

SINDROME DA APLOINSUFFICIENZA DI KANSL1 (sindrome KOOLEN-DE VRIES)



La sindrome

La sindrome da aploinsufficienza di KANSL1, nota anche come sindrome di Koolen-De Vries o sindrome da microdelezione 17q21.31, è una condizione costituzionale caratterizzata da ritardo psicomotorio di entità variabile, da un aspetto particolare del volto e da una serie di segni e sintomi aggiuntivi, che sono variabili nei diversi individui.

Per la diagnosi di precisione e per il trattamento personalizzato, il gruppo multidisciplinare che avvicina ogni singolo paziente include il genetista, il pediatra e il neuropsichiatra infantile, oltre ad ogni altra figura professionale con competenze che si rendessero utili in rapporto a specifiche problematiche cliniche.

Il contributo del genetista

Il contributo del genetista riguarda la definizione nosologica, presente e passata, della condizione; la diagnosi del difetto genetico di base e le relative correlazioni genotipo-fenotipo; l'eventuale diagnosi genetica in familiari; l'indicazione e le tecniche della diagnosi prenatale; l'aggiornamento delle conoscenze scientifiche, e, dove possibile, la definizione e la partecipazione a programmi di ricerca. Con il concorso del pediatra e del neuropsichiatra infantile, definisce la storia naturale individuale, potenzialmente modificabile con i trattamenti.

La storia di questa condizione è molto recente.

La storia della sindrome da aploifficienza di KANSL1

La prima descrizione clinica e genetica, infatti, è avvenuta nel 2006 da parte di tre gruppi indipendenti di ricercatori, attraverso un processo definibile come “dismorfologia inversa”. L’applicazione su larga scala, infatti, della tecnica di array-CGH (ibridazione genomica comparativa basata su array, che consente di rilevare tutti i difetti cromosomici anche molto piccoli) alla diagnosi della disabilità intellettiva, ha consentito di osservare come la stessa piccola delezione cromosomica a livello della regione 17q21.31 si associava allo stesso fenotipo clinico nei bambini che ne erano portatori. E’ stata descritta quindi inizialmente come sin-

drome da microdelezione cromosomica. Le successive diagnosi di microdelezione 17q21.31 si sono potute eseguire anche senza la necessità di porre prima il sospetto clinico, grazie all’applicazione routinaria dell’analisi di array-CGH.

Si tratta di una delezione della grandezza ricorrente, di circa 0.5 Megabasi (che non è dunque diagnosticabile tramite esame cromosomico convenzionale), con penetranza completa: ciò significa che tutti i soggetti che sono portatori di microdelezione 17q21.31 manifestano dei segni clinici specifici di questa condizione, anche se variabili, e che la microdelezione 17q21.31 ha in-

sorgenza de novo nel figlio nato da genitori sani. Tuttavia è stato presto noto, e condiviso con la comunità scientifica, che un gruppo di bambini con presentazione clinica tipica non avevano nessuna delezione cromosomica, né a livello della regione 17q21.31, né a livello di altre regioni cromosomiche. Era dunque evidente, clinicamente, che i pazienti senza delezione potevano essere portatori di mutazione in un singolo gene (non diagnosticabile tramite analisi di array-CGH).

Per molti anni il gene candidato è stato considerato il gene *MAPT*, che è incluso nella regione usualmente deleta, ma solo nel 2012 è stato scoperto il gene criticamente responsabile di questa condizione, che è il gene *KANSL1*. La definizione del gene causativo di questa condizione è avvenuta da parte di due gruppi indipendenti di ricercatori (Zollino et al, 2012; Koolen et al., 2012).

Le diagnosi successive di mutazione del gene *KANSL1* in bambini senza delezione ma con fenotipo tipico si sono potute fare in genere solo

dopo aver posto il sospetto clinico, per poter sequenziare specificamente il gene *KANSL1* tra i circa 20.000 geni umani. Va tuttavia specificato che lo scenario diagnostico attualmente sta cambiando, grazie alle tecniche di sequenziamento pangenomico che, analogamente all'esame di array-CGH applicabile alle anomalie cromosomiche, consente di osservare una mutazione intragenica anche senza bisogno di porre prima il sospetto clinico.

La nosologia attuale

La sindrome da aploinsufficienza di *KANSL1* ha frequenza relativamente elevata nella popolazione, stimabile intorno a 1/16.000 nati. E' dunque una delle più frequenti condizioni sindromiche con disabilità intellettiva nell'ambito delle malattie rare.

Il difetto genetico

La sindrome da aploinsufficienza di *KANSL1* è causata da una microdelezione cromosomica, a livello della regione 17q21.31, in circa l'80% dei casi; nel rimanente 20% è causata da una mutazione intragenica nel gene *KANSL1*, in assenza di delezione.

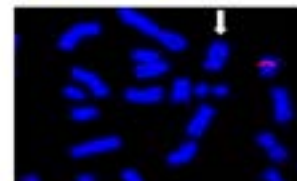
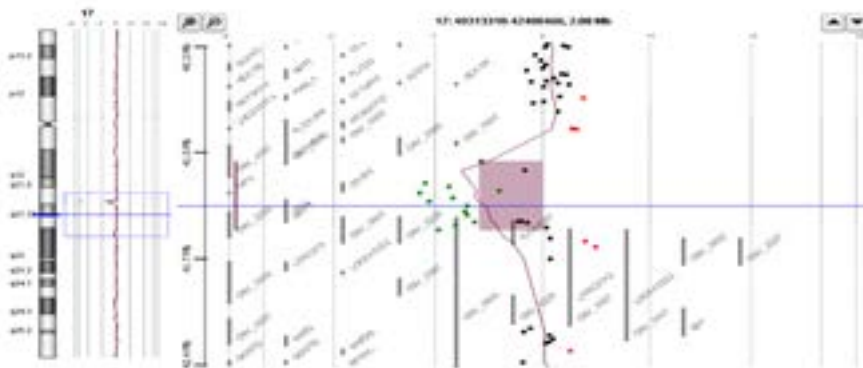
In un caso, tra quelli finora noti nella letteratura scientifica, il difetto genetico è consistito in una

"Nuove" sindromi da microdelezione
IL GENOTIPO PRIMA (Array-CGH)

	Delezione
• Delezione 1p36	1p36
• S. di Klinefelter	9q34
• S. di Phelan McDermid	22q13
• Delezione 17q21.31	
• S. di Meuwat-Wilson	2q27
• S. di Pitt-Hopkins	18q21

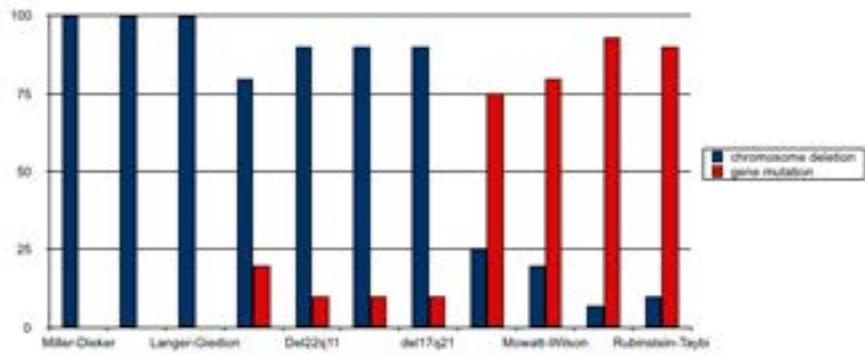
traslocazione cromosomica bilanciata, inserita de novo, che ha interrotto la sequenza codificante del gene *KANSL1*, inattivandolo. In questo caso la diagnosi può essere raggiunta solo con l'esame cromosomico standard, e non con l'esame di array-CGH né con l'analisi di sequenza del gene *KANSL1*.

