato in caso di bambini con stato alterato di coscienza o segni clinici fluttuanti che portino a sospettare la presenza di una crisi epilettica o anomalie correlate a disturbi metabolici o da intossicazione (Whelan 2013).

#### STUDIO DELLA CONDUZIONE NERVOSA

Lo studio della conduzione nervosa (SCN) ha lo scopo di evidenziare la presenza di neuropatie come eventuale base di un disturbo atassico sensitivo.

Uno studio primario riporta dati sull'uso dello SCN in bambini con segni atassici riferiti a PS (Garone 2019). Lo studio riporta che l'esame di SCN è stato prescritto all'8,3% dei bambini in PS, con una prevalenza di risultati positivi del 5,1% (Tabella 4b).

Il 61,9% dei bambini sottoposti a SCN è risultato positivo e la presenza di alterazioni all'SCN è risultata più frequente in bambini con iporefflessia osteo-tendinea (Garone 2019).

#### ESAME DEL LIQUIDO CEFALORACHIDIANO (LIQUOR, LIQUIDO CEREBROSPINALE, LIQUIDO RACHIDO-SPINALE, CSF)

Sei studi, una revisione sistematica e cinque studi osservazionali retrospettivi, riportano dati sull'utilità dell'esame del liquor nel percorso diagnostico di bambini con atassia acuta.

Gli studi riportano una prevalenza di anomalie nel CSF (*cerebrospinal fluid*) nel 6,5%-8,8% dei bambini riferiti a PS (Garone 2019, Lancella 2017), nel 15,5%-20% dei bambini visitati in ambito specialistico (Segal 2019, Hung 2008). I sei studi considerati nella revisione sistematica riportano una prevalenza di anomalie del CSF nel 38,5% (Whelan 2013). Uno studio riporta una prevalenza di risultati positivi del 32,4% in bambini con atassia post-infettiva (Thakkar 2016) (Tabella 4c).

La percentuale di bambini sottoposti a esame del CSF in PS è risultata del 19,4%-21,4%, in ambito specialistico è risultata del 30%-41,4%, mentre gli studi inclusi nella revisione sistematica riportano che l'88,7% dei bambini arruolati è stato sottoposto a esame del CSF.



**Tabella 4c. Frequenza di risultati positivi a esame del CSF sul totale dei bambini riferiti a PS o centri specialistici per atassia acuta e frequenza di risultati positivi sul totale dei bambini sottoposti al test**

| Riferimento bibliografico | Popolazione                      | Setting          | Frequenza di positivi all'esame sul totale dei riferiti al PS | Frequenza di positivi all'esame sul totale dei sottoposti al test |
|---------------------------|----------------------------------|------------------|---|---|
| Garone 2019               | 509                              | PS pediatrico    | 45/509 (8,8%)   | 45/109 (41,3%)  |
| Hung 2008                 | 10                               | specialistico    | 2/10 (20%)  | 2/3 (66,7%)   |
| Lancella 2017             | 124                              | PS pediatrico    | 8/124 (6,5%)  | 8/24 (33,3%)  |
| Segal 2019                | 58                               | specialistico    | 9/58 (15,5%)  | 9/24 (37,5%)  |
| Thakkar 2016              | 71 (solo atassia post-infettiva) | specialistico    | 23/71 (32,4%)   | 23/58 (39,7%)   |
| Whelan 2013               | 195                              | PS/specialistico | 75/195 (38,5%)  | 75/173 (43,4%)  |

Uno studio riporta che l'81,7% dei bambini con atassia post-infettiva è stato sottoposto a esame del CSF e di questi il 39,7% ha riportato pleiocitosi (Thakkar 2016).

In ambito specialistico, sono stati sottoposti a esame del CSF principalmente bambini con atassia acuta associata a febbre, sonnolenza, debolezza muscolare e coinvolgimento dei nervi craniali, o bambini con segni atassici acuti isolati che non mostravano miglioramento dopo le 48 ore (Segal 2019). In uno studio, il 37,5% dei bambini sottoposti a test ha riportato anomalie del CSF, nello specifico livelli proteici lievemente o moderatamente alti e pleiocitosi in tutti i bambini con cerebellite infettiva, e una lieve linfocitosi in bambini con una diagnosi di malattia demielinizante (Segal 2019). Nel secondo studio, il 66,7% dei bambini con cerebellite acuta sottoposti a esame del CSF ha riportato una lieve pleiocitosi (Hung 2008).

In uno studio su bambini riferiti a PS, il 33,3% dei bambini sottoposti a esame del CSF ha riportato pleiocitosi associata, in alcuni casi, a proteinorachia (Lancella 2017). In un secondo studio, invece, il 41,3% dei bambini ha riportato un'alterazione del CSF, con una frequenza di anomalie superiore in presenza di segni quali iporefflessia e segni neurologici focali e inferiore in presenza di segni cerebellari (Garone 2019).

Gli studi inclusi nella revisione sistematica riportano una prevalenza di risultati positivi del 43,4%, prevalentemente pleiocitosi e aumento dei livelli di proteine (Whelan 2013).

### Sindrome opsoclono mioclono

Due studi, una revisione sistematica (Whelan 2013) e uno studio retrospettivo (Muthusamy 2019) riportano dati sulla Sindrome opsoclono mioclono (OMS, *Opsoclonus-Myoclonus Syndrome*).

La Sindrome opsoclono mioclono è una rara malattia neurologica infiammatoria

paraneoplastica, para-infettiva o di origine idiopatica, con decorso monofasico o cronico con ricadute, caratterizzata da opsocloni (movimenti rapidi, multidirezionali e simultanei degli occhi), spasmi mioclonici, atassia e irritabilità e disturbi del sonno. Questa sindrome è associata in circa il 50% dei casi pediatrici a neuroblastoma, un tumore spesso, anche se non sempre, di basso grado e con esito oncologico favorevole (Orphanet).

Dagli studi emerge che i bambini con OMS possono mostrare segni e sintomi di esordio facilmente misdiagnosticabili, con esami di neuroimmagini e CSF normali, in particolare in fase acuta.

Effettuare un esame di RM o TC o un esame ecografico, in particolare delle zone paraspinali, carotidee, mediastiniche, addominali e pelviche può essere essenziale per identificare la presenza di neuroblastomi occulti.

## Valutazione qualitativa delle prove

Nell'ambito dei quesiti relativi alle atassie acute, la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di individuare le modalità migliori di utilizzare i test disponibili, al fine di definire tempestivamente una diagnosi.

In questo contesto, la "misura di effetto" è stata definita come l'utilità assoluta e relativa del test, ovvero la quantità di risultati positivi/alterati (per esempio numero di diagnosi) sul totale della popolazione eleggibile a essere sottoposta al test (assoluta) e sul totale dei sottoposti al test (relativa). Tale frequenza è stata intesa come rappresentativa dell'impatto della strategia diagnostica e quindi come misura della sua utilità nel percorso diagnostico. Pertanto, per dimensione dell'effetto si è intesa la numerosità di eventi osservata per ciascun parametro considerato, sia assoluta sia in rapporto al campione considerato. La variabilità è stata valutata sia come misura di incertezza, sia come potenziale strumento per individuare eventuali sottogruppi in cui l'uso di specifici test può essere più utile o appropriato (per esempio TC/RM nei bambini con segni e sintomi persistenti eccetera).

L'imprecisione, quasi inevitabile dato il *setting* e l'eterogeneità intrinseca delle popolazioni considerate per questi quesiti, è stata valutata e, quando presente e non spiegabile, è stato deciso di dare maggiore peso agli studi di migliore qualità metodologica e/o con campioni più numerosi.

### Quesito 1.1 Vi è l'indicazione all'uso di TC e/o RM encefalo e midollo nei bambini con atassia acuta?

|  |                 |
|--|-----------------|
| rischio di <i>bias</i>                     | moderato        |
| variabilità ( <i>inconsistency</i> )       | alta            |
| non trasferibilità ( <i>indirectness</i> ) | bassa           |
| imprecisione                               | alta            |
| dimensione dell'effetto                    | ampia           |
| gradiente dose risposta                    | non applicabile |
| Valutazione complessiva                    | <b>MODERATA</b> |

**Quesito 1.2** Vi è l'indicazione all'uso di esami di neurofisiologia nei bambini con atassia acuta?

|  | EEG             | SCN             |
|--|-----------------|-----------------|
| rischio di <i>bias</i>                     | moderato        | moderato        |
| variabilità ( <i>inconsistency</i> )       | moderata        | non applicabile |
| non trasferibilità ( <i>indirectness</i> ) | bassa           | bassa           |
| imprecisione                               | moderata        | non applicabile |
| dimensione dell'effetto                    | ampia           | moderata        |
| gradiente dose risposta                    | non applicabile | non applicabile |
| <b>Valutazione complessiva</b>             | <b>MODERATA</b> | <b>MODERATA</b> |

**Quesito 1.3** Vi è l'indicazione a eseguire un esame del liquido cefalorachidiano (liquor, liquido cerebrospinale, liquido rachido-spinale, CSF) nei bambini con atassia acuta?

|  |                 |
|--|-----------------|
| rischio di <i>bias</i>                     | moderato        |
| variabilità ( <i>inconsistency</i> )       | bassa           |
| non trasferibilità ( <i>indirectness</i> ) | bassa           |
| imprecisione                               | bassa           |
| dimensione dell'effetto                    | ampia           |
| gradiente dose risposta                    | non applicabile |
| <b>Valutazione complessiva</b>             | <b>ALTA</b>     |

**Quesito 1.4** Vi è l'indicazione a eseguire analisi biochimiche e tossicologiche nei bambini con atassia acuta?

|  |                 |
|--|-----------------|
| rischio di <i>bias</i>                     | moderato        |
| variabilità ( <i>inconsistency</i> )       | moderata        |
| non trasferibilità ( <i>indirectness</i> ) | bassa           |
| imprecisione                               | moderata        |
| dimensione dell'effetto                    | moderata        |
| gradiente dose risposta                    | non applicabile |
| <b>Valutazione complessiva</b>             | <b>MODERATA</b> |

**Analisi delle prove**

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

che la diagnosi va effettuata da specialisti (per esempio pediatra, neurologo pediatra o neuropsichiatra infantile, oppure neurologo con esperienza nella gestione di disturbi neurologici pediatrici, oppure medico di emergenza con formazione nella gestione di emergenze pediatriche, soprattutto neurologiche).

È importante eseguire una diagnosi differenziale iniziale per decidere il percorso diagnostico da seguire. Dopo la stabilizzazione del paziente (ERC Guidelines for resuscitation 2015), quindi il trattamento di qualsiasi condizione che richieda un intervento immediato in urgenza, le prime patologie da considerare sono: atassia acuta post-infettiva, che ha una prevalenza nei bambini riferiti a PS o altri *setting* per atassia acuta che va dal 36 al 76% circa; atassia acuta da intossicazione da sostanze/farmaci, che ha una prevalenza che va dall'8 al 16%. Per il restante 50% o meno dei casi si prevede un *work-up* diagnostico che comprende RM e altri esami, in quanto può includere anche patologie gravi.

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

Dalla letteratura emerge (Thakkar 2016) che le RM in bambini con atassia post-infettiva sono negative. Per quanto si tenti di limitare l'uso di neuroimmagini (NI) in bambini con segni atassici acuti sia per il loro impatto in termini di risorse umane, economiche e di affollamento del PS (se fatte in regime di emergenza), sia poiché spesso potrebbe essere necessario sottoporre il bambino a sedazione per eseguire l'esame o potrebbe essere necessario l'uso di mezzi di contrasto, gli esami radiodiagnostici sono un passaggio spesso indispensabile nel percorso diagnostico. La letteratura analizzata contribuisce a definire sia i segni e sintomi sia le condizioni cliniche che richiedono di sottoporre il bambino a un esame di NI. Un limite della letteratura analizzata è l'aver considerato come esito rilevante solamente la presenza di anomalie alle NI, mentre spesso le NI sono utilizzate per la diagnosi di esclusione. In assenza di chiari elementi clinico-anamnestici che orientino la diagnosi verso una specifica forma di atassia, le NI vengono prescritte soprattutto per escludere condizioni che pongano il paziente a rischio di vita o che richiedano un intervento immediato.

In presenza di sospette infezioni con coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC), è utile, ai fini della diagnosi, avere un'analisi del liquor positiva (per esempio pleiocitosi), sebbene sia necessario ed essenziale tenere in considerazione il possibile

rischio di ernia cerebellare conseguente alla procedura. In caso di sospetta meningite batterica l'esame del liquor è il *gold standard* per la diagnosi, pertanto la puntura lombare (PL) andrebbe eseguita in modo tempestivo in ogni caso sospetto, a meno che non esistano controindicazioni all'esecuzione della stessa (NICE 2015, van de Beek 2016). Le linee guida internazionali indicano come controindicazioni all'esecuzione della puntura lombare la presenza di segni che suggeriscono un'elevata pressione intracranica, quali, stato di coscienza alterato o fluttuante (Scala Coma Glasgow <9), bradicardia e ipertensione, segni neurologici focali, anomalie nella postura, pupille anisocoriche/midriatiche o non responsive, papilledema, movimenti oculari anomali (per esempio occhi di bambola). In presenza di tali segni e sintomi è indicato eseguire un esame di neuroimmagini (per esempio TC) prima di eseguire una puntura lombare. La puntura lombare è inoltre controindicata in caso di shock, porpora estesa o in ampliamento, convulsioni o fase successiva a convulsioni (fino a stabilizzazione), anomalie della coagulazione, conta delle piastrine <100x10<sup>9</sup>/litro, terapia con anti-coagulanti, infezione locale del sito della puntura, insufficienza respiratoria, immunocompromissione grave (NICE 2015, van de Beek 2016). Per quanto riguarda la somministrazione di terapie antibiotiche, in caso di sospetta meningite è indicato iniziare il trattamento entro 1 ora dalla visita, anche se l'esame del liquor è ritardato a causa di controindicazioni o per cause logistiche (van de Beek 2016).

Sebbene la letteratura non sia uniforme né solida a sostenere l'uso dell'EEG nell'*iter* diagnostico, in caso di specifici segni clinici può aiutare nella definizione della diagnosi. Considerata la non invasività dell'esame, l'assenza di rischi connessi alla procedura e il relativo impatto in termini di costi e tempo, si ritiene che per il principio di precauzione possa essere utile eseguire l'esame in presenza dei segni e sintomi che in letteratura sono risultati suggestivi di patologia diagnosticabile tramite EEG.

Per la terapia delle atassie acute si rimanda a linee guida e documenti *Evidence Based Medicine* (EBM) sul trattamento delle specifiche condizioni patologiche.

## Raccomandazioni

|  |                              |
|--|------------------------------|
| Un bambino con segni di atassia acuta dovrebbe essere riferito o trasferito in una struttura specialistica pediatrica solo dopo la stabilizzazione del paziente (ERC Guidelines for resuscitation 2015).   | <b>RACCOMANDAZIONE FORTE</b> |
| Il bambino riferito a un Pronto soccorso per atassia acuta dovrebbe essere sottoposto ad accurata anamnesi ed esame obiettivo, generale e specialistico, mirato a individuare le possibili cause dei segni e sintomi e indirizzare la scelta di quali esami strumentali eseguire e in quale ordine.  | <b>RACCOMANDAZIONE FORTE</b> |
| In bambini con segni atassici acuti persistenti o isolati da più di 3 giorni o che presentano segni focali, segni atassici visibilmente asimmetrici, alterato stato di coscienza, neuropatia dei nervi cranici, papilledema e oftalmoplegia o con un sospetto di malattia demielinizzante o vascolare o con un'anamnesi di trauma cranico è indicato eseguire un esame di TC e/o RM dell'encefalo. | <b>RACCOMANDAZIONE FORTE</b> |

|  |                              |
|--|------------------------------|
| <b>In bambini con sospetto di crisi epilettica, stato alterato di coscienza o segni clinici fluttuanti è utile eseguire un EEG o video EEG.</b>  | <b>RACCOMANDAZIONE FORTE</b> |
| <b>In bambini con atassia acuta e sospetto di infezione del sistema nervoso centrale (per esempio meningite, encefalite) è utile eseguire un esame del liquor, salvo in presenza di controindicazioni alla puntura lombare.</b>  | <b>RACCOMANDAZIONE FORTE</b> |
| <b>In bambini con segni atassici acuti in cui l'anamnesi e/o i risultati di test diagnostici non indichino univocamente un'etiologia certa, è indicato eseguire un test tossicologico (per esempio per alcol, anfetamine, benzodiazepine, cannabinoidi, ecstasy, metadone, cocaina e oppiacei).</b>  | <b>RACCOMANDAZIONE FORTE</b> |
| <b>In caso di sospetta atassia paraneoplastica e in caso di Sindrome opsoclonomioclono è indicato eseguire, oltre a RM o TC cranica, anche RX torace, ecografia a collo, addome e pelvi, e il dosaggio dei metaboliti urinari delle catecolamine per escludere potenziali neuroblastomi occulti.</b> | <b>RACCOMANDAZIONE FORTE</b> |

## Bibliografia

ERC Guidelines for resuscitation 2015. Traduzione a cura dell'Italian Resuscitation Council. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ircouncil.it/per-sanitari/linee-guida-erc-2015/> (Ultima visita: 12-01-2021)

Garone G, Reale A, Vanacore N et al. Acute ataxia in paediatric emergency departments: a multicentre Italian study. *Arch Dis Child* 2019; 104(8): 768-774.

Hung PL, Huang SH, Huang CC et al. Tc-99m HMPAO brain SPECT imaging in children with acute cerebellar ataxia. *Clin Nucl Med* 2008; 33(12): 841-4.

Javadzadeh M, Hassanvand Amouzadeh M, Sadat Esmail Nejad S et al. Ataxia in Childhood: Epidemiological, Clinical and Neuroradiologic Features, and the Risk of Recurrence. *Iran J Child Neurol* 2017 Summer; 11(3): 1-6.

Lancella L, Esposito S, Galli ML et al. Acute cerebellitis in children: an eleven year retrospective multicentric study in Italy. *Ital J Pediatr* 2017; 43(1): 54.

Luetje M, Kannikeswaran N, Arora R et al. Utility of neuroimaging in children presenting to a pediatric emergency department with ataxia. *Pediatr Emerg Care* 2019; 35(5): 335-340.

Muthusamy K, Thomas M, Yoganathan S et al. Clinical Profile, Prognostic Indicators, and Therapeutic Outcomes of Pediatric Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome: A Single-Center Experience from South India. *Ann Indian Acad Neurol* 2019; 22(3): 295-301.

Ng SM, Toh EM, Sherrington CA. Clinical predictors of abnormal computed tomography scans in paediatric head injury. *J Paediatr Child Health* 2002; 38(4): 388-92.

NICE. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management (CG102). 2015. Disponibile all'indirizzo: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg102> (Ultima visita: 12-01-2021)

Orphanet. Opsoclonus-myooclonus syndrome. Disponibile all'indirizzo: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Ing=EN&Expert=1183](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=1183) (Ultima visita: 12-01-2021)

Rudloe T, Prabhu SP, Gorman MP3 et al. The Yield of Neuroimaging in Children Presenting to the Emergency Department With Acute Ataxia in the Post-Varicella Vaccine Era. *J Child Neurol* 2015; 30(10): 1333-9.

Segal E, Schiff A, Kasis I et al. Acute ataxia in children: Common causes and yield of diagnostic work-up in the era of varicella vaccination. *J Clin Neurosci* 2019; 68: 146-150.

Thakkar K, Maricich SM, Alper G. Acute Ataxia in Childhood: 11-Year Experience at a Major Pediatric Neurology Referral Center. *J Child Neurol* 2016; 31(9): 1156-60.

van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O et al. ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22 Suppl 3: S37-62.

Whelan HT, Verma S, Guo Y et al. Evaluation of the child with acute ataxia: a systematic review. *Pediatr Neurol* 2013; 49(1): 15-24.

**ATASSIE CRONICHE**





# Introduzione

Le forme atassiche croniche con insorgenza in età pediatrica sono condizioni rare ed estremamente eterogenee. La maggior parte di tali atassie è dovuta a mutazioni genetiche, con un quadro clinico che include segni atassici spesso associati a segni e sintomi che coinvolgono altri sistemi, oltre al sistema nervoso centrale. Si distinguono atassie cerebellari da disfunzione del cervelletto, atassie sensitive da alterazioni dei cordoni posteriori e della propriocettività, atassie vestibolari da compromissione del sistema vestibolare.

I disturbi che riguardano il cervelletto, e le sue afferenze ed efferenze, hanno come conseguenza alterazioni della coordinazione, della velocità, dell'ampiezza e della forza dei movimenti. La clinica classica delle atassie cerebellari da disfunzione del cervelletto è caratterizzata da ipotonia, dismetria, tremore, adiadococinesia, incoordinazione nella deambulazione e nei movimenti degli arti e asinerzia.

Le atassie cerebellari nel bambino sono caratterizzate da una grande eterogeneità di meccanismi eziologici, presentazioni cliniche, età d'esordio dei primi segni e sintomi, comorbidità con altri segni neurologici ed extra-neurologici. È una categoria molto variegata ed estesa di malattie, dove la disfunzione cerebellare, e di conseguenza l'atassia, sono da ricondurre a un'anomalia genetica che, nelle atassie a esordio pediatrico, per la maggior parte può essere trasmessa con un meccanismo autosomico recessivo.

Tra le atassie ereditarie un'ulteriore distinzione deve essere effettuata da un punto di vista clinico, neuropatologico e radiologico in forme congenite e forme progressive.

Le atassie congenite sono presenti sin dalla nascita e sono caratteristicamente non progressive, cioè senza evoluzione del quadro clinico e neuropatologico, che anzi, talvolta, può subire miglioramenti nel tempo. I primi segni clinici sono associati al ritardo nell'acquisizione delle funzioni fisiologiche motorie, all'ipotonia e al tremore intenzionale. A questi solitamente segue l'atassia dell'andatura. Possono essere malformative o non malformative in associazione a 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.

Le atassie progressive sono invece caratterizzate da una disfunzione cerebellare che si instaura progressivamente, su una base che è sempre genetica e una conseguente clinica che vede l'atassia dell'andatura solitamente come manifestazione d'esordio. 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 seguito da una stabilizzazione, e spesso lo costringe successivamente alla sedia a rotelle in un arco di tempo variabile.

Non è facile valutare se un problema di coordinamento dipenda da un'atassia congenita o progressiva. Sebbene le atassie congenite siano statiche e non progressive, non sono facilmente distinguibili da un'atassia progressiva a insorgenza precoce e atrofia cerebellare, soprattutto se si considera che le atassie congenite potrebbero mostrare l'ipoplasia cerebellare visibile solo con la risonanza magnetica (RM). Inoltre, è necessaria un'anamnesi approfondita per avere informazioni sulla presenza di segni e sintomi più precoci. Senza considerare che alcuni disturbi nella coordinazione e nell'equilibrio delle mani o dei piedi potrebbero essere considerati normali in un bambino piccolo.

Infatti, mentre per alcune Atassie pediatriche (AP) (come, per esempio, l'Atassia di Friedreich) la diagnosi è fortemente suggerita dalla presenza di segni clinici addizionali, in altre forme la presentazione può rimanere aspecifica e non consente di discriminare tra patologie distinte, specialmente entro lo stesso *range* di età di esordio. Inoltre, la presenza di segni patognomonici alle neuroimmagini (come il "segno del dente molare") spesso consente una classificazione precoce, pur se non sempre univoca, delle forme malformative, mentre le neuroimmagini non sono solitamente conclusive per diagnosticare le forme di AP progressive, anche a causa della loro natura evolutiva.

Stabilire una diagnosi di atassia ereditaria richiede, oltre alla presenza di segni e sintomi clinici tipici, come una perdita delle capacità di eseguire un movimento spesso associata a disartria e nistagmo, una storia familiare di atassia e la presenza di una mutazione patologica su uno dei tanti geni associati all'atassia ereditaria. Comunque, anche se una storia familiare spesso risulta assente, la presenza di più fratelli affetti e/o consanguineità tra i genitori suggeriscono la possibilità di essere in presenza di una di queste forme ereditarie.

Le atassie recessive più comuni sono l'Atassia di Friedreich (FDRA, *Friedreich Ataxia*), l'Atassia con aprassia oculomotoria 1, (AOA1, *Ataxia with Oculomotor Apraxia*), l'Atassia con aprassia oculomotoria 2 (AOA2), e l'Atassia teleangiectasia (AT, *Ataxia Telangiectasia*). 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. Quindi, è fondamentale riconoscere questi casi il più precocemente possibile per iniziare tempestivamente la terapia.

Le diverse forme atassiche croniche sono caratterizzate da un'ampia varietà di segni e sintomi sia di tipo neurologico sia a carico di altri organi o sistemi al di là del sistema nervoso centrale. Molte forme atassiche sono accompagnate, infatti, da segni e sintomi, anche in forma invalidante, quali spasticità, tremore, distonia, dolore, cardiopatie, disturbi urinari, disturbi gastroenterologici, disfagia, scialorrea, disturbi uditivi e visivi/nistagmo, disturbi cognitivi, disturbi psichiatrici. Anche le caratteristiche con cui si presentano inizialmente le varie forme atassiche possono essere molto variabili. Questa eterogeneità determina inevitabilmente una difficoltà sia nel riconoscimento iniziale della condizione, e quindi un riferimento tempestivo allo specialista per l'ottenimento della diagnosi, sia nella definizione di percorsi di presa in carico che siano adeguati alle necessità complesse di ciascuna situazione clinica.

Sebbene, infatti, a oggi, per la quasi totalità delle atassie croniche pediatriche, non siano disponibili trattamenti specifici in grado di modificare il corso della malattia (*disease-modifying*), alcuni segni e sintomi possono essere trattabili e un intervento precoce può essere efficace nel migliorarli e rallentarne la progressione. Per questo motivo una diagnosi tempestiva è essenziale a garantire un accesso il più precoce possibile alle cure disponibili e l'ottenimento della diagnosi è determinante per poter pianificare un percorso terapeutico adeguato. La complessità di tali patologie, infatti, richiede l'intervento di più professionisti sanitari sia nella definizione sia nell'attuazione dei progetti terapeutici, tenendo anche in considerazione che alcune di queste patologie possono determinare complicanze di tipo cardiaco, renale o anche un rischio oncologico, che richiedono quindi l'intervento di specialisti di branca.

In questo contesto, un inquadramento corretto dei segni e sintomi, della loro gravità e dello stato complessivo di eventuale disautonomia o disabilità del bambino, assieme alla definizione dell'eventuale presenza o rischio di complicanze, è essenziale nel processo di definizione del progetto di cura.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, come menzionato, a oggi non esistono farmaci *disease-modifying* approvati con indicazione specifica al trattamento dei segni atassici in queste patologie, sebbene diverse molecole siano passate nelle varie fasi sperimentali e alcune siano ancora in corso di sperimentazione. Analogamente, sebbene esistano atassie dovute a deficit di sostanze quali Coenzima Q10 e vitamina E, quindi responsive al trattamento con integrazione di tali nutrienti, non sono attualmente disponibili integratori alimentari con un riconosciuto effetto *disease-modifying* nelle altre atassie pediatriche croniche. La terapia farmacologica resta, pertanto, riservata al trattamento dei segni e sintomi cosiddetti "non atassici". La loro corretta e tempestiva gestione è essenziale, in quanto molti di questi possono essere anche gravi e in alcuni casi invalidanti. Per esempio, la presenza di malformazioni, difetti posturali o altre condizioni neuromuscolari può causare l'insorgenza di condizioni di disagio e di dolore, anche rilevanti, che è necessario individuare e trattare adeguatamente.

Data la natura dei segni atassici e dei segni e sintomi associati alle varie forme atassiche, il progetto terapeutico è evidentemente prevalentemente incentrato su interventi di tipo abilitativo/riabilitativo. La definizione del progetto terapeutico nei bambini con atassie pediatriche è un processo complesso, che deve integrare la collaborazione di diverse figure professionali. I bambini con atassia, infatti, oltre a segni e sintomi motori, posturali e di equilibrio, possono presentare come prima ricordato anche disturbi uditivi o del linguaggio, ritardo o disabilità cognitiva, o anche disturbi o deficit visivi. Inoltre, in alcune forme atassiche, possono presentarsi anche malformazioni o deformità, quali scoliosi, piede cavo o piede piatto che possono richiedere l'utilizzo di ortesi o ausili. Anche in questo caso, la definizione dei tempi e delle modalità di prescrizione dei diversi ausili o ortesi può non essere semplice considerato il diverso grado di complessità delle svariate situazioni cliniche. La scelta di prescrivere un ausilio quale la sedia a rotelle, per esempio, come sostegno in caso di un inizio di difficoltà di deambulazione, può determinare una reazione positiva, riducendo lo stress nel bambino, ma potrebbe, in alcuni casi, determinare anche una reazione negativa, aumentando invece lo stress

sia del bambino sia in alcuni casi del genitore/*caregiver* (per esempio stigma). Alcune forme di atassia, infatti, determinano gradi anche rilevanti di disabilità, che potrebbe essere difficile da accettare, affrontare e gestire da parte sia del bambino sia dei suoi familiari/*caregiver*. Per questo motivo, è estremamente importante inserire sia i bambini sia i loro familiari/*caregiver* in un processo di supporto psicologico e di *counseling*, anche genetico, a partire dalla comunicazione della diagnosi fino alla presa in carico.

## Bibliografia

---

Lynch DR, McCormick A, Schadt K et al. Pediatric Ataxia: Focus on Chronic Disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2018; 25: 54-64.

Pavone P, Pratico AD, Pavone V et al. Ataxia in children: early recognition and clinical evaluation. *Ital J Pediatr* 2017 13; 43(1): 6.

# Quesiti diagnostici

## Quesiti 2.1-2.2

**2.1** Vi è l'indicazione a eseguire una RM encefalo e midollo rispetto ad altre strategie di neuroimmagini in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

**2.2** Vi è l'indicazione a eseguire una spettroscopia di risonanza magnetica in aggiunta alla RM rispetto alla sola RM in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Record reperiti tramite strategia | 5.098 |
| Studi inclusi                     | 27    |

## Sintesi degli studi inclusi

La revisione della letteratura è stata mirata a reperire studi di qualsiasi disegno (comparativi e non comparativi) sull'utilità degli esami di diagnostica per immagini cerebrale per la diagnosi, la diagnosi differenziale e la caratterizzazione delle varie sindromi atassiche croniche.

Dall'analisi della letteratura sono stati individuati 27 studi osservazionali che analizzavano l'utilità clinica di esami strumentali quali TC/RM per la diagnosi, diagnosi differenziale e caratterizzazione delle varie sindromi atassiche croniche.

### Atassie croniche o anomalie cerebellari non diagnosticate

Sono stati individuati nove studi che riportavano dati sull'utilità delle neuroimmagini (NI) per l'identificazione e/o caratterizzazione delle diverse sindromi atassiche in popolazioni pediatriche (Tabella 1).

In quattro studi sono state studiate popolazioni con anomalie cerebellari per analizzare la distribuzione e frequenza delle cause di tali anomalie.

Per quanto riguarda la caratterizzazione e frequenza delle anomalie cerebellari, tre studi riportano tra le anomalie più frequentemente osservate l'ipoplasia o atrofia del verme cerebellare, spesso associata a ipoplasia o atrofia degli emisferi cerebellari, l'ipoplasia ponto-cerebellare e l'ipoplasia del tronco encefalico (D'Arrigo 2005, Fiori 2016, Ramaekers 1997).

Per quanto riguarda, invece, le diagnosi delle sindromi atassiche associate alle anomalie cerebellari, uno studio riporta come cause più frequenti di atrofia cerebellare alcuni disturbi mitocondriali, Lipofuscinosi cerioide neuronale, Atassia teleangectasia

**Tabella 1. Risultati degli studi sull'utilità delle neuroimmagini (NI) in atassie croniche e anomalie cerebellari non diagnosticate**

| Riferimento bibliografico | Popolazione | Diagnosi  | Esame | Risultati   |
|---------------------------|-------------|---|-------|---|
| Al-Mawaali 2012           | 300         | atrofia cerebellare                                     | RM    | 142/300 (47,3%) con diagnosi<br>diagnosi più frequenti: disturbi mitocondriali (anomalie del segnale della materia grigia profonda, anomalie della materia bianca suggestive di leucodistrofia e alti livelli di lattato alla spettroscopia), LCN (demielinizzazione secondaria sovratentoriale lieve, ipointensità del talamo alle immagini T2-pesate), AT e AOA (atrofia isolata senza altri tratti extracerebellari) |
| Arslan 2017               | 196         | segni e sintomi cerebellari (escluse atassie acquisite) | RM    | 39/196 (19,9%) con diagnosi<br>diagnosi più frequenti: INAD, FRDA, deficit dell'ossidasi del citocromo C, LCN, ARSACS, AT<br>dei diagnosticati: 30,8% ha RM normale o aspecifica, 25,6% solo atrofia cerebellare, 20,5% atrofia cerebellare con altre anomalie, 23,1% altre patologie diverse da atrofia cerebellare  |
| Boddaert 2010             | 158         | atassia con esordio in età pediatrica                   | RM    | 15 ipoplasia cerebellare<br>27 disgenesia del verme (segno del dente molare)<br>6 disgenesia emisferica cerebellare<br>5 atrofia emisferica cerebellare unilaterale<br>84 atrofia cerebellare globale<br>11 anomalie del segnale cerebellare<br>10 RM cerebellare normale   |
| D'Arrigo 2005             | 51          | anomalie cerebellari                                    | RM    | 21 ipoplasia di verme ed emisferi<br>18 coinvolgimento di altre aree<br>12 lesione singola<br>12 alterazioni della materia bianca<br>11 atrofia di verme ed emisferi 6 lesioni multiple<br>10 ipoplasia del verme<br>9 lesioni sopratentoriali<br>7 ipoplasia del tronco encefalico<br>7 atrofia del verme<br>2 calcificazione dei gangli della base<br>2 PCH di grado II   |
| Fiori 2016                | 15<br>7     | anomalie cerebellari<br>controlli sani appaiati         | RM    | 5 CH<br>5 PCH<br>5 atrofia cerebellare  |
| Javadzadeh 2017           | 49          | atassia   | RM    | 9 atassie croniche statiche o progressive<br>7 atassie ereditarie (4 AT, 3 FDRA)<br>13 anomalie alla RM, più frequenti in atassia ricorrente  |

| Riferimento bibliografico | Popolazione       | Diagnosi  | Esame                            | Risultati  |
|---------------------------|-------------------|---|----------------------------------|--|
| <b>Ramaekers 1997</b>     | 78                | anomalia cerebellare                              |                                  | 9 CH<br>15 anomalie del verme<br>10 CH bilaterale non progressiva<br>28 atrofia cerebellare progressiva  |
| <b>Salman 2016</b>        | 184               | atassia con esordio in età pediatrica (< 17 anni) | 158 RM<br>74 TC<br>(55 entrambi) | Diagnostico in 9 malattie (4 malattie genetiche, 5 malattie che causano ictus con sequele)<br>Molto utile per la diagnosi in 14 malattie (4 malattie metaboliche, 3 genetiche, 1 tipo di ictus, 2 infiammatorie, 4 disordini acquisiti)<br>Di limitata utilità diagnostica in 7 malattie (2 disturbi causati da danno di riparazione del DNA, 4 genetici, 1 infiammatorio) |
| <b>Steinlin 1998</b>      | 34<br>(27 con NI) | NPCA  | RM                               | 11 CH da lieve (5) a moderata (6), di questi 11 ipoplasia del verme e 10 ipoplasia emisferica<br>1 anomalia cerebellare<br>15 RM normale   |

**CH:** Ipoplasia cerebellare (*Cerebellar Hypoplasia*)

**INAD:** Distrofia neuroassonale infantile (*Infantile Neuroaxonal Dystrophy*)

**LCN:** Lipofuscinosi cerioide neuronale

**NPCA:** Atassia congenita non progressiva (*Non-Progressive Congenital Ataxia*)

**PCH:** Ipoplasia pontocerebellare (*Pontocerebellar Hypoplasia*)

(AT) e Atassia con aprassia oculomotoria (AOA, *Ataxia with Oculomotor Apraxia*) (Al-Mawaali 2012).

In cinque studi sono state analizzate retrospettivamente popolazioni di pazienti con segni atassici (n = 4) (Arslan 2017, Boddaert 2010, Javadzadeh 2017, Salman 2016) o atassia congenita (n = 1) (Steinlin 1998) per caratterizzare le tipologie di anomalie e diagnosi associate più frequenti.

Le anomalie più frequentemente riscontrate sono risultate essere atrofia o ipoplasia cerebellare, disgenesia del verme o degli emisferi cerebellari (Boddaert 2010). L'ipoplasia cerebellare sia del verme sia degli emisferi è risultata essere anche l'anomalia più frequentemente riscontrata in pazienti con una diagnosi di atassia congenita (Steinlin 1998).

La maggior parte delle atassie osservate è risultata essere cronica, spesso ereditaria, con anomalie alla RM più frequenti in pazienti con segni e sintomi ricorrenti (Javadzadeh 2017). Le specifiche diagnosi più frequentemente osservate sono state Distrofia neuroassonale infantile (INAD, *Infantile Neuroaxonal Dystrophy*), Atassia di Friedreich (FRDA), Atassia spastica autosomica recessiva di Charlevoix-Saguenay (ARSACS, *Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay*) e Atassia teleangectasia (AT), con tratti alla RM spesso aspecifici per diagnosi o limitati a un'atrofia cerebellare globale (Arslan 2017).

