

*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del D.M. 18 maggio 2001, n. 279*

*Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:*

## **ACONDROPLASIA**

**(malattia afferente al gruppo delle condrodistrofie congenite)**

**Codice di esenzione RNG050**

### **Definizione**

L'Acondroplasia è la displasia scheletrica più frequente con un'incidenza stimata, a seconda degli autori, fra 1:20.000 ed 1:30.000 nati, senza differenze di etnia o sesso. In Italia la prevalenza è stimata fra 1:26.000 - 1:27.000.

Le principali caratteristiche cliniche sono bassa statura disarmonica con brevità rizomelica degli arti, macrocefalia con fronte prominente, radice nasale ampia e depressa, ipoplasia mascellare e brachidattilia con la mano a tridente. Possono essere presenti complicanze neurochirurgiche (stenosi forame magno, stenosi lombare), ortopediche (cifosi dorso-lombare, iperlordosi lombare, varismo tibiale), otorinolaringoiatriche (otiti medie ricorrenti, ipoacusia, sindrome delle apnee ostruttive del sonno - OSAS), odontoiatriche (malocclusione), sovrappeso e problematiche psico-sociali.

La diagnosi precoce, quindi, è fondamentale per una presa in carico del bambino e della famiglia all'interno di un team multidisciplinare di un Presidio.

### **Popolazione a cui rivolgersi (criteri d' ingresso)**

*Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.*

*Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99*

Paziente in epoca neonatale o pediatrica nelle seguenti situazioni:

- neonato con bassa statura disarmonica con brevità degli arti (prevalentemente rizomelico), macrocefalia, caratteristiche peculiari del volto (fronte prominente, radice nasale depressa, naso a sella), macrocefalia;
- neonato con diagnosi prenatale caratterizzata da riscontro ecografico al terzo trimestre di deflessione della crescita del femore;
- neonato o bambino figlio di coppia, con genitore acondroplastico.

Pazienti in età adulta con sospetta diagnosi di Acondroplasia.

### **Criteri diagnostici**

*Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara*

Il sospetto diagnostico di Acondroplasia viene inizialmente posto sulla base di alcune caratteristiche cliniche peculiari. Alcune caratteristiche cliniche sono presenti fin dalla nascita, tuttavia, in alcuni soggetti, ad esempio i neonati estremamente prematuri, il riconoscimento clinico può risultare difficoltoso. La conferma diagnostica è

sempre genetica. In passato venivano effettuate radiografie di vari distretti corporei o dell'intero scheletro che in epoca moderna non vengono più consigliate; si riportano comunque per completezza le principali alterazioni radiologiche associate a questa condizione.

## ELEMENTI CLINICI

Le principali manifestazioni cliniche durante l'infanzia (alcune già presenti alla nascita) sono:

- disproporzione tronco/arti con arti corti a prevalente interessamento della parte prossimale (rizomelia),
- macrocrania con bozze frontali prominenti e fontanella anteriore ampia,
- ipoplasia della porzione medio-inferiore del volto con radice del naso a sella e antiversione delle narici,
- cifosi toraco-lombare (tende ad attenuarsi, talvolta fino a risolversi),
- iperlordosi lombare che insorge con l'inizio della deambulazione,
- limitazioni all'estensione articolare (soprattutto a livello dell'articolazione del gomito),
- dita corte con conformazione a tridente delle mani (aumentata distanza tra dito medio ed anulare),
- ipotonia e marcata lassità legamentosa,
- deformità degli arti inferiori (soprattutto valgismo femoro-tibiale) che si instaurano progressivamente.

## DATI LABORATORISTICI

Non applicabile.

## ELEMENTI STRUMENTALI

Attualmente la diagnosi clinica viene confermata mediante il test genetico, per tale motivo raramente viene eseguita una radiografia dello scheletro per la conferma diagnostica. Le principali caratteristiche scheletriche sono elencate di seguito.

### Cranio

Voluminoso con ossa frontali, parietali e occipitali prominenti. Base cranica e foramen magnum ridotti. Ossa della faccia piccole con ipoplasia mascellare e relativo prognatismo mandibolare, spazio aereo ridotto.

### Rachide

Ipoplasia del processo odontoide, con possibile dislocazione atlo-assiale. Progressiva diminuzione verso il basso dello spazio interpeduncolare a livello delle vertebre lombari. In proiezione latero-laterale corpi vertebrali piccoli, a cubo, con concavità pronunciata del margine posteriore. Canale vertebrale variamente ristretto.

### Bacino

Ali iliache squadrate, acetaboli piatti ed orizzontali, marcato restringimento dell'incisura ischiatica.

### Arti

Ossa tubulari corte e tozze, prevalentemente a livello prossimale, con diafisi corte, tozze ed incurvate, epifisi schiacciate e metafisi allargate. Nel neonato e nella prima infanzia caratteristico aspetto traslucido della porzione prossimale del femore (in parte anche dell'omero) dovuto ad una diminuzione del diametro anteroposteriore di queste regioni. Falangi medie e prossimali corte.

## ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

L'Acondroplasia è una patologia a trasmissione autosomica dominante, causata da mutazioni missenso nel gene Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3), localizzato sul braccio corto del cromosoma 4. Il gene codifica per il recettore tipo 3 del fattore di crescita dei fibroblasti, proteina che agisce nella via di segnalazione intracellulare STAT/MAPK.

Le varianti patogenetiche causano l'attivazione costitutiva di FGFR3 che provoca una continua inibizione del processo di ossificazione endocrale a livello delle cartilagini di accrescimento e la conseguente riduzione in lunghezza delle ossa lunghe.

Nel 98-99% degli individui è stata identificata una stessa mutazione: p.Gly380Arg (c.1138G>A) che causa la sostituzione dell'amminoacido glicina con arginina.

Nell'1% dei soggetti è stata trovata la mutazione p.Gly380Arg (c.1138G>C) che implica la sostituzione della glicina con una cisteina. Sono state descritte anche altre varianti patogenetiche, estremamente rare.

La mutazione ha una penetranza del 100%, pertanto, tutti gli individui, portatori di una mutazione FGFR3 in eterozigosi (presenza di variante in una copia del gene FGFR3), manifestano la patologia.

L'analisi molecolare del gene FGFR3 deve essere effettuata in tutti gli individui che presentano un sospetto clinico e/o radiologico di Acondroplasia, per confermare la diagnosi clinica.

### Consulenza genetica

L'Acondroplasia è una condizione clinica che riconosce una trasmissione di tipo autosomico-dominante.

Nel 20% dei casi l'individuo eredita la mutazione da uno dei genitori, a sua volta affetto. In questi casi la coppia formata da un partner con Acondroplasia e un partner di statura normale presenta il 50% di probabilità ad ogni concepimento di trasmettere l'allele mutato e il 50% di probabilità di trasmettere l'allele non mutato, indipendentemente dal sesso del nascituro.

In circa l'80% dei casi i genitori non sono portatori della condizione. In questi casi la mutazione si verifica occasionalmente a livello delle cellule germinali di uno dei due genitori e la condizione si definisce ad insorgenza "de novo".

L'età paterna avanzata (definita come > 35 anni) è considerata un fattore di rischio per questa condizione suggerendo che la mutazione si verifichi preferenzialmente durante la spermatogenesi. Il rischio di ricorrenza in coppie di genitori sani in successive gravidanze è leggermente superiore a quello della popolazione generale e pari all'1% circa ed è dovuto a possibili condizioni di mosaicismo germinale presente in uno dei genitori. Nel caso in cui entrambi i membri della coppia siano affetti da Acondroplasia vi sarà una probabilità del 50% a ogni concepimento di generare un figlio affetto "eterozigote" come i genitori, 25% di probabilità di trasmettere i due alleli non mutati e quindi di avere un figlio sano e infine il 25% di probabilità di trasmettere i due alleli mutati e concepire un embrione con la forma letale di Acondroplasia. È indicato che i soggetti affetti o a rischio della condizione eseguano una consulenza genetica in epoca preconcezionale. La diagnosi prenatale si effettua mediante la ricerca della mutazione specifica del gene FGFR3 su DNA fetale ottenuto mediante villocentesi o amniocentesi (rischio di aborto rispettivamente di 1/200 e 1/300).