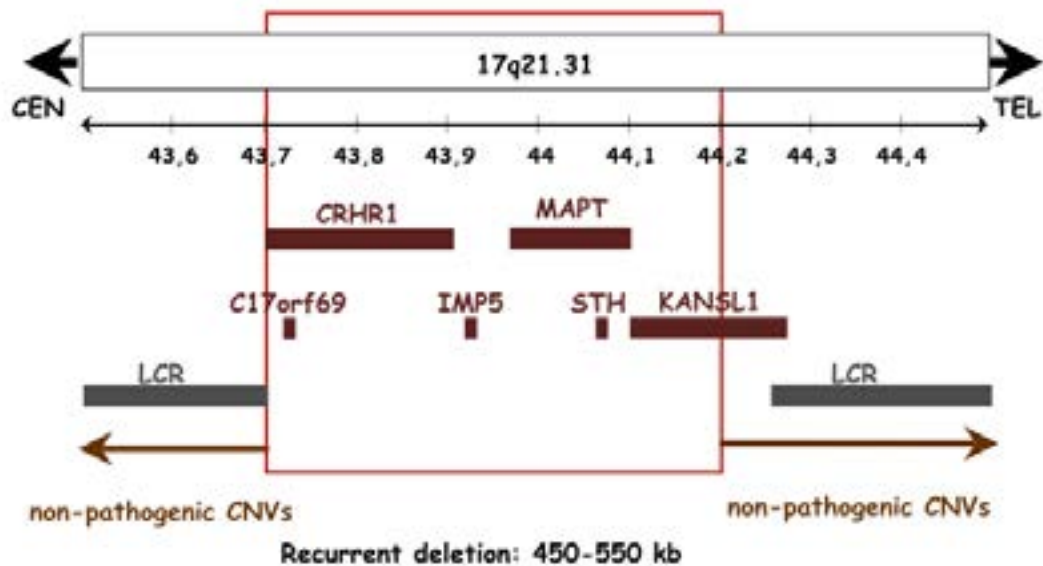
del(17q21.31) delezione ricorrente: 0.6 Mb

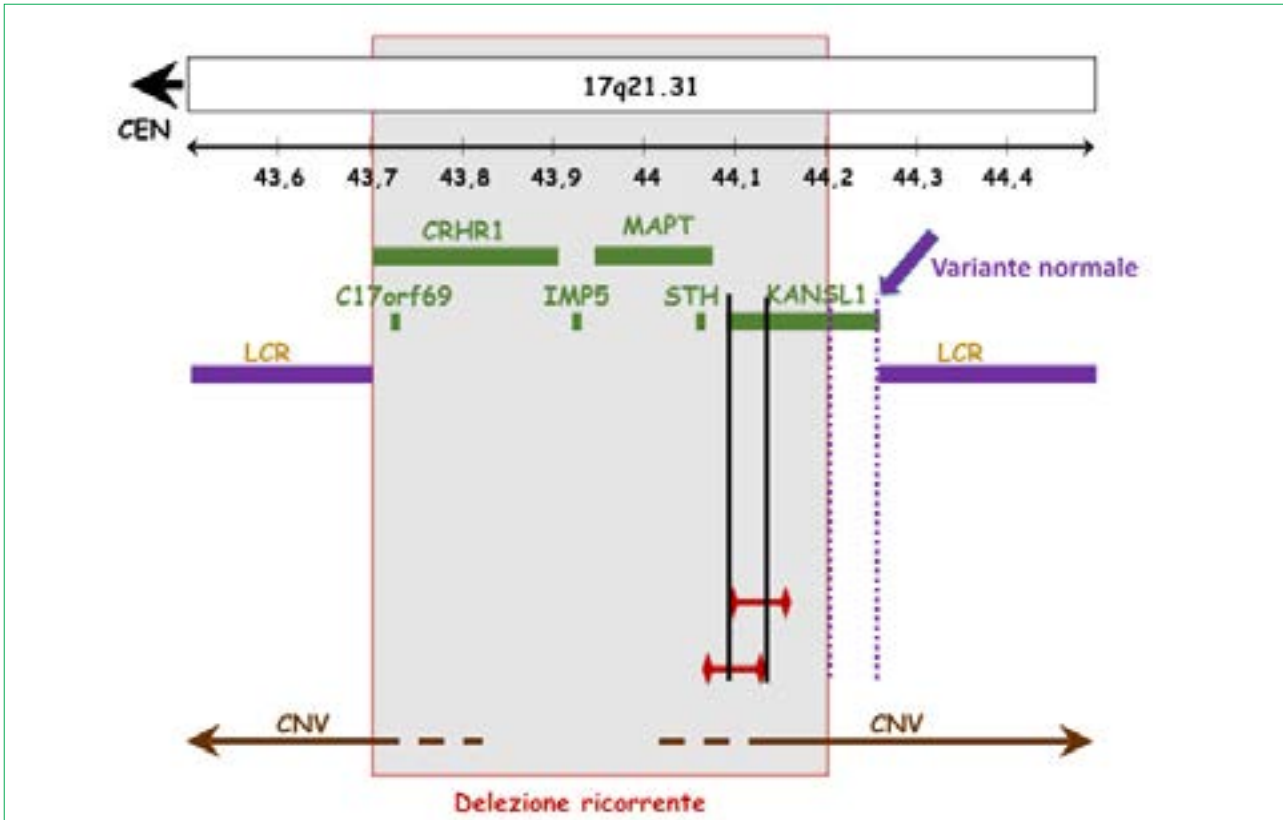


.ish del(17)(q21)(RP11.343B9-)

SINDROMI DA MICRODELEZIONE







Il gene *KANSL1* è sostanzialmente l'unico gene responsabile dei segni clinici distintivi di questa condizione. Bambini con delezione cromosomica 17q21.31, che hanno perso, oltre al gene *KANSL1*, anche altri pochi geni vicini nella stessa regione, presentano segni e sintomi largamente sovrapponibile a quelli dei bambini che hanno perso la funzione, per mutazione intragenica, del solo gene *KANSL1* (Zollino et al *J Med Genet* 2015; Koolen et al, *Eur J Hum Genet*, 2015).

La sindrome da microdelezione 17q21.31 è dunque di fatto monogenica, e per questo è meglio definibile come sindrome da aploinsufficienza di *KANSL1*.

Il gene *KANSL1* ha funzioni note, dirette al rimodellamento della cromatina, e quindi al controllo della funzione di numerosi altri geni, secondo un modello di regolazione della trascrizione genica definibile come "epigenetico". Molti aspetti della regolazione epigenetica del controllo della tras-

crizione genica sono già noti; la conoscenza dettagliata dei meccanismi, e delle altre proteine che fungono da interattori con *KANSL1*, crea le premesse per una modulazione terapeutica di tali meccanismi. La possibile terapia molecolare, diretta non a correggere il gene difettoso o mancante, ma a ripristinare i meccanismi alterati di malattia, non è atteso che crei reversibilità dell'intero fenotipo clinico, ma di poter limitare l'evoluzione o la manifestazione di alcuni segni e sintomi.

Sindrome da delezione 17q21.31

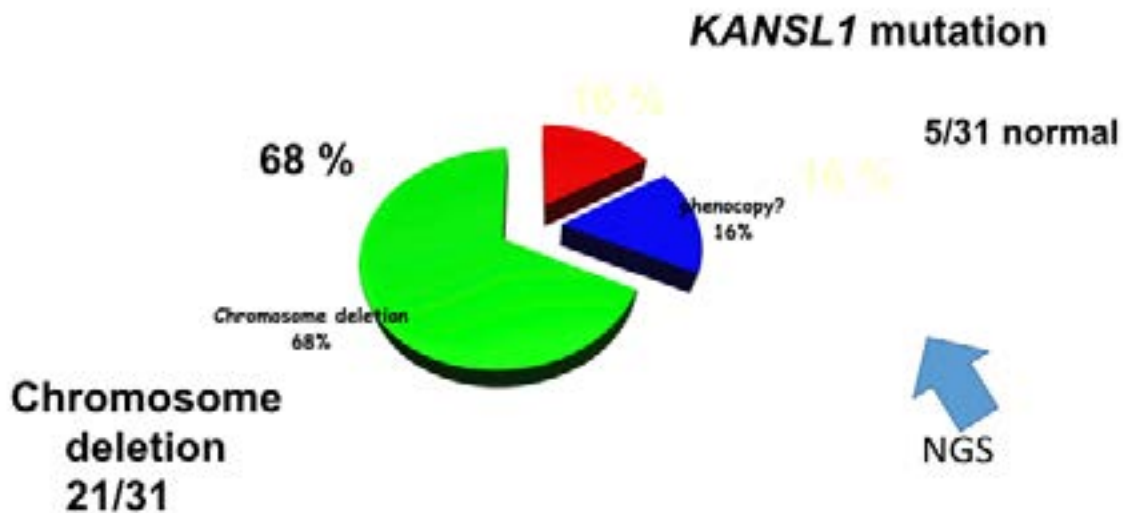
- ▶ Uno dei più frequenti disordini genomici
- ▶ Incidenza 1/16000
- ▶ Delezione ricorrente 0.5 Mb in regione altamente instabile
- ▶ Delezione favorita da aplotipi di inversione (Europa)
- ▶ **Prima descrizione nel 2006** [*Reverse dysmorphology*"]

Il fenotipo clinico

I segni e sintomi più frequenti di questa condizione sono i seguenti:

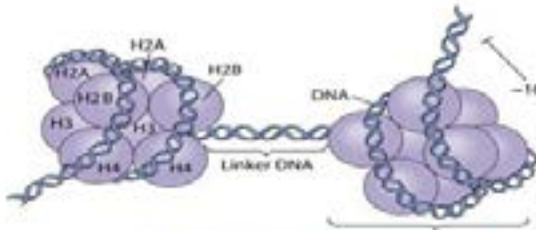
- » **ritardo psicomotorio**, di grado variabile, più spesso lieve-medio; a questo proposito si sottolinea che i bambini sono educabili, e rispondono bene alle terapie riabilitative; la deambulazione autonoma si raggiunge mediamente intorno ai due anni;
- » **ritardo del linguaggio** importante nei primi anni di vita, prevalentemente nella componente espressiva ma suscettibile di recupero con logopedia (con il trattamento logopedico convenzionale ovvero con i trattamenti riabilitativi di comunicazione alternativa);
- » possibili **disturbi neuro comportamentali**;
- » la **crescita** è spesso **normale**, oppure ridotta soprattutto nei primi anni di vita, con buon recupero successivo e possibile bassa statura finale;
- » la circonferenza cranica è in genere normale o lievemente superiore rispetto all'altezza (**macrocefalia relativa**);
- » **epilessia** interessa circa il 50% dei bambini, ad esordio nella prima infanzia (in genere nei primi due anni di vita) con crisi focali motorie e crisi focali complesse con segni autonomici, spesso di lunga durata. Più della metà dei pazienti affetti