Le NI sono risultate essenziali alla diagnosi per alcune sindromi genetiche, molto

**Tabella 2. Risultati degli studi sull'utilità delle neuroimmagini (NI) nell'Atassia di Friedreich (FRDA)**

| Riferimento bibliografico | Popolazione | Diagnosi               | Esame                              | Risultati   |
|---------------------------|-------------|------------------------|------------------------------------|---|
| Razende 2018              | 12<br>13    | FRDA<br>controlli sani | RM multimodale ad alta risoluzione | riduzione volumetrica dei nuclei rossi<br>nessun assottigliamento corticale<br>nessun aumento di diffusività assiale o MD né diminuzione di FA<br>aumento della diffusività radiale nel PCI destro e nel bulbo dell'encefalo<br>riduzione del PCS sinistro<br>nessuna correlazione tra parametri RM e durata della malattia<br>correlazione tra diffusività radiale del PCI destro e gravità della malattia ( $p = 0,025$ ) |

FA: fractional anisotropy  
MD: mean diffusivity

PCS: peduncolo cerebellare superiore  
PCI: peduncolo cerebellare inferiore

utili in caso di alcune malattie metaboliche o infiammatorie, e di limitata utilità diagnostica per altri disturbi, anche genetici (Salman 2016).

### Atassia di Friedreich

Uno studio riporta dati sull'utilità della RM nella caratterizzazione dei bambini con Atassia di Friedreich (FDRA).

Lo studio (Tabella 2) mostra una riduzione volumetrica dei nuclei rossi alla RM, senza alcun aumento di diffusività assiale o media né una diminuzione dell'anisotropia frazionale, ma con un aumento della diffusività radiale nel peduncolo cerebellare inferiore destro e nel bulbo dell'encefalo.

Lo studio riporta correlazione significativa tra la diffusività radiale del peduncolo cerebellare inferiore destro e la gravità di malattia, ma nessuna correlazione tra i parametri della RM e la durata della malattia (Razende 2018).

### Atassia teleangectasia

Tre studi riportano dati sull'utilità della RM nella caratterizzazione di pazienti con Atassia teleangectasia (AT).

In tutti gli studi i pazienti osservati hanno riportato un'atrofia cerebellare (Akturk 2017, Firat 2005) o un ridotto volume cerebellare (Dineen 2020) a volte associata a ipoplasia del verme (Akturk 2017) e un maggiore volume frazionale del quarto ventricolo (Dineen 2020) (Tabella 3).

Due studi riportano anche valori di ADC (*apparent diffusion coefficient*) più alti del normale nella sostanza bianca (Dineen 2020, Firat 2005).

In particolare, la RM con DWI (*diffusion weighted imaging*) sembra essere in grado di discriminare correttamente pazienti con AT rispetto a controlli sani nel 100% dei casi (Firat 2005).



**Tabella 3. Risultati degli studi sull'utilità delle neuroimmagini (NI) nell'Atassia teleangiectasia (AT)**

| Riferimento bibliografico | Popolazione | Diagnosi                      | Esame  | Risultati  |
|---------------------------|-------------|-------------------------------|--------|--|
| Akturk 2017               | 91 (66 NI)  | AT                            | RM     | 47 anomalie alla RM: 28 atrofia cerebellare, 13 ipoplasia del verme, 6 aumento di iperintensità del segnale alla materia bianca  |
| Dineen 2020               | 22<br>24    | AT<br>controlli sani appaiati | RM     | volume cerebellare inferiore e volume frazionale del quarto ventricolo maggiore rispetto a controlli<br>correlazione negativa tra età e volumi cerebellari frazionali totali<br>valori di ADC della materia bianca più alti rispetto a controlli, senza correlazione con età o volume frazionale cerebellare |
| Firat 2005                | 6<br>9      | AT<br>controlli sani appaiati | RM DWI | atrofia cerebellare in tutto il gruppo AT e differenze significative nei valori di ADC (sostanza bianca e corteccia) tra AT e controlli in grado di classificare correttamente il 100% dei partecipanti  |

ADC: *apparent diffusion coefficient*

DWI: *diffusion weighted imaging*

**Tabella 4. Risultati degli studi sull'utilità delle neuroimmagini (NI) nell'Atassia con aprassia oculomotoria 1 (AOA1)**

| Riferimento bibliografico | Popolazione | Diagnosi | Esame | Risultati  |
|---------------------------|-------------|----------|-------|--|
| Le Ber 2003               | 14          | AOA1     | RM    | atrofia cerebellare, prevalentemente del verme (62%) |

### Atassia con aprassia oculomotoria

Un solo studio condotto su 14 soggetti riporta dati sull'utilità della RM nella caratterizzazione di pazienti con Atassia con aprassia oculomotoria 1 (AOA1, *Ataxia with Oculomotor Apraxia 1*), che mostrano tutti un'atrofia cerebellare, prevalentemente del verme (Le Ber 2003) (Tabella 4).

### Sindrome di Joubert

Dodici studi riportano dati sull'utilità di RM e TC nella caratterizzazione di pazienti con Sindrome di Joubert (JS, *Joubert Syndrome*) (Tabella 5).

Tutti gli studi riportano come caratteristica diagnostica di JS la presenza alla RM

**Tabella 5. Risultati degli studi sull'utilità delle neuroimmagini (NI) nella Sindrome di Joubert (JS)**

| Riferimento bibliografico | Popolazione | Diagnosi  | Esame    | Risultati  |
|---------------------------|-------------|---|----------|--|
| <b>Elhassanien 2013</b>   | 9           | JS  | RM<br>TC | 9/9 anomalie del verme (3 aplasia, 6 ipoplasia)<br>9/9 MTS<br>2 ipoplasia del tronco encefalico<br>1 disgenesia del corpo calloso<br>1 moderata dilatazione del sistema ventricolare<br>1 cisti della materia bianca<br>1 lesioni aspecifiche iperintense nella materia bianca   |
| <b>Enokizono 2017</b>     | 9           | 5 JS causata da mutazioni del <i>C5orf42</i><br>4 JS causata da altre mutazioni | RM       | <i>C5orf42</i><br>5/5 lieve ipoplasia del verme, lobo flocculo nodulare e nucleo del <i>fastigium</i> del 4° ventricolo presenti<br>4/5 fossa posteriore normale<br>3/5 FI normale<br>2/5 PCS normale, inspessimento minimo del PCS, FI lievemente più profonda<br>1/5 allungamento dell'AI<br>altre mutazioni<br>4/4 inspessimento e allungamento dell'AI, lobo flocculo nodulare assente, spostamento rostrale di nucleo del <i>fastigium</i> del 4° ventricolo, fossa posteriore espansa, moderata o evidente ipoplasia del verme, FI più profonda                  |
| <b>Karakas 2014</b>       | 9           | JS  | RM       | 9/9 MTS e aspetto ad ali di pipistrello<br>7/9 fessura del verme<br>5/9 ipoplasia del verme<br>2/9 cisti retrocerebellari<br>2/9 agenesia o ipoplasia del corpo calloso<br>2/9 encefalocele atresico occipitale<br>2/9 colpocefalia  |
| <b>Leão 2010</b>          | 5           | JS  | RM       | 5/5 MTS  |
| <b>Maria 1997</b>         | 15          | JS  | RM       | 12/15 MTS<br>3/15 tratti simili a MTS ma con anomalie più estese<br>15/15 anomalie del lobo anteriore del verme (11 riduzione, 2 assenza, 2 deformità), anomalie del lobo posteriore del verme (11 assenza, 3 deformità, 1 riduzione), anomalie del 4° ventricolo (13 aumento, 1 deformità, 1 assenza)<br>12/15 anomalie della GPM (9 deformità, 2 riduzione)<br>11/15 flocculo presente, 3 ridotto, 1 assente<br>10/11 nodulo assente, 1 deformato<br>3/15 anomalie del PCS (2 riduzione, 1 assenza), anomalie degli emisferi cerebellari (2 riduzione, 1 assenza)    |
| <b>Maria 1999</b>         | 45          | JS (15 Maria 1997+30 nuove RM)  | RM       | 44/45 MTS (37 MTS, 7 MTS e ulteriori anomalie cerebrali, cerebellari o del tronco encefalico)<br>42/45 lobo flocculo nodulare presente<br>40/45 ipoplasia del verme con ectasia del 4° ventricolo e spostamento rostrale del nucleo del <i>fastigium</i><br>38/45 anomalie dei PCS<br>36/45 inspessimento di vario grado dei PCS e PCS riorientati in posizione verticale rispetto al tronco encefalico<br>32/45 anomalie di GPM (16 lieve, 14 moderato, 2 grave)<br>17/45 lieve atrofia dei ventricoli laterali<br>13/45 anomalie del mesencefalo da lievi a moderate |

| Riferimento bibliografico | Popolazione | Diagnosi         | Esame | Risultati  |
|---------------------------|-------------|------------------|-------|--|
| Poretti 2017              | 110         | JS               | RM    | 110/110 MTS<br>110 ipoplasia del verme (47 grave, 30 moderata, 32 lieve)<br>108/110 dislocazione posteriore del nucleo del <i>fastigium</i><br>103/110 displasia del verme<br>88/110 orientamento sagittale del PCS orizzontale<br>77/110 aumento e anomalia in forma del 4° ventricolo<br>72/110 anomalie di forma e/o volume del tronco encefalico<br>55/110 orientamento assiale dei PCS parallelo<br>46/110 aumento della fossa posteriore<br>41/110 aumento del CSF retrocerebellare<br>31/110 malrotazione ippocampale<br>29/110 anomalie volume emisferi cerebellari (20 aumento, 9 riduzione)<br>25/110 lieve aumento dei ventricoli laterali<br>10/110 disgenesia del corpo calloso |
| Quisling 1999             | 44          | JS               | RM    | 35 solo MTS<br>9 MTS con disgenesia del mesencefalo o del 4° ventricolo caudale (non inclusi nelle analisi)<br>35/35 ipoplasia del verme (con aumento del 4° ventricolo e spostamento rostrale del nucleo del <i>fastigium</i> ), fessura del verme (30 moderata/grave)<br>33/35 PCS inspessiti e perpendicolari al ponte dorsale<br>31/35 FI più profonda e assottigliamento della regione dell'istmo<br>12/35 lieve ventricolomegalia laterale   |
| Romano 2006               | 13          | JS               | RM    | 13/13 MTS, displasia cerebellare<br>4/13 aumento del 4° ventricolo<br>4/13 tetto del 4° ventricolo incurvato (forma di JS meno grave)  |
| Shen 1994                 | 5           | JS               | RM    | 4/5 dilatazione del 4° ventricolo (2 con forma ad ali di pipistrello)<br>3/5 convessità del tetto del 4° ventricolo<br>4/5 allungamento e distensione del PCS<br>3/5 ipoplasia o displasia del verme<br>3/5 dilatazione della cisterna della fossa posteriore  |
| Zaki 2008                 | 24          | JS (13 famiglie) | RM    | 24/24 MTS<br>1 famiglia con ipoplasia del tronco encefalico<br>1 famiglia fessura della FI meno pronunciata e assottigliamento del PCS   |

**AI:** area infratentoriale

**CSF:** liquido cerebrospinale (*Cerebrospinal Fluid*)

**FI:** fossa interpeduncolare

**GPM:** giunzione ponto-mesencefalica

**MTS:** segno del dente molare (*molar tooth sign*)

**OFD:** Sindrome orofacioidigitale, tipo 4 (*Oro-Facial Digital Syndrome type IV*)

**PCS:** peduncoli cerebellari superiori

del cosiddetto segno del dente molare (MTS, *molar tooth sign*), ovvero una “ipodisplasia del verme cerebellare, ispessimento e malposizionamento dei peduncoli cerebellari superiori e anomalo approfondimento della fossa interpeduncolare” (Orphanet). Generalmente, negli studi analizzati, il MTS si presenta come displasia delle strutture derivate dall’istmo primitivo con RM che mostra una fossa interpeduncolare (FI) posteriore più profonda del normale, peduncoli cerebellari superiori prominenti o ispessiti e vari gradi di ipoplasia cerebellare (Maria 1997).

In alcuni casi, la presenza del MTS è accompagnata da ulteriori malformazioni cerebellari nei casi con sindrome più grave, in quella che viene anche definita come Sindrome di Joubert Plus (Leão 2010, Maria 1997, Maria 1999, Quisling 1999).

In un piccolo studio, invece, la presenza di mutazioni a carico del gene *C5orf42* sembra essere associata a una forma di malattia più lieve, con caratteristiche neuroradiologiche meno gravi (Enokizono 2017).

### Atassia spino-cerebellare a esordio infantile

Un solo studio su 14 soggetti riporta dati sull’utilità di RM e TC nella caratterizzazione di pazienti con Atassia spino-cerebellare a esordio infantile (IOSCA, *Infantile Onset Spino Cerebellar Ataxia*), che mostrano, nel 50% circa dei casi, un’atrofia della corteccia cerebrale di varia entità e, più raramente, un’atrofia del tronco encefalico (Koskinen 1995).

**Tabella 6. Risultati degli studi sull’utilità delle neuroimmagini (NI) nell’Atassia spino-cerebellare a esordio infantile (IOSCA)**

| Riferimento bibliografico | Popolazione | Diagnosi | Esame         | Risultati  |
|---------------------------|-------------|----------|---------------|--|
| Koskinen 1995             | 14          | IOSCA    | 7 RM<br>14 TC | 7 atrofia della corteccia cerebellare (1 grave, 2 moderata, 4 lieve)<br>4 atrofia del tronco encefalico (2 moderata, 2 lieve)<br>1 lieve atrofia del midollo spinale<br>3 atrofia lieve della fossa posteriore<br>1 lieve atrofia cerebrale<br>2 anomalie della materia bianca cerebellare |

### Valutazione qualitative delle prove

La letteratura per i quesiti relativi all’uso degli esami di neuroimmagini è stata valutata con l’obiettivo di definire l’utilità della RM sia al fine di definire una diagnosi in pazienti con atassie croniche non diagnosticate, sia al fine di identificare i tratti neurofisiopatologici tipici di ciascuna condizione clinica.

In questo contesto, la “misura di effetto” è stata definita come l’utilità del test nella definizione di una diagnosi e nella caratterizzazione della stessa, ovvero la quantità di risultati alterati, indicativi di una diagnosi, sul totale della popolazione sottoposta al

test (definizione di diagnosi) e la frequenza di ciascuna anomalia identificata sul totale dei sottoposti al test (per esempio numero di pazienti con atrofia cerebellare sul totale dei pazienti testati) (caratterizzazione). In entrambi i casi, le frequenze osservate sono state intese come misure di impatto della strategia di test e quindi della sua utilità nel percorso diagnostico. Pertanto, nel caso dell'uso della RM a fine diagnostico, per dimensione dell'effetto si è intesa la numerosità di eventi osservati, quindi di diagnosi raggiunte, in rapporto al campione considerato. Per quanto riguarda la RM utilizzata a scopo di caratterizzazione delle condizioni patologiche, per dimensione dell'effetto si è intesa la numerosità di quadri specifici osservati sul totale dei sottoposti al test.

La variabilità è stata valutata come misura di incertezza e ne sono stati indagati i possibili determinanti.

L'imprecisione, quasi inevitabile data l'eterogeneità intrinseca delle popolazioni considerate, è stata valutata e, quando presente e non spiegabile, è stato deciso di dare maggiore peso agli studi di migliore qualità metodologica e/o con campioni più numerosi.

**Quesito 2.1** Vi è l'indicazione a eseguire una RM encefalo e midollo rispetto ad altre strategie di neuroimmagini in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

|  | Definizione della diagnosi | Caratterizzazione della patologia |
|--|----------------------------|-----------------------------------|
| rischio di <i>bias</i>                     | moderato                   | moderato                          |
| variabilità ( <i>inconsistency</i> )       | alta                       | bassa                             |
| non trasferibilità ( <i>indirectness</i> ) | bassa                      | bassa                             |
| imprecisione                               | alta                       | bassa                             |
| dimensione dell'effetto                    | ampia                      | ampia                             |
| gradiente dose risposta                    | non applicabile            | non applicabile                   |
| <b>Valutazione complessiva</b>             | <b>MODERATA</b>            | <b>MODERATA</b>                   |

**Quesito 2.2** Vi è l'indicazione a eseguire una spettroscopia di risonanza magnetica in aggiunta alla RM rispetto alla sola RM in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

Non sono disponibili prove pertinenti al quesito.

## Analisi delle prove

Data l'importanza per i pazienti/familiari e per i clinici di avere una diagnosi tempestiva (e dove possibile anche precoce), è essenziale ottenere tale diagnosi nel modo più efficiente possibile in termini di risorse e tempo. Dal momento che la diagnosi definitiva è pressoché sempre genetica, orientare la scelta del test genetico nel modo più "efficiente" è essenziale e la RM può indirizzare, assieme alla clinica, la scelta dei

test da effettuare. Per esempio, la letteratura analizzata è uniforme nell'indicare che la presenza alle RM del cosiddetto MTS è diagnostica di JS. Inoltre, in alcuni studi, alcuni tratti alla RM possono dare indicazioni sul grado di compromissione strutturale, spesso correlato a una maggiore gravità dei segni e sintomi (per esempio atrofia), oppure evidenziare malformazioni anche non correlate a caratteristiche genetiche (per esempio malattie causa di ictus o metaboliche (Salman 2016)). Inoltre, l'uso di neuroimmagini ripetute può essere utile nel distinguere i casi di "atrofia" cerebellare dalle forme di cervelletto "*sbrunken*" (un ampliamento degli spazi interfoliari/liquorali che potrebbe mimare un'atrofia a livello cerebellare), in cui l'apparenza è simile a quella del cervelletto atrofico, ma a differenza di quest'ultimo non c'è progressione neuroradiologica nel tempo. Tutte le prove sono uniformi nell'indicare che le neuroimmagini vanno eseguite da centri specializzati, in quanto sono procedure che comportano un'esposizione del bambino a fattori di rischio, quali per esempio sedazione.

Le neuroimmagini (NI) ripetute a scopo prognostico possono dare un'informazione sulla progressione del danno neurologico, ma non ci sono prove sull'utilità clinica di tale informazione. L'uso delle neuroimmagini ripetute durante il *follow up* dovrebbe essere quindi limitato all'ambito di ricerca. In questo ambito, le NI a scopo prognostico possono essere utili al fine di indagare se la progressione delle eventuali malformazioni sia o meno correlata a una progressione clinica dei segni e sintomi. Inoltre, sempre a scopo di ricerca, potrebbero essere predittive di una progressione più o meno rapida e, in caso di sviluppo di specifici farmaci mirati, utili a modificare le scelte terapeutiche. Inoltre, effettuare un esame radiodiagnostico può esporre il bambino a fattori di rischio quali radiazioni eccetera, e, in particolare in bambini con segni atassici, può richiedere anche l'uso di sedazione. 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.

## Raccomandazioni

In tutti i bambini con un sospetto di atassia cronica è indicato eseguire almeno una risonanza magnetica (RM) encefalica, che deve essere effettuata in un centro con specifiche competenze nella diagnosi di atassie pediatriche, in una fase precoce dell'iter diagnostico, in quanto la presenza di specifiche caratteristiche morfologiche è in grado di orientare l'eventuale scelta di un test genetico e, in alcuni casi, supportare la diagnosi differenziale tra le varie cause di atassia pediatrica (vedi Allegato A).

**RACCOMANDAZIONE FORTE**

In bambini con una diagnosi di atassia cronica non è indicato eseguire una RM encefalica per la valutazione della progressione dei segni e sintomi.

**RACCOMANDAZIONE FORTE**

## Bibliografia

- Al-Maawali A, Blaser S, Yoon G. Diagnostic approach to childhood-onset cerebellar atrophy: a 10-year retrospective study of 300 patients. *J Child Neurol* 2012; 27(9): 1121-32.
- Alorainy IA, Sabir S, Seidahmed MZ et al. Brain stem and cerebellar findings in Joubert syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30(1): 116-21.
- Akturk H, Sutcu M, Somer A et al. Ataxia telangiectasia in Turkey: multisystem involvement of 91 patients. *World J Pediatr* 2017; 13(5): 465-471.
- Arslan EA, Göçmen R, Oğuz KK. Childhood hereditary ataxias: experience from a tertiary referral university hospital in Turkey. *Acta Neurol Belg* 2017; 117(4): 857-865.
- Boddaert N, Desguerre I, Bahi-Buisson N et al. Posterior fossa imaging in 158 children with ataxia. *J Neuroradiol* 2010; 37(4): 220-30.
- D'Arrigo S, Viganò L, Grazia Bruzzone M et al. Diagnostic approach to cerebellar disease in children. *J Child Neurol* 2005; 20(11): 859-66.
- Dineen RA, Raschke F, McGlashan HL et al. Multiparametric cerebellar imaging and clinical phenotype in childhood ataxia telangiectasia. *Neuroimage Clin* 2020; 25: 102110.
- Elhassanien AF, Alghaiaty HA. Joubert syndrome: Clinical and radiological characteristics of nine patients. *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16(2): 239-44.
- Enokizono M, Aida N, Niwa T et al. Neuroimaging findings in Joubert syndrome with C5orf42 gene mutations: A milder form of molar tooth sign and vermian hypoplasia. *J Neurol Sci* 2017; 376: 7-12.
- Fiori S, Poretti A, Pannek K et al. Diffusion Tractography Biomarkers of Pediatric Cerebellar Hypoplasia/Atrophy: Preliminary Results Using Constrained Spherical Deconvolution. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37(5): 917-23.
- Firat AK, Karakas HM, Firat Y et al. Quantitative evaluation of brain involvement in ataxia telangiectasia by diffusion weighted MR imaging. *Eur J Radiol* 2005; 56(2): 192-6.
- Javadzadeh M, Hassanvand Amouzadeh M, Sadat Esmail Nejad S et al. Ataxia in Childhood: Epidemiological, Clinical and Neuroradiologic Features, and the Risk of Recurrence. *Iran J Child Neurol* 2017 Summer; 11(3): 1-6.
- Karakas E, Cullu N, Karakas O et al. Joubert syndrome: the clinical and radiological findings. *J Pak Med Assoc* 2014; 64(1): 91-4.
- Koskinen T, Valanne L, Ketonen LM et al. Infantile-onset spinocerebellar ataxia: MR and CT findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16(7): 1427-33.
- Leão EK, Lima MM, Maia OO Jr et al. Joubert syndrome: large clinical variability and a unique neuroimaging aspect. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68(2): 273-6.
- Le Ber I, Moreira MC, Rivaud-Péchoix S et al. Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. *Brain* 2003; 126(Pt 12): 2761-72.
- Maria BL, Hoang KB, Tusa RJ et al. "Joubert syndrome" revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol* 1997; 12(7): 423-30.
- Maria BL, Quisling RG, Rosainz LC et al. Molar tooth sign in Joubert syndrome: clinical, radiologic, and pathologic significance. *J Child Neurol* 1999; 14(6): 368-76.
- Orphanet. Syndrome di Joubert. Disponibile all'indirizzo: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=IT&Expert=475](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=475) (Ultima visita 12-01-2021)
- Poretti A, Snow J, Summers AC et al. Joubert syndrome: neuroimaging findings in 110 patients in correlation with cognitive function and genetic cause. *J Med Genet* 2017; 54(8): 521-529.
- Quisling RG, Barkovich AJ, Maria BL. Magnetic resonance imaging features and classification of central nervous system malformations in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14(10): 628-35; discussion 669-72.
- Ramaekers VT, Heimann G, Reul J et al. Genetic disorders and cerebellar structural abnormalities in childhood. *Brain* 1997; 120 (Pt 10): 1739-51.
- Rezende TJR, Martinez ARM, Faber I et al. Developmental and neurodegenerative damage in Friedreich's ataxia. *Eur J Neurol* 2019; 26(3): 483-489.
- Romano S, Boddaert N, Desguerre I et al. Molar tooth sign and superior vermian dysplasia: a radiological, clinical, and genetic study. *Neuropediatrics* 2006; 37(1): 42-5.
- Salman MS, Chodirker BN, Bunge M. Neuroimaging Findings and Repeat Neuroimaging Value in Pediatric Chronic Ataxia. *Can J Neurol Sci* 2016; 43(6): 824-832.
- Shen WC, Shian WJ, Chen CC et al. MRI of Joubert's syndrome. *Eur J Radiol* 1994; 18(1): 30-3.
- Steinlin M, Zangger B, Boltshauser E. Non-progressive congenital ataxia with or without cerebellar hypoplasia: a review of 34 subjects. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40(3): 148-54.
- Zaki MS, Abdel-Aleem A, Abdel-Salam G et al. The molar tooth sign: a new Joubert syndrome and related cerebellar disorders classification system tested in Egyptian families. *Neurology* 2008; 70(7): 556-65.

## Quesiti 2.3-2.5

- 2.3** Vi è l'indicazione a eseguire un pannello di analisi biochimiche del sangue rispetto a non eseguirlo in bambini con una diagnosi di atassia cronica?
- 2.4** Vi è l'indicazione a eseguire un pannello di analisi biochimiche delle urine rispetto a non eseguirlo in bambini con una diagnosi di atassia cronica?
- 2.5** Vi è l'indicazione a eseguire un esame del liquido cefalorachidiano (liquor, liquido cerebrospinale, liquido rachido-spinale, CSF) rispetto a non eseguirlo in bambini con atassia cronica?

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Record reperiti tramite strategia | 5.098 |
| Studi inclusi                     | 17    |

## Sintesi degli studi inclusi

La ricerca bibliografica è stata mirata a identificare tutti gli studi disponibili sull'utilità di effettuare analisi biochimiche per la diagnosi di atassie croniche.

Dall'analisi della letteratura sono stati individuati 17 studi che analizzavano l'utilità di misurare livelli di vari parametri biochimici principalmente ematici e del muscolo scheletrico nel processo diagnostico dei bambini con atassia cronica (Tabella 1).

La maggior parte degli studi si riferisce all'uso dei biomarcatori nella diagnosi di Atassia teleangectasia (AT).

Due studi analizzano i livelli di Coenzima Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) con l'obiettivo di individuare possibili cause trattabili di segni atassici. Uno primo studio *cross-sectional* (Castellotti 2011) analizza i livelli del CoQ<sub>10</sub> in muscoli, fibroblasti e plasma di 6 pazienti Atassia con aprassia oculomotoria 1 (AOA1, *Ataxia with Oculomotor Apraxia 1*) mutati nel gene *APTX*. I livelli di CoQ<sub>10</sub> risultano alterati solo nel muscolo di uno dei 6 pazienti analizzati, mentre i livelli sono normali nei fibroblasti e nel plasma di tutti e 6 i pazienti. Un secondo studio ha misurato le concentrazioni di CoQ<sub>10</sub> in biopsie di muscolo di 135 pazienti con atassia cerebellare geneticamente non definita. Tredici di essi avevano livelli marcatamente diminuiti, risultato che conferma l'esistenza di segni atassici dovuti a deficit di CoQ<sub>10</sub> che potrebbe essere trattato con integrazione di CoQ<sub>10</sub> stesso (Lamperti 2003).

## Atassia teleangectasia

Riguardo l'Atassia teleangectasia (AT) uno dei principali parametri presi in considerazione per la diagnosi è la valutazione di concentrazione di immunoglobuline in pazienti con AT descritta in 10 studi. Uno dei primi lavori sull'argomento ha effettuato l'analisi delle immunoglobuline A ed E in 44 pazienti AT (Polmar 1972), trovando che l'80% aveva un deficit di IgE, il 66% di IgA e il 57% di entrambe le immunoglobuline. Sebbene il 45% dei pazienti avesse problemi nel tratto respiratorio, non sono state trovate correlazioni tra deficit di IgE o IgE+IgA combinati e patologie associate al tratto



respiratorio. Nel 1987 viene pubblicato un lavoro (Aucouturier 1987) su 15 pazienti pediatriche di cui il 67% aveva un deficit di IgA, il 13% un deficit di IgG e IgA, mentre il 40% non aveva nessuna anomalia nelle immunoglobuline. Uno studio retrospettivo su 100 soggetti ha revisionato le analisi immunologiche dalle cartelle cliniche dei pazienti (Nowak-Wegrzyn 2003), trovando che il 65% aveva deficit di IgG4, il 63% di IgA, il 48% di IgG2, il 23% di IgE e il 18% di IgG. Lo studio riporta anche una linfopenia nel 71% dei pazienti, di cui il 69% con deficit di CD4+. A ogni modo, malgrado l'alta prevalenza di anomalie immunologiche, le infezioni batteriche e virali gravi erano piuttosto rare. I deficit immunitari risultavano raramente progressivi. Inoltre, uno studio su 104 cartelle cliniche di pazienti con AT afferenti al Registro di immunodeficienza iraniano (Moin 2007) mostra una correlazione positiva tra le manifestazioni immunologiche cliniche e deficit di immunoglobuline ( $p = 0,004$ ). In particolare, descrive bassi livelli di IgA (<10 mg/dL) nell'80,8% dei pazienti, mentre i livelli di IgM erano inferiori a 25 mg/dL nel 67,3%. Inoltre, si riscontrava un deficit di cellule T CD4+ nel 75,8% dei pazienti. Un ultimo studio (Ogulun 2020) include 20 pazienti con AT in cui sono descritti livelli bassi di linfociti B e linfociti T, in particolare CD4+ e CD8+.

Gli altri cinque studi si focalizzano principalmente sulle IgM, mostrando un aumento dei livelli di questo parametro in pazienti con AT (Krauthammer 2018, Ghiasy 2017, Sadighi Akha 1999, Ersoy 1991, Azarsiz 2014). Livelli alti si riscontravano nel 60%-23% dei pazienti. Questo gruppo ha un fenotipo unico caratterizzato da un aumentato rischio di infezioni e da mortalità precoce. Quindi, livelli alti di IgM dovrebbero essere considerati come un fenotipo specifico che potrebbe richiedere una gestione differente del paziente. Nel primo studio su 46 pazienti (Krauthammer 2018), 15 (32,6%) avevano livelli alti di IgM. Un altro studio recente (Ghiasy 2017) sul profilo delle immunoglobuline effettuato su 66 pazienti con AT ha mostrato che il 22,8% aveva un profilo normale, il 37,9% presentava deficit di IgA, il 18,2% ipogammaglobulinemia e il 21,2% un profilo di iper-IgM. Il terzo studio (Sadighi Akha 1999) su 90 pazienti descrive un aumento delle IgM nel 23,3% dei pazienti, e il quarto su un campione di 160 soggetti con AT, ne individua il 26,3%, mentre le IgA erano basse nel 51,3% e la conta linfocitaria era bassa nel 57% dei pazienti (Ersoy 1991). L'ultimo studio condotto su 20 pazienti mostra una percentuale di soggetti con livelli alti di IgM del 60% (Azarsiz 2014).

Un altro parametro preso in considerazione per la diagnosi di AT è l'alfafetoproteina (AFP), analizzata in quattro studi (Cabana 1998, Devaney 2016, Stray-Pedersen 2007, Mariani 2017), due retrospettivi, uno longitudinale e uno caso-controllo. Il primo studio (Cabana 1998) documenta la presenza di AFP alta in 55 pazienti (48 famiglie) su 70 che, se misurata precocemente, avrebbe evitato il ritardo nella diagnosi di AT. Il secondo lavoro (Devaney 2016) evidenzia l'esistenza di un ritardo nella diagnosi di AT, che può essere in parte compensato dalla misurazione precoce dei livelli di AFP. Infatti, l'età mediana della prima misura disponibile di livelli di AFP è 60 mesi, mentre l'età mediana delle prime manifestazioni era 18 mesi. Lo studio longitudinale su 12 pazienti con AT seguiti in media 5 anni e ai quali è stata misurata la AFP in media 4 volte ha mostrato che questa proteina ha livelli alti in tutti i pazienti e aumenta con l'età (Stray-Pedersen 2007). Infine, lo studio caso-controllo (Mariani 2017) su 40 pazienti

con Atassia con aprassia oculomotoria (AOA, *Ataxia with Oculomotor Apraxia*) di tipo 1 e 2 e con AT e su 17 soggetti di controllo analizza i livelli sierici di AFP individuando *range* specifici per ogni tipo di atassia: AOA1 (7-15 µg/l), AOA2 (15-65 µg/l) e AT (>65 µg/l) che permettono di orientare la diagnosi tra queste tre tipologie di atassia, in particolare di discriminare tra AT e AOA1.

Per quanto riguarda l'AOA1 uno studio retrospettivo su 80 pazienti provenienti da 51 famiglie con AOA1 confermata da analisi genetica ha mostrato livelli alti di AFP (33/80, 41,3%) e un'ipoalbuminemia nel 62,5% (50/80). Inoltre, c'era una correlazione tra livelli bassi di albumina e livelli alti di AFP e durata di malattia (Renaud 2018).

Uno studio caso-controllo del 2015 (Squadrone 2015) analizza i livelli di alcuni metalli e l'attività di enzimi antiossidanti correlati in campioni di sangue di 16 pazienti con AT. Si osservano quantità alte di rame ( $p = 0,0002$ ) e livelli ridotti di zinco. Inoltre, nei pazienti la superossido-dismutasi 1 aveva un'espressione genica più bassa del 30% e una riduzione della sua attività del 40%.

### Atassia di Friedreich

Se consideriamo l'Atassia di Friedreich (FDRA), tre studi si sono incentrati sull'utilità di misurare i livelli di fratassina. In uno studio (Deutsch 2010) l'analisi viene effettuata su campioni di sangue e cellule buccali. Sia i portatori sia i pazienti con FDRA mostrano livelli più bassi (rispettivamente del 50,5% e del 21,1% rispetto ai controlli). Tali test vengono quindi proposti come strumento diagnostico complementare per facilitare l'identificazione e la caratterizzazione anche di pazienti atipici. Il secondo studio (Wedding 2015) è un caso controllo condotto su 29 pazienti con FDRA (diagnosticata dalla presenza di espansioni GAA in omozigosi), 37 portatori GAA eterozigoti e 27 controlli; in questo lavoro, i livelli ematici di fratassina vengono utilizzati per distinguere i pazienti con FDRA dai portatori e dai controlli (sensibilità 92,3%, specificità 96,9%, *cut-off*: 0,35 pg/µg) e per distinguere tra pazienti/portatori e controlli (sensibilità 92,1%, specificità 92,6%, *cut-off*: 1,19 pg/µg). Il terzo studio descrive la valutazione dei livelli di fratassina nel sangue e nel muscolo scheletrico in 7 pazienti con FDRA (Nachbauer 2011), trovando una correlazione tra le misure dei due tessuti. Secondo gli autori la misura della fratassina nel sangue potrebbe essere un valido biomarcatore per la FDRA.

Un altro parametro studiato per la FDRA è la troponina, che viene descritta in due lavori. Uno (Friedman 2013) analizza due popolazioni di soggetti con FDRA, senza aritmia attiva, dolore toracico o caratteristiche di sindrome coronarica acuta (*Cardiac troponin I – cTnI*). I pazienti analizzati erano 49 di cui il 16,3% aveva livelli alti tipicamente riscontrati in pazienti con Infarto miocardico acuto (AMI, *Acute Myocardial Infarction*), il 30,6% aveva livelli alti ma non diagnostici per AMI e il 53,1% aveva un *range* normale. Il lavoro suggerisce che livelli alti di cTnI o un ECG alterato possono essere comunemente riscontrati nei soggetti FRDA senza apparenti disturbi cardiaci. Tale studio presenta però limiti, rappresentati da una popolazione in studio piccola, dall'assenza di una popolazione di controllo e di un metodo non uniforme per la valutazione della cTnI tra i soggetti arruolati.

**Tabella 1. Risultati degli studi sull'utilità dei biomarcatori nelle atassie pediatriche croniche**

| Riferimento bibliografico | Popolazione                                  | Diagnosi      | Esame  | Risultati  |
|---------------------------|--|---------------|--|--|
| Mariani 2017              | 40   | AOA1 e 2 e AT | alfafetoproteina                                   | range specifici identificati<br>AOA1 7-15 µg/l<br>AOA2 15-65 µg/l<br>AT > 65 µg/l                                    |
| Castellotti 2011          | 6  | AOA1          | CoQ10 plasma<br>CoQ10 fibroblasti<br>CoQ10 muscolo | 0/6 (0%) alterato<br>0/6 (0%) alterato<br>1/6 (16,7%) alterato   |
| Lamperti 2003             | 135  | CA            | CoQ10 muscolo                                      | 13/135 (10%)   |
| Polmar 1972               | 44   | AT            | IgA<br>IgE<br>IgA+ IgE                             | 35/44 (79,5%) deficit<br>29/44 (65,9%) deficit<br>20/44 (45,5%) deficit  |
| Aucouturier 1987          | 15   | AT            | IgA<br>IgG+IgA<br>Ig                               | 10/15 (66,7%) deficit<br>2/15 (13,3%) deficit<br>6/15 (40%) normali  |
| Novak-Wegrzyn 2003        | 100  | AT            | IgG4<br>IgA<br>IgG2<br>IgE<br>IgG                  | 65/100 (65%) deficit<br>63/100 (63%) deficit<br>48/100 (48%) deficit<br>23/100 (23%) deficit<br>18/100 (18%) deficit |
| Moin 2017                 | 104  | AT            | IgA<br>IgM   | 84/104 (80,8%) deficit<br>70/104 (67,3%) deficit   |
| Krauthammer 2018          | 46   | AT            | IgM  | 15/46 (32,6) alte  |
| Ghiasy 2017               | 66   | AT            | IgM<br>IgA   | 12/66 (18,2%) alte<br>25/66 (37,9%) deficit  |
| Sadighi Akha 1999         | 90   | AT            | IgM  | 21/90 (23,3%) alte   |
| Ersoy 1991                | 160  | AT            | IgM<br>IgA   | 42/160 (26,3%) alte<br>82/160 (51,3%) deficit  |
| Azarsiz 2014              | 20   | AT            | IgM  | 12/20 (60%) alte   |
| Stray-Pedersen 2007       | 12   | AT            | alfafetoproteina                                   | 12/12 (100%) alte  |
| Renaud 2018               | 80   | AOA1          | alfafetoproteina                                   | 33/80 (41,3%) alta   |
| Deutch 2010               | 197 FDRA<br>81 portatori GAA<br>40 controlli | FDRA          | fratassina   | FDRA hanno il 21,1% di fratassina vs controlli<br>Portatori GAA hanno il 50,5% di fratassina vs CT<br>CT 100%        |
| Wedding 2015              | 29 FDRA<br>37 portatori GAA<br>27 controlli  | FDRA          | fratassina   | FDRA 0,14 pg/µg<br>Etero GAA 0,8 pg/µg<br>CT 1,69 pg/µg  |
| Friedmam 2013             | 49   | FDRA          | Troponina I cardiaca                               | 26/49 (53,1%) normale<br>15/49 (30,6%) alta<br>8/49 (16,3%) AML tipica   |

AMI: Infarto del miocardio (*Acute Myocardial Infarction*)

CoQ10: Coenzima Q10

CA: Atassia cerebellare (*Cerebellar Ataxia*)

Il secondo studio è effettuato su 32 pazienti, in cui un esame cardiaco aveva rilevato anomalie elettrocardiografiche. Tutti i pazienti con cardiomiopatia (CM) avanzata avevano hsTNT (troponina cardiaca T ad alta sensibilità, *high-sensitivity cardiac troponin*) alta (mediana 23 ng/ml, *range* da 15,1 a 121 ng/ml), mentre pazienti senza CM o in uno stadio precoce di Atassia cerebellare autosomica recessiva (ARCA, *Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia*) avevano uno stadio precoce di *range* normale. In generale, l'hsTNT aumentava con il progredire della CM. Quindici pazienti su 21 (71,4%) con fibrosi miocardica avevano valori sopra il *cut-off* di 14 ng/ml, che indica un danno dei miociti (Weidemann 2015).