Essa può essere proposta nelle seguenti situazioni:

- coppie a rischio elevato in cui vi sia almeno un genitore affetto da Acondroplasia;

- coppie sane con un figlio affetto da Acondroplasia con un rischio basso, lievemente superiore a quello della popolazione generale circa 1%.

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: "[L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara](#)"

## **Criteria Terapeutici**

Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: "[Percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici](#)".

Si ricorda inoltre che l'utilizzo di farmaci off-label, oltre che nel rispetto delle disposizioni specifiche, potrà avvenire solo nei casi in cui siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- 1) il paziente non può essere trattato utilmente con medicinali già approvati;
- 2) assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore;
- 3) acquisizione del consenso informato da parte del paziente o del legale rappresentante.

## TERAPIE MEDICHE

Vosoritide, analogo del peptide natriuretico di tipo C, è ad oggi l'unico farmaco disponibile per il miglioramento della velocità di crescita e la proporzione corporea nei soggetti con ACH.

Gli studi di fase 3 dimostrano che l'incremento in termini di velocità di crescita è risultato pari a +1,57 cm/anno. Considerando un deficit di crescita medio nei pazienti con ACH di 2,2 cm/anno, un miglioramento della velocità di crescita pari a 1,57 cm/anno, risulta in un ripristino del 74% della crescita fisiologica. La terapia, autorizzata nel 2021 dapprima dalla Food and Drug Administration (FDA) e successivamente dall'European Medicines Agency (EMA), agisce a livello della via di segnalazione intracellulare a valle della mutazione di FGFR3, promuovendo l'ossificazione endocondrale. A settembre 2022 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), istituendo un registro dedicato, ha autorizzato vosoritide con rimborsabilità nei pazienti di età compresa tra i 5 e i 14 anni e senza rimborsabilità per i pazienti tra i 2 e i 5 anni. Dalla fine di luglio 2023 lo stesso farmaco è rimborsabile anche per i pazienti di questa fascia d'età. Vosoritide attualmente è prescrivibile dagli specialisti dei Presidi della Rete Regionale per le Malattie Rare di riferimento per l'Acondroplasia.

E' somministrato tramite iniezione sottocutanea giornaliera ed è presente in 3 diversi dosaggi (0,4 mg - 0,56 mg - 1,2 mg). La dose indicata è di 15 µg/kg/die.

Le reazioni avverse descritte sono di lieve entità: reazioni nel sito di iniezione (85%), vomito (27%) e ipotensione (13%). Più rare invece sono nausea, astenia, sincope, lipotimia e capogiri.

L'eleggibilità del paziente all'avvio della terapia viene valutata secondo il registro di monitoraggio AIFA, attraverso l'inserimento di parametri auxologici, clinici e genetici. Dopo 3, 6 e 12 mesi dall'avvio del trattamento è necessario che venga effettuata una rivalutazione clinica ed antropometrica da parte di personale formato in campo auxologico. Un ruolo cardine all'avvio della terapia è assegnato all'educazione dei pazienti e delle famiglie, che vengono istruiti alla preparazione e somministrazione del farmaco in quanto parte attiva del processo terapeutico.

## TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

*In casi selezionati lo specialista del Presidio RMR può prescrivere l'impiego di trattamenti non farmacologici (dispositivi medici, integratori, prodotti destinati ad una alimentazione particolare) qualora gli stessi siano inclusi nei LEA o, se extra-LEA, nel PDTA condiviso a livello regionale.*

## INTERVENTI CHIRURGICI

Il trattamento chirurgico gold standard in questa patologia consiste nell'allungamento degli arti tramite l'utilizzo di fissatori esterni. L'allungamento degli arti con i fissatori esterni è un metodo chirurgico utilizzato da oltre 40 anni, ben sperimentato ed è quindi divenuto un intervento che offre ai pazienti delle ottime garanzie di riuscita e di tollerabilità. Questo trattamento chirurgico, migliorando gli aspetti funzionali ed estetici della patologia, determina di conseguenza un miglioramento dell'autostima e quindi del quadro psicologico ed emotivo. I soggetti diventano indipendenti nella vita di tutti i giorni e quindi sono meglio inseriti nel contesto sociale. Inoltre, questa tecnica chirurgica permette di correggere le deviazioni assiali che sono quasi sempre presenti in questi soggetti (varismo tibiale), condizionanti nel tempo lo sviluppo di patologie artrosiche.

Un ulteriore strumento per eseguire l'allungamento chirurgico degli arti sfruttando i principi dell'osteogenesi distrazionale progressiva è rappresentato dai chiodi endomidollari. Un chiodo endomidollare viene inserito all'interno del canale midollare del segmento osseo da allungare, viene eseguita una osteotomia (interruzione chirurgica) dell'osso in un determinato punto e mediante diversi meccanismi il chiodo viene allungato telescopicamente, provocando la progressiva diastasi dei due monconi tra loro e determinandone l'allungamento. Questo approccio presenta alcune peculiarità (vantaggi e limiti) che sono esplicitati nell'Appendice I.

La recente introduzione nell'iter terapeutico della patologia del farmaco vosoritide, in considerazione degli studi scientifici dai risultati molto promettenti, è verosimile determinerà un cambiamento nella strategia chirurgica. Pur in assenza di studi specifici, allo stato attuale delle conoscenze non esistono controindicazioni all'attivazione contemporanea della terapia farmacologica e chirurgica.

## PIANO RIABILITATIVO

*Per consentire l'erogazione delle cure, secondo Progetti Riabilitativi ad hoc, ai cittadini affetti da malattie rare esenti contenute nell'apposito elenco ministeriale, il medico specialista del Presidio di Rete può redigere l'apposita Scheda per la stesura del Progetto Riabilitativo Individuale (anche in deroga alle limitazioni previste sul numero dei trattamenti).*

E' necessaria la presa in carico riabilitativo a partire dalla diagnosi, per effettuare un preciso monitoraggio neurofunzionale, fornire indicazioni ai caregivers, prevenire e contenere il danno terziario, garantire alle famiglie tutti gli strumenti per il raggiungimento delle tappe di sviluppo nei tempi adeguati a ciascun bambino. Alla nascita e nei primi anni di vita, i bambini con Acondroplasia presentano ipotonia e ipostenia, in particolare dell'asse e del tronco, e difficoltà nel controllo delle posture.

Il controllo del capo e la posizione seduta si sviluppano con ritardo rispetto ai coetanei e rallentano non solo le esperienze sensorie del bambino, ma anche lo sviluppo percettivo, per l'importanza che il controllo visuo-percettivo e la postura hanno nello sviluppo funzioni più complesse come la manipolazione, la motricità fine, le prassie e le strategie cognitive.

Le peculiarità della crescita scheletrica e articolare, l'iperlassità legamentosa e le difficoltà nei raddrizzamenti

possono determinare in misura più o meno accentuata cifosi lombo-dorsale, iperlordosi lombare associata ad ante versione del bacino, varismo/valgismo delle ginocchia, fino a stenosi del canale vertebrale e compromissioni neurologiche anche gravi. Le deformità scheletriche come la cifosi toraco-lombare che si instaura con la conquista della postura seduta, il compenso in lordosi lombare con la stazione eretta, l'instabilità del ginocchio e il varismo tibiale dovuto all'allungamento eccessivo del perone devono essere monitorate nel tempo e adeguatamente trattate con interventi riabilitativi personalizzati.