Fenotipo nello spettro di del 17q21.31: N 31



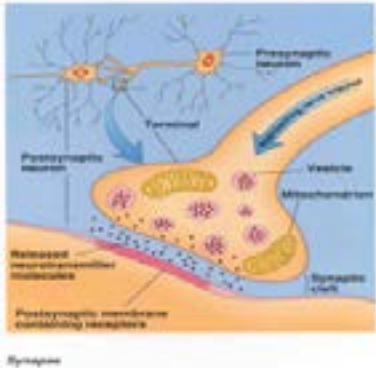
Disabilità Intellettiva: classificazione in base ai meccanismi

■ Nucleosoma



→ Cromatinopatie

■ Sinapsi



→ Sinaptopatie

da epilessia mostra una buona risposta al trattamento antiepilettico, in meno del 20% dei casi si è osservata una epilessia farmaco resistente;

- » **displasia dell'anca** è frequente, come i problemi ortopedici della colonna (**scoliosi/cifosi**), che si possono rendere più evidenti con l'età;
- » **ipoacusia trasmissiva** per otite media esudativa, che è suscettibile di trattamento; più raramente si osserva ipoacusia neurosensoriale;
- » sono possibili **anomalie cardiache o renali**; **problemi oculari** come strabismo e ipermetropia; **anomalie dentali**; **ipotiroidismo**;
- » i segni più distintivi sono alcune **specifiche caratteristiche craniofacciali**, come cranio tendenzialmente scafocefalico,

sopracciglia rade, occhi infossati con aumento della distanza tra le fessure palpebrali, naso allungato a forma di "pera", con solco tra le ali nasali e la punta, distanza tra naso e labbro superiore (*filtrum*) lunga, punta nasale prominente, inspessimento e lieve protrusione del labbro inferiore, denti spaziati; la forma del viso, soprattutto in rapporto all'età, può apparire allungata.

- » il **carattere** è in genere **socievole e affettuoso**, anche se possono verificarsi crisi d'ansia e timidezza;
- » segni aggiuntivi, più rari, includono **craniosinostosi** e anomalie, lievi, della migrazione neuronale in forma di **eterotopia subependimale**. Altre anomalie, anch'esse benigne, del sistema nervoso centrale sono **difetti di sviluppo del corpo calloso**, anomalie dell'ippocampo.

L'aspetto peculiare del volto, la mitezza del carattere, la macrocefalia relativa, e la relativa benignità del ritardo psicomotorio sono gli elementi clinici più significativi per muovere il sospetto diagnostico, e suggerire l'analisi di sequenza del gene *KANSL1* in bambini senza delezione.

Il rischio di ricorrenza familiare

Il rischio di ricorrenza della stessa condizione in altri figli della coppia dei genitori è in generale trascurabile, poiché il difetto genetico, sia che si tratti di microdelezione 17q21.31 sia di mutazione intragenica di *KANSL1*, insorge de novo nel bambino affetto.

Inoltre il difetto genetico ha penetranza comple-

ta; per questo i genitori sani non sono a rischio di essere portatori non manifesti dello stesso difetto.

Esiste tuttavia una possibilità, molto bassa, che, in caso di diagnosi di microdelezione 17q21.31 nel figlio, uno dei genitori sia portatore di un riarrangiamento cromosomico bilanciato che sposta

la regione 17q21.31 su un altro cromosoma.

Lo stato di portatore bilanciato può essere indagato tramite analisi di ibridazione in situ fluorescente (FISH) con sonda molecolare locus-specifica, da condursi in entrambi i genitori.

In sua presenza, il rischio di ricorrenza della stessa condizione in figli successivi diventa consistente. In più, lo stesso riarrangiamento bilanciato potrebbe essere presente in altri familiari sani, a cui va consigliata, nella maggiore età, la stessa indagine FISH con sonda molecolare specifica per la regione 17q21.31.

In assenza di un riarrangiamento cromosomico bilanciato in un genitore, il rischio di ricorrenza familiare è lievemente aumentato solo per i figli successivi della stessa coppia di genitori, per eventuale mosaicismo germinale, ma nella prole di tutti gli altri familiari, compresi i fratelli dei bambini affetti, il rischio non si modifica rispetto a quello naturale della casualità.

La diagnosi genetica prenatale

La diagnosi genetica prenatale può essere offerta se si accerta uno stato di portatore bilanciato di riarrangiamento cromosomico nella regione 17q21.31, nella prole di qualunque familiare che risultasse portatore bilanciato.

Qualora il difetto genetico è di prima insorgenza nel bambino affetto (delezione cromosomica o mutazione intragenica), la diagnosi genetica prenatale va consigliata solo nelle gravidanze successive della stessa coppia dei genitori, per rischio di mosaicismo germinale.

Il ruolo del genetista è anche quello di raccogliere la storia naturale individuale, con il concorso del

pediatra e del neuropsichiatra infantile, di aggiornare le conoscenze scientifiche, e, dove possibile, di favorire i programmi di ricerca.

Il trattamento multidisciplinare

La pianificazione dell'assistenza personalizzata comincia dalla diagnosi genetica, le cui tappe di accertamento sono mosse dal sospetto clinico.

Elementi clinici per il sospetto diagnostico

L'aspetto peculiare del volto, la mitezza del carattere, la macrocefalia relativa, e la relativa benignità del ritardo psicomotorio sono gli elementi clinici più significativi per muovere il sospetto diagnostico, e suggerire l'analisi di array-CGH, per

la diagnosi del difetto più comune, che è una microdelezione cromosomica, o il sequenziamento del gene *KANSL1* nei bambini senza delezione. La conoscenza dettagliata dei segni e sintomi clinici, dedotta dall'analisi comparativa di un am-

pio numero di individui, ha consentito di delineare i bisogni e di pianificare la sorveglianza e i trattamenti.

La gestione multidisciplinare di questa condizione convoca in particolare la figura del genetista, del pediatra (per la sorveglianza medica generale e la pianificazione dei controlli e le cure), del neuropsichiatra infantile (per il trattamento e la prevenzione dei problemi neurologici; per i programmi riabilitativi per l'apprendimento, la motricità e il linguaggio). Tuttavia altri specialisti in campi specifici concorrono, nella stessa dinamica multidisciplinare, alla diagnosi e alla gestione di problemi aggiuntivi (oculistici, uditivi, ortopedici, ecc.).

Problematiche cliniche di rilievo e loro gestione

Problematiche neurologiche. Il contributo del NEUROPSICHIATRA

Nell'ambito della pratica clinica del neuropsichiatra infantile applicata alle sindromi genetiche costituzionali, si guarda sempre più spesso alla comprensione dei meccanismi di malattia, per un trattamento farmacologico e riabilitativo che

consenta di migliorare la prognosi. Sebbene, ancora oggi, ci si avvale di trattamenti sintomatici nella gestione quotidiana del paziente, la continua e costante ricerca sui meccanismi eziopatogenetici potrebbe in breve tempo

modificare l'approccio terapeutico neuropsichiatrico.

Il fenotipo neurologico e neuro-comportamentale della sindrome da aploinsufficienza di *KANSL1* è stato dettagliatamente caratterizzato, consentendo di indirizzare la sorveglianza, la riabilitazione e le terapie ai seguenti problemi:

- » **ipotonia**; l'ipotonia caratterizza il periodo neonatale e del primo anno di vita, responsabile in parte del ritardo nell'acquisizione delle competenze motorie ma anche delle difficoltà nelle prassie orali e dei conseguenti problemi oro-alimentari e linguistici. E' importante un trattamento precoce dell'ipotonia, che va condotto, nel primo anno di vita, tramite trattamento neuromotorio, per favorire le fisiologiche acquisizioni posturali, e tramite un trattamento di logopedia, per le funzioni orali e per una adeguata alimentazione per bocca, allo scopo di ridurre

il rischio di infezioni da cattiva gestione dell'alimentazione;

- » **ritardo di sviluppo psicomotorio con evoluzione migliorativa dopo il secondo anno di vita**; un **ritardo/ disturbo delle competenze comunicativo-linguistiche** con difficoltà maggiori a carico del versante espressivo piuttosto che ricettivo; **disabilità intellettiva lieve/media** con una compromissione delle abilità di pianificazione/programmazione e *problem solving* che si ripercuotono nelle capacità adattive. In tutte le fasi di crescita continua ad essere necessario il supporto riabilitativo che va differenziato e programmato in relazione all'età del bambino e ai suoi specifici bisogni. IL trattamento psicomotorio, su cui, in genere, si investe nella prima e seconda infanzia, prevede trattamenti individuali o di gruppo atti a migliorare le competenze non soltan-

to motorie ma soprattutto la capacità di pianificazione e organizzazione e le competenze di *problem solving*. Particolarmente utile la logopedia, per migliorare gli aspetti comunicativi ed espressivi. In una prima fase di trattamento, in considerazione delle importanti difficoltà espressive dei primi anni di vita, può essere utile avvalersi anche di tecniche di comunicazione alternativa;

- » un profilo neurocomportamentale caratterizzato disturbo d'ansia generalizzato, disturbo ossessivo-compulsivo, deficit di attenzione ed iperattività. In più rari casi si osserva un fenotipo assimilabile ad un disturbo di spettro autistico. In relazione al profilo cognitivo, è necessario un corretto inquadramento psichiatrico, per valutare se è sufficiente ricorrere ad un trattamento esclusivamente di tipo cognitivo e comportamentale, o se è op-

portuno introdurre anche una terapia farmacologica.