## Valutazione qualitative delle prove

Nell'ambito dei quesiti relativi all'uso delle analisi biochimiche, la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di individuare la migliore strategia di utilizzo dei test biochimici nel percorso diagnostico e/o prognostico (per esempio gravità della condizione, probabilità di risposta al trattamento).

In questo contesto, la "misura di effetto" è stata definita come l'utilità del test, definita come frequenza di risultati positivi/alterati (per esempio *cut-off*, differenza tra casi e controlli nei livelli ematici del parametro) sul totale della popolazione sottoposta al test. Tale frequenza è stata intesa come rappresentativa dell'impatto della strategia diagnostica/prognostica e quindi come misura della sua utilità nel percorso diagnostico e/o nella definizione di forma clinica, stadio di gravità e/o probabilità di risposta al trattamento. Pertanto, per dimensione dell'effetto si è intesa la numerosità di eventi osservati per ciascun parametro considerato in rapporto al campione considerato.

La variabilità è stata valutata come misura di incertezza e ne sono stati indagati i possibili determinanti.

L'imprecisione, quasi inevitabile data l'eterogeneità intrinseca delle popolazioni considerate per questi quesiti, è stata valutata e, quando presente e non spiegabile, è stato deciso di dare maggiore peso agli studi di migliore qualità metodologica e/o con campioni più numerosi.

**Quesito 2.3** Vi è l'indicazione a eseguire un pannello di analisi biochimiche del sangue rispetto a non eseguirlo in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

|  |                 |
|--|-----------------|
| rischio di <i>bias</i>                     | moderato        |
| variabilità ( <i>inconsistency</i> )       | alta            |
| non trasferibilità ( <i>indirectness</i> ) | bassa           |
| imprecisione                               | alta            |
| dimensione dell'effetto                    | moderata        |
| gradiente dose risposta                    | non applicabile |
| Valutazione complessiva                    | <b>MODERATA</b> |

**Quesito 2.4** Vi è l'indicazione a eseguire un pannello di analisi biochimiche delle urine rispetto a non eseguirlo in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

Non sono disponibili prove pertinenti al quesito.

**Quesito 2.5** Vi è l'indicazione a eseguire un esame del liquido cefalorachidiano (liquor, liquido cerebrospinale, liquido rachido-spinale, CSF) rispetto a non eseguirlo in bambini con atassia cronica?

Non sono disponibili prove pertinenti al quesito.

## Analisi delle prove

### Coenzima Q10

Nonostante la scarsità di prove, in pazienti con una diagnosi indefinita di atassia cronica può essere utile escludere come prima ipotesi la possibilità di cause trattabili dei segni atassici, per esempio condizioni metaboliche o deficit di vitamine o enzimi. Uno studio su 135 pazienti con atassia cerebellare geneticamente non definita riporta una prevalenza del 10% di deficit di Coenzima Q10 (CoQ10). Il dato è estremamente rilevante, soprattutto se si considera che l'atassia da deficit di CoQ10 è una condizione potenzialmente trattabile. Inoltre, per identificare tale deficit è sufficiente un semplice prelievo del sangue, ovvero un esame rapido ed economico in termini sia di tempo sia di risorse, analogamente a quanto avviene per la vitamina E.

### Atassia teleangectasia

Uno studio riporta alti livelli di alfafetoproteina (AFP) in quasi tutti i bambini con Atassia teleangectasia (AT) arruolati. Pertanto, tali valori sembrano essere un buon parametro diagnostico o di conferma diagnostica per AT. Dal momento che la misurazione dei livelli di AFP può essere eseguita con un semplice esame del sangue di *routine*, e dato il ritardo diagnostico che spesso si riscontra in pazienti con AT, il parametro potrebbe essere utile a velocizzare la diagnosi e a indirizzare la scelta del test genetico. La diagnosi precoce in questa malattia può essere essenziale ed estremamente importante in quanto in molti casi esiste un coinvolgimento del sistema immunitario e un'associazione con un incremento dell'incidenza di alcuni tipi di tumori.

La AT è spesso associata a manifestazioni di disordine immunitario, pertanto si esegue spesso un'analisi immunologica per valutare se i parametri delle immunoglobuline (IgA, IgE, IgG e IgM) e la conta linfocitaria (principalmente linfociti T CD4+ e CD8+) sono associati o possono essere predittivi di tali manifestazioni, quali il rischio di infezioni respiratorie o di altro tipo. Questo perché il rischio di infezioni, e in particolare di infezioni a carico del sistema respiratorio, sono tra gli aspetti più rischiosi e gravi della AT e possono significativamente ridurre la qualità e l'aspettativa di vita.

Dalla letteratura emerge in modo piuttosto evidente la presenza di un sottogruppo di pazienti (tra il 20 e il 30% circa del totale dei pazienti) con AT e un profilo di alti

livelli di IgM, dato confermato anche da un ampio studio su adulti e bambini con AT (van Os 2017). Tale profilo sembra essere associato a una prognosi peggiore, cioè un'incidenza maggiore di infezioni e una mortalità precoce. Considerato che nell'ambito del *work-up* diagnostico e di monitoraggio dei bambini con AT si esegue di *routine* l'analisi del profilo delle immunoglobuline, una particolare attenzione dovrebbe essere posta specificamente ai livelli delle IgM in quanto potenzialmente predittivi di diversi profili prognostici e quindi di supporto alla scelta di interventi tempestivi.

### Atassia di Friedreich

Dal momento che l'Atassia di Friedreich (FDRA) è causata da una mutazione del gene della fratassina, la misurazione dei livelli di fratassina prodotta può essere un valido marcatore di patologia. Gli studi raccolti, pur essendo eterogenei in termini di tessuti esaminati, tecniche utilizzate e conseguentemente anche di *cut-off* adottati, sono però omogenei in termini di direzione e dimensione del fenomeno, cioè tutti osservano una diminuzione dei livelli di fratassina nei tessuti. L'identificazione di un marcatore non invasivo in termini di tessuto utilizzato, efficace ed efficiente (*cost-effective*) univoco per la misurazione della fratassina può essere estremamente utile sia per la diagnosi, in particolare per i casi con genotipo atipico (casi in cui non si riscontra un'espansione su entrambi gli alleli), sia per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti. Infatti, la maggior parte dei trattamenti attualmente in studio è focalizzata proprio sulla riduzione del deficit di fratassina. Inoltre, la disponibilità di un esame rapido, non invasivo ed economico in termini di risorse e tempi permetterebbe di velocizzare la diagnosi e indirizzare la scelta del test genetico.

Tipicamente nella FDRA ci sono importanti coinvolgimenti cardiaci, quindi trovare un marcatore predittivo di *early stage* (stadio precoce) sarebbe estremamente utile. Intuitivamente, si è cercato di utilizzare la troponina cardiaca come marcatore, ma le prove, a oggi, sono scarse ed eterogenee (per esempio tipo di troponina, tipo di esame, eccetera).

## Raccomandazioni

### Coenzima Q10

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

RACCOMANDAZIONE  
DEBOLE

### Atassia teleangectasia

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).

RACCOMANDAZIONE  
FORTE

**In bambini con Atassia teleangectasia (AT) il monitoraggio delle Ig (IgA, IgE, IgG, IgM) e della conta linfocitaria può essere utile per caratterizzare un profilo di immunodeficienza e, quindi, predire il rischio di infezioni.**

**RACCOMANDAZIONE DEBOLE**

**In bambini con un sospetto di Atassia teleangectasia (AT), l'osservazione di livelli ematici alti di immunoglobuline M (IgM) è indicativa di un fenotipo caratterizzato da un aumentato rischio di infezioni e da mortalità precoce.**

**RACCOMANDAZIONE FORTE**

## Raccomandazioni di ricerca

### Atassia di Friedreich

**In bambini con un sospetto di Atassia di Friedreich (FDRA), l'osservazione di livelli ridotti di fratassina sembra essere utile nel processo di conferma diagnostica e per il monitoraggio dell'efficacia di potenziali trattamenti, ma sono necessari ulteriori studi per confermarne l'utilità (inclusi tipo di tessuto e *cut-off*).**

**In bambini con Atassia di Friedreich (FDRA), la misurazione dei livelli di troponina cardiaca I (cTnI) sembra essere utile per il monitoraggio delle complicanze cardiache, ma sono necessari ulteriori studi per confermarne l'utilità.**

## Bibliografia

Aucouturier P1, Bremard-Oury C, Griscelli C et al. Serum IgG subclass deficiency in ataxia-telangiectasia. *Clin Exp Immunol* 1987; 68(2): 392-6.

Azarsiz E, Karaca NE, Gunaydin NC et al. Do elevated serum IgM levels have to be included in probable diagnosis criteria of patients with ataxia-telangiectasia? *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014; 27(3): 421-7.

Cabana MD, Crawford TO, Winkelstein JA. Consequences of the delayed diagnosis of ataxia-telangiectasia. *Pediatrics* 1998; 102(1 Pt 1): 98-100.

Castellotti B, Mariotti C, Rimoldi M et al. Ataxia with oculomotor apraxia type1 (AOA1): novel and recurrent aprataxin mutations, coenzyme Q10 analyses, and clinical findings in Italian patients. *Neurogenetics* 2011; 12(3): 193-201.

Cooper JM, Korlipara LV, Hart PE et al. Coenzyme Q10 and vitamin E deficiency in Friedreich's ataxia: predictor of efficacy of vitamin E and coenzyme Q10 therapy. *Eur J Neurol* 2008; 15(12): 1371-9.

Deutsch EC, Santani AB, Perlman SL et al. A rapid, noninvasive immunoassay for frataxin: utility in assessment of Friedreich ataxia. *Mol Genet Metab* 2010; 101(2-3): 238-45.

Devaney R, Pasalodos S, Suri M et al. Ataxia telangiectasia: presentation and diagnostic delay. *Arch Dis Child* 2017; 102(4): 328-330.

Ersoy F, Berkel AI, Sanal O et al. Twenty-year follow-up of 160 patients with ataxia-telangiectasia. *Turk J Pediatr* 1991; 33(4): 205-15.

Friedman LS, Schadt KA, Regner SR. Elevation of serum cardiac troponin I in a cross-sectional cohort of asymptomatic subjects with Friedreich ataxia. *Int J Cardiol* 2013; 167(4): 1622-4.

Ghiassy S, Parvaneh L, Azizi G et al. The clinical significance of complete class switching defect in Ataxia telangiectasia patients. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13(5): 499-505.

Krauthammer A, Lahad A, Goldberg L et al. Elevated IgM levels as a marker for a unique phenotype in patients with Ataxia telangiectasia. *BMC Pediatr* 2018; 18(1): 185.

Lamperti C, Naini A, Hirano M et al. Cerebellar ataxia and coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 2003; 60(7): 1206-8.

Mariani LL, Rivaud-Péchéux S, Charles P et al. Comparing ataxias with oculomotor apraxia: a multimodal study of AOA1, AOA2 and AT focusing on video-oculography and alpha-fetoprotein. *Sci Rep* 2017; 7(1): 15284.

Moin M, Aghamohammadi A, Kouli A et al. Ataxia-telangiectasia in Iran: clinical and laboratory features of 104 patients. *Pediatr Neurol* 2007; 37(1): 21-8.

Nachbauer W, Wanschitz J, Steinkellner H. Correlation of frataxin content in blood and skeletal muscle endorses frataxin as a biomarker in Friedreich ataxia. *Mov Disord* 2011; 26(10): 1935-8.

Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA et al. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2004; 144(4): 505-11.

Ogulur I, Ertuzun T, Kocamis B et al. Parents of ataxia-telangiectasia patients display a distinct cellular immune phenotype mimicking ATM mutated patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2020.

Polmar SH, Waldmann TA, Balestra ST et al. Immunoglobulin E in immunologic deficiency diseases. I. Relation of IgE and IgA to respiratory tract disease in isolated IgE deficiency, IgA deficiency, and ataxia telangiectasia. *J Clin Invest* 1972; 51(2): 326-30.

Renaud M, Moreira MC, Ben Monga B et al. Clinical, Biomarker, and Molecular Delineations and Genotype-Phenotype Correlations of Ataxia With Oculomotor Apraxia Type 1. *JAMA Neurol* 2018; 75(4): 495-502.

Sadighi Akha AA, Humphrey RL, Winkelstein JA et al. Oligo-/ monoclonal gammopathy and hypergammaglobulinemia in

ataxia-telangiectasia. A study of 90 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78(6): 370-81.

Squadrone S, Brizio P, Mancini C. Blood metal levels and related antioxidant enzyme activities in patients with ataxia telangiectasia. *Neurobiol Dis* 2015; 81: 162-7.

Stray-Pedersen A, Borresen-Dale AL, Paus E et al. Alpha fetoprotein is increasing with age in ataxia-telangiectasia. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11(6): 375-80.

van Os NJH, Jansen AFM, van Deuren M et al. Ataxia-telangiectasia: Immunodeficiency and survival. *Clin Immunol* 2017; 178: 45-55.

Wedding IM, Kroken M, Henriksen SP. Friedreich ataxia in Norway - an epidemiological, molecular and clinical study. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 108.

Weidemann F, Liu D, Hu K et al. The cardiomyopathy in Friedreich's ataxia - New biomarker for staging cardiac involvement. *Int J Cardiol* 2015; 194: 50-7.

## Quesiti 2.6-2.9

**2.6** Vi è l'indicazione, a fini diagnostici e prognostici, a effettuare precocemente nell'iter diagnostico test genetici in bambini con atassia cronica?

**2.7** In quale sottogruppo di bambini con una diagnosi di atassia cronica vi è l'indicazione a effettuare l'analisi genetica molecolare mirata di un singolo gene o di un gruppo ristretto di geni specifici?

**2.8** In quale sottogruppo di bambini con una diagnosi di atassia cronica vi è l'indicazione a eseguire un'analisi genetica molecolare multigenica (per esempio pannello di geni, esoma, genoma)?

**2.9** In quale sottogruppo di bambini con una diagnosi di atassia cronica vi è l'indicazione a eseguire un'analisi citogenetica classica o molecolare?

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Record reperiti tramite strategia | 5.098 |
| Studi inclusi                     | 39    |

## Sintesi degli studi inclusi

La ricerca bibliografica è stata mirata a identificare tutti gli studi disponibili sull'utilità di effettuare test genetici per la conferma diagnostica nelle atassie croniche e ha identificato 39 studi (Tabella 1).

### Atassie ereditarie da popolazioni aspecifiche

Dall'analisi della letteratura sono stati individuati tre studi che consideravano l'utilità di analizzare singoli geni (o un numero ristretto di geni specifici), tre sull'utilità di



pannelli di geni e tre dell'intero esoma per raggiungere una diagnosi specifica di atassia.

Tre studi *cross-sectional* descrivono i risultati di un'analisi genetica eseguita con l'obiettivo di identificare le mutazioni più frequenti associate alle atassie ereditarie. Il primo, su 129 casi, riporta che la maggior parte delle diagnosi molecolari è di Atassia di Friedreich (FDRA, *Friedreich Ataxia*) (47%) (Boz 2016). Il secondo studio, su 110 pazienti algerini con Atassia cerebellare autosomica recessiva (ARCA, *Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia*), identifica la causa molecolare in 76 famiglie corrispondenti a 9 tipi di ARCA differenti. Le 5 più comuni in questa coorte sono: Atassia di Friedreich (FDRA), Atassia con deficit di vitamina E (AVED, *Ataxia with Vitamin E Deficiency*), Atassia con aprassia oculomotoria di tipo 2 (AOA2, *Ataxia with Oculomotor Apraxia 2*), Atassia di Charlevoix-Saguenay (ARSACS, *Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay*) e Atassia con aprassia oculomotoria di tipo 1 (AOA1). Anche in questo caso, il gene più frequentemente mutato è *FXN*: 49/110 (44,5%) (Hamza 2015). Il terzo studio su 57 pazienti con ARCA ha mostrato che 36 di essi (63,1%) avevano una diagnosi genetica di FDRA, 7 (12,3%) di AOA2, 4 (7,0%) di AT e 3 (5,3%) di AOA1 (Anheim 2010). Quindi in tutti e tre gli studi si osserva che le mutazioni più frequenti nelle atassie ereditarie sono quelle associate alla FDRA.

Per quanto riguarda l'utilità di un pannello di geni atassia-correlati per confermare la diagnosi sono stati identificati tre studi *cross-sectional* effettuati su soggetti con atassia ereditaria risultati negativi all'analisi del gene *FXN*. Il primo studio, effettuato su 84 pazienti provenienti dalla Turchia, ha analizzato 111 geni atassia-correlati mediante pannello NGS (*Next Generation Sequencing*), e ha ottenuto una diagnosi genetica nel 25,0% dei soggetti (Arslan 2020). Il secondo studio è stato condotto su 27 soggetti con atassia, risultati negativi all'analisi dei geni per FDRA e atassie spinocerebellari (SCA, *Spinocerebellar Ataxia*) 1-3, 6, 7. Usando un pannello di 118 geni selezionati si è raggiunta una diagnosi genetica nel 25,9% (7/27) dei pazienti pediatriche (Nemeth 2013). Il terzo studio comprende 14 soggetti con probabile atassia cerebellare ereditaria, nei quali erano state escluse mutazioni del gene *FXN* ed espansioni CAG nei geni *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *CACNA1A*, *ATXN7*; gli autori descrivono l'utilità di effettuare il sequenziamento del mini-esoma (cioè l'analisi genomica di 4.813 geni associati a fenotipo clinico), che ha consentito di ottenere la diagnosi genetica in 9/14 pazienti (64,3%) (Marelli 2016).

Tre studi descrivono l'utilità dell'analisi *Whole Exome Sequencing* (WES, sequenziamento dell'intero esoma) in pazienti con atassia ereditaria che non avevano raggiunto una diagnosi molecolare dopo l'analisi di geni specifici e/o pannelli di geni atassie-correlati. Il primo studio è stato effettuato su 20 pazienti con atassia congenita (escluse le forme chiaramente progressive) nati da genitori consanguinei, e ha consentito di giungere a una diagnosi molecolare in 16/20 famiglie (80,0%) (Valence 2019). Il secondo studio è stato condotto su 42 pazienti (28 famiglie di cui 6 con genitori consanguinei) con atassia e senza diagnosi molecolare dopo l'analisi di mutazioni per FDRA e pannello per le SCA; a seguito dell'analisi WES, la diagnosi genetica è stata raggiunta in 15/28 famiglie (che corrisponde al 54% di tutte le famiglie e al 100% dei pazienti con genitori consanguinei) (Sawyer 2013). Il terzo studio, basato su 12 pazienti, raggiunge la diagnosi molecolare in 7 casi (58,3%) (Kuperberg 2016).

Uno studio è stato effettuato su un gruppo di 21 pazienti con atassia cerebellare, neuropatia assonale e livelli di alfafetoproteina alti. Viene effettuata un'analisi genetica su *ATM*, *APTX* e *SETX* trovando mutati 17 pazienti su 21 (81%) di cui 12 in *SETX* (57,1% AOA2), 3 in *APTX1* (14,3% AOA1), 2 in *ATM* (9,5% AT) (Nanetti 2013).

### Atassia di Friedreich

Due studi descrivono la frequenza di mutazioni nel gene *FXN* in pazienti con Atassia di Friedreich (FDRA). Il primo studio ha analizzato 113 pazienti con FDRA tipica definita in base ai criteri diagnostici di Harding (tutti i criteri rispettati) e mostra che tutti i pazienti avevano almeno un allele con espansione GAA e che il 94% era omozigote per tale mutazione. Inoltre, sono stati analizzati 74 soggetti con atassia progressiva definiti affetti da FDRA atipica (almeno un criterio non presente dopo 5 anni di malattia) in cui si è riscontrata l'espansione omozigote nel 40% dei casi (Durr 1996). Il secondo studio *cross-sectional* su 143 pazienti (128 famiglie) con atassia e almeno un allele con espansione GAA su *FXN* mostrava che la maggior parte di essi risultava omozigote per GAA (138/143), ma 5 erano eterozigoti composti con presenza di una mutazione puntiforme (3,5%) (Peluzzo 2019).

Quattro studi *cross-sectional* descrivono le correlazioni tra la dimensione dell'espansione GAA del gene *FTX* e la gravità di malattia. Il primo mostra una correlazione tra un minor tempo al confinamento sulla sedia a rotelle e una maggiore espansione GAA ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,005$ ). Inoltre, la frequenza di alcuni segni clinici (per esempio la perdita di riflessi degli arti superiori, la risposta plantare in estensione, il piede *cavipes cavus*, la scoliosi, la debolezza dei muscoli degli arti inferiori e la cardiomiopatia) aumenta con la grandezza dell'espansione (Durr 1996). Il secondo studio, condotto su 141 pazienti con FDRA tipica (di cui 44 provenienti dalla regione dell'Arcadia), mostra una correlazione tra la grandezza delle espansioni GAA e la rapidità di progressione della malattia (età al confinamento sulla sedia a rotelle, anni dall'inizio dell'utilizzo della sedia a rotelle). È stata inoltre identificata una correlazione tra GAA-1 e GAA-2 ( $p < 0,05$  e  $p < 0,005$ ) e atrofia ottica e tra GAA-1 e perdita dell'udito ( $p < 0,05$ ) (Montermini 1997). Un terzo studio su 36 pazienti con FDRA ha riportato una correlazione negativa tra la grandezza dell'espansione più piccola GAA e scoliosi ( $p = 0,02$ ), *pes cavus* ( $p = 0,03$ ), perdita dei riflessi tendinei ( $p < 0,05$ ), perdita di sensibilità vibratoria ( $p = 0,01$ ) (età media dei pazienti  $16 \pm 13$  anni) (Anheim 2010). Un quarto studio su 14 pazienti con FDRA tipici non ha riportato nessuna correlazione tra la grandezza dell'espansione GAA e le caratteristiche fenotipiche, ma le motivazioni di tale risultato possono dipendere dalle ridotte dimensioni della popolazione investigata, dal fatto che non tutte le caratteristiche sono presenti all'esordio di malattia e dalla difficoltà nel ricavare l'esatta età di esordio (Martin 1999).

### Atassia teleangectasia

Due studi sono stati effettuati su pazienti arruolati dal Registro italiano per Atassia teleangectasia (RIAT). Il primo ha analizzato 104 pazienti (91 famiglie) trovando mu-

tazioni nel gene *ATM* in 63 famiglie. La maggior parte dei pazienti (67%) era costituita da eterozigoti composti, mentre il 33% era omozigote (Chessa 2009). L'altro studio, su 72 famiglie, estrapolava una frequenza teorica di malattia di 1 ogni 7.090 concepimenti e una frequenza di portatori della mutazione nel gene *ATM* di 1%-3,43% sull'intera popolazione (Chessa 1994). Il secondo studio era su 123 pazienti con mutazione sul gene *ATM*, di cui 105 avevano la proteina ATM assente (85%) e 18 livelli ridotti di proteina ATM (Becker-Catania 2000). Lo studio correla il tipo di mutazione con presenza o meno di proteina ATM, trovando che il gruppo di pazienti con assenza di proteina ATM era principalmente associato a mutazioni che portano a una proteina tronca (per esempio mutazioni di *splicing* o non senso), mentre il gruppo di pazienti che presenta un certo livello di proteina ATM era associato a mutazioni missenso.

Due studi su Atassia teleangectasia (AT) descrivono la possibile correlazione tra il tipo di mutazione e le caratteristiche fenotipiche, come l'immunodeficienza e i tumori. Il primo studio retrospettivo su 80 pazienti arrivati consecutivamente alla clinica Nazionale per AT di Nottingham, UK, tra il 1994 e il 2006, descrive la presenza di 61 soggetti con mutazioni che portano a una completa assenza dell'attività chinasica dell'ATM (Gruppo A) e di 19 soggetti con mutazioni di *splicing* o missenso che presentano un'attività chinasica residua (Gruppo B). L'obiettivo dello studio è di caratterizzare l'immunodeficienza in questi soggetti e determinarne la relazione con i due diversi gruppi di mutazioni. I risultati mostrano un'associazione livelli bassi di IgA, linfopenia delle cellule T e B e i pazienti del gruppo A ( $p = 0,0004$ ,  $0,001$ ,  $0,003$ ). Inoltre, questo gruppo è associato anche a bassi livelli di IgG2 e di anticorpi del polisaccaride di *Pseudococcus* ( $p = 0,01$  e  $p = 0,002$ ). In conclusione, il gruppo di pazienti con mutazioni che portano a una completa assenza dell'attività chinasica della proteina ATM aveva un fenotipo immunologico più grave di quelli che esprimevano una mutazione con attività chinasica residua (Staples 2008). Il secondo studio su 296 pazienti con conferma di diagnosi molecolare di AT mostra che il 66% dei pazienti sviluppa un tumore maligno (47 tumori linfoidi e 19 non-linfoidi). Uno studio di associazione tra il tipo di mutazione e la presenza o meno di tumore evidenzia che le mutazioni che mantengono un residuo di attività chinasica sono associate a un minore IRR (*incidence rate ratio* = 0,22) per i tumori linfoidi che si riduce ancora a IRR = 0,15 quando i tumori sono diagnosticati sotto i 16 anni (Reiman 2011).

Infine, uno studio (Cabana 1998) effettuato sul ritardo diagnostico nei soggetti con AT ha mostrato che 21 soggetti sono nati dopo l'esordio dei segni e sintomi dei rispettivi fratelli, ma prima che la diagnosi fosse stabilita. Di questi, 4 avevano AT.

### Atassia con aprassia oculomotoria

Per quanto riguarda l'Atassia con aprassia oculomotoria 1 (AOA1, *Ataxia with Oculomotor Apraxia*), uno studio *cross-sectional* su 158 famiglie con Atassia cerebellare autosomica recessiva (ARCA, *Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia*) progressiva non-FDRA mostra una frequenza di mutazioni nel gene *APTX* del 5%. Questo gene è causativo dell'aprassia oculomotoria di tipo 1. Questi pazienti presentano, tra le varie caratteristiche fenotipiche, movimenti coreici persistenti (79%), soprattutto in presenza della

mutazione *A198V* (Le Ber 2003). Un secondo studio descrive le caratteristiche fenotipiche di 15 pazienti con AOA (13 famiglie) con diverse mutazioni nel gene *APTX*. Non vengono evidenziate associazioni tra specifiche mutazioni e caratteristiche cliniche peculiari. In considerazione di ciò, il genotipo non può essere considerato per predire la progressione di malattia o il particolare coinvolgimento di un organo rispetto a un altro. Lo studio, inoltre, indaga la presenza di mutazioni nel gene *APTX* in 52 soggetti con corea a esordio precoce, senza identificare nessun caso positivo (Castellotti 2011).

Sulla AOA2, invece, sono stati identificati tre studi che valutano mutazioni causali della patologia. Nel primo sono descritte 77 famiglie con ARCA non-FDRA in cui vengono individuate 6 famiglie con diagnosi genetica di AOA2 (Le Ber 2004). Un secondo studio effettuato su 19 pazienti (7 famiglie) algerini con ARCA descrive la presenza di mutazioni nel gene *SETX* in soggetti con AOA2, di cui solo il 32% presenta in realtà l'aprassia oculomotoria. In tutti i soggetti la proteina sierica AFP è alta (Tazir 2009).

Un terzo studio su 125 partecipanti di cui 90 con diagnosi molecolare di AOA2 (positivi per il gene *SETX*) e 35 con sospetta diagnosi (ma senza mutazione), mostra che i livelli di AFP sono più alti nei casi rispetto ai controlli (99% versus 81%,  $p = 0,003$ ). La probabilità per un paziente non-FDRA e non-AT con livelli sierici AFP  $> 7\mu\text{g/l}$  di presentare mutazioni nel gene *SETX* è pari al 46% (Anheim 2009).

## Sindrome di Joubert

Quattro studi su pazienti con Sindrome di Joubert (JS) descrivono la frequenza di mutazioni e la correlazione tra gene specifico e gravità di malattia/complicanze d'organo. Il primo studio *cross-sectional* (Bachmann-Gagescu 2015) su 440 soggetti (375 famiglie) affetti da JS individua 279 mutazioni. L'analisi di correlazione genotipo-fenotipo ha mostrato un'associazione tra: mutazioni in *CEP290* e distrofia retinica (OR 22,9, IC 95% 6,7-78,4;  $p < 0,0001$ ) e malattia cistica renale (OR 3,3, IC 95% 1,6-7,1;  $p = 0,001$ ); mutazioni in *TMEM67* e fibrosi epatica (OR 17,3, IC 95% 7,2-42,0;  $p < 0,0001$ ) e coloboma (OR 22,9, IC 95% 8,6-61,1;  $p < 0,0001$ ); mutazioni in *C5ORF42* e polidattilia (OR 2,7, IC 95% 1,2-5,9;  $p = 0,01$ ); mutazioni in *OFD1* e encefalocele (OR 13,1, IC 95% 1,8-97,0;  $p = 0,03$ ); mutazioni in *TCTN2* e encefalocele (OR 13,6, IC 95% 2,6-70,8;  $p = 0,007$ ) e polidattilia (OR 18,7, IC 95% 1,9-182,9;  $p = 0,01$ ). Dopo correzione di Bonferroni l'associazione tra *TMEM67* e malattia epatica e coloboma e quella tra *CEP290* e distrofia retinica rimaneva significativa. L'altro studio *cross-sectional* (Vilboux 2017) su 98 pazienti (86 famiglie) con JS descrive che l'analisi genetica effettuata con un pannello Joubert-specifico ha individuato varianti patologiche nel 46% delle famiglie analizzate. Inoltre, lo studio identifica correlazioni tra: coloboma e *TMEM67* (OR 22,2 IC 95% 5,5-89,3), coinvolgimento epatico e *TMEM67* (OR 42,1, IC 95% 5,22-340), degenerazione della retina e *AHI1* (OR 11,3, IC 95% 1,86-68,9) non confermato dopo Bonferroni, malattia renale e *CEP290* (OR 14,6, IC 95% 1,66-128) non confermato dopo Bonferroni, degenerazione retina e *CEP290* (OR 7,44, IC 95% 1,48-37,5) non confermato dopo Bonferroni; malattia renale e *C5orf42* (OR 0,06, IC 95% 0,00-1,08).

Infine, due studi (Brancati 2007, Brancati 2009) su popolazioni più piccole di pazienti con mutazione genetica, 19 con disturbi correlati alla Sindrome di Joubert (JSRD, *Joubert syndrome-related disorders*) e 8 con sindrome COACH (*Cerebellar vermis hypoplasia, Oligophrenia, congenital Ataxia, Coloboma and Hepatic fibrosis*) confermano l'associazione tra *CEP290* e distrofia retinica e malattia renale e tra *TMEM67* e coloboma e fibrosi epatica. Il primo studio, inoltre, descrive che in una popolazione di 44 soggetti con JSRD la frequenza di mutazioni nel gene *CEP290* era del 43% (19/44), mentre il secondo riporta una frequenza di mutazioni nel gene *TMEM67* del 57% in una popolazione di 14 famiglie con sindrome COACH (8/14).

Un ulteriore studio condotto su 26 pazienti (Watson 2016) con JS e Sindrome di Meckel-Gruber mira a stabilire la *detection rate* dell'analisi NGS combinata con l'analisi delle varianti del numero di copie (CNVs, *copy number variants*). A seguito dell'analisi di *targeted* NGS, (che identifica essenzialmente mutazioni puntiformi e piccole ins/del) la diagnosi molecolare è stata confermata in 12 casi. Estendendo lo *screening* alle CNVs sono state identificate altre due mutazioni in altrettanti pazienti.

Uno studio su 251 famiglie con Sindrome di Joubert e disturbi correlati (JSRD), di cui 26 soggetti da 23 famiglie con sindrome di COACH (JSRD con malattia epatica clinicamente rilevante), ha analizzato in tutti i pazienti il gene *MKS3/TMEM67*. L'83% (19/23 famiglie) delle famiglie con sindrome di COACH è risultata portatrice di mutazioni *MKS3* rispetto all'1% (2/209) di quelle senza malattia epatica. Nei soggetti con COACH senza mutazioni *MKS3* sono stati sequenziati anche *CC2D2A*, *RPGRIP1L* e *CEP290*. In soggetti con JSRD con e senza malattia epatica è stata riscontrata una mutazione *MKS3* in 21/232 (9%) famiglie, mentre la prevalenza di mutazioni *CC2D2A* è risultata simile nella coorte COACH (2/23, 9%) e nella intera coorte JSRD (17/183, 9%), così come la prevalenza di mutazioni *RPGRIP1L* (1/23, 4% *vs* 4/174, 2%) (Doherty 2010).

### Malformazione di Dandy Walker

Due studi genetici sono stati effettuati su pazienti con Malformazione di Dandy Walker (DWM, *Dandy-Walker Malformation*). La malformazione di Dandy-Walker in casi particolari e a seguito di complicanze inerenti alla dinamica del circolo e della pressione liquorale, può manifestarsi/complicarsi con disturbi atassici. Nel primo studio sono state mappate le dimensioni e le posizioni delle delezioni mediante analisi di ibridazione *in situ* a fluorescenza estesa sui cromosomi metafase e identificato una regione critica di 7 Mb per DWM.

L'area critica è stata ristretta mediante la mappatura dei punti di rottura in un individuo precedentemente studiato con diagnosi di DWM e delezione interstiziale di piccole dimensioni (3q24-3q25.33) ottenendo una dimensione di 1,9 Mb all'interno dei quali sono localizzati 13 geni. Nessun gene si è dimostrato un buon candidato poiché nessuno di essi svolge un ruolo chiave nello sviluppo cerebellare. Al contrario, due buoni geni candidati, *ZIC1* e *ZIC4*, si trovano a 250 kb rispetto alla regione critica di 1,9 Mb.

Nello studio è stato effettuato un confronto, per meglio comprendere il ruolo di tali geni, con topi mutanti in modo da alterare l'espressione di *ZIC1* e *ZIC4*. I risultati

hanno mostrato che è stato possibile comparare la variabilità dei fenotipi osservati con quelli presenti nei pazienti.

L'analisi di ibridazione *in situ* e mappatura individua una regione specifica contenente 13 geni di cui *ZIC1* e *ZIC4* sono i maggiori candidati come possibili geni associati allo sviluppo della DWM. Dopo validazione *in vivo*, gli autori concludono che la perdita in eterozigosi dei geni *ZIC1* e *ZIC4* è la causa dello sviluppo della patologia in persone con delezione 3q2 (Grinberg 2004). Un altro studio condotto su 13 pazienti (Ferraris 2013) ha come obiettivo di condurre l'analisi genetica delle *copy number variants* (CNVs) che porta a identificare in 3 pazienti delezioni in eterozigosi nella regione cromosomica 3q che comprende i geni *ZIC1* e *ZIC4*.

### Atassia con deficit di vitamina E

Tre studi *cross-sectional* descrivono la frequenza di mutazioni individuate in pazienti affetti da Atassia con deficit di vitamina E (AVED, *Ataxia with Vitamin E Deficiency*). Il primo studio su 132 pazienti tunisini (49 famiglie) descrive la presenza della mutazione 744delA nel gene *TTPA* nel 91,7% dei casi (n = 121, 46 famiglie su 49). Nelle altre 3 famiglie sono presenti mutazioni diverse sempre a carico del gene *TTPA* (diagnosi molecolare nel 100% della casistica complessiva). In questo studio sono riportate anche le frequenze di ogni singola caratteristica fenotipica nei due gruppi di pazienti (poiché il gruppo con mutazione non 744delA è poco numeroso non si possono fare correlazioni genotipo-fenotipo) (Euch-Fayache 2013). Il secondo studio descrive le caratteristiche di 16 pazienti (7 famiglie marocchine) affetti da AVED; in tutti i pazienti è stata identificata la mutazione 744delA nel gene *TTPA* (Marzouki 2005). Il terzo studio descrive i risultati dell'analisi genetica in 27 famiglie con AVED trovando 23 famiglie con una mutazione sul gene *TTPA* (Cavalier 1998). Gli autori dei tre studi ritengono che spesso questa patologia è misdiagnosticata e che, quindi, è importante effettuare l'analisi genetica anche per una diagnosi differenziale con la FDRA per iniziare più precocemente possibile la somministrazione di vitamina E prima che si sviluppi un danno irreversibile.