L'intervento fisioterapico si focalizza sul rinforzo muscolare, in particolare della muscolatura addominale e toraco-lombare, passaggi posturali guidati, stimolo alla locomozione a tappeto (rotolo e striscio), esercizi per l'estensione delle anche. Attenzioni particolari sono rivolte alla gestione delle posture con l'individuazione di quelle più corrette durante la giornata nei primi mesi di vita e almeno fino al raggiungimento della deambulazione autonoma. Particolare importanza riveste la formazione dei genitori all'utilizzo delle posture corrette e delle modalità di handling e di holding (volte rispettivamente alla riduzione delle esperienze negative durante gli spostamenti e al contenimento durante i momenti di instabilità corporea e emotiva), facilitando i raddrizzamenti e l'esperienza sensorimotoria; occorre sconsigliare, al tempo stesso, il raggiungimento precoce o scorretto delle tappe di sviluppo, in particolare la posizione seduta, che aggrava o è alla base del danno terziario muscolo scheletrico.

Nei casi di marcato deficit del controllo antigravitario è di grande utilità l'utilizzo di sistemi di postura personalizzati per la posizione seduta, in materiali plastici e schiume sintetiche, associati a tavolini sagomati. Per il contenimento della cifosi toraco lombare, è utile l'utilizzo di ortesi elasto-compressive in materiale sintetico che contengano la deformità in postura antigravitaria (specie da seduta). Tale ortesi può essere abbandonata al raggiungimento del cammino autonomo in considerazione del ridotto rischio di peggioramento della cifosi dopo questa fase. L'uso di corsetti è limitato ai casi di scoliosi strutturata (non deformabile) e comunque non prima della verticalizzazione. La necessità futura del contenimento del peso inizia con la proposta di stili attivi sin dai primi anni di vita: attività motoria in acqua, biciclette senza pedali, bicicletta, monopattino, pattini a rotelle sono tra le attività più frequentemente proposte e praticate.

#### Interventi psicologici

Il paziente affetto da Acondroplasia e l'intero nucleo familiare meritano attenzione dal punto di vista psicologico sin dal primo sospetto della diagnosi, essendone la comunicazione relativa alla malattia un evento imprevisto e indesiderabile e quindi con un impatto di tipo traumatico per i genitori sul piano emotivo. La comunicazione del difetto genetico può alimentare infatti vissuti angosciosi relativi sia al bambino (la qualità della vita) sia alla coppia genitoriale (sensi di colpa e di inadeguatezza) che possono minare l'instaurarsi di uno stile di attaccamento sano nella relazione col figlio. E' raccomandabile che la comunicazione sia rivolta a entrambi i genitori nello stesso momento, con un linguaggio semplice ma diretto. L'affiancamento psicologico è raccomandato nelle fasi evolutive della famiglia e in particolare nei seguenti momenti critici del ciclo di vita:

- durante il monitoraggio della gravidanza, quando si evince il sospetto diagnostico. L'intervento psicologico è mirato alla gestione dei vissuti emotivi elicitati dalla comunicazione, alla comprensione delle informazioni ricevute, al sostegno della costruzione di fantasie il più possibile realistiche relative l'aspetto e la salute del bambino;

- alla nascita l'intervento psicologico svolge una funzione di sostegno alla costruzione del legame genitori-bambino sin dal primo contatto, mediando la comunicazione sia tra la coppia e il neonato, sia tra la coppia e il mondo esterno ;
- nei primi mesi di vita l'intervento psicologico è volto al monitoraggio delle risorse messe al servizio dalla coppia genitoriale in risposta ai bisogni espressi dal bambino, oltre a quelle relative la famiglia allargata e il contesto di vita degli interessati;
- nei primi anni di vita del bambino, in particolare nell'individuare il centro di riferimento più adatto alle proprie esigenze e nell'affrontare eventuali complicanze mediche;
- all'ingresso nel contesto scolastico l'intervento psicologico sostiene il bambino rispetto all'espressione del sé e il contesto sociale rispetto alle risorse utili da attivare in relazione ai bisogni specifici del bambino. La famiglia e gli insegnanti possono, al bisogno, richiedere l'aiuto dello psicologo per dialogare circa la necessità/opportunità per il piccolo di avere ausili e/o programmi personalizzati che possano rendere la sua permanenza a scuola meno stressante. Lo psicologo, in questa fase, può dare agli adulti anche utili indicazioni su come rispondere alle prime domande che il bambino pone circa la propria condizione, aiutandolo così a inserirsi più facilmente nel gruppo classe e al contempo a potenziare la propria autostima;
- prima e durante gli interventi di allungamento degli arti l'intervento psicologico è volto all'approfondimento dei bisogni, delle aspettative e dei significati connessi all'idea di "crescere" sia del bambino, sia dei genitori. Inoltre, lo psicologo può aiutare le famiglie a riflettere sulla possibilità di usufruire o meno dell'opzione iter di allungamento e/o terapia farmacologica: sì o no? Perché? Per chi? Quando? Dove? Insieme al professionista, il bambino e la sua famiglia possono nutrire il proprio spazio interno di attese e aspettative, di bisogni e desideri;
- prima e durante la somministrazione della cura farmacologica con vosoritide l'intervento psicologico è mirato, come per l'allungamento degli arti, all'ascolto dei significati e dei vissuti personali che ciascun membro familiare attribuisce al farmaco, affinché questo si costituisca come aiuto per raggiungere una migliore qualità di vita, e non come meccanismo di difesa (evitamento, negazione, riparazione) in risposta alla condizione;
- nel periodo dell'adolescenza l'intervento psicologico intende favorire l'affermazione del sé nei giovani pazienti, sostenendo una sana separazione dalle figure di attaccamento primarie.

La persona con Acondroplasia può e deve poter accedere ad ogni ambito di vita ad essa idoneo, nel rispetto delle caratteristiche individuali e anche di quelle legate alla condizione. Per questo motivo, essendo l'Acondroplasia una condizione genetica non suscettibile di guarigione, può predisporre l'individuo al bisogno di un intervento psicologico in qualsiasi momento evolutivo, anche nella vita adulta, quando l'incontro tra le sfide del contesto abitativo e le capacità di farvi fronte possono portare il paziente ad una legittima richiesta di aiuto.

### ***Aspetti assistenziali***

Le famiglie e le persone con Acondroplasia possono essere accompagnate dal momento della diagnosi per gli aspetti più socio assistenziali da parte delle associazioni di pazienti di riferimento in particolare per il riconoscimento dei diritti e dei percorsi di presa in carico a loro dedicate. Inoltre, in tutte le fasi importanti del percorso diagnostico è importante affiancare le famiglie nella comunicazione, elemento spesso determinante per la costruzione della propria consapevolezza e di una qualità di vita appropriata.

Di seguito si riportano i contatti dell'Associazione\* attiva sul territorio nazionale, quale ulteriore fonte di

informazioni e aggiornamenti, nonché supporto e scambio di esperienze per di pazienti e le loro famiglie:

Associazione italiana per l'informazione e lo studio sull'Acondroplasia Onlus – AISAC Onlus

c/o Open Milano

Viale Monte Nero, 6 – 20136 Milano

Cell. 333-3979568

E-mail: [segreteria@aisac.it](mailto:segreteria@aisac.it)

Sito web: <http://www.aisac.it>

\* per i recapiti delle Associazioni, vedi [sito](#) della Rete regionale.

## NOTA

*Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta:*

- *Sito web Regione Lombardia - sezione dedicata alle [Disabilità](#)*
- *Guida " [Invalidità civile e Legge 104: tutti i diritti dei malati rari](#) " - Sportello Legale OMAR, Novembre 2020*
- *Sito web Agenzia delle Entrate - [Agevolazioni per le persone con disabilità](#)*

## GESTIONE DELL'EMERGENZA-URGENZA

I pazienti acondroplasici possono andare incontro alle seguenti complicanze acute severe:

- idrocefalo sintomatico,
- mielopatia cervicale da stenosi del forame magno,
- mielopatia lombare da stenosi lombo-sacrale (età adulta).

I pazienti con Acondroplasia possono inoltre presentare apnee sia centrali che ostruttive che, in rari pazienti, rappresentano reali criticità cliniche. Non vanno poi dimenticate le potenziali complicanze relative al percorso degli allungamenti ossei (dolore, infezioni, fratture).