- » epilessia: presente in più della metà dei pazienti, ad esordio nella prima infanzia con crisi focali motorie ovvero crisi focali complesse con una prevalenza di segni autonomici e spesso di lunga durata. In meno del 20% dei casi l'epilessia assume la connotazione della farmacoresistenza. Il trattamento antiepilettico, soprattutto con farmaci bloccanti del canale del sodio, permette un buon controllo delle crisi e la possibilità di divezzamento dalla terapia stessa dopo la seconda infanzia. Il pattern EEG è caratterizzato in genere da una buona organizzazione del ritmo di fondo e dalla presenza di anomalie a localizzazione multifocale con prevalenza sulle regioni centro-temporali o posteriori, come già ampiamente osservato in forme di epilessia età-correlate. Le ano-

malie all'EEG sono attivate dal sonno fino a configurare in alcuni casi un pattern di Punta-Onda continua in corso di sonno lento. Ancora non è chiaro se, come in altre forme di epilessia, lo stato di punta-onda continua possa influenzare le abilità cognitive e possibilità di apprendimento.

- » Recenti studi di letteratura hanno dimostrato l'efficacia di carbamazepina e oxcarzepina. Il trattamento anti epilettico, in ogni caso, va comunque valutato in relazione alla semiologia delle crisi epilettiche, alla frequenza delle stesse e al pattern EEG (tutti questi elementi insieme costituiscono il fenotipo elettroclinico);
- » anomalie strutturali dell'encefalo: anomalie della migrazione, anomalie del corpo calloso malformazioni di tipo displasico e ippocampali, ventricolomegalia e anomalie della fossa cranica posteriore

si osservano con relativa frequenza, ma sono in genere benigne sul piano clinico. La loro caratterizzazione, tuttavia, può essere utile nella valutazione integrata del problema epilettico.

L'intervento del neuropsichiatra infantile, che deve essere il più possibile precoce e mirato, ha quindi lo scopo di:

- » programmare una periodicità della visita neurologica, per la valutazione del livello intellettivo, delle funzioni settoriali e del comportamento), neurofisiologica (EEG di veglia e sonno) e pianificare indagini neuroradiologiche (RMN encefalo) e con l'obiettivo di impostare in maniera tempestiva un trattamento riabilitativo combinato, che tenga in considerazione tutti gli aspetti della disabilità da trattare, sia essa di tipo motorio che linguistico, prassico e cognitivo; impostare, ove necessario, un trattamento farmacologico, per

epilessia o disturbi comportamentali;

- » pianificare interventi riabilitativi in un contesto facilitante, conoscibile, prevedibile, mai monotono e sempre qualificante, per migliorare l'apprendimento e l'autostima; per facilitare competenze specifiche e trasferire quanto appreso con la terapia in altri ambiti, anche lavorativi.

Problematiche cliniche generali. Il contributo del PEDIATRA

La sindrome da aploinsufficienza di *KANSL1* è di natura multisistemica; ciò significa la necessità di un intervento multidisciplinare coordinato che gestisca i diversi aspetti dello stato di salute del bambino e si prenda carico dei bisogni espressi dalla famiglia. Il pediatra assolve a questo ruolo attraverso un'attiva sorveglianza degli aspetti clinici maggiormente coinvolti in questa condizione.

In particolare, tali aspetti includono:

- » problematiche nutrizionali. Nella prima infanzia i bambini possono avere difficoltà a succhiare ed una lenta alimentazione. A volte può essere necessario alimentare il bambino tramite sondino naso-gastrico, tale intervento non deve durare oltre i 3 mesi. E' utile che i bambini con difficoltà deglutitoria inizino un percorso riabilitativo della disfagia;
- » **problematiche cardiologiche.** E' neces-

sario escludere cardiopatie congenite mediante ecocardiografia;

- » **problematiche genito-urinarie.** E' necessario escludere malformazioni nefrouinarie mediante ecografia. Nei maschi bisogna valutare che i testicoli siano nella sede scrotale;
- » **problematiche ortopediche.** Le articolazioni possono essere iperlasse e a volte possono lussare. Necessario effettuare lo screening della displasia dell'anca mediante ecografia nei primi tre mesi o altrimenti mediante radiografia. La scoliosi può complicare il quadro in più di un quarto dei casi e può essere gestita mediante fisioterapia posturale e/o ortesi, nelle forme gravi è necessario escludere anomalie strutturali delle vertebre. Se la scoliosi non mostra miglioramenti e continua ad evolvere, nonostante le ortesi,

può diventare necessario considerare intervento chirurgico specie se l'angolo di Cobb supera i 45°. In questo caso è utile eseguire prove di funzionalità respiratoria in modo da valutare se è presente pneumopatia restrittiva e determinare i tempi di intervento. I bambini possono presentare piede torto o il piede piatto che in genere può essere gestito da ortesi;

- » **problematiche audiologiche.** E' importante alla diagnosi escludere ipoacusia mediante valutazione audiologica che verrà effettuata mediante potenziali evocati uditivi o audiometria comportamentale. Se è presente ipoacusia neurosensoriale deve essere attuata protesizzazione, se invece è presente ipoacusia trasmissiva da otite cronica può essere utile drenare orecchio medio mediante miringotomia.

- » **problematiche oculistiche.** Lo strabismo e i visi di refrazione sono frequenti . La ricerca del riflesso rosso è obbligatoria per escludere cataratta;
- » **problematiche odontoiatriche.** Sono spesso presenti, il palato è alto e possono presentarsi anomalie dentali;
- » **problematiche neurochirurgiche.** I bambini hanno un cranio scafocefalico ed in alcuni casi si tratta di una vera craniostenosi, ovvero la fusione precoce delle suture. In questi casi bisogna effettuare l'intervento di correzione chirurgica prima dell'anno. Inoltre è necessario valutare presenza di anomalia di Chiari tipo 1 che consiste nell'erniazione delle tonsille cerebellari nel forame magno e se sono presenti segni clinici di aumento di pressione endocranica o di sofferenza del bulbo, quali disfagia, dolore nucale o

apnee ostruttive, è necessaria correzione chirurgica.

Suggerimenti per il piano della sorveglianza e la cura

La gestione multidisciplinare degli individui con sindrome da aploinsufficienza di KANSL1 è riassunta nei seguenti suggerimenti:

VALUTAZIONE SPECIALISTICA/ ESAME STRUMENTALE	CADENZA
Valutazione Genetica/Dismorfologica	Alla diagnosi e annualmente
Valutazione Pediatrica	Alla diagnosi Semestrale nei primi 3 aa Annuale
Valutazione Disfagista	In presenza di difficoltà deglutorie

VALUTAZIONE SPECIALISTICA/ ESAME STRUMENTALE	CADENZA
Valutazione Neuropsichiatrica Infantile	Alla diagnosi Semestrale per valutare evoluzione dello sviluppo psicomotorio e comparsa di epilessia
EEG	Alla diagnosi Annuale o in relazione alla presenza di crisi epilettiche
Valutazione Oculistica	Alla diagnosi Semestrale/annualmente o in relazione alla presenza di strabismo o di difetti di refrazione
Valutazione Audiologica	Alla diagnosi successivamente se ipoacusia
Valutazione Ortopedica	Su indicazione clinica
Valutazione Fisiatrice	Alla diagnosi e su indicazione clinica
Valutazione Chirurgo Pediatra	Se criptorchidismo o stenosi pilorica

VALUTAZIONE SPECIALISTICA/ ESAME STRUMENTALE	CADENZA
Valutazione Odontoiatrica	Una volta l'anno a partire dalla comparsa dei denti
Valutazione Neurochirurgica	In presenza di craniostenosi o malformazioni cerebrali quali anomalia di Chiari 1
Ecografia addominale/renale	Alla diagnosi o in relazione alle anomalie nefrourologiche
Ecocardiogramma	Alla diagnosi o in relazione alla presenza di anomalie cardiache
RMN cerebrale	Alla diagnosi o in presenza di epilessia

Prospettive future

La gestione multidisciplinare clinica e la sorveglianza può migliorare la storia naturale di questa condizione. Le premesse che incoraggiano questa attesa sono l'evidenza, già acquisita, che i bambini sono educabili e che, se aiutati, migliorano le loro prestazioni motorie, cognitive e del linguaggio, elementi favoriti anche dall'osservazione che l'entità del ritardo psicomotorio non è in genere grave, e l'interazione con l'ambiente ottima.