### Ipoplasia ponto-cerebellare con degenerazione associata

In uno studio *cross-sectional* (Valayannopoulos 2012) effettuato su 11 pazienti con Ipoplasia ponto-cerebellare 2 e 4 (PCH2 e PCH4, *Pontocerebellar Hypoplasias*) sono stati sequenziati i geni *TSEN2*, *TSEN34*, *TSEN15*, *TSEN54* e *CASK*. Sono stati identificati 5 pazienti con mutazioni in *TSEN54* e 3 in *CASK*. Non sono state identificate mutazioni negli altri geni studiati. Mutazioni nonsense e di *splicing* (in eterozigosi composta con la *founder* p.A307S) in *TSEN54* erano associate a un fenotipo più grave (PCH4), mentre la mutazione *founder* missenso (p.A307S) in omozigosi nello stesso gene era associata a un fenotipo più lieve (PCH2).

In uno studio caso-controllo (Ivanov 2018) sono stati comparati pazienti omozigoti per la variante p.G31A nel gene *EXOSC3* (n = 14 identificati dagli autori e altri precedentemente descritti in letteratura) e pazienti pubblicati in letteratura con mutazioni diverse in *EXOSC3* o con mutazioni in altri geni, tutti causativi di PCH1. La

**Tabella 1. Frequenza delle diagnosi confermate tramite analisi genetica nelle atassie pediatriche croniche**

| Riferimento bibliografico | Popolazione (famiglie) | Diagnosi | Tipo di test | Test + / Tot |
|---------------------------|------------------------|----------|--------------|--------------|
|---------------------------|------------------------|----------|--------------|--------------|

**Atassie ereditarie da popolazioni specifiche**

|                |              |                                  |                        |   |
|----------------|--------------|----------------------------------|------------------------|---|
| Anheim 2010    | 102          | ARCA                             | 18 geni                | 57/102 (55,9%) diagnosi molecolare di cui 36 con FDRA (35,3%)   |
| Hamza 2015     | 110 (76)     | ARCA                             | 57 geni                | 49 FDRA (44,5%), 19 TTPA (17,3%), 18 AOA2 (16,4%)               |
| Boz 2016       | 129          | HA                               | <i>FXN</i>             | 68/129 (53,0%)  |
| Nanetti 2013   | 21 famiglie  | CA                               | <i>ATM, APTX, SETX</i> | 17/21 (81,0%) di cui 12 AOA2 (57,1%), 3 AOA1 (14,3%), 2 AT (0%) |
| Le Ber 2003    | 158 famiglie | ARCA no-FDRA                     | <i>APTX</i>            | 9/158 (5,7%)  |
| Arslan 2020    | 84           | ARCA no-FDRA                     | pannello (111 geni)    | 21/84 (25,0%)   |
| Nemeth 2013    | 27           | AE no-FDRA                       | pannello (118 geni)    | 7/27 (25,9%)  |
| Marelli 2016   | 14           | ARCA no-FDRA                     | pannello (4813)        | 9/14 (64,3%)  |
| Le Ber 2004    | 77 famiglie  | ARCA no-FDRA                     | Locus 9q34             | 7/77 (9,1%)   |
| Valence 2019   | 20           | Atassia congenita (consanguinei) | WES                    | 16/20 (80,0%)   |
| Sawyer 2013    | 42 (28)      | Atassia no-FDRA                  | WES                    | 13/28 (46,4%)   |
| Kuperberg 2016 | 12           | ARCA                             | WES                    | 7/12 (58,3%)  |

**Atassie da popolazioni con sospetto diagnostico specifico**

|                      |             |              |                                    |                        |
|----------------------|-------------|--------------|------------------------------------|------------------------|
| Durr 1996            | 74          | FDRA atipica | <i>FXN</i>                         | 34/74 (45,9%)          |
| Durr 1996            | 113         | FDRA tipica  | <i>FXN</i>                         | 106/113 (93,8%)        |
| Chessa 2009          | 104 (91)    | AT           | <i>ATM</i>                         | 63/91 (69,2%)          |
| Vilboux 2017         | 98 (85)     | JS           | pannello geni JS                   | 39/85 fam (45,9%)      |
| Brancati 2007        | 44          | JSRDs        | <i>CEP290</i>                      | 19/44 (43,2%)          |
| Brancati 2009        | 14 famiglie | COACH        | <i>TMEM67</i>                      | 8/14 (57,1%)           |
| Euch-Fayache 2013    | 132 (49)    | AVED         | <i>TTPA</i>                        | 49/49 fam (100%)       |
| Marzouki 2005        | 16 (7)      | AVED         | <i>TTPA</i>                        | 16/16 (100%)           |
| Cavalier 1998        | 27 famiglie | AVED         | <i>TTPA</i>                        | 23/27 famiglie (85,2%) |
| Valayannopoulos 2012 | 11          | PCH2 e 4     | <i>TSEN2, TSEN34, TSEN15, CASK</i> | 5/11 (45,5%)           |

CA: Atassia cerebellare (*Cerebellar Ataxia*)HA: Atassia ereditaria (*Hereditary Ataxia*)WES: *Whole Exome Sequencing*

mutazione p.G31A in *EXOSC3* è comune nei pazienti di etnia Rom (identificata in 3/4 dei pazienti Rom con fenotipo SMA (*Spinal Muscular Atrophy*, Atrofia muscolare spinale) e negativi alla presenza di delezioni nel gene *SMN1*). L'esordio prenatale della patologia è comune a tutti i sottotipi PCH1, con l'eccezione della mutazione omozigote p.D132A in *EXOSC3*.

I fenotipi più gravi associati a sopravvivenza minore (decesso tra 1 giorno e 17 mesi di vita) sono stati osservati nei pazienti omozigoti per la mutazione p.G31A in *EXOSC3* o con mutazioni in *SLC25A46*; questi pazienti presentano un fenotipo paragonabile all'Atrofia muscolare spinale (SMA, *Spinal Muscular Atrophy*) di tipo 1, a cui si aggiunge ritardo psicomotorio, deficit visivo o uditivo, possibile microcefalia, nistagmo e atrofia ottica. La mutazione in omozigosi p.D132A in *EXOSC3* e mutazioni in *VRK1* si associano a fenotipi più lievi, con la possibile presenza di segni di compromissione del primo motoneurone, distonia, atassia e decesso tra 5 e 18 anni di vita. Pazienti con mutazioni in *EXOSC3* diverse da quelle sopra riportate o con mutazioni in *EXOSC8* mostrano un fenotipo intermedio, con presentazione SMA 1-like, spasticità (soprattutto in *EXOSC8*) e decesso tra i 3 mesi e i 5 anni di vita. Non è stata osservata correlazione tra esordio dei segni neurologici e aspettativa di vita. Segni neuroradiologici di ipoplasia cerebellare e/o pontina possono essere assenti all'esordio.

### Valutazione qualitativa delle prove

La letteratura per i quesiti relativi all'uso dei test genetici è stata valutata con l'obiettivo di definire l'utilità delle diverse strategie di test genetici sia al fine di definire una diagnosi in pazienti con atassie croniche non diagnosticate, sia al fine di identificare le mutazioni tipiche di ciascuna condizione clinica e/o l'associazione tra geni e specifici fenotipi di malattia (per esempio gravità, coinvolgimento multiorgano).

In questo contesto, la "misura di effetto" è stata definita come l'utilità del test nella definizione di una diagnosi e nella caratterizzazione della stessa e/o identificazione di fattori prognostici, ovvero la quantità di mutazioni genetiche, indicative di una diagnosi, sul totale della popolazione sottoposta ai test (definizione di diagnosi), e la frequenza di ciascuna mutazione identificata sul totale dei sottoposti al test (per esempio numero di pazienti con mutazione dell'*FXN* sul totale dei pazienti testati) (caratterizzazione). In entrambi i casi, le frequenze osservate sono state intese come misure di impatto della strategia di test e quindi della sua utilità nel percorso diagnostico. Pertanto, nel caso dell'uso dei test genetici a fine diagnostico, per dimensione dell'effetto si è intesa la numerosità di eventi osservati, quindi di diagnosi raggiunte in rapporto al campione considerato. Per quanto riguarda i test genetici utilizzati a scopo di caratterizzazione delle condizioni patologiche o a scopo prognostico, per dimensione dell'effetto si è intesa la numerosità di eventi osservati (frequenza di ciascuna mutazione) sul totale dei sottoposti al test e, nel caso dell'uso a scopo prognostico, il valore della stima di associazione tra mutazione e fenotipo clinico.

La variabilità è stata valutata come misura di incertezza e ne sono stati indagati i possibili determinanti. L'imprecisione, quasi inevitabile data l'eterogeneità intrinseca



delle popolazioni considerate, è stata valutata e, quando presente e non spiegabile, è stato deciso di dare maggiore peso agli studi di migliore qualità metodologica e/o con campioni più numerosi.

**Quesito 2.6** Vi è l'indicazione, a fini diagnostici e prognostici, a effettuare precocemente nell'iter diagnostico test genetici in bambini con atassia cronica?

|  | Definizione della diagnosi | Correlazione tra mutazioni e fenotipo |
|--|----------------------------|---------------------------------------|
| rischio di <i>bias</i>                     | basso                      | alto                                  |
| variabilità ( <i>inconsistency</i> )       | non applicabile            | alta                                  |
| non trasferibilità ( <i>indirectness</i> ) | bassa                      | bassa                                 |
| imprecisione                               | non applicabile            | alta                                  |
| dimensione dell'effetto                    | ampia                      | moderata                              |
| gradiente dose risposta                    | non applicabile            | non applicabile                       |
| <b>Valutazione complessiva</b>             | <b>ALTA</b>                | <b>BASSA</b>                          |

**Quesito 2.7** In quale sottogruppo di bambini con una diagnosi di atassia cronica vi è l'indicazione a effettuare l'analisi genetica molecolare mirata di un singolo gene o di un gruppo ristretto di geni specifici?

|  | <i>FXN</i> in popolazioni aspecifiche | Mutazioni in popolazioni con diagnosi |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| rischio di <i>bias</i>                     | moderato                              | moderato                              |
| variabilità ( <i>inconsistency</i> )       | bassa                                 | non applicabile                       |
| non trasferibilità ( <i>indirectness</i> ) | bassa                                 | bassa                                 |
| imprecisione                               | bassa                                 | non applicabile                       |
| dimensione dell'effetto                    | ampia                                 | ampia                                 |
| gradiente dose risposta                    | non applicabile                       | non applicabile                       |
| <b>Valutazione complessiva</b>             | <b>ALTA</b>                           | <b>MODERATA</b>                       |

**Quesito 2.8** In quale sottogruppo di bambini con una diagnosi di atassia cronica vi è l'indicazione a eseguire un'analisi genetica molecolare multigenica (per esempio pannello di geni, esoma, genoma)?

|  |                 |
|--|-----------------|
| rischio di <i>bias</i>                     | alto            |
| variabilità ( <i>inconsistency</i> )       | non applicabile |
| non trasferibilità ( <i>indirectness</i> ) | non applicabile |
| imprecisione                               | non applicabile |
| dimensione dell'effetto                    | moderata        |
| gradiente dose risposta                    | non applicabile |
| <b>Valutazione complessiva</b>             | <b>BASSA</b>    |

**Quesito 2.9** In quale sottogruppo di bambini con una diagnosi di atassia cronica vi è l'indicazione a eseguire un'analisi citogenetica classica o molecolare?

Non sono disponibili prove pertinenti al quesito.

## Analisi delle prove

Poiché il raggiungimento di una conferma diagnostica genetica in pazienti con atassie croniche è un obiettivo primario sia per il paziente stesso e i suoi familiari, sia per i clinici che ne devono pianificare la migliore assistenza possibile, è essenziale arrivare a ottenere tale diagnosi nel modo più efficiente possibile in termini di risorse e tempo (Ministero della salute). Effettuare l'analisi dell'esoma come prima scelta risulta ancora dispendioso in termini di risorse e di difficile interpretazione, e di limitato accesso sul territorio nazionale, e non consentirebbe comunque di valutare tutte le mutazioni rilevanti, come per esempio l'espansione del gene *FXN* causativa della FDRA; per questo motivo è importante identificare prima di tutto i segni clinici, neuroradiologici e biochimici utili a indirizzare verso il test genetico più indicato per ottenere velocemente una conferma diagnostica, riducendo i tempi e le ambiguità/difficoltà nell'interpretazione dei referti. In assenza di segni specifici che possano mirare verso un sospetto diagnostico, la strategia più efficiente e utile è indirizzare l'esame verso un test genetico specifico per le patologie più frequenti. I risultati della letteratura in questo caso sono piuttosto omogenei e coerenti, mostrando una maggiore prevalenza di FDRA nella popolazione *target*, che va dal 45% al 63% dei pazienti con atassie ereditarie.

In assenza di segni e sintomi ed esclusa con test genetico mirato la diagnosi genetica di FDRA (o di eventuali altre atassie frequenti analizzate), si indirizza l'esame molecolare verso l'analisi di geni di cui a oggi si conosce un'associazione con segni atassici. La capacità diagnostica dell'esame dipende dal tipo di pannello utilizzato, che non è uguale in tutti i centri di genetica. La letteratura è piuttosto omogenea per direzione e dimensione dell'effetto nel riportare la capacità del pannello di conferma della diagnosi, che va da un minimo del 25% a un massimo del 64% dei soggetti testati, con un aumento della frequenza correlato al numero di geni inclusi nel pannello. Si riscontra, anche a seguito di discussione con il *panel*, una forte eterogeneità nel tipo di pannelli utilizzati; per questo la raccomandazione 1 indirizza a rivolgersi a laboratori specializzati, al fine di ridurre il più possibile la variabilità e massimizzare l'utilità clinica del test. Inoltre, data la complessità dell'interpretazione dei risultati del test, rivolgersi ai centri specializzati garantisce la presenza di un *team* di specialisti che possano garantire non solo una diagnosi corretta (la presenza di una variante genetica non implica che la stessa sia patologica), ma anche un supporto di consulenza post diagnostico.

Infine, se un paziente risulta negativo all'analisi genetica mirata, all'analisi del gene *FXN* e all'analisi di un pannello di geni atassia-correlati, si potrebbe ricorrere al sequenziamento dell'intero esoma (WES, *Whole Exome Sequencing*). L'esame WES mostra una capacità di identificare un potenziale gene responsabile in una percentuale

relativamente alta di pazienti testati, che va dal 54-57% in pazienti di famiglie non consanguinee, fino all'80-100% in pazienti di famiglie consanguinee. Comunque, va considerato che l'esoma è un esame relativamente dispendioso in termini di tempo e risorse (umane ed economiche) e, come già detto, di difficile interpretazione, in quanto la presenza di una variante genetica non implica che la stessa sia patologica. Pertanto, la scelta di effettuare tale esame deve essere inserita in un percorso diagnostico strutturato. Questo significa che a un paziente che, terminato il percorso di test più mirati, ancora non ha raggiunto una diagnosi genetica, può essere offerto l'esame WES all'interno di un programma di *counseling* più ampio, finalizzato a individuare, potenzialmente, il gene responsabile. Ammettendo che il test riesca a individuare tale mutazione, non è ancora chiaro dalla letteratura quanto sia facile comprenderne il ruolo patologico e se sia utile in termini prognostici. Quindi, effettuare il test WES in realtà ha più un'utilità a scopi di ricerca, per permettere, essendo le atassie patologie rare e spesso isolate in singole famiglie, di identificare nuovi geni associati che possano, se validati, essere inseriti in futuri pannelli mirati.

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

In questo caso la letteratura identificata è omogenea nell'indicare una correlazione tra alcune varianti e alcuni segni e sintomi o una migliore o peggiore prognosi di JS, FDRA e AT, ma sarebbe utile effettuare ulteriori studi su possibili varianti associate alla prognosi di altre patologie, come suggerisce uno studio su PCH e la presenza di alcuni studi che riportano un'associazione tra IgM e prognosi in pazienti con AT (in questo caso per vedere se il profilo IgM sia correlato a una variante genetica o meno).

## Raccomandazioni

In pazienti con atassia cronica effettuare un test genetico è utile sia per la definizione sia per la conferma della diagnosi e deve essere prescritto da un medico genetista a seguito di un accurato esame clinico del bambino, che indirizzi la scelta del tipo di esame/i e in quale sequenza effettuarlo/i. Una volta prescritto, il test deve essere effettuato solo da un centro specialistico e nell'ambito di un percorso strutturato, possibilmente affidato a una *team* multidisciplinare, che includa anche il *counseling* genetico (per esempio al fine di eventuali scelte riproduttive).

**RACCOMANDAZIONE FORTE**

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

**RACCOMANDAZIONE FORTE**

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| In pazienti con atassia cronica, in assenza di caratteristiche o marcatori clinici, neuroradiologici e/o biochimici suggestivi di una specifica condizione è indicato effettuare come prima scelta l'analisi del gene <i>FXN</i> .  | <b>RACCOMANDAZIONE FORTE</b>  |
| In pazienti con atassia cronica che siano risultati negativi all'analisi genetica mirata o all'analisi del gene <i>FXN</i> , è indicato effettuare come strategia diagnostica l'analisi di un pannello di geni atassia-correlati, sebbene l'accuratezza diagnostica del test dipenda da numero e tipo di geni inclusi nei diversi pannelli utilizzati dai centri specialistici.   | <b>RACCOMANDAZIONE FORTE</b>  |
| In pazienti con atassia cronica positivi a mutazioni associate a Sindrome di Joubert (JS), Atassia di Friedreich (FDRA) o Atassia teleangiectasia (AT), può essere utile caratterizzare il gene specifico in caso di JS, la grandezza dell'espansione GAA del gene <i>FXN</i> nel caso di FDRA, o il tipo di mutazione del gene <i>ATM</i> nel caso di AT, al fine di predire la gravità e progressione della malattia e l'insorgenza di specifiche complicanze d'organo. | <b>RACCOMANDAZIONE DEBOLE</b> |

## Raccomandazioni di ricerca

Data l'ampia eterogeneità del tipo di geni inclusi nei diversi pannelli utilizzati dai centri specialistici è necessario condurre ulteriori studi per indagare l'accuratezza (in termini di sensibilità, specificità) dei diversi pannelli utilizzati, con lo scopo di identificare e definire un pannello che analizzi un numero minimo di geni associati a mutazioni più frequenti da utilizzare in modo trasversale e omogeneo.

In pazienti con atassia cronica che siano risultati negativi all'analisi genetica mirata, all'analisi del gene *FXN* e all'analisi di un pannello di geni atassia-correlati, eseguire un esame *Whole Exome Sequencing* (WES, sequenziamento dell'intero esoma) è indicato solo in ambito di ricerca.

## Bibliografia

- Anheim M, Fleury M, Monga B et al. Epidemiological, clinical, paraclinical and molecular study of a cohort of 102 patients affected with autosomal recessive progressive cerebellar ataxia from Alsace, Eastern France: implications for clinical management. *Neurogenetics* 2010; 11(1): 1-12.
- Anheim M, Monga B, Fleury M et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: clinical, biological and genotype/phenotype correlation study of a cohort of 90 patients. *Brain* 2009; 132(Pt 10):2688-98.
- Arslan EA, Öncel I, Ceylan AC et al. Genetic and phenotypic features of patients with childhood ataxias diagnosed by next-generation sequencing gene panel. *Brain Dev* 2020; 42(1): 6-18.
- Bachmann-Gagescu R, Dempsey JC, Phelps IG et al. Joubert syndrome: a model for untangling recessive disorders with extreme genetic heterogeneity. *J Med Genet* 2015; 52(8): 514-22.
- Becker-Catania SG, Chen G, Hwang MJ et al. Ataxia-telangiectasia: phenotype/genotype studies of ATM protein expression, mutations, and radiosensitivity. *Mol Genet Metab* 2000; 70(2): 122-33.
- Boz PB, Koç F, Kocaturk Sel S et al. Determination of Genotypic and Phenotypic Characteristics of Friedreich's Brancati F, Barrano G, Silhavy JL et al. CEP290 mutations are frequently identified in the oculo-renal form of Joubert syndrome-related disorders. *Am J Hum Genet* 2007; 81(1): 104-13.
- Brancati F, Iannicelli M, Travaglini L et al. MKS3/TMEM67 mutations are a major cause of COACH Syndrome, a Joubert Syndrome related disorder with liver involvement. *Hum Mutat* 2009; 30(2): E432-42.
- Ataxia and Autosomal Dominant Spinocerebellar Ataxia Types 1, 2, 3, and 6. *Noro Psikiyatir Ars* 2016; 53(2): 115-119.
- Cabana MD, Crawford TO, Winkelstein JA et al. Consequences of the delayed diagnosis of ataxia-telangiectasia. *Pediatrics* 1998; 102(1 Pt 1): 98-100.
- Castellotti B, Mariotti C, Rimoldi M et al. Ataxia with oculomotor apraxia type1 (AOA1): novel and recurrent aprataxin mutations, coenzyme Q10 analyses, and clinical findings in Italian patients. *Neurogenetics* 2011; 12(3): 193-201.
- Cavalier L, Ouahchi K, Kayden HJ et al. Ataxia with isolated vi-

- tamin E deficiency: heterogeneity of mutations and phenotypic variability in a large number of families. *Am J Hum Genet* 1998; 62(2): 301-10.
- Chessa L, Lisa A, Fiorani O et al. Ataxia-telangiectasia in Italy: genetic analysis. *Int J Radiat Biol* 1994; 66(6 Suppl): S31-3.
- Chessa L, Piane M, Magliozzi M et al. Founder effects for ATM gene mutations in Italian Ataxia Telangiectasia families. *Ann Hum Genet* 2009; 73(Pt 5): 532-9.
- Doherty D, Parisi MA, Finn LS et al. Mutations in 3 genes (MKS3, CC2D2A and RPGRIP1L) cause COACH syndrome (Joubert syndrome with congenital hepatic fibrosis). *J Med Genet* 2010; 47(1): 8-21.
- Dürr A, Cossee M, Agid Y et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996; 335(16): 1169-75.
- El Euch-Fayache G, Bouhhal Y, Amouri R et al. Molecular, clinical and peripheral neuropathy study of Tunisian patients with ataxia with vitamin E deficiency. *Brain* 2014; 137(Pt 2): 402-10.
- Ferraris A, Bernardini L, Sabolic Avramovska V et al. Dandy-Walker malformation and Wisconsin syndrome: novel cases add further insight into the genotype-phenotype correlations of 3q23q25 deletions. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:75.
- Grinberg I, Northrup H, Ardinger H et al. Heterozygous deletion of the linked genes ZIC1 and ZIC4 is involved in Dandy-Walker malformation. *Nat Genet* 2004; 36(10): 1053-5.
- Hamza W, Ali Pacha L, Hamadouche T et al. Molecular and clinical study of a cohort of 110 Algerian patients with autosomal recessive ataxia. *BMC Med Genet* 2015; 16: 36.
- Ivanov I, Atkinson D, Litvinenko I et al. Pontocerebellar hypoplasia type 1 for the neuropediatrician: Genotype-phenotype correlations and diagnostic guidelines based on new cases and overview of the literature. *Eur J Paediatr Neurol* 2018; 22(4): 674-681.
- Kuperberg M, Lev D, Blumkin L et al. Utility of Whole Exome Sequencing for Genetic Diagnosis of Previously Undiagnosed Pediatric Neurology Patients. *J Child Neurol* 2016; 31(14): 1534-1539.
- Le Ber I, Bouslam N, Rivaud-Péchoux S et al. Frequency and phenotypic spectrum of ataxia with oculomotor apraxia 2: a clinical and genetic study in 18 patients. *Brain* 2004; 127(Pt 4): 759-67.
- Le Ber I, Moreira MC, Rivaud-Péchoux S et al. Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. *Brain* 2003; 126(Pt 12): 2761-72.
- Marelli C, Guissart C, Hubsch C et al. Mini-Exome Coupled to Read-Depth Based Copy Number Variation Analysis in Patients with Inherited Ataxias. *Hum Mutat* 2016; 37(12): 1340-1353.
- Martin J, Martin L, Löfgren A et al. Classical Friedreich's ataxia and its genotype. *Eur Neurol* 1999; 42(2): 109-15.
- Marzouki N, Benomar A, Yahyaoui M et al. Vitamin E deficiency ataxia with (744 del A) mutation on alpha-TTP gene: genetic and clinical peculiarities in Moroccan patients. *Eur J Med Genet* 2005; 48(1): 21-8.
- Ministero della salute. Rete nazionale malattie rare. Disponibile all'indirizzo: [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=707&area=Malattie%20rare&menu=vuoto](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=707&area=Malattie%20rare&menu=vuoto) (Ultima visita: 12-01-2021)
- Montermini L, Richter A, Morgan K et al. Phenotypic variability in Friedreich ataxia: role of the associated GAA triplet repeat expansion. *Ann Neurol* 1997; 41(5): 675-82.
- Nanetti L, Cavalieri S, Pensato V. SETX mutations are a frequent genetic cause of juvenile and adult onset cerebellar ataxia with neuropathy and elevated serum alpha-fetoprotein. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 123.
- Németh AH, Kwasniewska AC, Lise S et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neurological disorders using ataxias as a model. *Brain* 2013; 136(Pt 10): 3106-18.
- Peluzzo TM, Bonadia LC, Donatti A et al. Frequency and Genetic Profile of Compound Heterozygous Friedreich's Ataxia Patients - the Brazilian Experience. *Cerebellum* 2019; 18(6): 1143-1146.
- Reiman A, Srinivasan V, Barone G et al. Lymphoid tumours and breast cancer in ataxia telangiectasia; substantial protective effect of residual ATM kinase activity against childhood tumours. *Br J Cancer* 2011; 105(4): 586-91.
- Sawyer SL, Schwartzentruber J, Beaulieu CL et al. Exome sequencing as a diagnostic tool for pediatric-onset ataxia. *Hum Mutat* 2014; 35(1): 45-9.
- Schon K, van Os NJH, Oscrift N et al. Genotype, extrapyramidal features, and severity of variant ataxia-telangiectasia. *Ann Neurol* 2019; 85(2): 170-180.
- Staples ER, McDermott EM, Reiman A et al. Immunodeficiency in ataxia telangiectasia is correlated strongly with the presence of two null mutations in the ataxia telangiectasia mutated gene. *Clin Exp Immunol* 2008; 153(2): 214-20.
- Tazir M, Ali-Pacha L, M'Zahem A et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: a clinical and genetic study of 19 patients. *J Neurol Sci* 2009; 278(1-2): 77-81.
- Valayannopoulos V, Michot C, Rodriguez D et al. Mutations of TSEN and CASK genes are prevalent in pontocerebellar hypoplasias type 2 and 4. *Brain* 2012; 135(Pt 1): e199; author reply e200.
- Valence S, Cochet E, Rougeot C. Exome sequencing in congenital ataxia identifies two new candidate genes and highlights a pathophysiological link between some congenital ataxias and early infantile epileptic encephalopathies. *Genet Med* 2019; 21(3): 553-563.
- Vilboux T, Doherty DA, Glass IA et al. Molecular genetic findings and clinical correlations in 100 patients with Joubert syndrome and related disorders prospectively evaluated at a single center. *Genet Med* 2017; 19(8): 875-882.
- Watson L, Smith DC, Scholefield J et al. Spinocerebellar ataxia type 7 in South Africa: Epidemiology, pathogenesis and therapy. *S Afr Med J* 2016; 106 (6 Suppl 1): S107-9.

## Allegato A

| Diagnosi  | Caratteristiche        |   |
|---|------------------------|---|
|   | Esordio                | Segni e sintomi neurologici   |
| <b>Atassia di Friedreich</b>  | < 25 anni              | disturbi della deglutizione, atassia progressiva dell'andatura, disartria, neuropatia periferica assonale con assenza di riflessi osteotendinei agli arti inferiori                           |
| <b>Atassia teleangiectasia</b>                                      | 1-4 anni               | atassia cerebellare progressiva, aprassia oculomotoria, disartria, neuropatia periferica assonale, assenza dei riflessi osteotendinei   |
| <b>Atassia con aprassia oculomotoria 1</b>                          | 2-10 anni              | atassia cerebellare, aprassia oculomotoria orizzontale e verticale, oftalmoplegia, neuropatia periferica assonale con assenza di riflessi osteotendinei, corea, distonia degli arti superiori |
| <b>Atassia con aprassia oculomotoria 2</b>                          | 3-30 anni              | atassia cerebellare, aprassia oculomotoria lieve/moderata, neuropatia periferica assonale con riflessi osteotendinei assenti o ridotti  |
| <b>Atassia con deficit di vitamina E</b>                            | 5-15 anni              | atassia a lenta progressione, perdita di coordinazione delle mani e propriocezione, assenza di riflessi osteotendinei, adiadococinesia, disartria   |
| <b>Atassia spastica autosomica recessiva di Charlevoix-Saguenay</b> | 12-18 mesi             | atassia cerebellare progressiva, nistagmo e disartria, neuropatia periferica demielinizante con perdita di riflessi tendinei  |
| <b>Sindrome di Joubert</b>  | nascita/prima infanzia | ipotonìa, nistagmo, aprassia oculomotoria, atassia, ritardo dello sviluppo e disabilità intellettiva, tachipnea e/o apnea in epoca neonatale  |

## Bibliografia

Bidichandani SI, Delatycki MB. Friedreich Ataxia. 1998 Dec 18 [Updated 2017 Jun 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.

Bird TD. Hereditary Ataxia Overview. 1998 Oct 28 [Updated 2019 Jul 25]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.

Coutinho P, Barbot C. Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 1. 2002 Jun 11 [Updated 2015 Mar 19]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet].

Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.

Gatti R, Perlman S. Ataxia-Telangiectasia. 1999 Mar 19 [Updated 2016 Oct 27]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.

Genetics Home Reference. Pontocerebellar hypoplasia. NIH US National Library of Medicine. Disponibile all'indirizzo: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/pontocerebellar-hypoplasia#> (Ultima visita: 12-01-2021)

Genetics Home Reference. Dandy Walker Malformation. NIH US National Library of Medicine. Disponibile all'indirizzo: <https://>

| Segni e sintomi multisistemici   | Neuroimmagini   | Geni        |
|--|---|-------------|
| scoliosi, <i>pes cavus</i> , cardiomiopatia ipertrofica non ostruttiva, disfunzione urinaria, diabete mellito, sordità   | RM generalmente normale con potenziale riduzione del volume del peduncolo cerebellare   | <i>FXN</i>  |
| teleangectasie, immunodeficienza non progressiva, patologie polmonari, infezioni polmonari e dei seni paranasali, ipersensibilità da radiazioni ionizzanti con maggiore rischio di neoplasie | RM con segni di atrofia cerebellare   | <i>ATM</i>  |
| <i>pes cavus</i> , mani e piedi tendenzialmente atrofici   | RM con segni di atrofia cerebellare   | <i>APTX</i> |
| teleangectasie rare  | RM con segni di atrofia cerebellare (inclusi emisferi e verme)  | <i>SETX</i> |
| declino dell'acuità visiva   | RM con segni di atrofia cerebellare (50% dei casi)  | <i>TTPA</i> |
| spasticità degli arti inferiori, deformità dei piedi   | RM con evidenza di atrofia del verme con predominanza superiore e/o atrofia degli emisferi cerebellari e ipointensità lineari nel ponte | <i>SACS</i> |
| disturbi della retina e oculari, renali, epatici, craniofacciali, digitali e scheletrici   | RM con segno del dente molare (MTS, <i>molar tooth sign</i> )   | > 40 geni   |

[ghr.nlm.nih.gov/condition/dandy-walker-malformation](http://ghr.nlm.nih.gov/condition/dandy-walker-malformation) (Ultima visita: 12-01-2021)

Moreira MC, Koenig M. Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 2. 2004 Nov 15 [Updated 2018 Jul 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.

Pavone P, Praticò AD, Pavone V et al. Ataxia in children: early recognition and clinical evaluation. *Ital J Pediatr* 2017; 43(1): 6.

Wolf NI, Koenig M. Progressive cerebellar atrophy: hereditary ataxias and disorders with spinocerebellar degeneration. *Handb Clin Neurol* 2013; 113: 1869-78.

## Quesito 2.10

**2.10** In quale sottogruppo di bambini con una diagnosi di atassia cronica vi è l'indicazione a eseguire specifici esami strumentali (per esempio elettromiografia e/o studio della conduzione nervosa, biopsia muscolare, ecocardiografia, elettrocardiogramma, eccetera) per la valutazione del quadro clinico e delle eventuali comorbidità?

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Record reperiti tramite strategia | 5.098 |
| Studi inclusi                     | 19    |

### Sintesi degli studi inclusi

La ricerca bibliografica è stata mirata a identificare tutti gli studi disponibili sull'utilità dei diversi test diagnostici strumentali per la valutazione del quadro clinico e degli eventuali segni e sintomi non atassici o comorbidità in bambini con atassie pediatriche.

Dall'analisi della letteratura sono stati individuati 19 studi osservazionali che analizzavano l'utilità clinica di esami strumentali quali ECG e/o ecocardiografia, esami di neurofisiologia, esami radiografici, esami visivi e audiometrici e analisi della funzionalità epatica.

### Esami di ECG e/o ecocardiografia (ECHO)

Otto studi riportano dati sull'uso di esami specifici per la diagnosi e caratterizzazioni dei problemi cardiaci in bambini con Atassia di Friedreich (FDRA) (Tabella 1).

Uno (Ackroyd 1984) è una revisione retrospettiva dei dati clinici, elettrocardiografici (ECG) ed ecocardiografici (ECHO, *echocardiogram*) di 12 bambini con diagnosi di FDRA. L'esame clinico si è rivelato in grado di evidenziare anomalie cardiache in 9 bambini dei 12 osservati, l'esame elettrocardiografico è stato in grado di rilevare anomalie in 10 dei 12 bambini esaminati, mentre l'esame ecocardiografico è risultato in grado di diagnosticare una cardiomiopatia ipertrofica in tutti i 12 bambini esaminati.

Un altro studio (Gattiker 1976) analizza le caratteristiche ecocardiografiche di 13 bambini con FDRA a confronto con 28 bambini sani. Lo studio riporta nei bambini con FDRA un indice dello spessore della parete del ventricolo sinistro in diastole e un indice dello spessore interventricolare in diastole maggiori rispettivamente del 43% e del 38% rispetto ai controlli sani, e un indice della dimensione ventricolare interna in diastole e una stima media dell'indice del volume ventricolare in diastole minori rispettivamente del 17% e del 46% rispetto ai controlli.

Un terzo studio (Gunal 1996) riporta le caratteristiche cliniche, ECG ed ECHO di 12 bambini con FDRA. All'esame clinico, il 58% dei bambini ha riportato segni e sintomi di malattia cardiaca mentre il 42% non ha mostrato segni di coinvolgimento cardiaco. L'ECG ha rilevato anomalie nel 67% dei bambini, mentre l'ECHO si è di-



mostrata in grado di diagnosticare un'ipertrofia asimmetrica del setto ( $n = 4$ ), un'ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro ( $n = 2$ ) o una cardiomiopatia dilatativa ( $n = 1$ ) nel 58% dei bambini, tutti con risultati alterati anche all'esame ECG.

Un ulteriore studio (Kipps 2008) riporta le caratteristiche ecocardiografiche di 28 bambini con FDRA. I risultati hanno mostrato in tutti i partecipanti una ipertrofia del ventricolo sinistro (VS), con una variabilità alta nel gruppo. Il 36% dei bambini osservati ha riportato una cardiomiopatia ipertrofica e il 28% ha riportato una disfunzione sistolica. Globalmente, la funzionalità cardiaca è rimasta stabile nel tempo nei 23 pazienti in cui sono stati analizzati 2 o più esami ecocardiografici.

Uno studio recente (Peverill 2019) analizza le caratteristiche strutturali del VS in bambini con FDRA e riporta un aumento dello spessore medio relativo. Lo studio riporta che la massa corporea sembra un determinante indipendente di tutte le misure di grandezza e massa del VS a eccezione dello spessore della parete, e che il sesso maschile sembra essere un determinante indipendente di maggiore spessore della parete del setto, diametro esterno del VS a fine diastole, massa del VS e lunghezza del VS a fine diastole, ma non un determinante indipendente del diametro interno del VS a fine diastole o dello spessore relativo.

Un altro studio (Plehn 2018) analizza le caratteristiche ECHO e di RM cardiaca (cRM) di 48 bambini con FDRA. L'ECHO si è mostrata in grado di diagnosticare un rimodellamento ipertrofico nell'85% dei bambini, specificamente un rimodellamento concentrico nel 40% e un'ipertrofia concentrica nel 44%. Gli esami hanno inoltre mostrato una disfunzione del VS nell'88% dei bambini, un'evidenza di rilassamento anomalo del VS nel 77% dei bambini o un'anomala rigidità del VS con riduzione della funzione sistolica nel 63% dei bambini.

Il settimo studio (Salih 1990) analizza i dati clinici, ECG e ECHO di 13 bambini con FDRA. All'esame nessun bambino ha riportato manifestazione clinica di malattia cardiaca, mentre 1 bambino ha riportato segni di ipertrofia cardiaca. L'esame ECG ha permesso di identificare un appiattimento o inversione dell'onda T e un'ipertrofia del ventricolo sinistro in 12 bambini. Le informazioni dell'ECHO, disponibili per 10 bambini, hanno mostrato un inspessimento della parete e un aumento del volume del ventricolo sinistro in 8 casi, tutti con anomalie anche all'ECG.

L'ottavo studio (Sutton 1980) analizza i dati ecocardiografici di 7 bambini con FDRA. All'esame clinico 5 bambini riportano un soffio sistolico. I risultati dell'ECG mostrano una riduzione delle dimensioni massime e minime del VS nella maggior parte dei bambini con FDRA, con un'ipertrofia del setto e della parete posteriore. I dati mostrano anche una maggiore disfunzione sistolica della parete posteriore rispetto al setto in più della metà dei bambini e una maggiore frequenza di riduzione dell'assottigliamento diastolico del setto e della parete posteriore rispetto al tasso di ispessimento sistolico.