Per ottimizzare il trattamento delle complicanze nel setting dell'emergenza-urgenza, si suggerisce di fornire al paziente una "Lettera d'emergenza", documento rilasciato dal Presidio di riferimento, riassuntivo del quadro clinico di base dello specifico paziente con indicazione delle condizioni da sospettare in urgenza. Utile inoltre allegare uno schema rapidamente consultabile con le informazioni di base sulla storia naturale della condizione (vedi Appendice II).

## MEDICINA TERRITORIALE

Il bambino con Acondroplasia dovrà essere seguito come ogni altro bambino dal proprio pediatra di famiglia. Il monitoraggio dei parametri auxologici di base (peso, altezza e circonferenza cranica) dovrà essere effettuato utilizzando le curve specifiche per la condizione (vedi Appendice III). La condizione non presenta alcuna controindicazione all'esecuzione delle vaccinazioni previste dal calendario vaccinale. La disponibilità della scheda di emergenza e della scheda indicante le complicanze più tipiche della condizione potranno essere di grande supporto sia per il pediatra di famiglia che per il medico di medicina generale nella gestione dell'intercorrenza di condizioni acute.



## Monitoraggio

### ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

*L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.*

#### Follow-up in età pediatrica

I pazienti con Acondroplasia presentano numerose comorbidità e complicanze correlate alla patologia e pertanto necessitano di un accurato follow-up pluridisciplinare.

#### *Valutazione auxologica*

Controlli regolari dell'accrescimento staturico-ponderale (con curve di crescita specifiche) e dello sviluppo neuro-motorio. Nei primi mesi di vita le visite dovrebbero essere effettuate ogni 3-6 mesi fino al secondo anno di vita e successivamente ogni anno a seconda delle necessità cliniche. Il monitoraggio clinico è estremamente importante soprattutto nei primi 2 anni di vita.

#### *Valutazione neurologica/neuropsichiatrica infantile (NPI)*

In caso di ritardo dello sviluppo neuro/motorio o di comparsa di segni/sintomi di stenosi del forame magno o di altri parti del canale midollare.

#### *Valutazione neurochirurgica*

L'Acondroplasia in età pediatrica è spesso associata alla presenza di quadri malformativi patologici che richiedono un intervento neurochirurgico. Le principali patologie di interesse neurochirurgico comprendono la stenosi del forame magno con compressione della giunzione cervico-midollare, stenosi del canale vertebrale a vari livelli (principalmente in sede lombare) e l'idrocefalo. La stenosi cervicale è la condizione che compare in età più precoce (entro i 36 mesi) con un'incidenza di alterazione del segnale midollare asintomatica del 28% e mielopatia sintomatica del 27% circa. La decompressione del forame magno porta ad una risoluzione dei sintomi in circa il 90% dei casi. Stenosi a livelli inferiori (dorsale e lombare) della colonna vertebrale esordiscono in età più tardiva (adolescenti e giovani adulti) e beneficiano della chirurgia nel 95% circa dei casi. Infine, è da considerare la diagnosi differenziale tra ventricolomegalia (comune nei pazienti acondroplasic) e idrocefalo, con incidenza non certa ma stimata tra il 15 e il 50% ed esordio generalmente dopo i 3 anni di vita.

L'esecuzione di una RM encefalo e della colonna vertebrale è raccomandata in tutti i pazienti per differenziare un'eventuale dilatazione ventricolare da quadri di idrocefalo, per definire il grado stenosi del forame magno e/o ad altri livelli della colonna vertebrale e per confermare la presenza o meno di mielopatia. È inoltre fondamentale per programmare un'eventuale chirurgia nei casi eleggibili, associando l'esecuzione di studi dinamici (in flessione ed estensione) ed eventualmente Tomografia Computerizzata (TC). In casi specifici e dopo condivisione multidisciplinare sono da considerare a completamento diagnostico l'esecuzione di studi del sonno e polisonnografia per la diagnosi differenziale tra apnee centrali e ostruttive (di pertinenza otorinolaringoiatrica - ORL). L'esecuzione di potenziali evocati somato-sensitivi va discussa caso per caso a completamento diagnostico, in presenza di mielopatia e come follow-up dopo chirurgia. Risonanza magnetica encefalica e del

canale vertebrale: già a partire dai primi mesi di vita è raccomandata la valutazione imaging della giunzione cervico-midollare e delle dimensioni del forame magno. La risonanza magnetica è da effettuare ogni qualvolta si sviluppino segni e/o sintomi indicativi di stenosi del forame magno o di altri tratti midollari.

#### *Valutazione fisiatrica pediatrica*

Controlli regolari per monitorare l'insorgenza della cifosi toraco-lombare, importanti deformità e disallineamenti degli arti inferiori.

#### *Valutazione ortopedica pediatrica*

In caso di difetti scheletrici importanti (cifosi dorso-lombare, scoliosi, valgismo ginocchia) non regrediti con supporto fisiatrico e fisioterapico e nel caso il paziente e la famiglia vogliano intraprendere il percorso di allungamento chirurgico degli arti.

#### *Valutazione otorinolaringoiatrica e esame audiometrico annuale*

I bambini con Acondroplasia presentano disturbi respiratori del sonno con elevata prevalenza, oltre il 70% dei soggetti può essere affetto da sintomi ostruttivi delle alte vie aeree, variabili dal russamento semplice alla sindrome delle apnee ostruttive.

Il trattamento precoce dell'ostruzione può migliorare la qualità di vita ed evitare l'insorgere delle complicanze conseguenti all'ostruzione cronica e all'ipo-ossigenazione.

Viene segnalata una maggior predisposizione a sviluppare otiti medie acute ricorrenti e/o otite media effusiva cronica per disfunzione tubarica, patologia ostruttiva delle alte vie aeree ed ipotonia muscolare.

Per tale motivo si raccomanda una valutazione specialistica ORL e rinoscopia nasale ogni qualvolta siano presenti sintomi indicativi di ostruzione nasale/orofaringea (respirazione orale, roncopatia, sospette apnee del sonno), preferibilmente dopo esecuzione di studio polisonnografico.

In caso di otiti medie ricorrenti e/o otite media effusiva cronica: valutazione specialistica ORL e fibroscopia nasale, esame impedenzometrico, esame audiometrico tonale (sopra i 5 anni). In caso di riscontro di patologia ostruttiva delle vie aeree potrà essere posta indicazione, a seconda della condizione clinica, all'esecuzione di adenoidectomia, tonsillotomia (riduzione del volume delle tonsille) o tonsillectomia, eventuale turbino plastica e presente ipertrofia dei turbinati.

In caso di riscontro di otiti medie ricorrenti e/o otite media effusiva cronica, oltre alla terapia medica, a partire dai 4 anni d'età, potrà essere eseguita riabilitazione logopedica tubarica.

#### *Valutazione pneumologica pediatrica e esame polisonnografico*

Per valutare la presenza e la gravità delle apnee ostruttive durante il sonno. Esame di supporto nell'iter decisionale per l'intervento di adenotonsillectomia o tonsillectomia e da effettuare 2-4 mesi post-intervento per valutarne la riuscita.

#### *Valutazione odontoiatrica ed ortodontica*

Necessario regolare follow-up con particolare attenzione alla malocclusione e alla macroglossia.

### *Valutazione nutrizionale*

Se necessaria ai fini di promuovere una corretta alimentazione e prevenire l'obesità.

In Appendice IV sono schematizzate le indicazioni per il follow-up medico dei pazienti pediatrici.