Si può continuare nella ricerca clinica e genetica, in relazione ai seguenti aspetti:

- » osservazione clinica allargata a un numero più ampio di individui e ripetuta nel tempo per ogni singolo individuo, per la fine caratterizzazione dello spettro fenotipico di tale condizione , per la definizione della storia naturale, che possa fornire la base di confronto in caso di approcci terapeutici basati sui meccanismi molecolari; lo studio più allargato di correlazione genotipo-fenotipo potrà verificare se le mutazioni intrageniche limitate al solo gene KANSL1 possono associarsi a fenotipi clinici completamente sovrapponibili, come appare finora, o se possono essere più benigne;

» valutazione dello stato di salute dei bambini arruolati nella sorveglianza medica e nei trattamenti individuali delle problematiche ortopediche, oculistiche, endocrinologiche, e altre;

- » applicazione di programmi riabilitativi neuropsichiatrici e valutazione dei loro effetti nel tempo.
- » ricerca genetica, per lo studio dei meccanismi di malattia, per la definizione di modelli cellulari in vitro che consentano di testare sostanze in grado di modulare i meccanismi epigenetici alla base della condizione (stato di metilazione del DNA; acetilazione istonica).

*Marcella Zollino
Giuseppe Zampino
Ilaria Contaldo*

Diritti esigibili

Il decreto 18 maggio 2001 n°279 disciplina:

La Rete per le Malattie Rare

attraverso:

- » l'istituzione della Rete nazionale, costituita da presidi regionali accreditati, e da centri interregionali, finalizzati alla prevenzione, alla sorveglianza, alla diagnosi e alla terapia delle malattie rare, al fine di assicurare specifiche forme di tutela ai soggetti che ne sono affetti. (In questo contesto si possono inserire i Percorsi Diagnostici, Terapeutici e Assistenziali

(PDTA) che, per alcune malattie rare e in alcune regioni, sono già stati definiti e attuati, come ad esempio quelli della Regione Lazio e ancor più (dati 2013) quelli della Regione Lombardia, vedi: Centro di Coordinamento per le Malattie Rare - Lombardia - Percorsi Diagnostici, Terapeutici e Assistenziali (PDTA) - Schede);

- » l'istituzione di un Registro nazionale presso l'Istituto Superiore di Sanità, al fine di

consentire la programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela dei soggetti affetti da malattie rare e di attuare la sorveglianza delle stesse;

- » l'elenco delle malattie rare, contraddistinte da un codice identificativo, per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, elenco di cui all'allegato 1 del D.M. n°279/2001, aggiornato nell'allegato 7 del D.P.C.M. 12 gennaio 2017 (in G.U. n°65 del 18/3/2017), cfr. la banca dati delle M. R. esenti a cura del Ministero della Salute. Ogni malattia, o gruppo di malattie, viene contraddistinta da un codice identificativo: così la Sindrome di Prader Willi ha il codice RN1310 e la Sindrome di Turner il codice RN0680 (nel D.M. n°279/2001). In tale codifica R sta per Rare, N è la classe di appartenenza nella classificazione internazionale ICD9:

N è la 14ma lettera dell'alfabeto inglese e la classe XIV dei codici ICD9 corrisponde alle Malformazioni Genetiche; se la terza lettera del codice è una G vuol dire che la malattia fa parte di un gruppo, come la Sindrome di Turner che con l'aggiornamento di cui al D.P.C.M. del 12/1/2017 ha preso il codice RNG080, altrimenti di lì comincia la numerazione progressiva.

La classificazione ICD9 (International Classification Diseases) è stata sottoscritta nel 1990 da 43 nazioni facenti parte dell'O.M.S.. La classificazione è in corso di revisione: la nuova versione dovrebbe essere pronta entro il 2014 e comprendere anche un maggior numero di M.R. rispetto alle circa 250 oggi codificate (Punti 10-12 della Raccomandazione U.E. 8 giugno 2009 sulle M.R.).

Nella classificazione ICD, largamente impiegata nella nuova procedura, le M.R. identificate sono

solo 250 circa. Secondo la Raccomandazione U.E. sulle M.R. del giugno 2009 nella prossima revisione, prevista per il 2014, dovrebbe essere ricompreso il maggior numero di M.R. specie per quei casi, quale quello che stiamo esaminando, in cui i codici sono la base per sistemi nazionali di assistenza e rimborso (Punti 10-12 e II.3 della Raccomandazione U.E. 8 giugno 2009 sulle M.R.).

Esito dell'Accertamento

Il giudizio effettuato dalla Commissione consente di individuare lo status accertato e i diritti che da esso ne conseguono.

Tale giudizio può essere:

1. “Non Invalido” per assenza di patologie o con una riduzione della capacità lavorativa inferiore al 33%;
2. “Invalido” con riduzione della capacità lavorativa in misura superiore al 33% (art. 2 L. 118/71);
3. “Invalido” con riduzione della capacità lavorativa in misura superiore al 74% (artt. 2 e 13 L. 118/71, D.Lgs. 509/88);
4. “Invalido” con totale e permanente inabilità lavorativa al 100% (artt. 2 e 12 L. 118/71);
5. “Invalido” con totale e permanente inabilità lavorativa al 100% e impossibilità a deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore (L. 18/80 e L. 508/88);
6. “Invalido” con totale e permanente inabilità lavorativa 100% e con necessità di assistenza continua non essendo in grado di compiere gli atti quotidiani della vita (L. 18/80 e L. 508/88);

7. "Cieco" con residuo visivo non superiore ad un ventesimo in entrambi gli occhi con eventuale correzione (L. 382/70 e 508/88);
8. "Cieco" assoluto (L. 382/70 e 508/88); 38
9. "Sordo" (L. 95/06 - L. 381/70 e 508/88);
10. "Minore" con difficoltà persistenti a svolgere le funzioni proprie della sua età (art. 2 L. 118/71 e art. 1 L. 289/90);
11. "Minore" con impossibilità di deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore (L. 18/80);
12. "Minore" con necessità di assistenza continua, non essendo in grado di compiere gli atti quotidiani della vita (L. 18/80).

Accertamento dell'Handicap

L. 5 febbraio 1992 n°104 (Legge quadro per l'handicap) artt. 3 e 4

La stessa procedura descritta per il riconoscimento dell'invalidità è applicata per l'accertamento dell'handicap.

La stessa commissione medico legale chiamata a pronunciarsi sullo stato di invalidità, integrata come detto oltre che dal medico INPS anche da un operatore sociale e da un esperto nei casi da esaminare (art. 4 L. 104/92), è competente all'accertamento:

- » dell'handicap, vale a dire di quello stato che comporta una situazione di difficoltà di inserimento (art. 3, comma 1, L. 104/92);
- » dell'handicap grave, vale a dire di quello

stato che necessita di un'assistenza permanente (art. 3, comma 3, L. 104/92).

Lo stato di invalidità e di handicap possono coesistere in capo alla stessa persona.

Ai sensi dell'art. 25.4 del D.L. 24 giugno 2014 n°90, ai soli fini previsti dagli articoli 21 e 33 della legge 104/92 e dell'articolo 42 del D.L. 26 marzo 2001 n°151 (sede lavorativa permessi e congedi):

- » qualora la Commissione di cui all'art. 4 L. 104/92 non si pronunci nei 45 giorni dalla domanda, l'accertamento può essere effettuato in via provvisoria da un medico/i dell'ASL specialista/i della/e patologia/e;
- » la predetta Commissione di cui all'art. 4 L. 104/92 al termine della visita può rilasciare, su richiesta motivata, un certificato provvisorio. Accertamento provvisorio del medico/i dell'ASL e certificato provvisorio della Commissione producono ef-

fetti fino all'emissione dell'accertamento definitivo.

Trattamenti Economici

Nel caso venga accertato uno stato invalidante che dà diritto a dei benefici economici, verrà attivato il flusso amministrativo per l'erogazione degli stessi. Si ricorda che l'art. 130 del D.Lgs. 112/98 ha trasferito alle Regioni le funzioni in materia di trattamenti economici a favore dei minorati civili, in precedenza svolte dalla Prefettura, ed ha affidato all'INPS (a decorrere dall'anno 2000) l'erogazione di tali trattamenti.

Assegno mensile di assistenza

Dal 1992, in seguito all'entrata in vigore delle nuove tabelle percentuali d'invalidità (D.M.

5/2/92) e al D.Lgs. 23/11/88 n°509, che aveva modificato la precedente legge 30/03/71 n°118, tale diritto spetta agli invalidi civili nei cui confronti venga accertata una riduzione della capacità lavorativa minima del 74%, così elevata dagli originari 2/3.