**Tabella 1.**  
**Risultati degli studi di ECG o**  
**ecocardiografia in bambini con**  
**Atassia di Friedreich (FDRA)**

| Riferimento bibliografico | Popolazione  | Tipo di esame                |
|---------------------------|--|------------------------------|
| Ackroyd 1984              | 12 FDRA<br>6F-6M<br>età media 10,1 (range 6-16)      | esame clinico<br>ECG<br>ECHO |
| Gattiker 1976             | 13 FDRA<br>range età 7-16                            | ECHO                         |
| Gunal 1996                | 12 FDRA<br>4F-8M<br>età media 10,9 (range 4-19)      | ECG<br>ECHO                  |
| Kipps 2008                | 28 FDRA<br>17M-11F<br>età mediana 4,7 (range 0-16,5) | ECHO                         |
| Peeverill 2019            | 60 FDRA<br>44M-24F<br>età media 14,3                 | ECHO                         |
| Plehn 2018                | 48 FDRA<br>23F-25M<br>età media 13 (range 9-17)      | ECHO<br>cRMI                 |
| Salih 1990                | 13 FDRA<br>8F-5M<br>età media 10,8 (range 6-14)      | ECG<br>ECHO (10)             |
| Sutton 1980               | 7 FDRA<br>3F-4M<br>età media 12 (range 9-15)         | ECHO                         |

**cRM:** risonanza magnetica cardiaca

**ECG:** elettrocardiogramma

**ECHO:** ecocardiografia

**HCM:** cardiomiopatia ipertrofica (*Hypertrophic Cardiomyopathy*)

**LVEF:** frazione di eiezione del ventricolo sinistro

**LVID(d):** indice della dimensione ventricolare interna in diastole

**LVVol(d):** indice del volume ventricolare in diastole

**LVWT(d):** indice dello spessore della parete del ventricolo sinistro in diastole

**RWT:** spessore relativo della parete

**ST(d):** indice dello spessore interventricolare in diastole

**VS:** ventricolo sinistro

**WPW:** Wolf-Parkinson-White

## Esami di elettromiografia e conduzione nervosa

Uno studio (Salih 1990) riporta dati sulle caratteristiche elettrofisiologiche in bambini con FDRA. Analizza i risultati degli esami di 13 bambini con FDRA e riporta una ridotta velocità di conduzione dei nervi mediani, ulnari e peronei rispettivamente in 8, 7 e 5 dei bambini testati. I valori di velocità di conduzione osservati nei bambini con FDRA sono risultati tutti (tranne uno) inferiori alla media dei valori riportati nei

## Risultati

esame clinico: 9 anomalie (7 soffio sistolico, 2 *jerky upstroke* della pulsazione)  
 ECG: 10 anomalie (5 ipertrofia ventricolare, 6 inversione onda T, 2 deviazione asse)  
 ECHO: 12 anomalie (cardiomiopatia simmetrica, concentrica, ipertrofica)

LVID(d) inferiore ( $p < 0,05$ )  
 LVWT(d) maggiore ( $p < 0,01$ )  
 ST(d) maggiore ( $p < 0,01$ )  
 LVVol(d) inferiore ( $p < 0,01$ )

7 segni e sintomi di malattia cardiaca  
 5 nessun segno di malattia cardiaca  
 8 (67%) anomalie ECG (depressione ST, deviazione asse sinistro, ipertrofia del VS, contrazione atriale prematura, sindrome di WPW)  
 7 (58%) anomalie ECHO tutti con anomalie ECG (ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro e asimmetrica del setto)

10 ECHO normale, 10 HCM, 4 ipertrofia asimmetrica del setto  
 tutti risultati coerenti con ipertrofia del VS  
 z-score mediano per:  
 massa VS 2,48 (range 3,8 – 35,6)  
 spessore setto interventricolare 3,43 (-1,89 – 17,4)  
 spessore parete posteriore VS 2,97 (-1,53 – 18,9)

in bambini con ritmo sinusale e LVEF > 50%: 80% ha RWT < 0,42, 83% ha RWT > 0,39  
 83% ha almeno un'anomalia

85% ipertrofia (19 rimodellamento concentrico, 21 ipertrofia concentrica)  
 16% LVEF < 55%  
 88% depressione della velocità anulare diastolica iniziale  
 77% aumento della rigidità VS normalizzata

nessuna manifestazione clinica di malattia cardiaca  
 1 ipertrofia cardiaca all'esame clinico  
 5 soffio sistolico  
 12 anomalie ECG (2 deviazione asse destro, 6 ipertrofia VS, 11 onda T appiattita o invertita)  
 8 anomalie ECHO (7 con anomalie ECG) (7 inspessimento della parete VS, 7 inspessimento setto interventricolare, 7 minore dimensione VS diastolica)

5 soffio sistolico  
 5 minore dimensione VS massima e minima  
 7 ipertrofia della parete del setto e posteriore, prolungamento dell'intervallo tra volume minimo della cavità VS e apertura della valvola mitrale (63-90 ms > vs controlli) e aumento del volume VS (fino al 22% > vs controlli), ridotti *peak rates* di assottigliamento della parete posteriore  
 4 ridotti *peak rates* di inspessimento sistolico della parete posteriore e ridotti *peak rates* di assottigliamento del setto

controlli per i nervi corrispondenti. Lo studio riporta anche un'assenza o quasi assenza di azione sensoriale in tutti i nervi esaminati e anomalie all'elettromiografia (EMG) maggiori nei nervi degli arti inferiori rispetto a quelli degli arti superiori.

Un secondo studio (Kwast 1990) riporta i dati degli esami di elettromiografia (EMG) e studio della conduzione nervosa (SCN) in 32 bambini con Atassia teleangiectasia (AT). I risultati mostrano come tratto caratteristico di AT una degenerazione

generalizzata, con progressione lenta, accompagnata da una amiotrofia neurogenica delle parti distali degli arti inferiori (Tabella 2).

**Tabella 2. Risultati di elettromiografia e studi della conduzione nervosa**

| Riferimento bibliografico | Popolazione  | Tipo di esame | Risultati  |
|---------------------------|--|---------------|--|
| <b>Salih 1990</b>         | 13 FDRA<br>8F-5M<br>età media 10,8<br>(range 6-14) | EMG           | 8 VCM del nervo mediano -1SD<br>7 VCM del nervo ulnare -1SD<br>5 VCM del nervo peroneo -1SD<br>azione sensoriale assente o appena percettibile in tutti i nervi esaminati (8 mediani, 6 ulnari, 8 surali)<br>anomalie più frequenti negli arti inferiori<br>lievi segni di denervazione in 3/10 e 5/6 muscoli tibiali anteriori e estensori brevi delle dita   |
| <b>Kwast 1990</b>         | 32 AT<br>18M-14F<br>(range età 3-17)               | EMG<br>SCN    | EMG<br>aumento di polifasia più comune in bicipite e adduttore breve del pollice, presente anche in tibiale anteriore ed estensore breve delle dita nei bambini ≤ 4 anni<br>segni di lesione neurogenica e denervazione in estensori brevi delle dita fino a 9 anni e in tibiale anteriore nella maggior parte dei bambini > 4 anni<br>EMG simile a malattia del motoneurone più frequente in estensore breve delle dita<br>la gravità della lesione neurogenica aumenta dai muscoli del braccio prossimale ai muscoli della gamba distale<br>i segni di lesione neurogenica sono già evidenti negli estensori brevi delle dita nei bambini più piccoli e aumentano con l'età<br>SCN<br>diminuzione dell'ampiezza della risposta motoria nei bambini più grandi<br>riduzione dell'ampiezza SNAP nei nervi mediani e surali dei bambini > 7 anni<br>riduzione progredisce con età sia nelle estremità inferiori sia in quelle superiori |

**SNAP:** potenziale d'azione (*Sensory Nerve Action Potential*)

**VCM:** velocità della conduzione motoria

### Esami radiografici

Cinque studi riportano dati sulle caratteristiche radiografiche e cliniche della scoliosi in bambini con FDRA (Tabella 3).

Uno studio (Allard 1984), che è la prosecuzione di quello pubblicato dallo stesso autore quattro anni prima (Allard 1980), riporta i dati radiografici di 53 bambini con FDRA. Esamina i gradi di scoliosi nei bambini deambulanti e non deambulanti e mostra una maggiore gravità delle curve scoliotiche nei bambini non deambulanti. Alle osservazioni di *follow up*, le curve scoliotiche sembrano essere più progressive nelle femmine rispetto ai maschi, con una tendenza alla progressione da una lordosi lombare a una postura cifotica che porta alla cifoscoliosi tipicamente osservata nella FDRA.

Un altro studio (Aronsson 2008) confronta i dati radiografici di 12 bambini con FDRA, 26 con Scoliosi idiopatica dell'adolescenza (SIA) e 14 con Paralisi cerebrale

Tabella 3. Risultati degli studi di radiografia

| Riferimento bibliografico | Popolazione  | Tipo di esame             | Risultati   |
|---------------------------|--|---------------------------|---|
| Allard 1984               | 53 FDRA<br>28M-25F   | RX                        | 90% dei casi scoliosi < 60°, 50% dei casi < 30°<br>angolo di Cobb (deambulanti)<br>M: 5-10 anni: 18°, 10-15 anni: 22°, 15-20 anni: 22°<br>F: 5-10 anni: 16°, 10-15 anni: 24°, 15-20 anni: 29°<br>angolo di Cobb (non deambulanti)<br>M: 10-15 anni: 32°, 15-20 anni: 46°<br>F: 10-15 anni: 44°, 15-20 anni: 50°   |
| Aronsson 2008             | 12 FDRA, età media 16,3<br>14 PC, età media 16,8<br>26 SIA, età media 14,5 | RX                        | angolo di Cobb (in gradi)<br>FDRA: 43 ± 12, PC: 61 ± 23, SIA: 59 ± 10 ( $p = 0,006$ )<br>deviazione laterale della vertebra apicale dall'asse (mm)<br>PC: 37 ± 27, FDRA 32 ± 19, SIA: 38 ± 13 ( $p = 0,6$ )<br>rotazione della vertebra apicale nella convessità (in gradi)<br>PC: 19 ± 13, FDRA 13 ± 6, SIA 16 ± 6 ( $p = 0,2$ )<br>pendenza media (gradi/mm)<br>PC 0,55 ± 0,25, FDRA 0,35 ± 0,18, SIA 0,36 ± 0,14<br>lunghezza della curva (n. vertebre)<br>PC 8,0 ± 2,6, FDRA 7,4 ± 1,5, SIA 6,7 ± 0,07 ( $p = 0,05$ ) |
| Daher 1985                | 19 FDRA<br>12M-7F<br>età media 9<br>(range 3-16)                           | clinica e roentgenografia | scoliosi: 6 toracica, 6 toraco-lombare, 2 toracica e lombare, 5 toracica e toraco-lombare<br>5 con scoliosi > 50° e scoliosi cervicotoracica compensatoria (media 50°)<br>8 scoliosi associata a ipercifosi toracica flessibile (media 66°)<br>3 non deambulanti  |
| Milbrandt 2008            | 49 FDRA<br>27M-22F   | RX                        | 16 doppia curva, 14 curva singola toracica<br>pattern: 3 doppio toracico, 10 curva toraco-lombare, 4 curva lombare, 2 curva tripla<br>grado curva: 14 da 10° a 19°, 14 da 20° a 29°, 7 da 30° a 39°, 7 da 40° a 49°, 7 da 50° a 59°<br>12 con ipercifosi > 45°  |
| Simon 2019                | 47 FDRA<br>22M-25F   | RX                        | 1 non deambulante<br>15 <i>early-onset</i> , 32 in adolescenza<br>angolo di Cobb: 34° ± 2°<br>16 tra 10° e 20°, 11 tra 20° e 30°, 11 tra 30° e 40°, 4 tra 40° e 50°, 5 >50°<br>tipo curva: 3 lunga a C, 10 doppia, 5 lombare, 23 toracica, 6 toraco-lombare   |

PC: paralisi cerebrale

RX: esame radiografico

SIA: scoliosi idiopatica adolescenziale

(PC). L'esame radiografico ha mostrato analogie tra i parametri delle scoliosi osservate nei bambini con FDRA e SIA che sono risultate dissimili da quelle osservate nei bambini con PC, in cui si nota una maggiore rotazione della vertebra apicale nella convessità della curva scoliotica rispetto alla quantità di deviazione laterale della vertebra apicale dall'asse spinale. Le ragioni delle differenze osservate tra le scoliosi in bambini

con FDRA e SIA rispetto ai bambini con PC potrebbero essere dovute alla presenza di 13 bambini con PC con quadriplegia spastica e non in grado di camminare.

Il terzo studio (Daher 1985) riporta i dati clinici e roentgenografici di 19 bambini con FDRA. I risultati degli esami riportano una prevalenza tra i bambini osservati di scoliosi toracica e toraco-lombare, con 5 pazienti con un grado di curvatura  $>55^\circ$  e 8 pazienti con un'ipercifosi toracica flessibile compensatoria.

Uno studio (Milbrandt 2008) riporta i dati radiografici di 49 bambini con FDRA. Dai risultati dell'esame la presenza di una doppia curva sembra essere il *pattern* più frequente, con una maggiore frequenza di curve toraco-lombari. Alla diagnosi, il grado delle curve è risultato compreso tra  $10^\circ$  e  $59^\circ$ , con più della metà delle curve compresa tra  $10^\circ$  e  $29^\circ$ , e il 24,5% dei bambini osservati ha mostrato anche un'ipercifosi  $>45^\circ$ .

Il quinto studio (Simon 2019) riporta i dati clinici e radiografici di 47 bambini con FDRA. La maggior parte dei pazienti osservati ha ricevuto diagnosi di scoliosi in adolescenza, mentre i restanti avevano una scoliosi a esordio precoce (*early-onset*). La maggior parte dei bambini osservati mostrava una curva principalmente toracica (36%), con una curvatura media nel campione di  $34^\circ$ . Il 66% dei bambini ha mostrato anche un'ipercifosi  $>40^\circ$ , mentre il 43% aveva anche uno squilibrio pelvico, il 26% uno squilibrio delle spalle e il 23% un disallineamento coronale.

## Esami visivi

Due studi (Iodice 2018, Salman 2012) riportano dati sulla frequenza di disturbi visivi in bambini con atassie croniche (Tabella 4).

Uno (Iodice 2018) riporta i dati della valutazione neurovisiva di 15 bambini con Atassia teleangectasia (AT). I risultati della valutazione mostrano la presenza di anomalie oculari e disturbi saccadici in tutti i bambini arruolati, con una presenza di movimenti lenti di inseguimento (SP, *smooth pursuit*) in quasi tutto il campione e l'adozione di strategie compensative in più della metà dei bambini arruolati. Lo studio suggerisce che la caratterizzazione dei disturbi visivi, in particolare di fissazione, SP e saccadici, potrebbe influenzare le strategie riabilitative e ridurre l'impatto di tali disturbi nella vita quotidiana.

L'altro studio (Salman 2012) riporta i dati delle valutazioni oculistiche effettuate in 184 bambini con atassia cronica (Atassia episodica sensibile a acetazolamide, FDRA, Disturbo di migrazione neuronale, Atassia non progressiva con ritardo dello sviluppo a eziologia ignota, Malattia di Salla, Lipofuscinosi ceroidi neuronale, AT, Ipoplasia cerebellare autosomica recessiva). I risultati mostrano la presenza di sintomi neuro-oftalmici (N-OS, *neuro-ophthalmological symptoms*) nel 62,5% dei bambini osservati, con una frequenza maggiore di strabismo, nistagmo e deficit di SP. Lo studio conclude che effettuare un esame accurato oculistico e visivo è estremamente indicato data la frequenza ed eterogeneità di N-OS osservate nella popolazione di bambini con atassie croniche.

**Tabella 4. Risultati degli studi visivi**

| Riferimento bibliografico | Popolazione  | Tipo di esame                                | Risultati   |
|---------------------------|--|--|---|
| Iodice 2018               | 15 AT<br>11M-4F<br>età media<br>12,4                 | valutazione neurovisiva                      | 15 anomalie del segmento oculare anteriore (teleangectasia dei vasi congiuntivali), disfunzione saccadica, acuità visiva bioculare normale o quasi normale (impossibile valutare campo visivo a causa dei segni atassici)<br>14 disturbi di SP<br>9 strategie compensative (5 ruotare il capo/ <i>head thrust</i> , 3 battere le palpebre/ <i>blinking</i> )<br>8 intrusioni saccadiche<br>8 errori refrattivi (5 ipermetropia, 2 miopia, 1 astigmatismo)<br>5 nistagmo transitorio<br>3 strabismo con fissazione alternata e mancanza di stereopsia<br>3 fissazione instabile    |
| Salman 2012               | 184 atassie croniche<br>92M-92F<br>età media<br>15,0 | valutazione oculistica (da cartella clinica) | 115 avevano 214 N-OS, mediana 2 (range 1-5) per paziente<br>tre N-OS più comuni: strabismo (54), nistagmo (51), deficit di SP (43)<br>patologie associate al maggior numero di N-OS: Lipofuscinosi ceroidale neuronale di tipo 1-3, Leucodistrofia ipomielinizzante di eziologia ignota, Atassia episodica responsiva ad acetazolamide con conferma genetica, sospetta Ipoplasiya ponto-cerebellare di tipo 3, Sclerosi multipla<br>i pazienti con FDRA avevano saccade ipometrica, <i>impaired smooth ocular pursuit</i> (deficit dei movimenti lenti di inseguimento), nistagmo |

**N-OS:** sintomi neuro-oftalmici (*neuro-ophthalmological symptoms*)

**SP:** movimenti lenti di inseguimento (*smooth pursuit*)

## Esami audiometrici

Un solo studio (Rance 2012) riporta dati sulle caratteristiche audiometriche in bambini con FDRA (Tabella 5). Lo studio riporta i risultati dei test di funzione uditiva condotti in 19 bambini con FDRA e confrontati con i risultati ottenuti in 20 controlli sani. I risultati dello studio mostrano la presenza di almeno un deficit uditivo in tutti i bambini con FDRA osservati, con deficit maggiori in bambini con un maggior grado di disabilità globale.

**Tabella 5. Risultati degli studi audiometrici**

| Riferimento bibliografico | Popolazione  | Tipo di esame               | Risultati  |
|---------------------------|--|-----------------------------|--|
| Rance 2012                | 19 FDRA<br>8F-11M<br>età media<br>15,0 (range<br>8-19) | test della funzione uditiva | percezione sonora a 250Hz inferiore in FDRA ( $p < 0,01$ )<br>livello di udito a 4 frequenze medio inferiore in FDRA ( $p < 0,01$ )<br>peggiore percezione della comunicazione verbale in FDRA, in particolare in presenza di suono di sottofondo ( $p < 0,01$ )<br>maggiore difficoltà in ascolto e comunicazione quotidiani ( $p < 0,01$ ), anche a parità di avversione ai suoni forti ( $p > 0,05$ ) |

## Esami per la funzionalità epatica

Un solo studio (Donath 2019) riporta i risultati degli esami di funzionalità epatica in bambini con AT (Tabella 6). Lo studio riporta i risultati degli esami ematologici (AFP, GGT, AST, ALT, CRP, colesterolo, triacilgliceroli) e di ecografia addominale in 37 bambini di età <12 anni. I risultati mostrano un'alterazione degli enzimi epatici, così come di altri parametri ematici suggestivi di malattia epatica, a partire all'incirca dall'undicesimo anno di età. L'assenza di risultati positivi all'esame ecografico suggerisce inoltre un'insorgenza della steatosi epatica o di altri segni ecografici di malattia epatica successivi al dodicesimo anno di età.

**Tabella 6. Risultati degli studi di funzionalità epatica**

| Riferimento bibliografico | Popolazione                      | Tipo di esame                  | Risultati   |
|---------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---|
| Donath 2019               | 37 AT<br>età media<br>6,13 ± 2,8 | esami sangue<br>eco addominale | esami ematologici<br>AFP 226,8 ± 20,87, GGT 12,98 ± 0,41, ALT 23,52 ± 0,77, AST 37,92 ± 0,75, TAG 84,39 ± 8,0, colesterolo 176,3 ± 5,13, CRP 0,16 ± 0,03<br>ecografia (26 pazienti per un totale di 35 esami)<br>nessun segno di steatosi epatica |

**CRP:** proteina C-reattiva (*C-reactive Protein*)

**TAG:** triacilglicerolo

## Valutazione qualitativa delle prove

Nell'ambito dei quesiti relativi alle atassie croniche, la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di individuare le modalità migliori di utilizzare i test disponibili al fine di identificare e valutare la progressione delle complicanze d'organo specifiche per ciascuna atassia cronica.

In questo contesto, la "misura di effetto" è stata definita come l'utilità del test nella definizione di una diagnosi (presenza di complicanza) e nella caratterizzazione della stessa, ovvero la quantità di risultati alterati, indicativi di una diagnosi, sul totale della popolazione sottoposta al test (definizione di diagnosi), e la frequenza di ciascuna anomalia identificata sul totale dei sottoposti al test (per esempio numero di pazienti con ipertrofia ventricolare sul totale dei pazienti testati) (caratterizzazione). In entrambi i casi, le frequenze osservate sono state intese come misure di impatto della strategia di test e quindi della sua utilità nel percorso diagnostico.

La variabilità è stata valutata come misura di incertezza e ne sono stati indagati i possibili determinanti.

L'imprecisione, quasi inevitabile dato il *setting* e l'eterogeneità intrinseca delle popolazioni considerate per questi quesiti, è stata valutata e, quando presente e non spiegabile, è stato deciso di dare maggiore peso agli studi di migliore qualità metodologica e/o con campioni più numerosi.



**Quesito 2.10** In quale sottogruppo di bambini con una diagnosi di atassia cronica vi è l'indicazione a eseguire specifici esami strumentali (per esempio elettromiografia e/o studio della conduzione nervosa, biopsia muscolare, ecocardiografia, elettrocardiogramma, eccetera) per la valutazione del quadro clinico e delle eventuali comorbidità?

|  | ECG-ECHO        | EMG e SCN       | RX              | visivi          | audiometrici    | funzionalità epatica |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------|
| rischio di <i>bias</i>                     | basso           | moderato        | basso           | moderato        | moderato        | moderato             |
| variabilità ( <i>inconsistency</i> )       | bassa           | alta            | bassa           | bassa           | non applicabile | non applicabile      |
| non trasferibilità ( <i>indirectness</i> ) | bassa           | bassa           | bassa           | bassa           | bassa           | bassa                |
| imprecisione                               | bassa           | alta            | bassa           | non applicabile | non applicabile | non applicabile      |
| dimensione dell'effetto                    | ampia           | bassa           | moderata        | ampia           | ampia           | moderata             |
| gradiente dose risposta                    | non applicabile | non applicabile | non applicabile | non applicabile | non applicabile | non applicabile      |
| Valutazione complessiva                    | ALTA            | BASSA           | ALTA            | MODERATA        | MODERATA        | MODERATA             |

## Analisi delle prove

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

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

Uno studio incluso ha riportato la presenza di almeno un sintomo neuro-oftalmico nel 62,5% dei bambini osservati. La presenza di manifestazioni oculari può determinare, come nel caso delle malformazioni o deformità, conseguenze in termini di disagio e stress, ma anche determinare conseguenze sulle capacità cognitive e di apprendimento. Per questo motivo, la loro identificazione precoce e caratterizzazione è essenziale per stabilire le strategie di intervento più appropriate.

In molte delle forme di atassia cronica è riscontrabile un coinvolgimento dei nervi periferici, ma esistono anche forme che non lo includono. Per questo motivo, in bambini con segni atassici, in assenza di esami che indichino univocamente una possibile diagnosi, può essere utile eseguire un esame di conduzione nervosa e/o EMG per orientare la diagnosi.

### **Atassia teleangectasia**

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

In pazienti con AT sembrano poter insorgere, soprattutto in fase avanzata di malattia, anche disturbi metabolici e una forma di epatopatia. Uno studio incluso mostra, in un campione relativamente numeroso di bambini con AT, che l'inizio dell'epatopatia in alcune forme di AT potrebbe essere collocato nell'adolescenza, suggerendo un monitoraggio della funzionalità epatica nei bambini con AT a partire da 11-12 anni. L'identificazione precoce di tali condizioni cliniche può consentirne una gestione efficace e migliorare quindi sia la situazione clinica sia la qualità della vita dei bambini con AT. Per questo motivo, sebbene lo studio sia osservazionale retrospettivo e presenti alcune limitazioni metodologiche, effettuare un monitoraggio della funzionalità epatica tramite dosaggio degli enzimi epatici ed eventualmente ecografia epatica, è indicato in tutti i bambini con AT, data anche la non invasività e relativa semplicità degli esami, per identificare precocemente eventuali disturbi epatici e poter quindi definire appropriate strategie di intervento.

### **Atassia di Friedreich**

Per quanto riguarda specificamente la Atassia di Friedreich (FDRA), spesso i pazienti, soprattutto quelli con forme di FDRA a esordio precoce, presentano una cardiomiopatia ipertrofica (HCM, *Hypertrophic Cardiomyopathy*) con vari gradi di gravità. Non sempre la presenza di anomalie cardiache è accompagnata da una sintomatologia clinica, soprattutto nei bambini più piccoli e nelle fasi precoci di malattia, e quindi può restare non diagnosticata. Le prove raccolte indicano univocamente l'utilità di eseguire almeno un esame ECG ed ECHO per identificare e caratterizzare la presenza di HCM, indipendentemente dalla presenza di sintomi cardiaci.

I bambini con FDRA spesso presentano anche diversi gradi di scoliosi, a volte accompagnata anche da cifosi. Tale condizione può portare come conseguenza vari livelli di disagio, stress e a volte anche dolore, fino a determinare anche vari gradi di disabilità. Anche in questo caso, tutte le prove raccolte indicano univocamente che effettuare una caratterizzazione tramite esame radiografico (RX) della curva scoliotica identificata tramite esame clinico è essenziale per stabilire un piano di trattamento adeguato.

Uno studio incluso ha riportato, inoltre, la presenza di almeno un deficit uditivo in tutti i bambini con FDRA esaminati. Nonostante lo studio sia di piccole dimensioni e con alcuni limiti metodologici, riporta comunque un dato rilevante. La presenza di deficit uditivo, infatti, se non identificata, può determinare conseguenze in termini di disagio e stress per il bambino, ma può causare anche conseguenze sul piano cognitivo, di apprendimento e relazionale. Pertanto, essendo la valutazione uditiva un test poco invasivo e relativamente semplice da condurre, è indicato eseguirla precocemente in tutti i bambini con FDRA.

## Raccomandazioni

### Atassia cronica

|   |                        |
|---|------------------------|
| In bambini con atassia cronica, soprattutto nei primi anni di vita, in caso il risultato degli esami diagnostici non indichi univocamente una diagnosi certa, può essere utile eseguire un esame di EMG e/o della conduzione nervosa (studio periferico). | RACCOMANDAZIONE DEBOLE |
| In bambini con una diagnosi di atassia cronica è indicato eseguire una valutazione clinica mirata all'identificazione di possibili malformazioni e/o deformità (per esempio piede cavo, scoliosi) ed eventualmente a valutarne la gravità e progressione. | RACCOMANDAZIONE FORTE  |
| In bambini con atassia cronica è indicato eseguire un esame radiografico mirato a identificare la presenza ed eventualmente valutare la progressione della scoliosi.  | RACCOMANDAZIONE FORTE  |
| In bambini con atassia cronica è indicato effettuare un esame oculistico e visivo per valutare l'eventuale presenza di sintomi neuro-oftalmici e visivi   | RACCOMANDAZIONE FORTE  |

### Atassia teleangectasia

|   |                        |
|---|------------------------|
| In bambini con Atassia teleangectasia non è indicato eseguire esami radiografici ripetuti per valutare l'eventuale progressione della scoliosi, quando presente.  | RACCOMANDAZIONE FORTE  |
| In bambini con Atassia teleangectasia potrebbe essere utile eseguire un esame della funzionalità epatica a partire dal decimo anno di vita mirato a identificare la possibile presenza di disfunzione epatica ed eventualmente a valutarne la gravità e progressione. | RACCOMANDAZIONE DEBOLE |

### Atassia di Friedreich

|   |                        |
|---|------------------------|
| In bambini con Atassia di Friedreich, indipendentemente dalla presenza di sintomi cardiaci, è indicato eseguire un esame clinico, elettrocardiografico ed ecocardiografico mirato a identificare la possibile presenza di anomalie cardiache (per esempio cardiomiopatia ipertrofica) ed eventualmente a valutarne la gravità e progressione. | RACCOMANDAZIONE FORTE  |
| In bambini con Atassia di Friedreich potrebbe essere utile eseguire un esame clinico e audiometrico mirato a identificare la possibile presenza di deficit uditivi ed eventualmente a valutarne la gravità e progressione.  | RACCOMANDAZIONE DEBOLE |

## Bibliografia

---

- Ackroyd RS, Finnegan JA, Green SH. Friedreich's ataxia. A clinical review with neurophysiological and echocardiographic findings. *Arch Dis Child* 1984; 59(3): 217-21.
- Allard P, Dansereau J, Duhaime M et al. Scoliosis assessment in Friedreich's ataxia by means of intrinsic parameters. *Can J Neurol Sci* 1984; 11(4 Suppl): 582-7.
- Allard P, Duhaime M, Raso JV et al. Pathomechanics and management of scoliosis in Friedreich ataxia patients: preliminary report. *Can J Neurol Sci* 1980; 7(4): 383-8.
- Aronsson DD, Stokes IA, Ronchetti PJ et al. Comparison of curve shape between children with cerebral palsy, Friedreich's ataxia, and adolescent idiopathic scoliosis. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36(5): 412-8.
- Daher YH, Lonstein JE, Winter RB et al. Spinal deformities in patients with Friedreich ataxia: a review of 19 patients. *J Pediatr Orthop* 1985; 5(5): 553-7.
- Donath H, Woelke S, Theis M et al. Progressive Liver Disease in Patients With Ataxia Telangiectasia. *Front Pediatr* 2019; 7: 458.
- Gattiker HF, Davignon A, Bozio A et al. Echocardiographic findings in Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci* 1976; 3(4): 329-32.
- Günal N, Saraçlar M, Ozkutlu S et al. Heart disease in Friedreich's ataxia: a clinical and echocardiographic study. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38(4): 308-11.
- Iodice A, Galli J, Molinaro A et al. Neurovisual Assessment in Children with Ataxia Telangiectasia. *Neuropediatrics* 2018; 49(1): 26-34.
- Kipps A, Alexander M, Colan SD et al. The longitudinal course of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia during childhood. *Pediatr Cardiol* 2009; 30(3): 306-10.
- Kwast O, Ignatowicz R. Progressive peripheral neuron degeneration in ataxia-telangiectasia: an electrophysiological study in children. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32(9): 800-7.
- Milbrandt TA, Kunes JR, Karol LA. Friedreich's ataxia and scoliosis: the experience at two institutions. *J Pediatr Orthop* 2008; 28(2): 234-8.
- Peveerill RE, Romanelli G, Donelan L et al. Left ventricular structural and functional changes in Friedreich ataxia - Relationship with body size, sex, age and genetic severity. *PLoS One* 2019; 14(11): e0225147.
- Plehn JF, Hasbani K, Ernst I et al. The Subclinical Cardiomyopathy of Friedreich's Ataxia in a Pediatric Population. *J Card Fail* 2018; 24(10): 672-679.
- Rance G, Corben L, Delatycki M. Auditory processing deficits in children with Friedreich ataxia. *J Child Neurol* 2012; 27(9): 1197-203.
- Salih MA, Ahlsten G, Stålberg E et al. Friedreich's ataxia in 13 children: presentation and evolution with neurophysiologic, electrocardiographic, and echocardiographic features. *J Child Neurol* 1990; 5(4): 321-6.
- Salman MS, Chodirker BN. Neuro-Ophthalmological Findings in Children and Adolescents with Chronic Ataxia. *Neuroophthalmology* 2015; 39(3): 125-131.
- Simon AL, Meyblum J, Roche B et al. Scoliosis in Patients With Friedreich Ataxia: Results of a Consecutive Prospective Series. *Spine Deform* 2019; 7(5): 812-821.
- Sutton MG, Olukotun AY, Tajik AJ et al. Left ventricular function in Friedreich's ataxia. An echocardiographic study. *Br Heart J* 1980; 44(3): 309-16.

# Quesiti di trattamento

## Farmacologico

### Quesiti 3.1-3.4

- 3.1** Qual è la terapia farmacologica più indicata, in termini di profilo rischio-beneficio, per il trattamento dei disturbi motori in bambini con una diagnosi di atassia cronica?
- 3.2** Qual è la terapia farmacologica più indicata, in termini di profilo rischio-beneficio, per il trattamento dei segni e sintomi associati alle varie forme atassiche (per esempio spasticità, tremore, distonia, dolore, cardiopatie, disturbi urinari, disturbi gastroenterologici, disfagia, scialorrea, disturbi uditivi e visivi/nistagmo, disturbi cognitivi, disturbi psichiatrici) in bambini con una diagnosi di atassia cronica?
- 3.3** Vi è l'indicazione all'uso di specifici integratori alimentari per il trattamento dei disturbi motori in bambini con una diagnosi di atassia cronica?
- 3.4** Vi è l'indicazione all'uso di specifici integratori alimentari per il trattamento dei segni e sintomi associati alle varie forme atassiche (per esempio spasticità, tremore, distonia, dolore, cardiopatie, disturbi urinari, disturbi gastroenterologici, disfagia, scialorrea, disturbi uditivi e visivi/nistagmo, disturbi cognitivi, disturbi psichiatrici) in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Record reperiti tramite strategia | 2.349 |
| Studi inclusi                     | 22    |

### Sintesi degli studi inclusi

Dall'analisi della letteratura sono stati individuati 12 articoli che descrivono 10 studi su farmaci per l'Atassia di Friedreich (FDRA) in pazienti pediatriche, di cui sette su idebenone (sei *trial* clinici e uno studio osservazionale), due sull'interferone gamma-1b e uno su metilprednisolone (Tabella 1), e 11 articoli su farmaci per l'Atassia teleangectasia (AT) in pazienti pediatriche, di cui sette sul betametassone e due sul desametassone, uno su amantadina e uno su chemioterapia (Tabella 2).

#### Idebenone

I nove articoli su idebenone descrivono sette studi di cui sei sono *trial* clinici e uno è uno studio osservazionale. Tra i *trial* clinici solamente due erano controllati con

placebo. Il primo, descritto in due articoli (Lynch 2010, Langedrost 2011), è uno studio di fase III randomizzato in doppio cieco ed è anche il più numeroso tra tutti gli altri studi. Sono stati arruolati 70 pazienti con diagnosi di FDRA trattati con idebenone 450 o 900 mg (n = 22), con idebenone 1.350 o 2.250 mg (n = 24) e con placebo (n = 24) per 6 mesi. Le misure di ICARS (*International Cooperative Ataxia Rating Scale*), FARS (*Friedreich Ataxia Rating Scale*) e FACT-23 (*Functional Assessment of Cancer Therapy*) alla *baseline* e dopo 28 settimane di *follow up* non hanno mostrato differenze significative rispetto al gruppo placebo (Lynch 2010). Inoltre, è stato valutato se l'idebenone avesse un effetto sulle misure cardiache, trovando che non c'era stato alcun miglioramento sull'indice di massa ventricolare sinistro, lo spessore del vaso posteriore, l'EF (*Ejection Fraction*, frazione di eiezione) e l'ECG (Langedrost 2011).

L'altro *trial* clinico controllato (Di Prospero 2007, Drinkard 2010) ha arruolato 48 pazienti con FDRA di cui 12 hanno ricevuto 5 mg/kg di idebenone, 13 hanno avuto 15 mg/kg, 12 hanno avuto 45 mg/kg e 11 il placebo. Il trattamento è avvenuto per 6 mesi e durante il *follow up* c'è stato un solo paziente che non lo ha terminato. Anche in questo caso non sono stati riscontrati cambiamenti significativi nelle scale di ICARS, FARS e ADL (*Activities of Daily Living*). Miglioramenti per la scala ICARS erano visti quando si effettuava l'analisi statistica in un sottogruppo di pazienti con ICARS tra 10 e 54, soprattutto nel gruppo di pazienti con farmaco ad alte dosi. Inoltre, è stato realizzato uno studio specifico sull'effetto del trattamento sulla capacità di effettuare esercizio fisico. Il consumo di ossigeno e il *work rate* sono stati misurati durante l'esercizio fisico sia alla *baseline* sia dopo i 6 mesi di trattamento, trovando che non c'erano cambiamenti significativi rispetto al placebo (Drinkard 2010).

Altri due studi (Artuch 2002, Brandsema 2010), tra cui lo studio osservazionale prospettico, sono molto piccoli, con un *range* di pazienti arruolati che va da 7 a 9; i risultati sono controversi, con uno studio che descrive un miglioramento della scala ICARS (Artuch 2002), mentre l'altro non trova cambiamenti (Brandsema 2010).

Infine, due *trial* clinici descrivono una somministrazione a lungo termine di idebenone (Meier 2012, Pineda 2008), mostrando che comunque il farmaco stabilizza la funzionalità neurologica. In particolare, uno descrive uno studio su 68 soggetti con FDRA a cui era già stato somministrato idebenone per 6 mesi e che hanno continuato a prendere il farmaco per altri 12 mesi (Meier 2012). La misura della scala ICARS a fine trattamento mostra piccoli miglioramenti non significativi dalla *baseline*, ma indica che comunque non c'è stato un peggioramento come ci si poteva aspettare nell'arco dei 18 mesi.