### **Note sulla transizione di cure dall'età pediatrica a quella adulta**

*Definiscono i criteri e le modalità per strutturare e migliorare progressivamente il processo di transizione dal Presidio di Cura pediatrico al Presidio di Cura per adulti.*

La transizione alla età adulta è un passaggio delicato e spesso complesso e, se non adeguatamente strutturato, può determinare diverse criticità. La difficoltà della transizione non riguarda solo i bisogni più strettamente medici, ma anche quelli psico-sociali. È fondamentale che all'interno dei Presidi di Rete si instauri un dialogo e un'interazione tra le diverse equipe di specialisti dell'ambito pediatrico e dell'adulto, con coinvolgimento consapevole del paziente che attraversa l'adolescenza, promuovendo una progressiva maggiore autonomia personale. Nel periodo della transizione il giovane deve essere accompagnato a prepararsi ad assumere un ruolo attivo nella gestione del monitoraggio delle eventuali complicanze. L'educazione del paziente riguarda la sensibilizzazione da parte dei curanti su quelli che sono i segni/sintomi di allarme delle maggiori possibili complicanze correlate alla Acondroplasia.

Il follow up della età adulta è volto a monitorare le problematiche mediche.

### Problematiche neurologiche

Nel 20-30% dei casi sono presenti disturbi neurologici, tipo parestesie, paresi o vere e proprie paralisi degli arti inferiori causate da stenosi spinale lombo sacrale con compromissione del midollo spinale. Nel 10% dei casi si rende necessario un trattamento neurochirurgico di tipo decompressivo. In rari casi la cifosi dorso-lombare, già presente in età pediatrica, non adeguatamente trattata può regredire e si instaura di conseguenza una deformità vertebrale che peggiora nell'età adulta. La cifosi lombo sacrale ha indicazione neurochirurgica (NCH). E' quindi raccomandata una valutazione NCH in base al quadro clinico del paziente per monitorare tale problematiche neurologiche.

### Problematiche nutrizionali

Nel 60% dei casi sono presenti problemi nutrizionali rappresentati dall'obesità, che potrebbe portare a un peggioramento dei disturbi neurologici e di deambulazione. Per tale motivo è importante instaurare corrette abitudini alimentari mediante attività educativa alla persona affetta e all'intero nucleo familiare. Promuovere l'introduzione di attività fisica e sportive.

### Problematiche ortopediche

Le problematiche ortopediche maggiormente presenti nei pazienti in età adulta sono artrosi delle anche e della tibia evidenti soprattutto in pazienti con valgismo delle ginocchia non corrette in età pediatrica.

### Problematiche uditive

Può essere presente ipoacusia di tipo trasmissivo e neurosensoriale, per tale motivo in caso di sintomi

suggestivi di problematiche uditive è raccomandata una valutazione audiologica.

#### Problematiche psicologiche

Sono correlate alle difficoltà oggettive e soggettive di vivere quotidianamente con questa condizione che, insieme a una difficoltà di accettazione, non consentendo di vivere serenamente la propria vita.

#### Problematiche anestesilogiche

Valutare in base al tipo di intervento programmato e alle condizioni del paziente, se procedere con anestesia generale o loco-regionale. E' sconsigliata l'anestesia regionale se il paziente presenta problemi neurologici secondari a stenosi lombo-sacrale. Sorvegliare e monitorare il paziente dopo l'intervento ricordando che può essere a rischio di complicanze respiratorie.

In Appendice V sono riassunte le raccomandazioni generali per il follow up del giovane adulto con Acondroplasia.

### **Profilo assistenziale in corso di gravidanza**

Particolare attenzione e supporto devono essere riservati alle esigenze dei pazienti relative alla pianificazione familiare e alla gestione della gravidanza. È quindi indicata, per le coppie a rischio di trasmettere l'Acondroplasia, l'esecuzione di una visita di genetica medica per discutere il rischio riproduttivo e fornire alle coppie le informazioni necessarie in merito alle opzioni procreative e diagnostiche esistenti, con particolare riferimento alla diagnosi prenatale e alla possibile diagnosi preimpianto. L'interazione multidisciplinare (genetista medico, ginecologo specialista in procreazione medicalmente assistita - PMA o in diagnosi prenatale) assicura la valutazione della fattibilità, l'organizzazione, la restituzione degli esiti e l'assistenza alle scelte nel percorso scelto dalla coppia.

L'approccio alla paziente, in ogni caso, tiene conto non solo del rischio di ricorrenza della patologia, ma anche delle possibili complicanze associate allo stato gravidico in pazienti affette da tale condizione clinica.

La presenza di un ginecologo ostetrico esperto all'interno dell'equipe multidisciplinare permette di garantire la presa in carico, in caso di gravidanza delle donne affette presso l'ambulatorio specifico di patologia della gravidanza, al fine di monitorare l'insorgenza di possibili complicanze legate alla condizione di base quali problematiche cardio-vascolari, neurologiche e respiratorie, e valutare la modalità di parto più indicata.

### **Caratteristiche della Rete Regionale**

*Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" ha dato l'avvio in Italia alle azioni programmatiche orientate alla tutela delle persone con malattie rare.*

*Il Decreto del 2001 ha individuato inizialmente 284 singole malattie e 47 gruppi comprendenti più malattie rare afferenti, a cui applicare la normativa. Nel gennaio 2017 l'elenco è stato ampliato a 339 malattie e 114 gruppi, per un totale di 453 codici di esenzione.*

*Sin dall'inizio delle attività della Rete nazionale delle malattie rare, l'individuazione dei Centri di riferimento per le diverse malattie rare - denominati Presidi - è stata affidata alle Regioni e Province Autonome. I Presidi devono essere in possesso di documentata esperienza specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie*

che lo richiedano, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.

Successivamente, in attuazione dell'art. 9 della [Legge 175/2021](#) , il documento di [Riordino della Rete Nazionale delle Malattie Rare](#) ha disciplinato i compiti e le funzioni dei Centri di Coordinamento, dei Centri di Riferimento (Presidi) e dei Centri di Eccellenza che partecipano allo sviluppo delle [Reti di Riferimento](#)

[Europee](#)  .

Le informazioni relative alle caratteristiche dei diversi Presidi sono a disposizione in un Database costantemente aggiornato sul sito della [Rete regionale malattie rare](#).

Le Disposizioni Nazionali e Regionali per l'organizzazione, il monitoraggio e l'aggiornamento della Rete per le malattie rare, sono consultabili attraverso l'area dedicata alle [Norme di Riferimento](#).

### ALLUNGAMENTO DEGLI ARTI

#### Fase pre-operatoria

La prima fase prevede la descrizione al paziente ed ai genitori della metodica di trattamento, del risultato funzionale ed estetico raggiungibile, delle possibili complicanze e dell'impegno in termini di ospedalizzazione, assistenza domiciliare, controlli ambulatoriali.

Allo stesso tempo vengono valutate clinicamente e radiograficamente tutte le deformità osteo-articolari e il quadro neurologico.

L'altezza del paziente al termine della crescita biologica viene calcolata seguendo tabelle di previsione dell'altezza (*Paley D, J PediatrOrthop 2005*).

Le deformità più comuni interessano le anche con flessione delle stesse associata a iperlordosi lombare compensatoria, l'ipertrofia del grande trocantere e la brevità del collo femorale con coxa vara, il maggiore sviluppo del perone rispetto alla tibia condizionante varismo articolare della tibia prossimale e distale, e la lassità del legamento collaterale laterale con conseguente instabilità del ginocchio.

Importante è la valutazione di piede e caviglia: un valgismo calcaneare di compenso al varo tibiale distale può ad esempio favorire la sublussazione pronatoria della sottoastraglica in corso di allungamento.

Nell'arto superiore è comune la flessione del gomito per ipertrofia dell'olecrano in deformità ulnare con curvatura posteriore per maggiore crescita radiale. In alcuni casi si ha la lussazione del capitello radiale. Si prosegue con la valutazione del quadro neurologico in particolare con attenzione ad eventuali segni clinici di lesioni midollari, conseguenza di una compressione midollare da canale stretto. Un fattore di rischio a riguardo è la cifosi dorso-lombare.

Non è necessaria una Tomografia Computerizzata (TC) o Una Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) in quanto la situazione anatomica è ben conosciuta. Una valutazione neurologica è opportuna.

La necessità di accertamenti strumentali è necessaria e urgente in caso di comparsa della sintomatologia clinica di neuropatia o quando è prescritta dal neurologo (stenosi del forame magno).