Requisiti previsti:

- » avere un'età fra i 18 e 65 anni;
- » avere un'invalidità dal 74% al 99%;
- » essere cittadino italiano o straniero, anche se non titolare di carta di soggiorno (Cfr. Corte Costituzionale sentenza n°187/2010);
- » disporre di un reddito personale annuo non superiore a: vedi il link in calce al paragrafo;
- » essere incollocati o incollocabili al lavoro.

Si percepisce ugualmente l'assegno se si è occupati part-time.

Al compimento dell'età pensionabile l'assegno viene trasformato in pensione sociale.

Pensione di inabilità

Spetta agli invalidi civili con totale e permanente inabilità al lavoro (L. 30/3/71 n°118) e che si trovino in stato di bisogno economico.

Requisiti previsti:

- » avere un'età fra i 18 e 65 anni;
- » avere un'invalidità 100%;
- » essere cittadino italiano o straniero, anche se non titolare di carta di soggiorno (Cfr. Corte Costituzionale sentenza n°40/2013);
- » disporre di un reddito personale annuo non superiore a: *vedi il link in calce al paragrafo.*

La pensione di inabilità è compatibile con l'indennità di accompagnamento. È incompatibile con altre provvidenze concesse a seguito della stessa menomazione per cause di guerra, servizio, lavoro.

Indennità di accompagnamento

Spetta, secondo la L. 18/80 e la L. 508/88, agli invalidi civili totalmente inabili a causa di minorazioni fisiche o psichiche e ai ciechi civili assoluti (art.1 L. 28/3/68 n°406).

Requisiti previsti:

- » - non è prevista alcuna età;
- » - essere riconosciuti ciechi assoluti; con inabilità totale per affezioni fisiche o psichiche e di non essere in grado di compiere gli atti quotidiani della vita ovvero

di deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore;

- » - essere cittadino italiano o straniero, anche se non titolare di carta di soggiorno (Cfr. Corte Costituzionale sentenza n°40/2013);
- » - non essere ricoverato in istituto con pagamento delle rette a carico dello Stato o di altro Ente pubblico.

L'indennità di accompagnamento viene erogata in riferimento al solo titolo della minorazione e quindi è indipendente dal reddito posseduto dall'invalido. Non è incompatibile con lo svolgimento di attività lavorativa, è incompatibile con analoghe concessioni per invalidità contratte per causa di guerra, di lavoro o di servizio.

Ai minori titolari di indennità di accompagnamento, al pari dei minorenni titolari di indennità di comunicazione, al raggiungimento della mag-

giore età sono attribuiti ai sensi dell'art. 25.6 del D.L. 24 giugno 2014 n°90 le prestazioni economiche spettanti agli invalidi maggiorenni, senza necessità di ulteriori accertamenti sanitari, salva la sussistenza degli altri requisiti richiesti (Cfr. Circolare INPS 10/2015).

Pensione per i ciechi parziali

Spetta, in base all'art. 8 della L. 66/62, ai ciechi parziali con un residuo visivo non superiore ad 1/20 in entrambi gli occhi anche con eventuale correzione, che si trovino in stato di bisogno economico.

Requisiti previsti:

- non è prevista alcuna età;
- essere cittadino italiano o straniero, anche se non titolare di carta di soggiorno (Cfr. Corte Costituzionale sentenza n°22/2015);
- disporre di un reddito personale annuo non superiore a: vedi il link in calce al paragrafo.

Importo: vedi il link in calce al paragrafo.

Ai ciechi parziali può essere concessa una INDENNITÀ SPECIALE, ai sensi dell'art. 3 della L. 508/88, al solo titolo della minorazione e cioè indipendentemente dall'età e dal reddito personale dell'interessato.

È incompatibile con l'indennità di frequenza e con altre indennità

simili concesse per cause di servizio, di lavoro o di guerra.

Pensione per i ciechi assoluti

Spetta, secondo l'art. 8 della L. 66/62, ai maggiorenni riconosciuti

ciechi assoluti, in stato di bisogno economico.

Ai ciechi assoluti minorenni non spetta la pensione, ma l'indennità di accompagnamento (art. 5 L. 508/88) e alla maggiore età sono esonerati da ulteriori accertamenti sanitari (cfr. il precedente paragrafo sull'indennità di accompag-

namento: art. 25.5 D.L. 90/14, nonché Circolare INPS 10/2015).

Requisiti previsti:

- essere maggiorenne;
- essere stato riconosciuto cieco assoluto;
- essere cittadino italiano o straniero, anche se non titolare di carta di soggiorno (Cfr. Corte Costituzionale sentenza n°22/2015);
- disporre di un reddito personale annuo non superiore a: vedi il link in calce al paragrafo.

Importo (se il disabile è ricoverato in istituto con retta a carico, anche in parte, dello Stato o di Ente pubblico l'ammontare è ridotto): vedi il link in calce al paragrafo.

Indennità mensile di frequenza

Spetta agli invalidi minorenni ed è stata istituita dalla L. 11 ottobre 1990 n°289

Requisiti previsti:

- essere minorenni;
- essere stati riconosciuti: “minori con difficoltà persistenti a svolgere le funzioni proprie dell'età” oppure “minore con una perdita uditiva superiore a 60 decibel nell'orecchio migliore”;
- frequenza di centri ambulatoriali o di centri diurni, anche di tipo semiresidenziale, pubblici o privati, purché operanti in regime convenzionale, specializzati nel trattamento terapeutico o nella riabilitazione e nel recupero di persone con disabilità; frequenza di scuole pubbliche o private, di ogni ordine e grado (in tal caso spetta per l'intero periodo dell'obbligo formativo, con il solo vincolo di comunicare l'eventuale cessazione della frequenza in forza del D.L. 13 maggio 2011 n°70, che con art. 6 d-bis n. 3 ha modificato l'art 2 della L. 289/90), compreso l'asilo (Cfr. Corte Costituzionale sentenza n°467/2002) nonché centri di formazione o di addestramento professionale;
- essere cittadino italiano o straniero, anche se

non titolare di carta di soggiorno (Corte Costituzionale sentenza n°329/2011);

- disporre di un reddito personale annuo non superiore a: vedi il link in calce al paragrafo.

Importo, per la reale durata del trattamento riabilitativo e della frequenza scolastica: vedi il link in calce al paragrafo.

L'indennità di frequenza è incompatibile con l'indennità di accompagnamento o con l'indennità di comunicazione concessa ai sordi nonché con la speciale indennità in favore dei ciechi civili parziali.

Ai sensi dell'art. 25.5 del D.L. 24 giugno 2014 n°90 sei mesi prima del raggiungimento della maggiore età si può presentare domanda per l'ottenimento dei benefici spettanti agli invalidi maggiorenni che vengono erogati in via provvisoria, in attesa dell'accertamento della sussistenza dei requisiti previsti (Cfr. Circolare INPS 10/2015).

Indennità di comunicazione

Spetta, ai sensi dell'art. 4 della L. 508/88 e della L. 104/92, ai minori di 12 anni se l'ipoacusia è pari o superiore a 60 decibel HTL di media fra le frequenze 500, 1000, 2000 hertz nell'orecchio migliore e ai maggiori di 12 anni se l'ipoacusia è pari o maggiore a 75 decibel.

Requisiti previsti:

- nessuna prescrizione di età, con la distinzione di cui sopra;

- essere cittadino italiano o straniero, anche se non titolare di carta di soggiorno (Cfr. Corte Costituzionale sentenza n°230/2015);

- essere stato riconosciuto sordo, come in precedenza è stato precisato;

- nessuna prescrizione di reddito.

Importo: vedi il link in calce al paragrafo.

L'indennità di comunicazione è incompatibile con l'indennità di frequenza, mentre è compatibile con l'indennità di accompagnamento. Viene

concessa anche nel caso di ricovero in istituto. Ai minori titolari di indennità di comunicazione, al pari dei minorenni titolari di indennità di accompagnamento, al raggiungimento della maggiore età sono attribuiti ai sensi dell'art. 25.6 del D.L. 24 giugno 2014 n°90 le prestazioni economiche spettanti agli invalidi maggiorenni, senza necessità di ulteriori accertamenti sanitari, salva la sussistenza degli altri requisiti richiesti (Cfr. Circolare INPS 10/2015).

Pensione per i sordi

Spetta alla persona sorda, in stato di bisogno economico, con sordità congenita o acquisita durante l'età evolutiva e che non sia di natura psichica o dipendente da causa di guerra, di lavoro o di servizio.

Requisiti previsti:

- età fra i 18 e i 65 anni;
- essere stato riconosciuto sordo;
- essere cittadino italiano o straniero, anche se

non titolare di carta di soggiorno (Cfr. Corte Costituzionale sentenza n°230/2015);
- disporre di un reddito personale annuo non superiore a: vedi il link in calce al paragrafo.

La pensione è incompatibile con altre concessioni ricevute per la stessa menomazione per causa di guerra, di servizio, di lavoro.