### Interferone gamma-1b

Gli studi sull'interferone gamma-1b sono due *trial* clinici. Il primo, uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, effettuato su pazienti con FDRA, aveva come obiettivo principale quello di valutare efficacia e sicurezza dell'interferone gamma-1b (Lynch 2019). La popolazione arruolata include 92 soggetti con FDRA (*range* età 10-25) che hanno ricevuto una diagnosi geneticamente

confermata. I soggetti erano randomizzati 1:1 per ricevere o interferone gamma-1b o placebo tre volte a settimana per 26 settimane. L'*outcome* principale misurato per valutare l'efficacia è la scala mFARS (*modified FARS*). Come *outcome* secondari vengono incluse altre scale cliniche come FARS totale, *Timed 25 Foot Walk* (T25FW), *9-hole peg test* (9HPT), *low contrast Sloan letter chart* (LCSLC) *Vision Test*. Per valutare la sicurezza sono stati considerati il numero di eventi avversi. I risultati sull'efficacia non mostrano differenze tra trattamento e placebo per nessun *outcome* clinico. Tuttavia, durante un periodo di *open-label* fino a 52 settimane, i soggetti avevano un corso di malattia più stabile rispetto a quello che ci si aspettava dalla loro storia naturale. Inoltre, il valore di mFARS era migliorato di 4 punti in quei soggetti che hanno continuato a prendere il farmaco rispetto a quelli che l'hanno interrotto (48 *versus* 39). I dati sulla sicurezza mostrano la presenza di 4 eventi avversi gravi non associati al farmaco.

L'altro studio (Seyer 2014) è un *open-label* su 12 bambini con FDRA a cui è stato somministrato l'interferone gamma-1b tre volte a settimana (dosi crescenti da 10 a 50 mcg/m<sup>2</sup> per 4 settimane e 50 mcg/m<sup>2</sup> per successive 8 settimane). Il cambiamento medio della FARS totale dopo trattamento su 10 bambini (2 persi al *follow up*) era di  $-4,98 \pm 3,6$  ( $p = 0,0078$ ).

## Metilprednisolone

Questo studio pilota *open-label* ha l'obiettivo di verificare l'effetto del metilprednisolone su efficacia, tollerabilità e capacità in pazienti con FDRA (Patel 2019). Sono stati arruolati 11 pazienti con FDRA geneticamente confermata, a cui è stato somministrato il farmaco giornalmente per 6 giorni (a partire da una dose massima di 48 mg scalando la dose di 8 mg ogni giorno). Ogni 4 settimane i partecipanti ripetevano questo ciclo di 28 giorni per 7 cicli. L'*outcome* primario era la misura del T25FW. Misure di *outcome* secondari comprendevano la scala FARS, la *timed 1-minute walk* (1MW), e il *9-hole peg test* (9HPT). *Activities of Daily Living* (ADL) e varie scale: *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS), *36-item Short Form Health Survey* (SF-36) e *Patient Global Impression* (PGI) e *Clinical Global Impression* (CGI). Durante lo studio sono stati riscontrati 26 eventi avversi, ma nessuno considerato grave. I più comuni sono stati difficoltà nel dormire e dispepsia; un partecipante ha interrotto la somministrazione del farmaco per nausea. Riguardo all'efficacia del farmaco, non sono state riscontrate differenze nelle abilità neurologiche tra *baseline* e *follow up* a 26 settimane. L'unico dato statisticamente significativo è la 1MW nella popolazione pediatrica (81,4 *versus* 98,1;  $p < 0,01$ ).

## Betametasone

Gli studi sul betametasone sono tutti *trial* clinici su pazienti con diagnosi clinica e conferma molecolare di AT di cui un solo RCT multicentrico, con disegno *crossover*, in doppio cieco, che è anche il più numeroso (Zannolli 2012). In questo studio, sono stati arruolati 13 pazienti con diagnosi di AT, ai quali sono stati assegnati casualmente o il trattamento (betametasone dosaggio pieno 0,1 mg/kg/dì per i primi 10 giorni; dosaggio scalato per i successivi 10 giorni: 0,075 mg/kg/dì per 4 giorni, 0,050 mg/kg/

di per 4 giorni e 0,025 mg/kg/di per 2 giorni; dosaggio pieno per gli ultimi 10 giorni) o il placebo, entrambi della durata di 30 giorni. Dopo aver completato il primo ciclo di trattamento, tutti i pazienti hanno seguito un periodo di 10 giorni di riduzione progressiva del dosaggio, seguito da un periodo di 20 giorni di *washout*. Successivamente, è stato effettuato il *crossover* (chi aveva ricevuto il placebo veniva assegnato al trattamento e viceversa) e i pazienti hanno seguito il protocollo per altri 30 giorni, al termine dei quali il dosaggio è stato scalato fino alla sospensione. Lo studio condotto ha mostrato che il trattamento con betametasona ha determinato una riduzione dello *score* mediano globale della ICARS di 13 punti nella popolazione ITT (*intention-to-treat*) e di 16 punti nella popolazione PP (*per-protocol*). Tra i singoli parametri valutati dalla scala ICARS, differenze statisticamente significative tra i due trattamenti nella popolazione ITT si osservano per il disturbo della postura e dell'andatura ( $p = 0,02$ ), la funzione cinetica ( $p = 0,02$ ) e il disturbo del linguaggio ( $p = 0,02$ ).

Il secondo studio più grande per numerosità (Cirillo 2018), oltre a riportare alcuni dati di efficacia, mostra anche gli effetti avversi del farmaco somministrato. I soggetti arruolati erano 9, a cui sono stati somministrati in successione tre cicli di betametasona (ciascuno della durata di 60 giorni), con il dosaggio rispettivamente di 0,001, 0,005 e 0,01 mg/kg/di. A partire dalla fine del terzo ciclo, la dose di betametasona è stata scalata del 25% ogni 5 giorni, fino alla sospensione totale (la durata complessiva della fase di progressiva riduzione del dosaggio e del *washout* è stata di 60 giorni). Gli eventi avversi dopo somministrazione del farmaco erano vari e presenti in tutti i pazienti (presenza di infezioni, ipertensione, aumento ponderale, diabete mellito/iperglicemia, cataratta, glaucoma, acne, miopia, psicosi, aumento livelli colesterolo e trigliceridi). Lo studio descrive un miglioramento della scala SARA in 5 dei 9 pazienti, anche se dopo il *washout* la scala peggiora in 2/5 e negli altri il miglioramento è molto leggero, suggerendo un effetto transitorio della terapia.

Gli altri quattro studi (Broccoletti 2010, Broccoletti 2008, Russo 2009, Quarantelli 2013) sono molto piccoli con un *range* di pazienti arruolati che va da 4 a 6, in cui in tutti vengono descritti miglioramenti per la scala SARA, anche se non è stato possibile effettuare un'analisi statistica.

Viene infine descritto un ultimo studio, il più recente (Hasegawa 2019), su 6 pazienti a cui è stato somministrato il farmaco con un dosaggio di 0,02 mg/kg/di per due anni, in cui soltanto un paziente mostrava un miglioramento neurologico, mentre è stata riscontrata in tutti i pazienti, come effetto collaterale, una disfunzione surrenale transitoria.

## Desametasona

Gli studi sul desametasona sono due e hanno l'obiettivo di valutare l'efficacia del desametasona incapsulato negli eritrociti autologhi nel trattamento a breve e lungo termine. Il primo (Chessa 2014) è su 22 pazienti a cui è stato somministrato il farmaco per 6 mesi (ITT). Di questi, 18 hanno continuato a prendere il farmaco altri 19 mesi (PP). Sono stati segnalati eventi avversi in 15 pazienti, ma per il 90% dei casi



non correlati al trattamento. Lo studio mostra un miglioramento della scala ICARS sia nella popolazione ITT: 4,0 (7,5),  $p = 0,024$ , che nella popolazione PP: -5,2 (7,0),  $p = 0,010$ . Inoltre, viene riscontrato un miglioramento tra *baseline* e dopo 6 mesi di trattamento anche per la scala Vineland per il Comportamento Adattativo (VABS, *Vineland Adaptive Behaviour Scales*), che misura le abilità adattative (VABS: + 1,3 (1,2),  $p < 0,0001$ ). Di questi pazienti, 11 sono stati arruolati per un ulteriore studio a lungo termine (Leuzzi 2015), tra cui 4 pazienti (*continuers*) hanno proseguito il trattamento per altri 24 mesi, mentre 7 pazienti (*discontinuers*) non hanno proseguito la terapia. I *continuers* mostrano un miglioramento continuo del quadro neurologico rispetto alla *baseline*, mentre i *discontinuers* mostrano un progressivo deterioramento del quadro neurologico (secondo la storia naturale di malattia) dopo l'interruzione del trattamento (scala ICARS: Mann-Whitney U = 1,00;  $z = 2,45$ ;  $p = 0,013803$ ; scala VABS: Mann-Whitney U = 5,50;  $z = 1,60$ ;  $p = 0,10$ ). La terapia, inoltre, si è dimostrata sicura e ben tollerata e non sono stati osservati effetti collaterali legati alla somministrazione cronica di corticosteroidi.

### Amantadina

Tra i vari studi sui farmaci sull'AT, un *trial* clinico descrive l'effetto di solfato di amantadina su segni e sintomi neurologici, parkinsonismo e movimenti involontari, misurati tramite scale apposite in 13 pazienti che hanno ricevuto il trattamento per 8 settimane (Nissenkorn 2013). Le valutazioni delle scale cliniche prima e dopo il trattamento mostrano un miglioramento rispetto ai valori di *baseline* per il punteggio ICARS ( $38,94 \pm 10,13$  *versus*  $29,35 \pm 10,05$ ), per il punteggio UPDRS ( $17,53 \pm 6,26$  *versus*  $11,94 \pm 4,47$ ) e per il punteggio AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*, scala per i movimenti involontari anomali) ( $20 \pm 4,50$  *versus*  $13,65 \pm 5,96$ ).

### Chemioterapia

Le leucemie e i linfomi hanno un'incidenza alta nelle AT. Uno studio osservazionale retrospettivo (Sandoval 1998) su 412 pazienti ha osservato la presenza di 74 soggetti con tumore linfoide di cui 32 in chemioterapia, 21 con terapia standard e 11 a dose ridotta. Le dosi di chemioterapia sono state estratte dalle cartelle cliniche e definite come standard se era riportato in cartella che il paziente aveva ricevuto dosi corrispondenti ai protocolli standard in uso, mentre è stata definita come ridotta se inferiore alle dosi riportate dai protocolli standard. Dallo studio di questi 32 pazienti si è riscontrata una sopravvivenza maggiore in quelli trattati con chemioterapia standard rispetto a coloro che avevano avuto una dose ridotta di chemioterapia (sopravvivenza 9 mesi *versus* 5 mesi,  $p = 0,03$ ).

**Tabella 1. Sintesi studi su Atassia di Friedreich (FDRA)**

| Riferimento bibliografico                       | Popolazione  | Intervento   | Persi al follow up                                   |
|---|--|--|--|
| <b>IDEBENONE</b>                                |  |  |  |
| <b>Lynch 2010</b>                               | 70 FDRA di cui<br>A: 22 (450 o 900 mg)<br>B: 24 (1.350 o 2.250 mg)<br>24 placebo | idebenone per 6 mesi<br>28 settimane di <i>follow up</i>   | nessuno  |
| <b>Lagedrost 2011 studio di Lynch 2010</b>      | 70 FDRA di cui<br>A: 22 (450 o 900 mg)<br>B: 24 (1.350 o 2.250 mg)<br>24 placebo | idebenone per 6 mesi<br>28 settimane di <i>follow up</i>   | nessuno  |
| <b>Di Prospero 2007</b>                         | 48 FDRA<br>12 (5 mg/kg/di)<br>13 (15 mg/kg/di)<br>12 (45 mg/kg/di)<br>11 placebo | idebenone per 6 mesi<br>2 giorni di <i>follow up</i>   | 1  |
| <b>Drinkard 2010 studio di Di Prospero 2007</b> | 48 FDRA<br>12 (5 mg/kg/di)<br>13 (15 mg/kg/di)<br>12 (45 mg/kg/di)<br>11 placebo | idebenone per 6 mesi<br>2 giorni di <i>follow up</i>   | 6 persi di cui 3 nel gruppo dose bassa e 3 dose alta |
| <b>Pineda 2008</b>                              | 10 FDRA<br>no placebo  | idebenone 5-20 mg/kg/di per 3-5 anni (trattamento a lungo termine)   | non riportato  |
| <b>Artuch 2002</b>                              | 9 FDRA<br>no placebo   | idebenone 5 mg/kg/di per 12 mesi   | non riportato  |
| <b>Meier 2012</b>                               | 68 FDRA a cui era già stato somministrato idebenone per 6 mesi                   | idebenone (1.350 o 2.250 mg) per successivi 12 mesi  | 9 persi<br><i>follow up</i> 52 settimane             |
| <b>Di Prospero 2007</b>                         | 27 adolescenti FDRA<br>27 bambini FDRA   | fase 1a: dose incrementata di 10 mg/kg fino a 70 mg/kg<br>fase 1b: 60 mg/kg/di per 1 mese  |  |
| <b>Brandsema 2010</b>                           | 7 FDRA (studio osservazionale)   | idebenone 5 mg/kg/di per 12 mesi   |  |
| <b>METILPREDNISOLONE</b>                        |  |  |  |
| <b>Patel 2019</b>                               | 11 FDRA<br>no placebo  | metilprednisone ciclo di 25 giorni ogni 4 settimane  | 1  |
| <b>INTERFERONE GAMMA-1B</b>                     |  |  |  |
| <b>Lynch,2019</b>                               | 92 FDRA di cui<br>47 interferone gamma-1b<br>45 placebo<br>OLE su 86             | interferone gamma-1b 3 volte a settimana per 26 settimane<br>un sottogruppo continua fino a 52 settimane   | 1 <i>drop out</i><br>35 <i>drop out</i> su OLE       |
| <b>Seyer 2014</b>                               | 12 FDRA<br>no placebo  | interferone gamma-1b 3 volte a settimana dosi crescenti da 10 a 50 mcg/m <sup>2</sup> per 4 settimane e 50 mcg/m <sup>2</sup> per successive 8 settimane | 2  |

ADL: *Activities of Daily Living*EF: *Ejection Fraction* (frazione di eiezione)9HPT: *9-hole peg test*OLE: *Open Label Extension*PedsQL: *The Pediatric Quality of Life Inventory*

| Confronti   | Safety  | Efficacia   |
|---|---|---|
| gruppo A vs placebo<br>gruppo B vs placebo  |   | ICARS: nessuna differenza<br>FARS: nessuna differenza<br>FACT-23: nessuna differenza  |
| gruppo A vs placebo<br>gruppo B vs placebo  |   | nessun miglioramento su:<br>indice di massa ventricolare sin<br>spessore del vaso posteriore<br>EF e ECG  |
| dose bassa<br>dose intermedia<br>dose alta<br>placebo<br>sottogruppo: pazienti con<br>ICARS tra 10 e 54 | eventi avversi gravi: un caso di<br>neutropenia in un bambino che<br>riceveva dosi alte | ICARS, FARS, ADL: nessun miglioramento<br>sottogruppo ( <i>difference change</i> )<br>ICARS: dose bassa: 1,99 $p > 0,05$<br>dose inter: 6,24 $p = 0,03$<br>dose alta: 7,76 $p = 0,01$             |
| dose bassa<br>dose intermedia<br>dose alta<br>placebo   |   | VO <sub>2</sub> e WR: non ci sono cambiamenti significativi   |
|   |   | ICARS: rimane simile dopo 5 anni (27 vs 33)<br>misure cardiologiche: simili   |
|   |   | ICARS: riduzione dopo 3, 6 e 12 mesi (0,017, 0,012, 0,007)<br>non sono riportati i valori medi  |
|   |   | ICARS: miglioramento nella funzionalità neurologica)<br>FARS: peggioramento del punteggio   |
|   | 4 eventi avversi lievi in 3/27<br>adolescenti<br>5 eventi avversi lievi in 4/27         |   |
| baseline vs 12 mesi   |   | ICARS: 45 ± 21,65 vs 46 ± 21,6<br>ADL: 12,29 ± 9,2 vs 13,57 ± 8,64<br>PedsQL: 46,43 ± 19,45 vs 49 ± 11,34   |
| baseline vs follow up 26<br>settimane   | 26 eventi avversi di cui difficoltà di<br>dormire<br>dispepsia                          | 1MW: 81,4 vs 98,1 $p < 0,01$<br>9HPT, ADL, MFIS, SF-36, PGI e CGI nessuna differenza  |
| baseline vs 26 settimane di<br>trattamento<br>gruppo 52 settimane vs 26<br>settimane                    | 4 eventi avversi  | mFARS, FARS tot, T25FW, 9HPT, LCSLC nessuna differenza<br>dopo 26 settimane<br>dopo 52 settimane parametri ancora stabili e mFARS<br>migliorato rispetto a quelli che hanno interrotto (48 vs 39) |
| baseline vs fine trattamento  | 2 soggetti con sintomi simil influenzali<br>(viene ridotta dose)                        | FARS: -4,98 ± 3,6 $p = 0,0078$  |

**Tabella 2. Sintesi studi su Atassia teleangectasia (AT)**

| Riferimento bibliografico | Popolazione   | Intervento   | Persi al follow up                     |
|---------------------------|---|--|--|
| <b>BETAMETASONE</b>       |   |  |  |
| Broccoletti 2011          | 6 pazienti  | betametasona:<br>C1: 0,01 mg/kg/di per 20 giorni<br>C2: 0,03 mg/kg/di per 20 giorni<br>washout 20 giorni dopo ogni ciclo                             | nessuno                                |
| Broccoletti 2008          | 6 pazienti (4 pediatriche)<br>da P3 a P6  | betametasona:<br>C1: 0,01 mg/kg/di per 10 giorni   | nessuno                                |
| Cirillo 2018              | 9 pazienti  | C1: 0,001 mg/kg/di<br>C2: 0,005 mg/kg/di<br>C3 0,01 mg/kg/di<br>washout  |  |
| Hasegawa 2019             | 6 pazienti  | 0,02 mg/kg/di per 2 anni   | nessuno                                |
| Quarantelli 2013          | 4 pazienti  | 0,03 mg/kg/di  | nessuno                                |
| Russo 2009                | 6 pazienti  | 0,1 mg/kg/di per 10 giorni   |  |
| Zannolli 2012             | 13 pazienti<br>OLE  | 0,1 mg/kg/di per 10 giorni<br>0,075 mg/kg/di per 4 giorni<br>0,05 mg/kg/di per 4 giorni<br>0,025 mg/kg/di per 2 giorni<br>0,1 mg/kg/di per 10 giorni |  |
| <b>DESAMETASONE</b>       |   |  |  |
| Leuzzi 2015               | 11 pazienti   | 4 desametasona intraeritrocitaria x 24 mesi<br>(trattamento a lungo termine)<br>7 nessun trattamento   |  |
| Chessa 2014               | 22 pazienti   | desametasona intraeritrocitaria x 6 mesi (trial)<br>4 soggetti continuano per altri 19 mesi (OLE)  | 4 drop out dopo 7 mesi di<br>follow up |
| <b>AMANTADINA</b>         |   |  |  |
| Nissenkorn 2013           | 13 pazienti   | solfo di amantadina per 8 settimane<br>9 continuano per altri 12 mesi  | 1                                      |
| <b>CHEMIOTERAPIA</b>      |   |  |  |
| Sandoval 1998             | 74 pazienti con tumore<br>linfoide di cui 32 in<br>chemioterapia (21 terapia<br>standard e 11 dose ridotta) |  | nessuno                                |

OLE: *Open Label Extension*

| Confronti  | Safety   | Efficacia   |
|--|--|---|
| T0: <i>baseline</i><br>T1: fine C1<br>T40: prima inizio C2<br>T60: fine C2<br>T80: dopo <i>washout</i> 20 gg | non riportato  | SARA<br>T0: 23 ± 5,6<br>T1: 20 ± 5,5<br>T40: 23 ± 5,2<br>T60: 17,5 ± 6,5<br>dopo <i>washout</i> peggioramento sia dopo C1 sia dopo C2   |
| T0<br>T48<br>T10d  | non riportato  | non c'è analisi statistica  |
| T0: <i>baseline</i><br>T1-T3: ogni 60 giorni<br>T4: dopo periodo di <i>washout</i>                           | infezioni n = 3<br>aumento peso n = 8<br>aumento colesterolo n = 4<br>aumento trigliceridi n = 5<br>ipertensione n = 2 | SARA: non ci sono dati quantitativi miglioramenti in 5/9; dopo <i>washout</i> peggioramento in 2 dei 5 e gli altri lieve miglioramento<br>CHAQ-DI: 8/9 nessun cambiamento   |
| T0: <i>baseline</i><br>T1: dopo 2 anni   | n = 6 disfunzione surrenale transitoria  | SARA: 1/6 lieve miglioramento   |
| <i>off-therapy</i><br><i>on-therapy</i>  | non riportato  | SARA: dati sui singoli soggetti miglioramenti in 4/4  |
| T0: <i>baseline</i><br>T48: 48 h da inizio terapia<br>T10d: 10 di da fine terapia<br>T7: <i>off-therapy</i>  |  | SARA: una correlazione inversa tra il miglioramento delle funzioni cerebellari evidenziato alla SARA ( $\Delta$ SARA <i>score</i> ) e la gravità dell'atrofia cerebellare ( $R = -0,873$ ; $p < 0,05$ ), e tra quest'ultima e i livelli basali di GSH ( $R = -0,07344$ ; $p < 0,05$ ) |
|  |  | ICARS:<br><i>trial</i> : riduzione di 13 punti. Maggiori riduzioni per disturbo della postura e dell'andatura ( $p = 0,02$ ), la funzione cinetica ( $p = 0,02$ ), e il disturbo del linguaggio ( $p = 0,02$ )<br>estensione: riduzione di 16 punti                                   |
|  | nessun evento avverso  | ICARS: Mann-Whitney U = 1,00; $z = 2,45$ ; $p = 0,013803$<br>VABS: Mann-Whitney U = 5,50; $z = 1,60$ ; $p = 0,10$   |
|  | 15 con eventi avversi  | <i>trial</i> : ICARS: -4,0 (7,5) $p = 0,024$<br>VABS: +1,3 (1,2) $p < 0,0001$<br>OLE: ICARS: -5,2 (7,0) $p = 0,01$<br>miglioramento scala ICARS per <i>trial</i> e OLE  |
| <i>baseline</i> vs 8 settimane di trattamento<br>8 settimane vs successivi 12 mesi                           | dolore addominale (6 pazienti), nausea (2), insonnia (1), cefalea (1) e rash (1)                                       | ICARS 38,94 ± 10,13 vs 29,35 ± 10,05<br>UPDRS 17,53 ± 6,26 vs 11,94 ± 4,47<br>AIMS 20 ± 4,50 vs 13,65 ± 5,96<br>il miglioramento era simile per l'atassia (25,27%), i movimenti involontari (32,53%) e il parkinsonismo (29,49%).<br>nessun miglioramento tra 8 settimane e 12 mesi   |
| pazienti trattati con chemioterapia standard vs dose ridotta   | 3 con neutropenia<br>7 cistite emorragica<br>3 malattia polmonare  | maggior sopravvivenza in pazienti trattati con chemioterapia standard (9 mesi vs 5 mesi) $p = 0,03$   |

## Valutazione qualitative delle prove

Nell'ambito dei quesiti relativi al trattamento con farmaci e integratori alimentari, la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di valutare l'efficacia di tali trattamenti sia nel ridurre i segni atassici sia nel ridurre o eliminare i segni e sintomi dovuti alle possibili complicanze specifiche di ciascuna forma di atassia.

In questo contesto, la "misura di effetto" è stata definita come il miglioramento dei sintomi misurato tramite scale cliniche e funzionali (per esempio SARA).

La variabilità è stata valutata sia come misura di incertezza, sia come potenziale strumento per individuare eventuali sottogruppi in cui l'uso di specifici trattamenti può essere più utile o appropriato (per esempio sottogruppo di pazienti meno gravi). L'imprecisione, quasi inevitabile data l'eterogeneità intrinseca delle popolazioni considerate per questi quesiti, è stata valutata e, quando presente e non spiegabile, è stato deciso di dare maggiore peso agli studi di migliore qualità metodologica e/o con campioni più numerosi.

**Quesito 3.1** Qual è la terapia farmacologica più indicata, in termini di profilo rischio-beneficio, per il trattamento dei disturbi motori in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

| Atassia di Friedreich                | idebenone    | medilpredisolone | interferone gamma-1b |
|--------------------------------------|--------------|------------------|----------------------|
| rischio di <i>bias</i>               | moderato     | alto             | moderato             |
| variabilità ( <i>inconsistency</i> ) | bassa        | non applicabile  | moderata             |
| non trasferibilità (indirectness)    | bassa        | bassa            | bassa                |
| imprecisione                         | alta         | non applicabile  | moderata             |
| dimensione dell'effetto              | bassa        | bassa            | moderata             |
| gradiente dose risposta              | assente      | assente          | presente             |
| <b>Valutazione complessiva</b>       | <b>BASSA</b> | <b>BASSA</b>     | <b>MODERATA</b>      |

| Atassia teleangiectasia              | betametasone | desametasone    | amantadina      |
|--------------------------------------|--------------|-----------------|-----------------|
| rischio di <i>bias</i>               | alto         | moderato        | alto            |
| variabilità ( <i>inconsistency</i> ) | moderata     | bassa           | non applicabile |
| non trasferibilità (indirectness)    | bassa        | bassa           | moderata        |
| imprecisione                         | alta         | moderata        | non applicabile |
| dimensione dell'effetto              | moderata     | moderata        | moderata        |
| gradiente dose risposta              | assente      | assente         | assente         |
| <b>Valutazione complessiva</b>       | <b>BASSA</b> | <b>MODERATA</b> | <b>BASSA</b>    |

**Quesito 3.2** Qual è la terapia farmacologica più indicata, in termini di profilo rischio-beneficio, per il trattamento dei segni e sintomi associati alle varie forme atassiche (per esempio spasticità, tremore, distonia, dolore, cardiopatie, disturbi urinari, disturbi gastroenterologici, disfagia, scialorrea, disturbi uditivi e visivi/nistagmo, disturbi cognitivi, disturbi psichiatrici) in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

|  | idebenone | chemioterapia   |
|--|-----------|-----------------|
| rischio di <i>bias</i>                     | moderato  | moderato        |
| variabilità ( <i>inconsistency</i> )       | bassa     | non applicabile |
| non trasferibilità ( <i>indirectness</i> ) | bassa     | bassa           |
| imprecisione                               | moderata  | non applicabile |
| dimensione dell'effetto                    | bassa     | moderata        |
| gradiente dose risposta                    | assente   | presente        |
| Valutazione complessiva                    | BASSA     | MODERATA        |

**Quesito 3.3** Vi è l'indicazione all'uso di specifici integratori alimentari per il trattamento dei disturbi motori in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

Non sono disponibili prove pertinenti al quesito.

**Quesito 3.4** Vi è l'indicazione all'uso di specifici integratori alimentari per il trattamento dei segni e sintomi associati alle varie forme atassiche (per esempio spasticità, tremore, distonia, dolore, cardiopatie, disturbi urinari, disturbi gastroenterologici, disfagia, scialorrea, disturbi uditivi e visivi/nistagmo, disturbi cognitivi, disturbi psichiatrici) in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

Non sono disponibili prove pertinenti al quesito.

## Analisi delle prove

### Atassia di Friedreich

Sulla base della letteratura reperita, non esistono a oggi trattamenti in grado di modificare il corso della malattia (*disease-modifier*). Gli studi sui farmaci si sono focalizzati nel trattamento della patogenesi mitocondriale mirando a incrementare (*enhance*) la funzione mitocondriale, *scavenger* di radicali liberi o chelanti del ferro.

Il farmaco più studiato nel trattamento sia dei segni atassici sia della cardiomiopatia nell'Atassia di Friedreich (FDRA) è l'idebenone, un benzochinone a catena corta strutturalmente correlato al Coenzima Q10.

Diversi studi hanno indagato la sua possibile efficacia nel trattamento dei bambini con FDRA, ma nessuno ha riportato miglioramenti significativi né dei segni e sintomi motori né di quelli cardiologici, nemmeno nel trattamento a lungo termine. Sulla base di tali dati, e di dati analoghi riportati da studi sugli adulti (Kearney 2016), l'AIFA ha pubblicato una determina per l'«Esclusione del medicinale «Idebenone» dall'elenco dei

medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648 per il trattamento della miocardiopatia nei pazienti affetti da atassia di Friedreich” (AIFA 2019).

Tra gli altri farmaci indagati in bambini con FDRA sono inclusi l’interferone gamma-1b e il metilprednisolone. Né i due studi che hanno indagato la possibile efficacia dell’interferone gamma-1b, né lo studio che ha indagato la possibile efficacia del metilprednisolone hanno riportato alcuna efficacia dei farmaci in studio.

### **Atassia teleangectasia**

La classe di farmaci più studiata per il trattamento dei segni atassici in bambini con Atassia teleangectasia (AT) è quella dei glucocorticoidi.

Diversi studi hanno indagato la possibile efficacia del betametasona ma i risultati non sono conclusivi, dal momento che gli studi includono campioni poco numerosi e sono di qualità medio-bassa. Inoltre, tutti gli studi riportano un’insorgenza di eventi avversi gravi in tutti i bambini trattati.

Solo due studi indagano la possibile efficacia del desametasona e riportano una possibile efficacia, ma sulla base, anch’essi, di campioni poco numerosi e con alcune limitazioni metodologiche. È da notare che, per ovviare a tali limitazioni di campione e metodologia, è a oggi in corso uno studio di fase 3 per valutare l’efficacia di due dosi di farmaco sui segni e sintomi neurologici in bambini con AT (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02770807?cond=Ataxia+Telangiectasia&draw=3>).

### **Atassie ereditarie potenzialmente trattabili**

Non sono disponibili prove a supporto dell’uso di integratori di Coenzima Q10 e vitamina E in caso di atassie dovute a mutazioni genetiche responsabili di un deficit di tali sostanze. Dal momento, però, che in tali atassie i segni e sintomi motori sono determinati dal deficit causato dalla mutazione, è comunque raccomandabile somministrare tempestivamente un trattamento con integratori di tali sostanze.

### **Segni e sintomi non atassici**

Non sono al momento disponibili prove dirette sui singoli trattamenti farmacologici e con integratori alimentari per i segni e sintomi non atassici.

Produrre studi specificamente mirati a determinare l’efficacia di possibili trattamenti per tali segni e sintomi sarebbe estremamente utile perché, spesso, hanno un forte impatto sulla vita dei pazienti e dei loro familiari/*caregiver*.

Data quindi la rilevanza di tali segni e 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 segni e sintomi non atassici più frequenti nelle varie forme atassiche. Sulla base di tali prove si è deciso di raccomandare il trattamento *standard* per tali segni e sintomi, salvo in casi in cui tali trattamenti non siano applicabili o causino disturbi secondari e/o effetti collaterali non gestibili (vedi Allegato B).



## Raccomandazioni

|   |                        |
|---|------------------------|
| In bambini con Atassia di Friedreich la somministrazione di idebenone non sembra essere utile nel trattamento dei segni atassici.   | RACCOMANDAZIONE DEBOLE |
| In bambini con Atassia di Friedreich la somministrazione di interferone gamma-1b non sembra essere utile nel trattamento dei segni atassici.  | RACCOMANDAZIONE DEBOLE |
| In bambini con una diagnosi di atassia cronica, per il trattamento dei segni e sintomi associati alle varie forme atassiche (per esempio spasticità, tremore, distonia, dolore, cardiopatie, disturbi urinari, disturbi gastroenterologici, disfagia, scialorrea, disturbi uditivi e visivi/nistagmo, disturbi cognitivi, disturbi psichiatrici) si fa riferimento al trattamento <i>standard</i> di ciascun segno e sintomo, tenendo in considerazione la situazione clinica del singolo bambino e fatta eccezione nei casi in cui la somministrazione del trattamento non determini un rischio e/o danno superiore al beneficio atteso (vedi Allegato B). | RACCOMANDAZIONE FORTE  |
| In bambini con una mutazione genetica responsabile di un deficit di vitamina E o di Coenzima Q10 è indicato iniziare precocemente il trattamento con integratori di vitamina E o di Coenzima Q10.   | RACCOMANDAZIONE FORTE  |

## Raccomandazioni di ricerca

|   |
|---|
| In bambini con Atassia teleangiectasia il trattamento con glucocorticoidi, in particolare desametasone intraeritrocitario, sembra essere promettente nel ridurre i segni atassici, ma sono necessari ulteriori studi di buona qualità e con campioni più numerosi, mirati a confermare tali risultati di efficacia e a indagare la sicurezza dei diversi farmaci. |
| In bambini con una diagnosi di atassia cronica in cui non sono presenti mutazioni responsabili di un deficit di vitamina E o di Coenzima Q10, è necessario condurre studi di buona qualità e con campioni più numerosi mirati a valutare la possibile efficacia e sicurezza di una terapia con antiossidanti per il trattamento dei segni e sintomi motori.       |

## Bibliografia

Artuch R, Aracil A, Mas A et al. Friedreich's ataxia: idebenone treatment in early stage patients. *Neuropediatrics* 2002; 33(4): 190-3.

Brandsema JF, Stephens D, Hartley J et al. Intermediate-dose idebenone and quality of life in Friedreich ataxia. *Pediatr Neurol* 2010; 42(5): 338-42.

Broccoletti T, Del Giudice E, Amorosi S et al. Steroid-induced

improvement of neurological signs in ataxia-telangiectasia patients. *Eur J Neurol* 2008; 15(3): 223-8.

Broccoletti T, Del Giudice E, Cirillo E et al. Efficacy of very-low-dose betamethasone on neurological symptoms in ataxia-telangiectasia. *Eur J Neurol* 2011; 18(4): 564-70.

Chessa L, Leuzzi V, Plebani A et al. Intra-erythrocyte infusion of dexamethasone reduces neurological symptoms in ataxia

- teleangiectasia patients: results of a phase 2 trial. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 5.
- Cirillo E, Del Giudice E, Micheli R et al. Minimum effective betamethasone dosage on the neurological phenotype in patients with ataxia-telangiectasia: a multicenter observer-blind study. *Eur J Neurol* 2018; 25(6): 833-840.
- Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N et al. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6(10): 878-86.
- Di Prospero NA, Sumner CJ, Penzak SR et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose idebenone in patients with Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 2007; 64(6): 803-8.
- Drinkard BE, Keyser RE, Paul SM et al. Exercise capacity and idebenone intervention in children and adolescents with Friedreich ataxia. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91(7): 1044-50.
- Hasegawa S, Kumada S, Tanuma N et al. Long-Term Evaluation of Low-Dose Betamethasone for Ataxia Telangiectasia. *Pediatr Neurol* 2019; 100: 60-66.
- Lagedrost SJ, Sutton MS, Cohen MS et al. Idebenone in Friedreich ataxia cardiomyopathy-results from a 6-month phase III study (IONIA). *Am Heart J* 2011; 161(3): 639-645.e1.
- Leuzzi V, Micheli R, D'Agnano D et al. Positive effect of erythrocyte-delivered dexamethasone in ataxia-telangiectasia. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2(3): e98.
- Lynch DR, Hauser L, McCormick A et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon- $\gamma$  1b in Friedreich Ataxia. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6(3): 546-553.
- Lynch DR, Perlman SL, Meier T. A phase 3, double-blind, placebo-controlled trial of idebenone in Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 2010; 67(8): 941-7.
- Meier T, Perlman SL, Rummey C et al. Assessment of neurological efficacy of idebenone in pediatric patients with Friedreich's ataxia: data from a 6-month controlled study followed by a 12-month open-label extension study. *J Neurol* 2012; 259(2): 284-91.
- Nissenkorn A, Hassin-Baer S, Lerman SF et al. Movement disorder in ataxia-telangiectasia: treatment with amantadine sulfate. *J Child Neurol* 2013; 28(2): 155-60.
- Patel M, Schadt K, McCormick A et al. Open-label pilot study of oral methylprednisolone for the treatment of patients with Friedreich ataxia. *Muscle Nerve* 2019; 60(5): 571-575.
- Pineda M, Arpa J, Montero R et al. Idebenone treatment in paediatric and adult patients with Friedreich ataxia: long-term follow-up. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12(6): 470-5.
- Quarantelli M, Giardino G, Prinster A et al. Steroid treatment in Ataxia-Telangiectasia induces alterations of functional magnetic resonance imaging during pronosupination task. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17(2): 135-40.
- Russo I, Cosentino C, Del Giudice E et al. In ataxia-telangiectasia betamethasone response is inversely correlated to cerebellar atrophy and directly to antioxidative capacity. *Eur J Neurol* 2009; 16(6): 755-9.
- Sandoval C, Swift M. Treatment of lymphoid malignancies in patients with ataxia-telangiectasia. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31(6): 491-7.
- Seyer L, Greeley N, Foerster D et al. Open-label pilot study of interferon gamma-1b in Friedreich ataxia. *Acta Neurol Scand* 2015; 132(1): 7-15.
- Zannolli R, Buoni S, Betti G et al. A randomized trial of oral betamethasone to reduce ataxia symptoms in ataxia telangiectasia. *Mov Disord* 2012; 27(10): 1312-6.