Di estrema importanza per l'intervento di allungamento con fissatori esterni, è il mantenimento di un peso ottimale da parte di questi pazienti. Il sovrappeso è di ostacolo alla mobilizzazione e costringe all'utilizzo di apparati ingombranti e quindi di ulteriore impaccio alla deambulazione.

#### Valutazione psicologica del paziente e della famiglia

L'intervento di allungamento chirurgico degli arti richiede una particolare preparazione psicologica del paziente e dei familiari, visto che rappresenta una scelta che comporta da un lato sofferenza e periodi di ospedalizzazione e dall'altro alimenta aspettative in termini di risultati estetici e funzionali che devono essere ricondotte alle possibilità effettive di riuscita (*Molinari E e Sartorio A, Psiche e bassa statura, Raffaello Cortina editore, 1999*).

In caso di rifiuto all'allungamento esiste la possibilità di intervenire nella correzione delle sole deformità sempre con la stessa metodica di fissazione esterna, ma con tempi di guarigione più rapidi.

### Età a cui sottoporre il paziente all'intervento di allungamento

Il procedimento per l'allungamento degli arti è molto lungo e faticoso per il paziente e per i suoi familiari ed espone a numerosi rischi di complicazioni intra e post-operatorie.

Le strategie chirurgiche sono svariate e ci sono alcune varianti tra coloro che seguono le indicazioni di Catagni e collaboratori (Protocollo 1) e coloro che seguono il Protocollo Milanese, pur con alcuni aspetti comuni, particolarmente per quanto riguarda la fase pre-operatoria e la rieducazione.

Entrambi i protocolli verranno riadattati in considerazione della terapia medica e della sua efficacia per il singolo paziente. In particolare, i seguenti protocolli sono quelli utilizzati già prima dell'introduzione della terapia medica.

#### *Protocollo 1*

L'allungamento degli arti è preferibile eseguirlo prima dell'età adulta sia per motivi sociali (maggiore aiuto da parte dei familiari, assenza di problemi di tipo lavorativo), che biologici (più rapida rigenerazione ossea) e maggiore motivazione (l'adulto spesso si adatta alla sua condizione di bassa statura).

Se l'obiettivo del trattamento è un allungamento di 15-18 cm, questo può essere effettuato con il solo allungamento delle due gambe contemporaneamente. Quando l'obiettivo è un allungamento di oltre 20 cm, è necessario l'allungamento sia delle gambe che dei femori. In questo caso la strategia è l'allungamento delle gambe seguito dall'allungamento degli omeri e poi dei femori.

L'allungamento simultaneo delle gambe ha il vantaggio di non creare una discrepanza di lunghezza negli arti. L'allungamento simultaneo dei femori è possibile sia con apparati monolaterali che circolari pur con un maggiore ingombro in caso di fissatori circolari che garantiscono tuttavia una maggiore stabilità e quindi una maggiore tolleranza al carico.

L'allungamento degli omeri si rende necessario dopo l'allungamento delle gambe in quanto il paziente inizia ad avere difficoltà a raggiungere con le mani i piedi, oltre alla disarmonia che si è venuta a creare tra arti inferiori e superiori ("effetto pinguino").

Secondo questa strategia, il trattamento inizia all'età di 10-11 anni, età in cui incomincia a manifestarsi maggiormente la sproporzione di sviluppo degli arti ed i soggetti, avendo acquisito un buon sviluppo razionale, sono motivati a sottoporsi al trattamento e a sopportarne i sacrifici.

#### *Protocollo 2*

Si avvale di precedenti esperienze che avevano dimostrato che i bambini sopportano l'allungamento degli arti molto meglio degli adulti, hanno tempi di rigenerazione dell'osso e di consolidazione molto più rapidi e minor numero di complicazioni; lavori precedenti avevano anche dimostrato che le complicazioni da allungamento sono tanto più frequenti e gravi quanto maggiore è l'allungamento ed era stato constatato che queste sono rare e di minore entità per allungamenti fino ad 1/3 della lunghezza iniziale del segmento osseo.

Questo protocollo prevede di eseguire l'allungamento durante l'età del maggior sviluppo scheletrico, di limitare, per ogni intervento, l'entità dell'allungamento a 1/3 della lunghezza iniziale del segmento osseo su cui si opera, e di frazionare l'allungamento in quattro tempi.

Eseguito questo tipo di allungamento due volte sui femori e due volte sulle tibie, a determinate età dello sviluppo, si raddoppia la lunghezza definitiva degli arti e quindi si restituisce armonia di dimensioni tra il tronco e gli arti inferiori.

Un ultimo motivo che porta a fare questa scelta è di carattere psicologico; l'acondroplasico che viene allungato fin dai primi anni della scuola elementare, non si sente mai un nano in quanto cresce insieme ai propri compagni.

Il programma terapeutico, impostato fin dal 1982 e solo parzialmente modificato nel corso degli anni, prevede:

- 1° intervento a 6 anni, per le tibie poiché a 6 anni la tibia dell'acondroplasico è lunga cm 15 circa, si esegue un allungamento di cm 5-6;
  - 2° intervento a 7 anni, per i femori poiché a 7 anni la lunghezza dei femori dell'acondroplasico è circa cm 18, si esegue un allungamento di cm 6-7 dei femori;
  - 3° intervento a 11-12 anni, per le tibie poiché le tibie dell'acondroplasico che hanno già subito un allungamento, a questa età sono lunghe cm 25 circa, si esegue un allungamento delle tibie di cm 8-10;
  - 4° intervento a 12-14 anni, per i femori poiché i femori dell'acondroplasico che hanno già subito un allungamento, a questa età sono lunghi cm 28 circa, si esegue un allungamento dei femori di cm 9-12;
  - 5° intervento a 16 anni, per gli omeri a questa età, nell'acondroplasico ormai adulto, gli omeri sono lunghi da cm 12 a cm 20; si esegue un allungamento di cm 8-12, superando il limite di 1/3 perché il braccio tollera meglio.
- Con questo procedimento si ottiene un complessivo allungamento degli arti inferiori da 28 a 35 cm, con rare eccezioni in difetto o in eccesso, e si giunge anche a raddoppiare quasi la lunghezza degli omeri rendendoli più utili per la loro funzione.

In tutti i pazienti, nei due protocolli, la tecnica chirurgica adottata per l'allungamento degli arti nell'acondroplasico consiste nella osteotomia dei segmenti ossei da allungare e nella successiva diastasi dei monconi. L'intervento viene sempre eseguito in parallelo, che significa allungamento contemporaneo dei due femori, o delle due tibie, o dei due omeri. L'entità quotidiana di allungamento è di mm 1 al giorno, ad iniziare dalla 2<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> giornata postoperatoria, in rapporto all'età del paziente ed al sistema di sintesi allungabile utilizzato.

Gli strumentari utilizzati sono il fissatore esterno circolare e il fissatore esterno assiale, talvolta utilizzato in composizioni miste (Protocollo 1); nel Protocollo 1 il fissatore circolare viene utilizzato per le gambe (tibia e perone) ed il fissatore assiale per i femori e per gli omeri.

L'allungamento dei tendini d'Achille viene eseguito solo se necessario e solitamente questo avviene dopo 8-10 cm di allungamento.

L'entità totale dell'allungamento varia, secondo la tolleranza dei pazienti, da 15 sino a 20 cm, con tempo medio del trattamento da 8 a 12 mesi. Comunque l'allungamento è di circa un terzo della lunghezza del singolo segmento scheletrico.



### Considerazioni

Come già detto, i precedenti protocolli necessitano di revisione qualora il paziente inizi in età precoce il trattamento medico, andando a valutarne l'efficacia e la lunghezza degli arti durante l'accrescimento, ipotizzando una riduzione del numero di interventi chirurgici necessari da 5 a 3, ritenendo però improbabile che la terapia medica possa da sola essere sufficiente sia per la lunghezza finale ipotizzata degli arti, sia per lo sviluppo di deformità di asse – rotazione degli stessi.