Al compimento dell'età pensionabile si trasforma in pensione sociale.

Gli importi dei trattamenti economici sopra descritti e i limiti di reddito per beneficiarne sono soggetti ad aggiornamento e sono consultabili al seguente link:

Importi pensioni e limiti di reddito per il 2014/15

Importi pensioni e limiti di reddito per il 2015/16

Discorso a parte va fatto per i

Lavoratori Invalidi

L. 12 giugno 1984 n°222 – (Revisione della disciplina dell'invalidità pensionabile)

Ai lavoratori, dipendenti o autonomi iscritti alla assicurazione obbligatoria INPS, nei cui confronti venga accertata una riduzione della capacità lavorativa a causa di una infermità o difetto fisico o mentale, non derivante da causa di servizio o di guerra spettano le previdenze di cui appresso. La procedura per l'accertamento è del pari telematica come la INVCIV2010 ed inizia con la compilazione e l'inoltro del modulo INPS SS3, semplificato rispetto al modulo AP68, cui deve far seguito nei 90 giorni la presentazione della domanda con le modalità sopra descritte (Circolare INPS del 2 luglio 2012 n°91).

Le previdenze spettanti sono:

Assegno ordinario di invalidità (art. 1 L. 222/84)

Requisiti previsti:

- avere un'età fra i 18 e 65 anni;
- avere una anzianità contributiva di almeno 5 anni di cui 3 nel quinquennio antecedente la domanda;
- avere una invalidità superiore al 67%;

L'importo è calcolato in base ai contributi versati con il sistema contributivo se successivi al 31/12/1995, retributivo o misto in ragione del raggiungimento o meno di 18 anni di contribuzione a tale data.

Al compimento dell'età pensionabile l'assegno viene trasformato in pensione di vecchiaia.

Prescinde dal reddito ed è compatibile con lo svolgimento di attività lavorativa.

Si ricorda che il lavoratore dipendente sordo di cui alla L. 381/70 o disabile con invalidità sia superiore al 74%, a mente dell'art. 80 c.3 della legge 23 dicembre 2000 n°388, a partire dal gen-

naio 2002 può richiedere per ogni anno di lavoro effettivamente svolto, il beneficio di due mesi di contribuzione figurativa fino ad un massimo di cinque anni.

Pensione di Invalidità (art. 2 L. 222/84)

Qualora la perdita della capacità lavorativa sia totale, sussistendo i medesimi requisiti previsti per l'Assegno ordinario di invalidità, spetta la pensione di invalidità il cui importo è determinato con i medesimi criteri (retributivo, contributivo o misto).

Prescinde dal reddito ed a differenza dell'Assegno ordinario di invalidità è incompatibile con lo svolgimento di qualsivoglia attività lavorativa.

Pensione di Reversibilità a Superstiti Inabili
L. 21 luglio 1965 n° 903 (Riforma pensioni della previdenza sociale) - Art. 22

Spetta, a condizione che siano inabili al lavoro e

a carico del pensionato deceduto:

- » al FIGLIO, qualunque sia la sua età;
- » al MARITO;
- » ai FRATELLI celibi e SORELLE nubili, qualora non siano titolari di pensione e non vi siano altri aventi diritto a prestazioni di reversibilità nelle percentuali specificate nell'articolo richiamato.

Sono considerati a carico del pensionato le persone alle quali, prima del decesso, provvedeva al loro sostentamento in maniera continuativa.

Sono considerate inabili al lavoro, ai sensi dell'art. 39 del D.P.R. 26/04/1957 n°818, le persone che, per gravi inferiorità fisiche o mentali, si trovino nella assoluta e permanente impossibilità di dedicarsi ad un proficuo lavoro.

Il certificato medico

- » Il modulo AP68 è compilato ed inviato in via telematica all'INPS da un medico abilitato
- » L'elenco dei medici certificatori, suddivisi per provincia, è consultabile nel sito dell'INPS
- » Al suo inoltro il sistema genera una ricevuta con il numero del certificato da usare poi nella domanda
- » Ha una validità di 90 giorni
- » Il certificato è a pagamento

Nella **prima pagina** sono contenuti i dati identificativi e i dati clinici

INPS Mod. 17 Certificato medico - 17/01/2018

Certificato medico - 17

NUMERO CERTIFICATO
 COGNOME NOME
 SESSO CODICE FISCALE
 CAPPAZ. COMUNE C.A. PROV.
 CODICE REGIONE ASSISTENZA
 C.C. DI AFFIDAMENTO

Anamnesi

Esami

Diagnosi

Nella **seconda** pagina:

- » La diagnosi con codifica ICD9 (PWS 759.91 - Turner 758.6)
- » La terapia
- » La data, il luogo di compilazione
- » e i dati identificativi del medico certifi-
catore
- » E alcune specifiche

The image shows a digital form for a medical certificate, titled "Certificato medico - 20". At the top left is the INPS logo, and at the top right is the text "Min. C. Sanità - Med. 408/98" next to a circular logo. The form contains several input fields for personal and professional data, arranged in two columns. A purple circle highlights the "Data" field in the first row. Below the input fields is a large text area for notes. At the bottom, there are checkboxes for "Completato" and "In corso", and a section for "Altre note" with a "CANCELLA" button and a "SALVA" button. The form is set against a light blue background.

Ministero della Salute - Dipartimento della qualità
 Presentazione ICD-9-CM Index Malattie, Index Malattie, Index Interventi, Index Classi, Help, Home

261 / 400 104,7%

Strumenti Comento

Segnalibri

- Capitolo I - MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE
- Capitolo X - MALATTIE DEL SISTEMA GENITOURINARIO
- Capitolo XI - COMPLICAZIONI DELLA GRAVIDANZA DEL PARTO E DEL
- Capitolo XII - MALATTIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO
- Capitolo XIII - MALATTIE DEL SISTEMA OSTEOARTICOLARE E DEL TESSUTO
- Capitolo XIV - MALFORMAZIONI CONGENITE**
- Capitolo XV - ALCUNE CONDIZIONI MORBIDE

MALFORMAZIONI CONGENITE 960

14. MALFORMAZIONI CONGENITE (740-759)

310 Anencefalia e anomalie simili

740.0 Anencefalia
 Acrania
 Anencefalia
 Encefalocele
 Encefalo

740.1 Craniovertebrali

740.2 Idrocefalo

311 Spina cervicale
 Enc. spinale cervicale (726.17)

741.0 Con idrocefalo
 Malformazione di Chiari, tipo I
 Sindrome di Arnold-Chiari, tipo I
 Qualunque condizione classificabile al 311.0 con qualunque condizione classificabile al 742.3

741.00 Con idrocefalo, regione non specificata

741.01 Con idrocefalo, regione cervicale

741.02 Con idrocefalo, regione dorsale (toracica)

741.03 Con idrocefalo, regione lombare

741.9 Senza menzione di idrocefalo
 Idromeningocele laparale
 Idromeningocele
 Meningocele laparale
 Meningocele toracico
 Meningocele
 Meningocele
 Rachischisis

742.2 Deformità congenite con ritardazione del cervello
 Agenesia
 Agenesia
 Aplasia
 Ipoflessia
 Agria
 Anencefalia
 Microgria
 Oligoprosencefalia

742.3 Idrocefalo congenito
 Acquisito di tipo:
 anomalo
 ostruzione congenita
 attono
 Arresto del forame di Magendie e Luschka
 Idrocefalo nei neonati
 Enc. anencefalo
 acquisito (201.3-201.4)
 Di ipoflessione congenita (777.2)
 con qualunque condizione classificabile al 741.0 (AMC)

742.4 Altre anomalie cerebrali specificate
 Anomalia multiple del cervello SA
 Cisti cerebrale congenita
 Macrocefalia
 Microgria
 Megalencefalia
 Porencefalia
 Poligria

742.5 Altre anomalie del midollo spinale specificate

742.51 Disleptomielomielia

742.52 Idromielia
 (toracica)

742.55 Altre
 Anomalia
 Anomalia congenita delle meningi spinali
 Anomalia
 Anomalia
 Spina bifida del midollo spinale

DIAGNOSI ELIBICO SISTEMATICO

Ministero della Salute - Dipartimento della qualità
 Presentazione ICD-9-CM Index Malattie - Eterici Malattie - Index Interventi - Eterici Classi - Home

375 / 400 104,7%

Strumenti Comento

Segnalibri

- Capitolo IX - MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE
- Capitolo X - MALATTIE DEL SISTEMA GENITOURINARIO
- Capitolo XI - COMPLICAZIONI DELLA GRAVIDANZA DEL PARTO E DEL
- Capitolo XII - MALATTIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO
- Capitolo XIII - MALATTIE DEL SISTEMA OSTEOARTICOLARE E DEL TESSUTO
- Capitolo XIV - MALFORMAZIONI CONGENITE
- Capitolo XV - ALCUNE CONDIZIONI MORBIDE DI