## Abilitativo/riabilitativo

### Quesiti 3.5-3.10

|      |   |
|------|---|
| 3.5  | Vi è l'indicazione a una terapia abilitativa, riabilitativa e/o l'uso di ausili e/o ortesi rispetto a nessuna terapia o a un'altra terapia per il trattamento dei disturbi motori (per esempio equilibrio, postura, cammino, manipolazione) in bambini con atassia cronica?   |
| 3.6  | Vi è l'indicazione a una terapia abilitativa, riabilitativa e/o ausili e/o ortesi rispetto a nessuna terapia o a un'altra terapia per il trattamento della scoliosi in bambini con una diagnosi di atassia cronica?   |
| 3.7  | Vi è l'indicazione a una terapia abilitativa, riabilitativa e/o ausili e/o ortesi rispetto a nessuna terapia o a un'altra terapia per il trattamento dei disturbi visivi/nistagmo in bambini con una diagnosi di atassia cronica?   |
| 3.8  | Vi è l'indicazione a una terapia abilitativa, riabilitativa e/o ausili rispetto a nessuna terapia o a un'altra terapia per il trattamento dei disturbi cognitivi in bambini con una diagnosi di atassia cronica?  |
| 3.9  | Vi è l'indicazione a una terapia abilitativa, riabilitativa e/o ausili rispetto a nessuna terapia o a un'altra terapia per il trattamento dei disturbi comunicativo-linguistici in bambini con una diagnosi di atassia cronica?   |
| 3.10 | Vi è indicazione a una terapia abilitativa, riabilitativa e/o ausili e/o ortesi rispetto a nessuna terapia o a un'altra terapia per il trattamento dei segni e sintomi associati alle varie forme atassiche (per esempio spasticità, tremore, distonia, dolore, cardiopatie, disturbi urinari, disturbi gastroenterologici, disfagia, scialorrea, disturbi uditivi, eccetera) in bambini con una diagnosi di atassia cronica? |

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| Record reperiti tramite strategia | 619 |
| Studi inclusi                     | 7   |

### Sintesi degli studi inclusi

La revisione della letteratura è stata mirata a reperire studi di qualsiasi disegno (comparativi e non comparativi) sull'utilità di qualsiasi tipo di intervento abilitativo, riabilitativo e/o ausilio e/o ortesi in bambini con atassia cronica (Tabella 1).

#### Interventi riabilitativi motori

Due studi riportano dati su diversi interventi di riabilitazione motoria mirati in bambini con segni atassici.

Uno studio (Felix 2014) ha valutato l'efficacia di un intervento a domicilio di *Inspiratory Muscle Training* (IMT) della durata di 24 settimane in 11 bambini con Atassia teleangectasia (AT). L'intervento, mirato al rinforzamento dei muscoli dell'apparato respiratorio e all'aumento del volume polmonare, si è dimostrato efficace sia nel mi-

glioramento della pressione massima inspiratoria ed espiratoria e degli altri parametri ventilatori, sia della qualità della vita complessiva e in particolare di tutti i domini di salute generale e vitalità, suggerendo come la capacità e qualità della respirazione nei bambini con AT sia determinante per la loro qualità di vita.

Un secondo studio (Hanks 1990) ha utilizzato un protocollo riabilitativo personalizzato in 23 bambine con Sindrome di Rett, di cui il 73% con atassia o aprassia motoria e il 74% con vari gradi di cifosi o scoliosi accompagnata da atassia e/o spasticità. Il protocollo è stato mirato a sviluppare e mantenere la deambulazione e i movimenti di transizione, prevenire e ridurre le deformità, alleviare il disagio e l'irritabilità e aumentare l'autonomia. Il 65% delle bambine ha imparato a camminare autonomamente e il 47% ha mantenuto tale abilità a lungo termine. Complessivamente, l'intervento si è dimostrato efficace nel rallentare l'insorgenza di deformità, ridurre irritabilità e disagio e migliorare la qualità della vita.

**Tabella 1. Risultati degli studi su interventi riabilitativi motori**

| Riferimento bibliografico | Popolazione                              | Tipo di Studio  | Diagnosi                  | Intervento  | Risultati  |
|---------------------------|--|---|---------------------------|---|--|
| <b>Felix 2014</b>         | 11 soggetti<br>età media<br>14,64 ± 0,23 | sperimentale,<br>singolo gruppo,<br>pre-post            | Atassia<br>teleangectasia | <i>Inspiratory<br/>Muscle Training<br/>(IMT)</i> 1 sessione<br>di 20 minuti<br>per 5 volte a<br>settimana per<br>24 settimane                     | MIP (cmH <sub>2</sub> O) (media ± DS): pre -22,27 ± 2,61, post -38,00 ± 9,85 ( $p < 0,001$ )<br>MIP (%pred): pre 29, post 50 ( $p < 0,001$ )<br>MEP (cmH <sub>2</sub> O) (media ± DS): pre 29,09 ± 7,01, post 40,0 ± 8,06 ( $p = 0,001$ )<br>MEP (%pred): pre 38, post 53 ( $p = 0,009$ )<br>VE (L/min): pre 11,65 ± 6,14, post 12,02 ± 3,62 ( $p = 0,741$ )<br>VT (ml): pre 476,5 ± 137,3, post 583,3 ± 66,8 ( $p = 0,015$ )<br>VC (ml): pre 1.664 ± 463, post 2.145 ± 750 ( $p = 0,002$ )<br>f (bpm): pre 23,91 ± 6,04, post 20,45 ± 4,89 ( $p = 0,018$ )<br>miglioramento significativo dei domini di salute generale e vitalità della SF-36 ( $p < 0,05$ ) |
| <b>Hanks 1990</b>         | 23 soggetti<br>range età 2-21<br>anni    | osservazionale<br>retrospettivo su<br>cartelle cliniche | Sindrome di<br>Rett       | protocollo<br>riabilitativo<br>mirato:<br>deambulazione,<br>movimenti di<br>transizione,<br>deformità,<br>disagio e<br>irritabilità,<br>autonomia | 65% in grado di camminare autonomamente post trattamento (47% a lungo termine)<br>4 soggetti che avevano perso abilità di camminare la recuperano post trattamento<br>2 bambine perdono movimenti di transizione ma mantengono abilità di camminare se aiutate a stare in piedi  |

**DS:** deviazione standard

**f:** respiratory rate

**MEP:** maximal expiratory pressure

**MIP:** maximum inspiratory pressure

**SF-36:** Short Form Health Survey, 36 item

**VC:** vital capacity

**VE:** minute volume

**VT:** tidal volume

## Interventi riabilitativi fisici

Due studi riportano dati su un intervento di formazione dei genitori alla somministrazione di massaggi ai propri figli con atassia cronica.

Entrambi gli studi fanno riferimento allo stesso intervento di formazione dei genitori al *Training & Support Programme* (TSP).

Il primo studio (Barlow 2007) riporta i dati dello studio pilota, mirato a valutare l'impatto dell'intervento di formazione sul TSP sulla salute e benessere dei genitori e sulla loro percezione della salute e benessere dei propri figli. Lo studio ha coinvolto 27 genitori di 24 bambini con Atassia di Friedreich (FDRA) e Atassia teleangectasia (AT) e ha mostrato un complessivo miglioramento significativo della soddisfazione dei genitori nella propria vita, della percezione della propria salute e benessere, e una riduzione di ansia, stress e sintomi depressivi. In particolare, i genitori coinvolti hanno riportato di percepire un maggior coinvolgimento nella cura dei propri figli e di apprezzare il "tempo individuale di qualità" (*one-to-one quality time*) delle sessioni di massaggio. Sebbene nessuno dei miglioramenti nei segni e sintomi fisici e comunicativi riportati dai genitori sia risultato significativo, i genitori riportano complessivamente una maggiore "felicità" e *relax* dei bambini.

In un *follow up* a 12 mesi di 14 genitori partecipanti alla stessa coorte, 6 riportano di aver continuato a utilizzare il TSP, mentre 7 riportano di aver smesso di utilizzarlo (Powell 2008).

**Tabella 2. Risultati degli studi su interventi riabilitativi fisici**

| Riferimento bibliografico | Popolazione            | Tipo di studio | Diagnosi                       | Intervento   | Risultati   |
|---------------------------|------------------------|----------------|--------------------------------|--|---|
| Barlow 2007               | 27 genitori<br>17F-10M | studio pilota  | 24 bambini<br>22 FDRA,<br>2 AT | formazione dei genitori nel <i>Training &amp; Support Programme</i> (TSP), ovvero nozioni di massaggio da poter utilizzare a domicilio sui bambini | <p><b>GENITORI</b><br/>riduzione in ansia (<math>p = 0,011</math>), depressione (<math>p = 0,046</math>), stress percepito (<math>p = 0,020</math>), miglioramento stato di salute (<math>p = 0,020</math>) e soddisfazione nella vita (<math>p = 0,045</math>), miglioramento punteggi delle scale di autoefficacia (<i>self-efficacy</i>) generale (<math>p = 0,01</math>)<br/>percezione di maggiore coinvolgimento nella cura del bambino</p> <p><b>BAMBINI</b><br/>miglioramenti non significativi nelle difficoltà fisiche e comunicative dei bambini riportate dai genitori<br/>5 riportano maggiore <i>relax</i> e un miglioramento nella sindrome delle gambe senza riposo<br/>8 riportano migliore mobilità</p> |

## Interventi riabilitativi con *device* elettronici

Tre studi riportano dati sull'utilizzo di *device* elettronici per la riabilitazione di bambini con atassie croniche. Nello specifico, due studi riportano dati sull'utilizzo di *console* per *videogame* per la riabilitazione motoria di bambini con diversi tipi di atassie

croniche (Ilg 2012, Schatton 2017) e uno studio utilizza un *training* intensivo associato a terapia vibrazionale assistita in bambini con atassie progressive e non progressive (Martakis 2019) (Tabella 3).

I primi due studi utilizzano entrambi diversi *videogame* disponibili in commercio e valutano l'efficacia del trattamento sui segni e sintomi motori valutati tramite il punteggio della scala SARA. Uno studio ha sottoposto 10 soggetti con atassia progressiva spinocerebellare a un intervento suddiviso in due fasi. Durante la prima fase i soggetti hanno familiarizzato con i *videogame* e la *console* assieme al terapeuta, mentre nella seconda fase hanno proseguito il *training* a casa. L'intervento, di una durata complessiva di 10 settimane, si è dimostrato efficace nel migliorare diversi parametri motori, equilibrio e nel ridurre il rischio di cadute (Ilg 2012). Analogamente, il secondo studio ha sottoposto 10 soggetti con Atassia di Friedreich (FDRA), Atassia teleangectasia (AT), Atassia cerebellare autosomica recessiva (ARCA, *Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia*) e Atassia con aprassia oculomotoria 1 (AOA1, *Ataxia with Oculomotor Apraxia*) a un trattamento in due fasi, entrambe strutturate in un primo periodo di *training* assistito seguito da un periodo di *training* a casa. Anche in questo caso l'intervento si è dimostrato efficace nel migliorare diversi segni e sintomi motori e l'equilibrio (Schatton 2017).

Un terzo studio, invece, utilizza un intervento di *training* intensivo basato su fisioterapia funzionale, *training* di resistenza funzionale, idroterapia, *treadmill training* in associazione a terapia vibrazionale assistita in un gruppo di 45 soggetti con diverse forme di atassie progressive e non progressive. L'intervento di vibrazione assistita è stato somministrato sia in regime di ricovero sia a domicilio. L'intervento combinato si è dimostrato efficace nel ridurre i segni e sintomi motori, anche a lungo termine, soprattutto nei bambini con atassie non progressive (Martakis 2019).

### Utilizzo di ausili

Uno studio riporta dati sull'impatto dell'uso di ausili per la mobilità sulla qualità della vita di un ampio campione di bambini con Atassia di Friedreich (FDRA) (Ejaz 2018) (Tabella 4). La qualità della vita è stata misurata utilizzando il questionario PedsQL (*The Pediatric Quality of Life Inventory*) compilato dai bambini o, laddove impossibile, dai loro genitori. I risultati mostrano che nei bambini con FDRA la necessità di utilizzare un ausilio per la mobilità, al netto della gravità delle manifestazioni, ha un impatto negativo sulla percezione della qualità della vita, soprattutto se la necessità di utilizzo degli ausili si protrae nel tempo. L'impatto negativo è stato osservato in tutti i *subscore* della PedsQL indagati, tranne nel *subscore* della qualità di vita emotiva che sembra essere correlato all'uso degli ausili ma non alla durata del loro utilizzo, suggerendo che possa esserci un impatto negativo come reazione alla necessità di supporto ma accompagnata a un graduale adattamento alla condizione.

**Tabella 3. Risultati degli studi su interventi riabilitativi con *device* elettronici**

| Riferimento bibliografico | Popolazione                                       | Tipo di Studio  | Diagnosi   | Intervento   | Risultati   |
|---------------------------|---|---|--|--|---|
| <b>Ilg 2012</b>           | 7 soggetti (5M/5F)<br>range età 11-18             | sperimentale a singolo gruppo, pre-post                           | atassia progressiva spinocerebellare   | 3 <i>videogame</i> (disponibili in commercio) per <i>console</i> commerciali<br>fase 1: 4 sessioni di 1 ora a settimana di <i>training</i> supervisionato<br>fase 2: 6 settimane di <i>training</i> a casa   | riduzione media di -2 punti nella scala SARA ( $p = 0,0013$ )<br><i>subscore</i> postura: $p = 0,0003$<br><i>score</i> DGI (equilibrio dinamico): $p = 0,04$<br>riduzione variabilità passi: $p = 0,019$<br>riduzione in oscillazione laterale: $p = 0,012$<br>riduzione dell'errore nel posizionamento della gamba: destra $p = 0,007$ , sinistra $p = 0,03$   |
| <b>Martakis 2019</b>      | 45 soggetti<br>14F-31M<br>età media $7,7 \pm 4,7$ | <i>Retrospective analysis of the prospectively collected data</i> | atassie progressive (11)<br>5 AT, 1 MS, 1 FA, 4 atrofie cerebellari e atassie progressive non classificate<br>atassie non progressive (34)<br>4 JS, 10 displasia cerebellare, 7 tumori cerebellari o fossa posteriore, 2 monosomia 1p36, 1 mutazione <i>RANBP2</i> missenso, 1 Mowat-Wilson, 1 deficit GLUT1, 8 non classificate | <i>training</i> intensivo basato su fisioterapia funzionale, <i>training</i> di resistenza funzionale, idroterapia, <i>treadmill training</i> in associazione a terapia vibrazionale assistita (combinazione di somministrazione in ricovero e a casa) durata intervento 6 mesi (6M), <i>follow up</i> a 12 mesi (12M)           | atassie non progressive<br>GMFM-66 differenza mediana di 2,4 a 6 mesi ( $p < 0,001$ ), significativa anche a 12 mesi ( $p < 0,001$ )<br>1MWT differenza mediana di 16 a 6 mesi ( $p < 0,001$ ), significativa a 12 mesi ( $p < 0,001$ )<br>atassie progressive<br>GMFM-66 differenza mediana di 2,9 a 6 mesi ( $p < 0,028$ ), ai margini della significatività anche a 12 mesi ( $p < 0,052$ )<br>1MWT differenza mediana di 8,5 a 6 mesi ( $p < 0,068$ ) |
| <b>Schatton 2017</b>      | 6 soggetti<br>range età 6-16                      | sperimentale a singolo gruppo, pre-post                           | 2 FDRA, 2 AT, 1 arCA, 1 AOA1   | <i>videogame</i> (disponibili in commercio) per <i>console</i> commerciali<br>fase 1: 1 settimana con 4 sessioni di 1 ora di <i>training</i> in laboratorio, seguita da 5 settimane di <i>training</i> a casa<br>fase 2: 2 giorni di sessione " <i>booster</i> " in laboratorio seguita da 6 settimane di <i>training</i> a casa | riduzione media di -2,5 punti nella scala SARA ( $p = 0,003$ )<br>riduzione SARA: $p = 0,001$<br>entrambe riduzioni correlate con numero di ore di <i>training</i> a settimana ( $p = 0,04$ )<br>miglioramento nell'ottenimento di <i>goal</i> individuali ( $p < 0,002$ )<br>oscillazione laterale invariata ( $p = 0,97$ ) a occhi aperti ma migliorata a occhi chiusi ( $p = 0,003$ )  |

GMFM66: Gross Motor Function Measure 66

MS: Marinesco-Sjögren

1MWT: 1-minute walking test

**Tabella 4. Risultati degli studi sull'utilizzo di ausili**

| Riferimento bibliografico | Popolazione  | Tipo di studio            | Diagnosi | Intervento   | Conclusioni   |
|---------------------------|--|---------------------------|----------|--|---|
| Ejaz 2018                 | 111 soggetti<br>45F-66M<br>età media<br>13,08 ± 2,96 | osservazionale,<br>survey | FDRA     | impatto dell'uso di ausili per la mobilità sulla qualità della vita, misurata con <i>self-reported</i> o <i>parent-reported</i> PedsQL | 47 (42%) utilizzano ausili per mobilità (43 sedia a rotelle, 3 deambulatore, 1 bastone)<br>età media di inizio uso ausilio 11,65 ± 3,09 anni<br>96 <i>self-reported</i><br>media PedsQL totale 60,43 ± 16,95<br>media PedsQL degli utilizzatori di ausili inferiore rispetto a non utilizzatori ( $p < 0,001$ )<br>correlazione tra uso di ausili e riduzione dello <i>score</i> PedsQL ( $p < 0,001$ )<br>correlazione tra <i>score</i> inferiori di PedsQL e maggiore gravità di malattia ( $p < 0,001$ ) |

PedsQL: *The Pediatric Quality of Life Inventory*

## Valutazione qualitativa delle prove

Nell'ambito dei quesiti relativi ai trattamenti abilitativi/riabilitativi, la letteratura è stata analizzata con l'obiettivo di valutare l'efficacia di tali interventi nel ridurre i segni atassici, nel ridurre o eliminare i segni e sintomi dovuti alle possibili complicanze specifiche di ciascuna forma di atassia e nel migliorare la qualità della vita di bambini e genitori. In questo contesto, la "misura di effetto" è stata definita come il miglioramento dei sintomi, misurato tramite scale cliniche, funzionali e di qualità della vita (per esempio SARA).

La variabilità è stata valutata sia come misura di incertezza, sia come potenziale strumento per individuare eventuali sottogruppi in cui l'uso di specifici trattamenti può essere più utile o appropriato (per esempio atassie progressive *versus* non progressive).

L'imprecisione, quasi inevitabile data l'eterogeneità intrinseca delle popolazioni considerate per questi quesiti, è stata valutata e, quando presente e non spiegabile, è stato deciso di dare maggiore peso agli studi di migliore qualità metodologica e/o con campioni più numerosi.

**Quesito 3.5** Vi è l'indicazione a una terapia abilitativa, riabilitativa e/o l'uso di ausili e/o ortesi rispetto a nessuna terapia o a un'altra terapia per il trattamento dei disturbi motori (per esempio equilibrio, postura, cammino, manipolazione) in bambini con atassia?

|  | motori        | fisici          | device          | ausili          |
|--|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| rischio di <i>bias</i>                     | alto          | alto            | moderato        | moderato        |
| variabilità ( <i>inconsistency</i> )       | alta          | non applicabile | bassa           | non applicabile |
| non trasferibilità ( <i>indirectness</i> ) | bassa         | bassa           | bassa           | bassa           |
| imprecisione                               | alta          | non applicabile | moderata        | non applicabile |
| dimensione dell'effetto                    | moderata      | bassa           | moderata        | moderata        |
| gradiente dose risposta                    | non riportato | non applicabile | non riportato   | non applicabile |
| <b>Valutazione complessiva</b>             | <b>BASSA</b>  | <b>BASSA</b>    | <b>MODERATA</b> | <b>BASSA</b>    |



**Quesito 3.6** Vi è l'indicazione a una terapia abilitativa, riabilitativa e/o ausili e/o ortesi rispetto a nessuna terapia o a un'altra terapia per il trattamento della scoliosi in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

Non sono disponibili prove pertinenti al quesito.

**Quesito 3.7** Vi è l'indicazione a una terapia abilitativa, riabilitativa e/o ausili e/o ortesi rispetto a nessuna terapia o a un'altra terapia per il trattamento dei disturbi visivi/nistagmo in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

Non sono disponibili prove pertinenti al quesito.

**Quesito 3.8** Vi è l'indicazione a una terapia abilitativa, riabilitativa e/o ausili rispetto a nessuna terapia o a un'altra terapia per il trattamento dei disturbi cognitivi in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

Non sono disponibili prove pertinenti al quesito.

**Quesito 3.9** Vi è l'indicazione a una terapia abilitativa, riabilitativa e/o ausili rispetto a nessuna terapia o a un'altra terapia per il trattamento dei disturbi comunicativo-linguistici in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

Non sono disponibili prove pertinenti al quesito.

**Quesito 3.10** Vi è indicazione a una terapia abilitativa, riabilitativa e/o ausili e/o ortesi rispetto a nessuna terapia o a un'altra terapia per il trattamento dei segni e sintomi associati alle varie forme atassiche (per esempio spasticità, tremore, distonia, dolore, cardiopatie, disturbi urinari, disturbi gastroenterologici, disfagia, scialorrea, disturbi uditivi, eccetera) in bambini con una diagnosi di atassia cronica?

Non sono disponibili prove pertinenti al quesito.

## Analisi delle prove

Sebbene le prove specifiche sull'efficacia di diverse strategie riabilitative sia motorie sia cognitive in bambini con atassie croniche siano scarse ed eterogenee, l'intervento abilitativo/riabilitativo sia motorio sia cognitivo resta l'approccio terapeutico di prima linea per il trattamento di queste patologie. La rarità di queste condizioni e la varietà ed eterogeneità dei segni e sintomi che includono determina la necessità di produrre piani riabilitativi personalizzati, calibrati sui bisogni e i desideri del bambino, quindi difficilmente standardizzabili e generalizzabili. I bambini con atassia pediatrica sono, infatti, bambini con necessità assistenziali complesse, che richiedono la collaborazione di diverse professionalità. Per questo motivo, come è necessario stabilire una strategia diagnostica e terapeutica in ambito medico, così è necessario stabilire una strategia di intervento anche in ambito riabilitativo.

La strategia riabilitativa sia motoria sia cognitiva dovrebbe, inoltre, essere inserita

in un progetto riabilitativo condiviso con il bambino, la sua famiglia e/o i *caregiver* e i professionisti sanitari che partecipano alla presa in carico. Il progetto riabilitativo è, infatti, parte di un modello di intervento e assistenza coordinati dei bambini con patologie complesse. Come già visto, tali modelli richiedono che il *decision making* sia un processo che richiede la partecipazione del bambino, dei suoi familiari e dei professionisti sanitari.

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

È importante, soprattutto nelle valutazioni iniziali, il coordinamento e la condivisione degli obiettivi tra personale medico (cardiologo, genetista, fisiatra, neurologo, neuropsichiatra infantile, ortopedico, pediatra, pneumologo, psicologo) e professioni sanitarie di tutte le aree (educatore professionale sanitario, fisioterapista, infermiere, logopedista, ortottista, tecnico della riabilitazione psichiatrica, tecnico ortopedico, terapeuta della neuro- e psico-motricità dell'età evolutiva, terapeuta occupazionale, podologo, psicologo/neuropsicologo) così da ottenere un reale bilanciamento tra i desideri espressi, le potenzialità del bambino, l'evoluzione della patologia.

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

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

Alcuni studi inclusi, inoltre, suggeriscono l'utilità di includere nelle strategie riabilitative anche tecnologie quali *console* commerciali per *videogame* e più specificamente per videogiochi che integrano funzioni che richiedono un esercizio fisico attivo interattivo con la console (*exergame*). Tali strumenti possono essere utili sia in quanto integrano diverse dimensioni riabilitative (per esempio motoria e cognitiva), sia per-

ché possono determinare una maggiore motivazione e coinvolgimento del bambino nel processo riabilitativo. La possibilità di utilizzare, inoltre, queste tecnologie per un intervento integrato sia in presenza sia in autonomia (a casa), con il coinvolgimento dei familiari, potrebbe contribuire a ridurre, in parte, l'impatto della riabilitazione sui servizi assistenziali (Lacorte 2020).

In questo scenario, data la scarsità di prove dirette sulle diverse strategie riabilitative sia motorie sia cognitive, è stato deciso di formulare un'indicazione alla definizione di un progetto terapeutico condiviso per il trattamento riabilitativo dei segni e sintomi motori e cognitivi dei bambini con atassie croniche. Per quanto riguarda, invece, il trattamento dei segni e sintomi non motori e l'adozione di ausili e/o ortesi, data l'assenza di prove dirette e la complessità delle patologie, si rimanda al trattamento di riferimento di ciascuno di essi (vedi Allegato B), con indicazione, come specificato, ad adattare il trattamento *standard* alle necessità e peculiarità del singolo caso.

## Raccomandazioni

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| <p>È indicato offrire ai bambini con una diagnosi di atassia cronica un trattamento neuro-riabilitativo multidimensionale sia motorio sia cognitivo, se necessario integrato ad ausili e/o ortesi, mirato al raggiungimento degli obiettivi specifici, tra cui l'autodeterminazione dell'individuo, definiti all'interno di un progetto riabilitativo condiviso che tenga conto delle capacità, competenze e <i>performance</i> del singolo bambino, della tipologia e gravità dei segni e sintomi e della prognosi funzionale, laddove sia nota.</p> | <p><b>RACCOMANDAZIONE FORTE</b></p>  |
| <p>Il progetto riabilitativo dei bambini con atassia cronica dovrebbe essere basato su una valutazione multiprofessionale preliminare delle capacità, competenze e <i>performance</i> del bambino, della tipologia e gravità dei segni e sintomi e della prognosi funzionale e, in base all'esito di tale valutazione, dovrebbe essere definito l'intervento coordinato di tutte le figure professionali.</p>   | <p><b>RACCOMANDAZIONE FORTE</b></p>  |
| <p>In bambini con atassia cronica un intervento riabilitativo, anche a domicilio, con <i>exergame</i> sembra essere efficace nel ridurre i segni e sintomi motori e migliorare l'equilibrio.</p>  | <p><b>RACCOMANDAZIONE DEBOLE</b></p> |
| <p>È indicato ricorrere a strategie riabilitative specifiche per il trattamento dei segni e sintomi associati alle varie forme atassiche, tenendo in considerazione la situazione clinica del singolo bambino e fatta eccezione nei casi in cui la somministrazione del trattamento non determini un rischio e/o danno superiore al beneficio atteso (vedi Allegato B).</p>   | <p><b>RACCOMANDAZIONE FORTE</b></p>  |
| <p>È indicato l'uso di ortesi e ausili in bambini con atassie croniche che presentano una malformazione e/o deformità e/o altra condizione clinica che ne richieda l'adozione, fatta eccezione nei casi in cui l'ortesi o l'ausilio adottato non siano tollerati o causino al bambino una limitazione nei movimenti, nel cammino e/o nelle attività di vita quotidiana (vedi Allegato B).</p>   | <p><b>RACCOMANDAZIONE FORTE</b></p>  |

## Bibliografia

---

Barlow JH, Cullen-Powell LA et al. The training & support programme for parents of children with ataxia: a pilot study. *Psychol Health Med* 2007; 12(1): 64-9.

Ejaz R, Chen S, Isaacs CJ et al. Impact of Mobility Device Use on Quality of Life in Children With Friedreich Ataxia. *J Child Neurol* 2018; 33(6): 397-404.

Félix E, Gimenes AC, Costa-Carvalho BT. Effects of inspiratory muscle training on lung volumes, respiratory muscle strength, and quality of life in patients with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49(3): 238-44.

Hanks SB. Motor disabilities in the Rett syndrome and physical therapy strategies. *Brain Dev* 1990; 12(1): 157-61.

Ilg W, Schatton C, Schicks J et al. Video game-based coordinative training improves ataxia in children with degenerative ataxia. *Neurology* 2012; 79(20): 2056-60.

Lacorte E, Bellomo G, Nuovo S et al. The Use of New Mobile

and Gaming Technologies for the Assessment and Rehabilitation of People with Ataxia: a Systematic Review and Meta-analysis. *Cerebellum* 2020 Nov 14. doi: 10.1007/s12311-020-01210-x. Epub ahead of print. PMID: 33190189.

Martakis K, Stark C, Alberg E et al. Motor Function Improvement in Children with Ataxia Receiving Interval Rehabilitation, Including Vibration-Assisted Hometraining: A Retrospective Study. *Klin Padiatr* 2019; 231(6): 304-312.

Powell L, Stapley J, Gilchrist M. Psychosocial well-being of parents of children with ataxia who attended the Training and Support Programme: A 12-month follow-up. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2008; 14: 152-157.

Schatton C, Synofzik M, Fleszar Z et al. Individualized exergame training improves postural control in advanced degenerative spinocerebellar ataxia: A rater-blinded, intra-individually controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 39: 80-84.

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

|                   | <i>Trattamenti di riferimento</i>  | <i>Riferimenti bibliografici</i>                |
|-------------------|--|---|
| <b>scoliosi</b>   | <b>scoliosi idiopatica:</b> l'utilizzo del busto sembra essere efficace nel prevenire la progressione della curva scoliotica e nel ridurre il ricorso alla chirurgia e il trattamento con esercizi specifici sembra essere efficace nel ridurre l'angolo di Cobb e migliorare l'asimmetria del tronco  | <b>Dolan 2007<br/>Fan 2020<br/>Negrini 2016</b> |
| <b>pes cavus</b>  | ortesi e calzature correttive sembrano essere utili a migliorare gli aspetti biomeccanici, tra cui la pressione plantare, mentre la tossina botulinica non sembra esser utile a migliorare allineamento, flessibilità e forza del piede  | <b>Burns 2007</b>                               |
| <b>pes planus</b> | <b>piede equino-varo-supinato (PEVS):</b> le ortesi terapeutiche funzionali sembrano avere un effetto correttivo in bambini con PEVS da lieve a moderato<br><b>pes planus:</b> le ortesi correttive non sembrano essere utili, mentre le ortesi terapeutiche funzionali sembrano essere utili per migliorare i parametri del cammino in bambini in età prescolare e in bambini delle elementari con altre disabilità (SD o PC)<br><b>pes planus flessibile:</b> le ortesi funzionali sembrano avere un impatto positivo per diversi esiti, tra cui dolore, postura del piede, andatura e misure funzionali, strutturali e cinetiche  | <b>Hill 2020<br/><br/>Dars 2018</b>             |
| <b>spasticità</b> | le strategie di terapia fisica e occupazionale, anche con l'ausilio di ortesi, sono indicate, se all'interno di programmi riabilitativi mirati, per il raggiungimento di obiettivi specifici condivisi<br><br>la terapia a breve termine con diazepam o a lungo termine di baclofen può essere considerata in presenza di disagio o dolore, spasmi muscolari, disabilità funzionale<br><br>la tossina botulinica A può essere considerata in caso di spasticità focale con limitazione di motricità fine e uso di ortesi, compromissione dell'igiene personale, dolore e disagi estetici, mentre deve essere considerata con cautela in caso di disturbi di coagulazione o trattamento con anticoagulanti, spasticità generalizzata, contratture muscolari fisse o deformità ossee, e deve essere evitata in caso di miastenia grave o trattamento con aminoglicosidi<br><br>il baclofen intratecale può essere considerato in bambini in cui nonostante l'uso di approcci non invasivi la spasticità continua a causare dolore o spasmi muscolari, limitazioni della postura o funzionalità, compromissione dell'igiene personale, ma deve essere evitato in bambini troppo piccoli, malnutriti, soggetti a infezioni ricorrenti o a precedente intervento di fusione spinale, con disturbi respiratori o di coagulazione o in trattamento con anticoagulanti | <b>NICE CG145</b>                               |
| <b>tremore</b>    | <b>tremore posturale isolato:</b> in caso il bambino sia in trattamento con sodio valproato o agonisti beta adrenergici è indicato riconsiderare tale trattamento in quanto il tremore può essere un effetto collaterale del farmaco<br><br><b>tremore posturale:</b> è indicato eseguire un esame della funzionalità tiroidea per determinare la possibile presenza di iperattività tiroidea; la terapia occupazionale è indicata in caso di limitazioni nelle attività di vita quotidiana  | <b>NICE CG127</b>                               |

| Sintomo                 | Trattamenti di riferimento   | Riferimenti bibliografici               |
|-------------------------|--|---|
| distonia                | <p><b>distonia primaria:</b> la TB-A può essere considerata come trattamento di prima linea, in caso di fallimento della TB può essere considerata la DBS del globo pallido, salvo in pazienti con disabilità causata da deformità fisse</p> <p><b>distonia degli arti superiori:</b> la TB-A può essere efficace ma con costanti aggiustamenti dei dosaggi per evitare una possibile debolezza muscolare</p> <p>la TB può essere utile per il trattamento sintomatico a lungo termine ma non deve essere utilizzata in caso di disturbi della trasmissione neuromuscolare e deve essere tenuto in considerazione il rischio associato a dosi cumulative eccessive</p>   | Albanese 2011                           |
| dolore                  | <p><b>dolore cronico:</b> interventi psicologici, esercizi fisici, di rilassamento e TENS dovrebbero essere considerati come interventi precoci; paracetamolo e FANS possono essere considerati in prima linea, ma per trattamenti della minor durata possibile; l'uso di oppioidi è raramente indicato a causa degli effetti collaterali e per trattamenti della minor durata possibile; l'uso di codeina e tramadolo non è raccomandato</p> <p><b>dolore localizzato:</b> FANS topici e lidocaina possono essere considerati per la riduzione dei sintomi</p> <p><b>dolore neuropatico:</b> la gabapentina alla dose minima efficace può essere considerata come trattamento di prima linea, seguita da pregabalina in caso di inefficacia o non tollerabilità della gabapentina; l'amptriptilina a basse dosi può essere considerata in caso di mal di schiena misto nocicettivo/neuropatico, emicrania cronica o dolore generalizzato cronico e sostituita da nortriptilina in caso di eccessiva sedazione</p> | Scottish Gov 2018<br>WHO 2020           |
| cardiopatie             | <p><b>LVOTO:</b> è indicato l'uso di beta bloccanti e può essere considerato l'uso di verapamil; la terapia medica può essere considerata in caso sintomi lievi o assenti</p>  | ESC 2014                                |
| disturbi urinari        | <p><b>infezioni del tratto urinario:</b> è indicato il trattamento con antibiotici per via orale in fase acuta; in caso di impossibilità di somministrazione per via orale è indicato il trattamento antibiotico per via endovenosa o intramuscolare</p> <p><b>batteriauria asintomatica:</b> non è indicato il trattamento antibiotico</p>  | NICE CG54                               |
| disturbi gastroenterici | <p><b>reflusso gastroesofageo:</b> l'uso di farmaci antiacidi, inclusi gli inibitori della pompa protonica, è indicato come trattamento di prima linea, mentre domperidone, metoclopramide ed eritromicina non sono indicati se non sotto stretto monitoraggio degli effetti collaterali</p> <p><b>costipazione:</b> l'uso di clisteri e lassativi è indicato come trattamento di prima linea, ma, soprattutto in bambini con disabilità neurologiche, l'uso cronico di lassativi può ridurre la responsività al trattamento</p>   | NICE CG99<br>NICE NG 1<br>Romano 2017   |
| disfagia                | <p><b>disfagia/disfunzione orale motoria:</b> la terapia logopedica, incluse terapie sensorimotorie orali, sembra essere indicata come trattamento di prima linea</p>  | Gosa 2017<br>Morgan 2012<br>Romano 2017 |

| Sintomo                           | Trattamenti di riferimento  | Riferimenti bibliografici                                |
|-----------------------------------|---|--|
| scialorrea                        | <b>salivazione eccessiva:</b> specifici esercizi della bocca; uso di farmaci anticolinergici come scopolamina transdermica o glicopirronio bromuro; iniezioni di tossina botulinica A alle ghiandole salivari; se i farmaci e il botulino non danno benefici o non sono tollerati, si può ricorrere all'intervento chirurgico   | Short 2019   |
| disturbi uditivi                  | <b>disturbi dell'udito:</b> uso di apparecchi acustici, impianti cocleari, dispositivi a conduzione ossea, tecnologie assistite   | JCIH 2019  |
| disturbi visivi                   | <b>errore refrattivo:</b> prescrizione della correzione<br><b>difetti</b> della visione binoculare, del movimento degli occhi e dell'elaborazione dell'immagine sono trattati con l'uso di prismi o con la terapia e riabilitazione visiva o con farmaci oculari.   | AOA 2017   |
| disturbi cognitivi e psichiatrici | <b>disabilità:</b> sono indicati interventi di terapia occupazionale, in particolare con approcci a livello di attività e top-down, e con il coinvolgimento dei genitori/ <i>caregiver</i><br><b>disabilità intellettiva:</b> è indicato un approccio non farmacologico mirato allo sviluppo di abilità necessarie all'acquisizione di competenze educative che possano garantire l'autonomia; in caso di presenza di disturbi psichiatrici associati è indicato un iniziale intervento psicosociale mirato, seguito, quando necessario, dall'utilizzo di farmaci psicotropici<br><b>disturbi psichiatrici:</b> il trattamento psicoterapeutico, inclusa terapia individuale e di gruppo, dovrebbe essere considerato come intervento di prima linea in bambini con malattie fisiche concomitanti; la terapia con farmaci psicotropici è indicata, in caso di persistenza dei sintomi a seguito di terapie non farmacologiche, tenendo in considerazione le potenziali interazioni con eventuali altri trattamenti farmacologici concomitanti | DeMaso 2009<br>Kishore 2020<br>Novak 2019<br>Siegel 2020 |
| disturbi comunicativo-linguistici | <b>aprassia verbale:</b> il <i>Nuffield Dyspraxia Programme-3</i> (NDP-3) e il <i>Rapid Syllable Transitions Treatment</i> (ReST) sembrano essere utili in bambini di età da 4 a 12 anni in assenza di altri disturbi del neuro-sviluppo<br><b>disartria:</b> interventi basati su principi di apprendimento sembrano essere utili a migliorare l'intelligibilità e la chiarezza e qualità della voce   | Morgan 2018<br>Pennington 2016                           |

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

**LVOTO:** *Left Ventricular Outflow Tract Obstruction*

**PC:** Paralisi cerebrale

**SD:** Sindrome di Down

**TB:** tossina botulinica

**TENS:** stimolazione elettrica nervosa transcutanea (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*)

## Bibliografia

Albanese A, Asmus F, Bhatia KP et al EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2011; 18(1): 5-18.