### Complicazioni

Le complicazioni intraoperatorie sono rare ma possibili; sono invece frequenti quelle post-operatorie. La maggior parte di queste sono correggibili durante lo stesso allungamento; altre sono correggibili soltanto mediante interventi successivi; per fortuna rare sono le complicazioni che lasciano postumi invalidanti o estetici definitivi.

Le complicazioni intraoperatorie consistono in lesioni vascolari o nervose, per trauma diretto durante l'inserimento dei fili metallici o delle fiches o durante l'osteotomia; tutte queste sono inversamente proporzionali alla esperienza del chirurgo, ma possono essere anche conseguenza di particolari situazioni anatomiche locali. Dopo l'intervento e durante l'allungamento si possono verificare le rotture dei fili di Kirschner o delle fiches, gli spostamenti delle fiches di fissazione ed anche le rotture degli apparecchi di stabilizzazione, sia esterna che interna, a causa di difetti meccanici.

Altre complicazioni durante l'allungamento sono rappresentate dalle infezioni, specie della cute o del sotto-cute, dalle retrazioni tendinee e muscolari, che determinano atteggiamenti articolari rigidi e coatti, fino alla sublussazione di alcune articolazioni (femore, rotula, ginocchio) in particolari situazioni anatomiche. Per rimediare a queste lesioni si può sospendere temporaneamente l'allungamento, somministrare idonea terapia medica antibiotica generale e locale, praticare intensa fisiochinesiterapia e, nei limiti del possibile, correggere le deviazioni assiali.

Altra complicazione frequente durante l'allungamento dei femori dell'acondroplasia è l'accentuazione della lordosi lombare, se non viene eseguita una adeguata terapia fisica per la distensione dei tendini pelvi femorali. In alcuni casi la correzione si ottiene soltanto dopo la rimozione del fissatore e talvolta richiede la tenotomia dei tendini che si inseriscono sulla Spina Iliaca Antero Superiore (SIAS). I ritardi di consolidazione sono poco frequenti e solo raramente è necessario intervenire con manovre di ginnastica del fissatore e talvolta addirittura fratturando l'osso in allungamento per ottenere un aumento del volume del rigenerato ed una sua più rapida consolidazione. La persistenza di deviazioni assiali, se non viene corretta durante l'allungamento, deve essere corretta ricorrendo ad altri interventi chirurgici; talvolta la correzione può essere affidata al secondo allungamento.

L'esperienza ci ha insegnato che per ottenere un buon risultato clinico, estetico e funzionale, è necessaria la collaborazione tra medico, paziente e genitori di quest'ultimo; è necessaria una adeguata preparazione del paziente e dei familiari da parte di un gruppo di pediatri e di psicologi esperti del problema chirurgico ed è necessaria una adeguata preparazione fisioterapica, che deve continuare per tutto il periodo dell'allungamento,

con grande intensità ed al termine di questo, fino alla rimozione dei fissatori esterni. In questi casi i risultati saranno buoni e pieni di soddisfazione per il paziente, per i suoi genitori e per tutta l'equipe di pediatri, psicologi, fisioterapisti e chirurghi che ha seguito il paziente.

#### Allungamento mediante chiodo endomidollare

Un ulteriore strumento per eseguire l'allungamento chirurgico degli arti sfruttando i principi dell'osteogenesi distrazionale progressiva è rappresentato dai chiodi endomidollari.

Un chiodo endomidollare viene inserito all'interno del canale midollare del segmento osseo osseo da allungare, viene eseguita una osteotomia (interruzione chirurgica) dell'osso in un determinato punto e mediante diversi meccanismi il chiodo viene allungato telescopicamente, provocando la progressiva diastasi dei due monconi tra loro determinandone l'allungamento.

Come detto esistono diversi meccanismi che permettono il movimento "telescopico" di questi chiodi: magnetico, elettromeccanico e meccanico puro, ognuno di quali presenta caratteristiche peculiari, ma in generale, rispetto al fissatore esterno, si possono evidenziare vantaggi e limiti nell'utilizzo di questi strumenti per l'allungamento chirurgico degli arti.

#### *Vantaggi:*

- maggior tolleranza da parte dei pazienti e dei caregivers (ad es. non necessità di eseguire più volte la settimana medicazioni dei tramiti come nel fissatore, una volta guarite le ferite post chirurgiche, non ulteriori necessità di medicazioni),
- maggior libertà di movimento e nell'esecuzione della necessaria fisioterapia,
- minor rischio di infezioni rispetto al fissatore esterno.

#### *Limiti:*

- diametro e lunghezza del segmento osseo sufficienti ad ospitare il chiodo,
- necessità di segmento osseo dritto ,
- non possibilità di correzione di deformità ossee associate (se non di lieve entità),
- non possibilità di carico sull'arto operato almeno per i primi 3-4 mesi dall'impianto,
- minor controllo sull'entità dell'allungamento e non possibilità di retrocedere in caso di iperallungamento (almeno per alcuni di essi),
- possibilità di allungamento in lunghezza più limitata rispetto ai fissatori esterni,
- necessità di un secondo intervento "maggiore" per la rimozione,
- costi elevati.

## Appendice II

### ESEMPIO DI LETTERA D'EMERGENZA

NOME E COGNOME: .....

DATA DI NASCITA: .....

INDIRIZZO: .....

CF: .....

DIAGNOSI: .....

COMPLICANZE MEDICHE DELLA CONDIZIONE DI BASE DA CONSIDERARE IN ACUTO:

.....

MALFORMAZIONI NOTE:

.....

PROBLEMATICHE CLINICHE CRONICHE:

.....

TERAPIA IN URGENZA:

.....

TERAPIA DI BASE:

.....

PARAMETRI VITALI DI BASE:

- SaO<sub>2</sub> di base .....

- .....

- .....

DEVICE UTILIZZATI:

.....

INCANNULAZIONE VENOSA (facile/difficoltosa, eventuale sede preferenziale):

.....

PARAMETRI AUXOLOGICI:

- peso (percentile sulle curve specifiche) .....

- altezza/lunghezza (percentile sulle curve specifiche) .....

- CC (percentile sulle curve specifiche) .....

SVILUPPO PSICOMOTORIO:

.....

ALLERGIE NOTE:

.....

OSPEDALE DI RIFERIMENTO (eventuali recapiti):

.....


Data aggiornamento dati: .....

Firma del Medico Referente: .....

## **Appendice III**

---

PARAMETRI AUXOLOGICI DI BASE (<https://www.achondroplasia-growthcharts.com>)

Clicca qui: 

*(per poter visualizzare l'allegato, è necessario scaricare il PDTA sul proprio PC)*