754 Anomalie cromosomiche
 Ent: sindromi associate con anomalie nel numero e nella struttura dei cromosomi

754.0 Sindrome di Down
 Mongolismo
 Sindrome di Down da trisomia
 Trisomia
 21 e 22
 G

754.1 Sindrome di Patau
 Trisomia
 13
 D1

754.2 Sindrome di Edward
 Trisomia
 18
 E3

754.3 Sindrome da delezione autosomica
 Sindrome da aneuploidemia
 Sindrome del Cri-du-chat

754.4 Trisomia autosomica isolata in individui normali

754.5 Altre condizioni dovute ad anomalie autosomiche
 Autosomi accessori tali

754.6 Diagenesi genetica
 Diagenesi dell'ovulo
 Sindrome di Turner
 Sindrome di XO
 Ent: diagenesi genetica pura (752.7)

754.7 Sindrome di Klinefelter
 Sindrome XXY

754.8 Altre condizioni dovute ad anomalie cromosomiche

754.81 Altre condizioni dovute ad anomalie dei cromosomi sessuali

Ent: sindromi atrofiche (255.3)
 sindromi suscettibili del metabolismo degli steroidi (255.0)

754.2 Anomalie di altre ghiandole endocrine
 Ent (dotti) tiroglossi
 Ghiandola parotide asettica
 Ghiandola tiroide ectopica
 Parafimosia del duto tiroglossico o tiroglossico

Ent: congenita
 gozzo (246.1)
 ipotiroidismo (243)

754.3 Situs inversus
 Situs inversus o reversus
 addominale
 toracico
 Inversione dei visceri
 addominale
 toracico

Ent: dextrocardia senza inversione di completa inversione (762.87)

754.4 Gemelli congeniti
 Coniugati
 Dizigoti
 Pizigoti
 Monozigoti
 Xizigoti

754.5 Sclerosi tuberosa
 Epiloia
 Malattia di Bourneville

754.8 Altri amartomi, non classificati altrove
 Scleroma
 Psori-angoma
 Sturge-Weber (-DeToni)
 von Hippel-Lindau

DIAGNOSI SISTEMATICO

Ma a un codice ICD9 non sempre corrisponde un codice di invalidità

dal D.M. 5/2/1992

Per una MR invalidante abbiamo Tre serie di Codici

1. I codici ICD9
2. I codici delle Invalidità Dm 5/2/92
3. I codici delle Malattie Rare Dm 279 del 18/5/01

Cd. ICD9	Cd. Inv.	Descrizione	Max	Min	Fisso
759.91		Sindrome di Prader Willi			
737.43	7003	Scoliosi ad una curva superiore a 40°	31	40	0
737.43	7006	Scoliosi a più curve superiore a 60°	31	40	0
278.01	7105	Obesità (indice 35/40) con complicanze artrosiche	31	40	0
250.00	9309	Diabete Mellito tipo 1° 0 2° etc	41	50	0
250.01	9310	Diabete Mellito insulinico etc	51	60	0
317	1105	Insufficienza mentale lieve	41	50	0
318.0	10006	Insufficienza mentale media	61	70	0

Il progetto pro Certificazione

A screenshot of a certification form. At the top left is the logo of the Italian Ministry of Health (Ministero della Sanità). The form contains several sections with labels and input fields, including a large blue circular logo on the right side.

Certificazione
in sede
per l'InvCiv2010

- Esatta individuazione dei codici ICD9
- Correlazione con i codici del DM 1992
- Gratuità della certificazione
- Eliminazione di trafile burocratiche
- Nonché ...

Another screenshot of a certification form, similar to the one on the left. It features the same header with the Italian Ministry of Health logo and a large blue circular logo on the right. The form has multiple rows of input fields and checkboxes.

A titolo di programma pilota abbiamo individuato sei patologie:

60

- » Turner
- » Klinefelter
- » Noonan
- » vvWilliams

**Tabella delle percentuali di invalidità ordinata per apparati riferita alla
SINDROME DI TURNER (RN0680)**

(tratta dal Decreto Ministeriale - Ministero della Sanità - 5 febbraio 1992)

ICD-9	cod.	APPARATO CARDIOCIRCOLATORIO	min.	max.	fixo
746.4	6409	CARDIOPATIA VALVOLARE AORTICA CON APPLICAZIONE DI PROTESI	0	0	25
746.6	6410	CARDIOPATIA VALVOLARE NON AORTICA CON APPLICAZIONE DI PROTESI	0	0	35
746.83	6414	STENOSI CONGENITA DELLA POLMONARE GRAVE (III CLASSE NYHA)	71	80	0
747.10	6415	STENOSI O COARTAZIONE AORTICA CONGENITA MODERATA (II CLASSE NYHA)	0	0	50
747.10	6416	STENOSI O COARTAZIONE AORTICA CONGENITA SERRATA (III CLASSE NYHA)	0	0	75
425.0	6441	MIOCARDIOPATIE O VALVULOPATIE CON INSUFFICIENZA CARDIACA LIEVE (I CLASSE NYHA)	21	30	0
425.0	6442	MIOCARDIOPATIE O VALVULOPATIE CON INSUFFICIENZA CARDIACA MODERATA (II CLASSE NYHA)	41	50	0
425.1	6443	MIOCARDIOPATIE O VALVULOPATIE CON INSUFFICIENZA CARDIACA GRAVE (III CLASSE NYHA)	71	80	0
410.00	6444	MIOCARDIOPATIE O VALVULOPATIE CON INSUFFICIENZA CARDIACA GRAVISSIMA (IV CLASSE NYHA)	0	0	100
410.00	6445	CORONAROPATIA LIEVE (I CLASSE NYHA)	11	20	0
410.00	6446	CORONAROPATIA MODERATA (II CLASSE NYHA)	41	50	0
410.00	6447	CORONAROPATIA GRAVE (III CLASSE NYHA)	71	80	0
410.00	6448	CORONAROPATIA GRAVISSIMA (IV CLASSE NYHA)	0	0	100
746.83	6453	STENOSI CONGENITA DELLA POLMONARE MODERATA (II CLASSE NYHA)	31	40	0

Bibliografia

- » *Zollino M, Orteschi D, Murdolo M, Lattante S, Battaglia D, Stefanini C, Mercuri E, Chiurazzi P, Neri G, Marangi G.*

Mutations in KANSL1 cause the 17q21.31 microdeletion syndrome phenotype (2012). *Nat Genet*, 44 (6): 636-638

- » *Koolen DA, Kramer JM, Neveling K, Nillesen WM, Moore-Barton HL, Elmslie FV, Toutain A, Amiel J, Malan V, Tsai AC, Cheung SW, Gilissen C, Verwiel ET, Martens S, Feuth T, Bongers EM, de Vries P, Scheffer H, Vissers LE, de Brouwer AP, Brunner HG, Veltman JA, Schenck A, Yntema HG, de Vries BB.*

Mutations in the chromatin modifier

gene KANSL1 cause the 17q21.31 microdeletion syndrome. *Nat Genet* 2012 ;44:639-641.

- » *Zollino M, Marangi G, Ponzi E, Orteschi D, Ricciardi S, Lattante S, Murdolo M, Battaglia D, Contaldo I, Mercuri E, Stefanini MC, Caumes R, Edery P, Rossi M, Piccione M, Corsello G, Della Monica M, Scarano F, Priolo M, Gentile M, Zampino G, Vijzelaar R, Abdulrahman O, Rauch A, Oneda B, Deardorff MA, Saitta SC, Falk MJ, Dubbs H, Zackai E.*

Intragenic KANSL1 mutations and chromosome 17q21.31 deletions: broadening the clinical spectrum and genotype-

phenotype correlations in a large cohort of patients.

J Med Genet. 2015 Dec;52(12):804-14.

- » *Koolen DA, Pfundt R, Linda K, Beunders G, Veenstra-Knol HE, Conta JH, Fortuna AM, Gillessen-Kaesbach G, Dugan S, Halbach S, Abdul-Rahman OA, Winesett HM, Chung WK, Dalton M, Dimova PS, Mattina T, Prescott K, Zhang HZ, Saal HM, Hehir-Kwa JY, Willemsen MH, Ockeloen CW, Jongmans MC, Van der Aa N, Faila P, Barone C, Avola E, Brooks AS, Kant SG, Gerkes EH, Firth HV, Öunap K, Bird LM, Masser-Frye D, Friedman JR, Sokunbi MA, Dixit A, Splitt M; DDD Study, Kukulich MK, McGaughran J, Coe BP, Flórez J, Nadif Kasri N, Brunner HG, Thompson EM, Gecz J, Romano C, Eichler EE, de Vries BB.*
The Koolen-de Vries syndrome: a phe-

notypic comparison of patients with a 17q21.31 microdeletion versus a KANSL1 sequence variant.

Eur J Hum Genet. 2016 May;24(5):652-9

- » *Kenneth A. Myer , Simone A. Mandelstam, Georgia Ramantani , ††Elisabeth J. Rushing, Bert B. de Vries, ‡David A. Koolen, and ngrid E. Scheffer.*

The epileptology of Koolen-de Vries syndrome: Electro-clinico-radiologic findings in 31 patients. *Epilepsia*, 1–10, 2017