American Optometric Association. Comprehensive Pediatric Eye and Vision Examination. Evidence-Based Clinical Practice Guideline. 2017. Disponibile al link: <https://www.aoa.org>.

org/AOA/Documents/Practice%20Management/Clinical%20Guidelines/EBO%20Guidelines/Comprehensive%20Pediatric%20Eye%20and%20Vision%20Exam.pdf (Ultima visita: 12-01-2021)

Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borg-er MA et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35(39): 2733-79.

Burns J, Landorf KB, Ryan MM et al Interventions for the prevention and treatment of pes cavus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD006154.

Dars S, Uden H, Banwell HA. The effectiveness of non-surgical intervention (Foot Orthoses) for paediatric flexible pes planus: A systematic review: Update. *PLoS One* 2018; 13(2): e0193060.

DeMaso DR, Martini R, Cahen LA et al. Practice Parameter for the Psychiatric Assessment and Management of Physically Ill Children and Adolescents. *Am. Acad. Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48(2): 213Y233.

Dolan LA, Weinstein SL. Surgical rates after observation and bracing for adolescent idiopathic scoliosis: an evidence-based review. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007 Sep 1; 32(19 Suppl): S91-S100. doi: 10.1097/BRS.0b013e318134ead9.

Fan Y, Ren Q, To MKT, Cheung JPY. Effectiveness of scoliosis-specific exercises for alleviating adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020 Jul 27;21(1):495.

Gosa MM, Carden HT, Jacks CC et al. Evidence to support treatment options for children with swallowing and feeding disorders: A systematic review. *J Pediatr Rehabil Med* 2017; 10(2): 107-136.

Hill M, Healy A, Chockalingam N. Effectiveness of therapeutic footwear for children: A systematic review. *J Foot Ankle Res* 2020; 13(1): 23.

Kishore MT, Udipi GA, Seshadri SP. Clinical Practice Guidelines for Assessment and Management of intellectual disability. *Indian J Psychiatry* 2019; 61(Suppl 2): 194-210.

Management of Chronic Pain in Children and Young People. A National Clinical Guideline. Published by The Scottish Government, March 2018. Disponibile al link: <https://www.gov.scot/publications/management-chronic-pain-children-young-people/> (Ultima visita: 12-01-2021)

Morgan AT, Dodrill P, Ward EC. Interventions for oropharyngeal dysphagia in children with neurological impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD009456. DOI: 10.1002/14651858.CD009456.pub2.

Morgan AT, Murray E, Liégeois FJ. Interventions for childhood apraxia of speech. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD006278.

Negrini S, Minozzi S, Bettany-Saltikov J et al. Braces for idiopathic scoliosis in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Jun 18;(6):CD006850. doi: 10.1002/14651858.CD006850.pub3.

NICE. CG54. Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-term Management. Disponibile al link: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54/evidence/full-guide-line-pdf-196566877> (Ultima visita: 12-01-2021)

NICE. CG99. Constipation in children and young people: diagnosis and management. 2010. Disponibile al link: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg99/evidence> (Ultima visita: 12-01-2021)

NICE. CG 145 Spasticity in under 19s: management. 2012, ultimo aggiornamento 2016. Disponibile al link: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg145/evidence> (Ultima visita: 12-01-2021)

NICE. NG1. Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management. 2015, ultimo aggiornamento 2019. Disponibile al link: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng1/evidence> (Ultima visita: 12-01-2021)

NICE. NG 127 Suspected neurological conditions: recognition and referral. 2019. Disponibile al link: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng127/evidence> (Ultima visita: 12-01-2021)

Novak I, Honan I. Effectiveness of paediatric occupational therapy for children with disabilities: A systematic review. *Aust Occup Ther J* 2019 Jun; 66(3):258-273.

Romano C, van Wynckel M, Hulst J et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65(2): 242-264.

Pennington L, Parker NK, Kelly H et al. Speech therapy for children with dysarthria acquired before three years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7. Art. No.: CD006937.

Short D. Guideline for Management of Drooling in Children. 2019. Disponibile al link: <https://www.shropscommunity-health.nhs.uk/content/doclib/13593.pdf> (Ultima visita: 12-01-2021)

Siegel M, McGuire K, Veenstra-VanderWeele J et al. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Psychiatric Disorders in Children and Adolescents With Intellectual Disability (Intellectual Developmental Disorder). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020; 59(4): 468-496.

The Joint Committee on Infant Hearing. Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Journal of Early Hearing Detection and Intervention* 2019; 4(2): 1-44.

WHO. Guidelines on the management of chronic pain in children. Geneva: World Health Organization, 2020.



## Psicoterapeutico, psicosociale, psicoeducativo e/o *counseling* (pazienti e *caregiver*)

### Quesiti 3.11-3.12

**3.11** Vi è l'indicazione a un intervento psicoterapeutico, psicosociale, psicoeducativo e/o di *counseling* rispetto a nessun intervento come supporto ai bambini con una diagnosi di atassia cronica (per esempio sostegno emotivo, miglioramento delle problematiche comportamentali, acquisizione di maggiori informazioni sulla patologia e sulla gestione degli esiti)?

**3.12** Vi è l'indicazione a un intervento psicoterapeutico, psicosociale, psicoeducativo e/o di *counseling* rispetto a nessun intervento come supporto ai genitori o *caregiver* di bambini con una diagnosi di atassia cronica (per esempio sostegno emotivo, miglioramento della gestione delle problematiche comportamentali dei bambini con atassia, acquisizione di maggiori informazioni sulla patologia e sulla gestione degli esiti)?

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| Record reperiti tramite strategia | 140 |
| Studi inclusi                     | 0   |

### Sintesi degli studi inclusi

Non sono disponibili studi che rispondono specificamente ai quesiti.

### Prove indirette

#### MALATTIE RARE IN ITALIA

Due revisioni riportano l'esperienza dei genitori/*caregiver* di bambini con malattie rare in Italia. La prima (Cardinali 2019) fa emergere sia i temi comuni di preoccupazione condivisi dai due genitori, sia le aree peculiari a ciascun genitore in relazione al proprio ruolo. Lo studio evidenzia che i gruppi di auto-aiuto sono, al momento, la principale fonte di supporto sociale di questi genitori/*caregiver*, ma che, alla luce delle difficoltà che si trovano a fronteggiare, è necessario elaborare e prevedere ulteriori interventi specifici mirati.

Il secondo studio (Silibello 2016) ha somministrato un questionario a 154 genitori di bambini con malattie rare, mirato a indagare la loro percezione della qualità dell'assistenza ricevuta. I genitori contattati hanno espresso una soddisfazione globale verso i servizi sanitari disponibili, la competenza dei medici e la loro capacità di stabilire un rapporto valido, e la presenza di *network* multidisciplinari, ma hanno evidenziato la necessità di fornire formazione agli operatori per facilitare la "navigazione" dei servizi da parte degli utenti e la necessità di prevedere la presenza di un *care manager*.

## MALATTIE CRONICHE E COMPLESSE

Una revisione sistematica pubblicata dalla Cochrane Collaboration (Law 2019) sugli interventi psicologici per i genitori di bambini e adolescenti con malattie croniche include 44 studi di qualità da molto bassa a media. La revisione conclude che le terapie psicologiche sembrano essere in grado di migliorare il comportamento dei genitori di bambini con tumori, dolore cronico, diabete e trauma cranico e di migliorare la salute mentale, in particolare, dei genitori di bambini con tumore e dolore cronico. La terapia cognitiva comportamentale (CBT, *Cognitive Behavioural Therapy*) e la terapia basata sul *problem-solving* (PST, *Problem Solving Therapy*) sembrano essere in grado di migliorare il comportamento dei genitori e la PST sembra essere efficace nel migliorare la loro salute mentale.

Una *scoping review* su interventi mirati alla riduzione dello stress dei *caregiver* di bambini con patologie complesse (Edelstein 2015) include 49 studi su sei domini di interventi (coordinamento dell'assistenza, ricoveri di sollievo, telemedicina, supporto emotivo e di pari, benefit assicurativi e lavorativi, supporto assistenziale). La revisione conclude che esistono diversi approcci a supporto dei *caregiver* familiari mirati a ridurre stress e alleviare il carico assistenziale (*burden*). Tutti gli approcci sembrano sottolineare l'importanza di ottimizzare i servizi e minimizzare il carico diretto assistenziale sui genitori/*caregiver*. L'utilizzo di un singolo approccio, però, può non essere una strategia appropriata, ma mancano prove a supporto dell'uso combinato di diverse strategie.

## COUNSELING GENETICO

Un articolo del 2014 (Rutherford 2014) descrive i risultati di uno studio sulle cartelle cliniche di 198 pazienti pediatriche compilate durante la prima visita genetica, per valutare se l'attivazione di un percorso di *counseling* genetico strutturato a partire dalla visita pediatrica iniziale avesse avuto un impatto sull'aderenza del paziente alle raccomandazioni di gestione rispetto alla sola presenza di un medico genetista senza esperienza specifica di *counseling* genetico. Le raccomandazioni mediche includevano di effettuare i *follow up* con i genetisti, rivolgersi a specialisti, effettuare test genetici, di neuroimmagini e altri test di *screening*, ma anche raccomandazioni scolastiche e nello stile di vita.

Lo studio è stato effettuato su 198 pazienti pediatriche di cui 98 sono stati visitati soltanto dal medico genetista, mentre i restanti 100 sono stati visitati da un medico genetista nell'ambito di un programma di *counseling* strutturato. I risultati hanno mostrato un'associazione significativa tra l'attivazione del programma di *counseling* genetico e una migliorata aderenza del paziente alle raccomandazioni di gestione.

Una revisione sistematica della letteratura condotta per individuare gli *outcome* del *counseling* genetico (Madlensky 2017) analizza 23 articoli che mostrano come il *counseling* porti a un'augmentata conoscenza, a un maggior controllo personale percepito, a comportamenti sanitari più positivi e a un'accuratezza della percezione del rischio migliorata così come a una diminuzione dell'ansia e del conflitto decisionale.

Una revisione di linee guida sul *counseling* genetico (Rantanen 2008) analizza 56

linee guida e ne sintetizza i contenuti trasversali. Dallo studio emerge che il *counseling* genetico ideale dovrebbe essere eseguito da personale competente in temi di genetica e delle sue implicazioni etiche, dovrebbe fornire informazioni rilevanti e obiettive, assicurarsi che il paziente abbia compreso adeguatamente le informazioni fornite, fornire un supporto psicologico, ottenere il consenso informato, garantire la confidenzialità delle informazioni genetiche, una gestione appropriata delle implicazioni familiari e delle potenziali discriminazioni causate dal test, assicurarsi che le decisioni del paziente siano prese in autonomia rispetto al consulente.

## Analisi delle prove

Come menzionato, le atassie croniche pediatriche sono un insieme di condizioni cliniche rare, con insorgenza nell'infanzia, che possono presentare un insieme estremamente eterogeneo di segni e sintomi clinici. La rarità di tali condizioni, accompagnata all'eterogeneità della presentazione clinica, determina inevitabilmente una necessità da parte dei genitori/*caregiver* di affrontare la condizione del bambino e di gestirla attraverso i servizi sanitari, a partire dall'ottenimento di una diagnosi, fino a una presa in carico adeguata da parte dei servizi. Tutte le difficoltà connesse ai passaggi necessari per la gestione di bambini con patologie rare complesse determinano nei familiari/*caregiver* un carico (*burden*) che può comportare anche rischi per la loro salute sia mentale sia fisica. Non sono disponibili a oggi prove sulla possibile efficacia di interventi strutturati per il supporto di familiari/*caregiver* di bambini con atassie pediatriche. Analizzando, però, la letteratura disponibile sugli interventi per familiari/*caregiver* di bambini con malattie rare o con patologie complesse emergono alcuni punti di criticità. Due studi sulla percezione dei servizi da parte dei genitori di bambini con malattie rare fanno emergere, a fronte di una soddisfazione riguardo la professionalità degli specialisti, una carenza di indicazioni relative a come orientarsi attraverso i servizi e all'assenza di *care manager* o comunque figure che aiutino i genitori a “navigare” all'interno dei sistemi sanitari a partire dalla diagnosi fino alla presa in carico del bambino. Al momento, infatti, emerge che le uniche fonti di supporto che i genitori hanno a disposizione, sia in relazione alle indicazioni relative ai servizi sanitari da contattare, sia per quanto riguarda una condivisione sia in termini pratici che emotivi delle difficoltà di gestione dei bambini nella vita quotidiana, sono le associazioni e i gruppi di auto-aiuto. L'onere di orientare l'accesso alle cure e la “navigazione” dei sistemi sanitari, e quindi il coordinamento dell'assistenza, non può e non deve essere dislocato esclusivamente sulle associazioni. Le associazioni possono avere il ruolo di aiutare il familiare/*caregiver* a individuare il punto di accesso alle cure, ma, una volta effettuato l'accesso ai servizi, deve essere disponibile un percorso definito di assistenza e un coordinamento degli specialisti coinvolti nel processo assistenziale.

Tale aspetto emerge anche da una *scoping review* sull'efficacia di interventi per la riduzione dello stress in *caregiver* di bambini con patologie complesse. Tutti gli approcci analizzati dalla revisione (coordinamento dell'assistenza, *respite care*, telemedicina, sup-

porto emotivo e di pari, benefit assicurativi e lavorativi, supporto assistenziale) sottolineano univocamente quanto l'ottimizzazione dei servizi sia essenziale per minimizzare il carico diretto assistenziale sui familiari/*caregiver* (*burden*).

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

Al momento, non sono disponibili studi che affrontino l'efficacia di tali interventi specificamente in bambini con atassie pediatriche croniche e nei loro familiari/*caregiver*. Sono, pertanto, necessari ulteriori studi di buona qualità mirati a definire l'efficacia di specifici interventi di supporto (per esempio terapia comportamentale eccetera) e di stampo psicologico/psicoterapeutico in queste popolazioni.

Un aspetto più specifico legato agli interventi di supporto, e in particolare di *counseling*, ai familiari/*caregiver* di bambini con questo tipo di patologie riguarda il *counseling* genetico. Come menzionato, la diagnosi genetica deve essere effettuata in centri specialistici, accompagnata da un *counseling* genetico adeguato. Uno studio e una revisione sistematica sull'impatto del *counseling* genetico mostrano come la presenza di un consulente genetico possa determinare una maggiore aderenza alle cure e in generale una maggiore predisposizione a comportamenti più orientati verso la salute, un maggiore senso di *empowerment* da parte del paziente e dei familiari/*caregiver*, legato a una percezione più adeguata del rischio reale e quindi una riduzione della conseguente ansia e difficoltà nel gestire i processi decisionali. L'efficacia dell'intervento di *counseling* genetico è inevitabilmente, però, connessa all'adeguatezza di tale intervento. Una revisione di linee guida sugli interventi di *counseling* indica che un intervento adeguato dovrebbe essere effettuato da personale competente non solo in temi di genetica, ma anche delle implicazioni etiche. Il consulente dovrebbe essere in grado di comunicare in modo completo e chiaro, supportando il paziente nella comprensione adeguata e nell'elaborazione di informazioni che possono essere complesse e avere un impatto importante sia sul paziente sia sui familiari/*caregiver*, ma assicurandosi anche che il paziente scelga e decida in autonomia e in modo consapevole.

## Raccomandazioni

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| <p>È indicato offrire ai familiari/<i>caregiver</i> di bambini con una diagnosi di atassia cronica un intervento di supporto strutturato sia di tipo psicologico, psico-sociale e/o psicoeducativo, sia mirato a facilitare l'accesso e l'orientamento all'interno dei servizi sanitari e che crei un coordinamento dell'assistenza, minimizzando il carico diretto sui familiari/<i>caregiver</i>.</p>   | <p><b>RACCOMANDAZIONE FORTE</b></p> |
| <p>È indicato offrire un <i>counseling</i> genetico coordinato da un genetista medico oppure da un neurologo con esperienza specifica di <i>counseling</i> nella genetica delle atassie, che includa un intervento di sostegno psicologico al paziente, che garantisca la sua autonomia rispetto al consulente nel prendere le decisioni, tenga in considerazione le implicazioni del test su tutti i familiari e sulle eventuali scelte riproduttive e preveda la consegna al paziente o ai familiari/<i>caregiver</i> di una relazione di consulenza scritta.</p> | <p><b>RACCOMANDAZIONE FORTE</b></p> |

## Bibliografia

- Cardinali P, Migliorini L, Rania N. The Caregiving Experiences of Fathers and Mothers of Children With Rare Diseases in Italy: Challenges and Social Support Perceptions. *Front Psychol* 2019; 10: 1780.
- Edelstein H, Schippke J, Sheffe S et al. Children with medical complexity: a scoping review of interventions to support caregiver stress. *Child Care Health Dev* 2017; 43(3): 323-333.
- Law E, Fisher E, Eccleston C et al. Psychological interventions for parents of children and adolescents with chronic illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 3. Art. No.: CD009660.
- Madlensky L, Trepanier AM, Cragun D et al. A Rapid Systematic Review of Outcomes Studies in Genetic Counseling. *J Genet Couns* 2017; 26(3): 361-378.
- Rantanen E, Hietala M, Kristoffersson U et al. What is ideal genetic counselling? A survey of current international guidelines. *Eur J Hum Genet* 2008; 16(4): 445-52.
- Rutherford S, Zhang X, Atzinger C et al. Medical management adherence as an outcome of genetic counseling in a pediatric setting. *Genet Med* 2014; 16(2): 157-63.
- Silibello G, Vizziello P, Gallucci M et al. Daily life changes and adaptations investigated in 154 families with a child suffering from a rare disability at a public centre for rare diseases in Northern Italy. *Ital J Pediatr* 2016; 31; 42(1): 76.



# Quesiti di gestione e presa in carico

## Quesiti 4.1-4.2

- 4.1** Vi è l'indicazione a una presa in carico multidisciplinare rispetto all'assistenza *standard* (per esempio presa in carico esclusiva da parte dello specialista o del pediatra) in bambini con atassia cronica?
- 4.2** Vi è l'indicazione a un coinvolgimento della famiglia nella gestione di bambini con atassia cronica?

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| Record reperiti tramite strategia | 156 |
| Studi inclusi                     | 0   |

## Sintesi degli studi inclusi

Dalla revisione della letteratura non sono emersi studi primari che rispondessero specificamente ai due quesiti.

### Revisioni narrative

Sono comunque stati considerati quattro articoli che analizzavano in modo narrativo l'importanza di una presa in carico multidisciplinare dei bambini con Atassia teleangectasia (AT).

Due articoli (Akturk 2017, Van Os 2017) descrivono il coinvolgimento multidisciplinare che si riscontra nell'AT. Infatti, sono coinvolte molte aree come la neurologia, l'immunologia, le malattie infettive, l'oncologia, l'endocrinologia e la nutrizione. Quindi una malattia del genere dovrebbe prevedere un *follow up* multidisciplinare. Gli altri due articoli (McGrath-Morrow 2010, Bhatt 2015) si focalizzano sulla gestione della malattia polmonare in AT. I pazienti con AT muoiono principalmente di tumori e malattie respiratorie. Le manifestazioni respiratorie in questi bambini includono: disfunzioni immunitarie che portano a infezioni respiratorie, conseguenze delle difficoltà di deglutizione (per esempio polmonite *ab ingestis*), malattia polmonare interstiziale e fibrosi polmonare. Un punto critico in questo argomento è l'aumentata radiosensibilità che aumenta il rischio di cancro, che bisogna prendere in considerazione quando si fanno richieste di radiografie.

Quindi, in conclusione, la multidisciplinarietà nell'AT sarebbe indispensabile. Idealmente servirebbe un approccio che includa la partecipazione attiva di operatori di assistenza primaria, specialisti in vari campi, consulenza genetica, ma anche infermieri

e un supporto sociale/psicologico. Purtroppo, però, non rientra sempre nella pratica clinica per mancanza di esperti nell'assistenza a pazienti con AT.

### Prove indirette

In questo caso, sono state identificate tre revisioni su modelli assistenziali per la cura di bambini con patologie che comportano necessità assistenziali complesse, una revisione sui modelli assistenziali dei bambini con patologie complesse e una revisione narrativa sui modelli di *family centered care*.

Un articolo analizza i vantaggi, gli svantaggi e le soluzioni emergenti di diversi modelli di assistenza per bambini con patologie complesse (Pordes 2018). Lo studio raggruppa i diversi modelli in tre categorie: modelli incentrati sulle cure primarie (*primary care-centered*, PCC), modelli incentrati su consulti o *comanagement* (*consultive- o comanagement centered*, CC) e modelli basati sui singoli episodi (*episode-based*, EB). Tutti i modelli analizzati avevano come obiettivo migliorare la qualità dell'assistenza e ridurre i costi. Dall'analisi emerge che, data la necessità di adattare i modelli alle caratteristiche dei diversi contesti locali, non è possibile definire un modello di "taglia unica" ed è pertanto necessario condurre ulteriore ricerca, inclusa la costruzione di indicatori adeguati, sull'applicazione integrata dei diversi modelli nei singoli sistemi sanitari.

Un ulteriore articolo (Brenner 2018) effettua un'analisi concettuale del linguaggio multidisciplinare in 140 articoli reperiti tramite una ricerca sistematica su diversi *database*. Lo studio conclude sottolineando che la natura stessa della cura di bambini con necessità assistenziali complesse (*complex care needs*, CCN) impedisce a un singolo professionista sanitario o a una singola disciplina di possedere le competenze sufficienti per prendere in carico interamente in modo adeguato il paziente. È quindi necessario condurre ulteriori studi su interventi multidisciplinari, che includano anche interventi formativi per la collaborazione tra professionisti sanitari, mirati a una assistenza adeguata e completa dei bambini con CCN.

Una revisione narrativa di modelli di assistenza per bambini con patologie complesse (*children with medical complexities*, CMC) (Glader 2016) propone un *framework* per l'analisi e discussione basato sui componenti dell'*International Classification of Function, Disability and Health* (ICF) con l'aggiunta di ulteriori aree di bisogni comuni ai CMC. Lo studio propone l'utilizzo del sistema ICF per l'identificazione di domini generali che possano fornire un quadro naturale per l'organizzazione delle aree di competenza necessarie per un possibile *team* che prenda in carico un CMC, con l'aggiunta di ulteriori elementi per la valutazione degli specifici bisogni assistenziali dei CMC. In particolare, identifica tre componenti da evidenziare nel costrutto ICF: tecnologia, sistema familiare e gestione in *team*. I tre punti si riferiscono alla necessità di gestire le problematiche connesse alle tecnologie necessarie per l'assistenza dei CMC, alla necessità di gestire le necessità e il carico assistenziale delle loro famiglie, e alla necessità dei CMC di ricevere un'assistenza che per definizione richiede la collaborazione di diversi specialisti.

Una *scoping review* (Kokorelias 2019) esamina 45 articoli su diversi modelli di fa-



*mily centered care* (FCC) mirati alla gestione di pazienti di diverse classi di età con diverse patologie. Di questi, il 91% non erano articoli con dati sperimentali primari, ma fornivano una descrizione teorica del modello con suggerimenti per l'implementazione. Solo quattro degli studi inclusi erano trial clinici randomizzati controllati (RCT, *randomised controlled trial*) e uno studio pre-post. Dall'analisi dei 55 modelli riportati negli studi inclusi, la revisione identifica gli aspetti universali, ovvero comuni a tutti i modelli, e quelli non universali. Gli aspetti universali includono la collaborazione tra familiari e professionisti sanitari nella definizione dei piani assistenziali, la necessità di procedure flessibili e la necessità di formazione per pazienti, familiari e professionisti sanitari. Gli aspetti non universali includono l'educazione di pazienti e familiari agli aspetti specifici della malattia. La revisione conclude che sono necessari ulteriori studi per valutare la possibile efficacia della FCC nel determinare miglioramenti in esiti importanti per i pazienti, i familiari e il sistema sanitario.

Una recente revisione della letteratura (Fernandez 2019) analizza i modelli assistenziali per bambini con malattie croniche. La revisione include 33 articoli, per la maggior parte qualitativi, e per la gran parte condotti negli USA, luogo in cui è maggiormente utilizzato il concetto di FCC. Tutti gli studi analizzati affrontavano l'analisi della decisione riguardo l'assistenza fornita al bambino con malattia cronica, con circa la metà degli studi che includeva l'argomento tra gli obiettivi principali e i restanti che lo affrontavano nella discussione. I risultati dell'analisi dei contenuti tematici identificano quattro temi principali relativi al *decision making* (DM), ovvero il DM come processo, il DM come aspetto all'interno della pianificazione dell'assistenza, il DM come parte del FCC e il DM come risultato di altre condivisioni. La revisione conclude che i principali attori coinvolti nel DM nelle malattie croniche sono i bambini, le loro famiglie e i professionisti sanitari. Il processo di DM dovrebbe quindi essere condiviso e dipende dalla complessità della patologia e delle tecnologie richieste per l'assistenza.

## Analisi delle prove

Tutte le atassie croniche sono determinate da condizioni cliniche che includono vari altri segni e sintomi sistemici e pertanto sono incluse nella definizione di patologie complesse. Questo tipo di patologie richiede, quindi, un modello di presa in carico che consideri la necessità di questi bambini di un'assistenza complessa da parte di diversi specialisti e professionisti sanitari. In assenza di prove specifiche sull'efficacia ed efficienza di modelli specifici per bambini con atassie pediatriche, quindi, e considerata la rilevanza di formulare indicazioni su questo tema, sono state prese come riferimento prove generiche su modelli di presa in carico di bambini con patologie complesse e necessità di assistenza complesse. I modelli considerati indicano univocamente la necessità di eseguire una valutazione preliminare dei bisogni assistenziali del bambino e la definizione di un piano di presa in carico che tenga in considerazione tali bisogni e i valori e le preferenze del bambino e della sua famiglia. Alcuni studi propongono approcci basati sull'*International Classification of Function, Disability and Health* (ICF), da solo o con l'aggiunta di altre aree specifiche per le singole complessità, come stru-

mento per l'identificazione dei bisogni assistenziali, e suggeriscono di considerare un approccio *family centered care* (FCC) per il coinvolgimento della famiglia nel processo di *decision making* riguardo la presa in carico del bambino. Tutti gli studi evidenziano come la presa in carico di bambini con questo tipo di complessità richieda la collaborazione tra diversi specialisti. Essendo le atassie croniche malattie rare, la fattibilità di creare *team* multidisciplinari fissi specializzati, come nel caso delle *stroke unit*, è estremamente ridotta, mentre sembra essere più praticabile la costruzione di reti/*network* di specialisti in costante contatto tra loro, che possano fornire un'assistenza coordinata. Tali *network* potrebbero essere costituiti con un punto di accesso identificato nel Centro di riferimento (CdR) specialistico, che coordina l'assistenza riferendo il bambino alla rete di specialisti, anche sul territorio, con cui è in contatto. Ciascun CdR dovrebbe avere al suo interno un numero minimo di professionalità di riferimento tra personale medico (cardiologo, genetista, fisiatra, neurologo, neuropsichiatra infantile, ortopedico, pediatra, pneumologo, psicologo) e professioni sanitarie di tutte le aree (educatore professionale sanitario, fisioterapista, infermiere, logopedista, ortottista, tecnico della riabilitazione psichiatrica, tecnico ortopedico, terapeuta della neuro e psico motricità dell'età evolutiva, terapeuta occupazionale, podologo, psicologo/neuropsicologo) e, in assenza di specifici specialisti, far riferimento a consulenti esterni. Il pediatra e/o lo specialista di riferimento territoriale dovrebbero/dovrebbe, in presenza di segni e sintomi suggestivi o di un sospetto diagnostico, riferire il bambino al CdR. Il CdR, una volta raggiunta la conferma diagnostica, redige un piano di trattamento e presa in carico, che deve poi essere applicato nelle singole realtà territoriali di riferimento, con un costante raccordo e coordinamento con il CdR.

Questo tipo di organizzazione consentirebbe di gestire il bambino anche in una realtà locale, senza obbligare, come a volte accade, le famiglie a rilocarsi nelle zone adiacenti ai CdR, in quanto potrebbe consentire di organizzare l'assistenza anche a livello locale, tramite coordinamento e contatti costanti con il CdR, limitando la necessità di riferirsi fisicamente al CdR per visite di *follow up* regolari. La presa in carico coordinata faciliterebbe la garanzia di fornire ai bambini e alle loro famiglie i Livelli minimi di assistenza (LEA), che devono essere comunque garantiti indipendentemente dal tipo di modello o di organizzazione dell'assistenza utilizzato e dalla struttura che lo fornisce (Ministero della salute).

## Raccomandazioni

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

RACCOMANDAZIONE  
DEBOLE

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

RACCOMANDAZIONE  
DEBOLE

## Raccomandazioni di ricerca

**Sono necessari studi di buona qualità e con campioni numerosi, mirati a identificare e validare indicatori e/o strumenti per la valutazione degli esiti dell'implementazione dei diversi modelli di presa in carico, al fine di stabilire il modello più efficace ed efficiente per i bambini con atassie croniche e le loro famiglie.**

## Bibliografia

Akturk H, Sutcu M, Somer A et al. Ataxia telangiectasia in Turkey: multisystem involvement of 91 patients. *World J Pediatr* 2017; 13(5): 465-471.

Bhatt JM, Bush A, van Gerven M et al. ERS statement on the multidisciplinary respiratory management of ataxia telangiectasia. *Eur Respir Rev* 2015; 24(138): 565-81.

Brenner M, Kidston C, Hilliard C et al. Children's complex care needs: a systematic concept analysis of multidisciplinary language. *Eur J Pediatr* 2018; 177(11): 1641-1652.

Fernandez HGC, Moreira MCN, Gomes R. Making decisions on health care for children / adolescents with complex chronic conditions: a review of the literature. *Cien Saude Colet* 2019; 24(6): 2279-2292.

Glader L, Plews-Ogan J, Agrawal R. Children with medical complexity: creating a framework for care based on the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58(11): 1116-1123.

Kokorelias KM, Gignac MAM, Naglie G et al. Towards a universal model of family centered care: a scoping review. *BMC Health Serv Res* 2019; 19(1): 564.

McGrath-Morrow SA, Gower WA, Rothblum-Oviatt C et al. Evaluation and management of pulmonary disease in ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45(9): 847-59.

Ministero della salute. Rete nazionale malattie rare. Disponibile all'indirizzo: [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=707&area=Malattie%20rare&menu=vuoto](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=707&area=Malattie%20rare&menu=vuoto) (Ultima visita 12-01-2021)

Pordes E, Gordon J, Sanders LM et al. Models of Care Delivery for Children With Medical Complexity. *Pediatrics* 2018; 141(s3): s212-s223.

van Os NJH, Haaxma CA, van der Flier M. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. *Dev Med Child Neurol* 2017; 59(7): 680-689.

# Glossario

**Bias:** errore sistematico nel processo di disegno di uno studio o di raccolta, analisi, interpretazione o pubblicazione dei dati che porta a una distorsione dei risultati o delle conclusioni dello studio.

**Bias di pubblicazione:** possibile sovrastima o sottostima sistematica del beneficio o rischio causata dalla mancanza selettiva di studi pubblicati.

**Confondenti (residui):** presenza di potenziali confondenti, non inclusi tra quelli considerati nelle analisi effettuate all'interno dello studio pubblicato, che si ritiene possano aver determinato una sottostima dell'effetto riportato nei risultati.

**Care pathway:** percorso di diagnosi o presa in carico. L'obiettivo è fornire una metodologia per l'organizzazione della presa in carico di un gruppo definito di pazienti in un periodo definito di tempo.

**Crossover (disegno):** studio longitudinale, spesso sperimentale, in cui i soggetti arruolati sono sottoposti a due o più trattamenti (esposizione) in sequenza. In alcuni casi, una delle esposizioni in sequenza può essere un placebo o il trattamento standard di controllo.

**Detection Rate:** proporzione di soggetti con una specifica condizione che riportano un risultato positivo a un esame diagnostico.

**Doppio cieco:** si definisce in "doppio cieco" uno studio sperimentale, più comunemente farmacologico, in cui si tengono all'oscuro del trattamento somministrato sia i pazienti sia il personale coinvolto, in modo da impedire che la conoscenza di tale informazione possa influenzare il comportamento del personale e dei pazienti e la risposta di questi ultimi al trattamento.

**Gradiente dose-risposta:** o gradiente biologico, quando una maggiore esposizione determina una maggiore incidenza dell'esito. Per esempio, in caso di trattamento farmacologico, all'aumentare della dose del farmaco aumenta l'effetto.

**Impatto diagnostico:** dimensione dell'effetto di un test diagnostico o di una strategia diagnostica (per esempio test in sequenza).

**Imprecision:** imprecisione delle stime prodotte in caso di studi poco numerosi e/o che osservano pochi eventi.

**Inconsistency:** variabilità nelle stime di frequenza degli studi inclusi. Traducibile come variabilità o non omogeneità, si riferisce a un'eterogeneità non spiegabile nei risultati osservati dagli studi considerati.

**Indirectness:** non diretta trasferibilità dei risultati al contesto di interesse. Si riferisce alla non trasferibilità dei risultati degli studi considerati al contesto di riferimento della linea guida.

**Intervallo di confidenza (IC):** misura dell'incertezza cui soggiace la stima ottenuta da uno studio epidemiologico. Si tratta di un intervallo che fornisce l'ambito di oscillazione del valore della stima.

**Incidence rate ratio (IRR):** rapporto tra due tassi di incidenza, laddove il tasso di incidenza è definito come numero di eventi per numero di tempo/persona a rischio.

**Intention-to-treat (ITT):** tecnica statistica che nell'analisi dei dati di uno studio sperimentale tratta i dati dei partecipanti in base alla loro assegnazione iniziale al trattamento e non al trattamento effettivamente somministrato.

**Metanalisi:** tecnica statistica per sintetizzare i risultati prodotti da differenti studi relativi a uno stesso argomento.

**Misura di efficacia:** dimensione dell'effetto di un intervento o di una strategia di trattamento.

**Next Generation Sequencing (NGS):** termine utilizzato per descrivere diverse tecniche moderne di sequenziamento di DNA e RNA.

**Network meta-analysis:** tecnica di metanalisi utilizzata per confrontare l'efficacia di tre o più trattamenti sia in modo diretto utilizzando confronti effettuati all'interno di singoli *trial*, sia in modo indiretto, utilizzando i risultati di *trial* con comparatori comuni.

**OR (odds ratio):** misura di rischio consistente nel rapporto tra due probabilità di evento stimate in due

diversi gruppi (esempio intervento *versus* placebo). Un valore di OR > 1 indica che il gruppo di intervento ha un rischio di evento maggiore del gruppo placebo; un valore di OR < 1 indica che il gruppo di intervento ha un rischio di evento minore del gruppo placebo; un OR = 1 indica che non vi sono differenze tra i due gruppi.

**Open-label (studio):** sperimentazione clinica che non mantiene le informazioni sul trattamento somministrato in cieco e in cui, quindi, i partecipanti e il personale sanitario sono a conoscenza del trattamento somministrato.

**Open Label Extension:** prosecuzione in *open-label* di uno studio sperimentale precedente condotto in cieco.

**Outcome/Outcome surrogate:** esito clinico/funzionale dei soggetti reclutati in uno studio epidemiologico, valutato per misurare l'efficacia di un determinato intervento sanitario.

**Popolazione PP (*per-protocol*):** tecnica statistica che nell'analisi dei dati di uno studio sperimentale tratta i dati dei partecipanti in base al trattamento effettivamente somministrato loro e non in base alla loro assegnazione iniziale al trattamento.

**Respite care:** assistenza di supporto e sollievo alle famiglie, che viene fornita da personale specializzato.

**Scoping review:** valutazione preliminare della natura e quantità di prove disponibili su un argomento di interesse al fine di stabilire l'ambito e gli obiettivi di una linea guida, revisione sistematica o altro documento di indirizzo.

**Significatività statistica:** proprietà che attiene alla probabilità che un determinato risultato di uno studio epidemiologico si sia verificato per effetto del caso. Convenzionalmente, la probabilità al di sotto della quale il risultato è considerato non casuale, quindi non statisticamente significativo è  $p < 0,05$ .

**Treadmill training:** tecnica riabilitativa che fa uso di *tapis roulant* o tappeti magnetici, con o senza ulteriori supporti.

**Trial clinici randomizzati controllati (RCT, Randomised Controlled Trial):** studi epidemiologici sperimentali in cui diversi soggetti sono arruolati e allocati (cioè destinati) a uno o più trattamenti in maniera casuale (*random*).

**Washout:** periodo precedente o intermedio a uno studio sperimentale in cui si sospende un trattamento a un partecipante o a un gruppo di partecipanti per evitare che l'effetto residuo di tale trattamento possa confondere i risultati.

## Materiale supplementare

Sul sito del SNLG (<https://snlg.iss.it/>) sono disponibili i seguenti allegati:

**Allegato 1** Dichiarazione di conflitto di interesse dei membri del *panel*

**Allegato 2** Strategie di ricerca

**Allegato 3** *Flow diagram* della letteratura

**Allegato 4** Tabelle EtD

**Allegato 5** Tabella di sintesi di quesiti e raccomandazioni

**Allegato 6** Commenti dei revisori esterni

**Allegato 7** *Care pathway*

**Allegato 8** Opuscolo divulgativo

Questo documento può essere riprodotto e utilizzato, in parte o integralmente,  
purché non si alterino i contenuti originali e purché si indichi l'Istituto Superiore di Sanità come fonte.