## Appendice IV

### INDICAZIONI PER IL FOLLOW-UP MEDICO DEI PAZIENTI PEDIATRICI

| <b>Valutazioni specialistiche</b>         | <b>0-2 anni</b>                     | <b>3-6 anni</b>   | <b>7-15 anni</b>              | <b>16-18 anni</b>             |
|---|-------------------------------------|---|-------------------------------|-------------------------------|
| Pediatria/<br>auxologica.                 | Ogni 3–4 mesi.                      | Ogni 12 mesi.   | Ogni 12 mesi.                 | Ogni 12 mesi.                 |
| Fisiatria.                                | Ogni 3-4 mesi.                      | Ogni 12 mesi.   | Ogni 18-24 mesi.              | Ogni 18-24 mesi.              |
| FKT.                                      | Ogni 3 mesi.                        | Ogni 12 mesi.   | Su indicazione clinica.       | Su indicazione clinica.       |
| Neurologica NPI.                          | Su indicazione clinica.             | Su indicazione clinica.   | Su indicazione clinica.       | Su indicazione clinica.       |
| Psicologica.                              | A richiesta.                        | A richiesta.  | A richiesta.                  | A richiesta.                  |
| RMN encefalo e midollo.                   | Entro il 1 anno di vita.            | Su indicazione clinica.   | Su indicazione clinica.       | Su indicazione clinica.       |
| PESS.                                     | Su indicazione specialistica.       | Su indicazione specialistica.   | Su indicazione specialistica. | Su indicazione specialistica. |
| PEM.                                      | -                                   | Su indicazione specialistica.   | Su indicazione specialistica. | Su indicazione specialistica. |
| Neurochirurgica.                          | Su indicazione clinica radiologica. | Su indicazione clinica.   | Su indicazione clinica.       | Su indicazione clinica.       |
| ORL.                                      | Su indicazione clinica.             | Su indicazione clinica.   | Su indicazione clinica.       | Su indicazione clinica.       |
| Polisonnografia.                          | Ogni 12 mesi.                       | Su indicazione specialistica.   | Su indicazione specialistica. | Su indicazione specialistica. |
| Visita pneumologica.                      | -                                   | Su indicazione clinica.   | Su indicazione clinica.       | Su indicazione clinica.       |
| Visita audiologica ed esame audiometrico. | Ogni 12 mesi.                       | Su indicazione clinica in caso di otiti medie o ritardo del linguaggio. | Su indicazione clinica.       | Su indicazione clinica.       |
| Odontoiatrica.                            | -                                   | Ogni 12 mesi.   | Ogni 12 mesi.                 | Ogni 12 mesi.                 |
| Nutrizionistica.                          | -                                   | -   | Su indicazione clinica.       | Su indicazione clinica.       |
| Ortopedica.                               | Su indicazione clinica.             | Ogni 12-18 mesi.  | Su indicazione clinica.       | Su indicazione clinica.       |

## **Appendice V**

### RACCOMANDAZIONI GENERALI PER IL FOLLOW-UP DEL GIOVANE ADULTO CON ACONDROPLASIA

| <b>Valutazione specialistica/esame strumentale</b>                 | <b>Indicazioni</b>               |
|--|----------------------------------|
| Consulenza genetica.   | Preconcezionale/prenatale.       |
| Valutazione nutrizionale.  | Annuale.                         |
| Valutazione ortopedica.  | Su indicazione clinica.          |
| Valutazione neurologica.   | Su indicazione clinica.          |
| RMN midollo.   | Su indicazione clinica.          |
| Valutazione neurochirurgica.                                       | Su indicazione clinica.          |
| Valutazione pneumologica.  | Su indicazione clinica.          |
| Polisonnografia.   | Su indicazione clinica.          |
| Valutazione audiologica ed esame audiometrico.                     | Su indicazione clinica.          |
| Consulenza psicologica individuale.                                | Su indicazione clinica.          |
| Consulenza psicologica di coppia.                                  | Su indicazione clinica.          |
| Visita ginecologica presso ambulatorio patologia della gravidanza. | Preconcezionale e in gravidanza. |

## ***Bibliografia essenziale***

---

Maghnie M et al.

Lifetime impact of achondroplasia study in Europe (LIAISE): findings from a multinational observational study.  
Orphanet J Rare Dis. 2023 Mar 15;18(1):56.

Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WAR, et al.

International consensus statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia.  
Nat Rev Endocrinol. 2022; 18 (3):173–89.

Cormier-Daire V, AlSayed M, Alves I, Bengoa J, Ben-Omran T, Boero S, et al.

Optimising the diagnosis and referral of achondroplasia in Europe: european achondroplasia forum best practice recommendations.  
Orphanet J Rare Dis. 2022; 17(1):293.

Cormier-Daire V, AlSayed M, Ben-Omran T, de Sousa SB, Boero S, Fredwall SO, et al.

The first European consensus on principles of management for achondroplasia.  
Orphanet J Rare Dis. 2021; 16(1):333.

Niederberger M, Spranger J.

Delphi technique in health sciences: a map.  
Front Public Health. 2020; 8:457.

Fredwall SO, Maanum G, Johansen H, Snekkevik H, Savarirayan R, Lidal IB.

Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: a scoping review.  
Clin Genet. 2020; 97(1):179–97.

Pauli RM.

Achondroplasia: a comprehensive clinical review.  
Orphanet J Rare Dis. 2019; 14(1):1.

Saint-Laurent C, Garde-Etayo L, Gouze E.

Obesity in achondroplasia patients: from evidence to medical monitoring.  
Orphanet J Rare Dis. 2019; 14(1):253.

Coi A, Santoro M, Garne E, Pierini A, Addor MC, Alessandri JL, et al.

Epidemiology of achondroplasia: a population-based study in Europe.  
Am J Med Genet A. 2019; 179(9):1791–8.

Ahmed M, El-Makhy M, Grevitt M.

The natural history of thoracolumbar kyphosis in achondroplasia.

Eur Spine J. 2019 Nov;28(11):2602-2607.

Hashmi SS, Gamble C, Hoover-Fong J, Alade AY, Pauli RM, Modaff P, et al.

Multicenter study of mortality in achondroplasia.

Am J Med Genet A. 2018; 176 (11):2359–64.

Saint-Laurent C, Garcia S, Sarrazy V, Dumas K, Authier F, Sore S, et al.

Early postnatal soluble FGFR3 therapy prevents the atypical development of obesity in achondroplasia.

PLoS One. 2018; 13(4):e0195876.

Tenconi R, Khirani S, Amaddeo A, Michot C, Baujat G, Couloigner V, et al.

Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia.

Am J Med Genet A. 2017; 173(4):868–78.

Simmons K, Hashmi SS, Scheuerle A, Canfield M, Hecht JT.

Mortality in babies with achondroplasia: revisited.

Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2014;100 (4):247–9.

Wright MJ, Irving MD.

Clinical management of achondroplasia.

Arch Dis Child 2012 97: 129-134.

Preedy VR, Watson R.

5-Point Likert scale. In: Preedy VR, Watson RR, editors. Handbook of disease burdens and quality of life measures.

New York: Springer 2010; 4288.

Ain MC, Abdullah MA, Ting BL, Skolasky RL, Carlisle ES, Schkrohowsky JG, et al.

Progression of low back and lower extremity pain in a cohort of patients with achondroplasia.

J Neurosurg Spine. 2010; 13(3):335–40.

Horton WA, Hall JG, Hecht JT.

Achondroplasia.

Lancet. 2007; 370 (9582):162–72.

Trotter TL, Hall LG.

Health Supervision for Children With Achondroplasia.



Pediatrics 2005;116;771.

Gollust SE, Thompson RE, Gooding HC, Biesecker BB.

Living with achondroplasia in an average-sized world: an assessment of quality of life.

Am J Med Genet A. 2003; 120A(4):447-58.

Deng C, Wynshaw-Boris A, Zhou F, Kuo A, Leder P.

Fibroblast growth factor receptor 3 is a negative regulator of bone growth.

Cell. 1996; 84(6):911-21.

Mesoraca A, Pilu G, Perolo A, Novelli G, Salfi N, Lucchi A, et al.

Ultrasound and molecular mid-trimester prenatal diagnosis of de novo achondroplasia.

Prenat Diagn. 1996; 16(8):764-8.

Chalmers J, Armour M. The delphi technique.

In: Liangputtong P, editors. Handbook of research methods in health social sciences.

Singapore: Springer 2019; 715-35.

Siti web:

[GeneReviews](#)

[OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man](#)

[Orphanet](#)

**Redazione a cura degli specialisti dei Presidi della Rete Regionale Malattie Rare - Lombardia**  
**Data prima edizione Dicembre 2010**

**Ulteriori revisioni:**

**03-2018**

**06-2024**

Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento  
" **Composizione Gruppo di lavoro** "

Per ulteriori informazioni:

Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: [raredis@marionegri.it](mailto:raredis@marionegri.it)

Telefono: 035-4535304

Riferimenti bibliografici

**I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:**

**Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:**

**ACONDROPLASIA - RNG050**

**A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia**

**Data prima edizione Dicembre 2010**

**Ulteriori revisioni:**

**03-2018**

**06-2024**

**<https://malattierare.marionegri.it/index.php/pdta-schede>**

Stampato il: 15/07/2024



*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle  
malattie rare ai sensi del D.M 18 maggio 2001, n. 279*