



**UNIVERSITÀ' DEGLI STUDI "G. d'ANNUNZIO" CHIETI - PESCARA**  
**CENTRO INTERPARTIMENTALE**  
**DI GENETICA OCULISTICA**



**PROPOSTA PROGETTUALE PER L'UTILIZZO DEL FONDO FINALIZZATO ALLE MALATTIE RARE DELLA RETINA CON PARTICOLARE ATTENZIONE ALLE DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE**

**DATI E PROGETTO:**

"Organizzazione di percorsi assistenziali di diagnosi e cura delle persone affette da distrofie retiniche ereditarie"

**Introduzione**

Le distrofie retiniche ereditarie (DRE) sono un gruppo eterogeneo di patologie oculari a trasmissione genetica caratterizzate dalla progressiva degenerazione dei fotorecettori retinici (coni e bastoncelli) con coinvolgimento o meno dell'epitelio pigmentato retinico e della coroide.

Le DRE colpiscono circa 1 persona su 3000 (> di 2 milioni di persone affette a livello mondiale) e sono causa di grave riduzione visiva fino alla cecità centrale o periferica a seconda della sede prevalente del coinvolgimento retinico.

Possono essere trasmesse con eredità mendeliana (autosomica recessiva, autosomica dominante, X linked) o correlata al DNA mitocondriale.

Vi sono forme che interessano diffusamente la retina (distrofie bastoncelli-coni, distrofie coni-bastoncelli, distrofie dei coni, Sindrome di Usher, coroideremia etc) e forme prevalentemente localizzate all'area maculare (Malattia di Stargardt, Malattia di Best, distrofia del fundus di Sorsby etc) In alcuni casi le alterazioni retiniche costituiscono un segno nell'ambito di malattie sindromiche con compromissione di altri organi ed apparati e in questi casi è necessario un percorso multidisciplinare integrato con inquadramento polispecialistico del paziente. La diagnosi è clinica e strumentale con l'utilizzo di imaging retinico multimodale high tech e tecnologia robotica e la diagnostica biomolecolare con test genetici può in molti casi, in presenza di geni noti associati alla malattia, confermare il sospetto diagnostico.

Ad oggi non vi è una terapia valida per le diverse DRE ma esistono una serie di raccomandazioni che riguardano lo stile di vita ed il possibile uso di supplementazione orale con integratori.

In tutti i casi di ipovisione correlato a DRE è raccomandata la riabilitazione visiva.

In alcune forme di DRE ed in particolare nella retinite pigmentosa c'è la possibilità di utilizzare la cosiddetta "retina artificiale" impiantando a livello retinico dispositivi elettronici con possibilità di una visione rudimentale da parte del paziente.

I recenti sviluppi della ricerca nell'ambito della terapia genica hanno consentito lo sviluppo e la successiva approvazione della terapia genica per una specifica mutazione del gene RPE65 in pazienti affetti da retinite pigmentosa che vengono forniti di una copia del gene funzionante attraverso iniezione sottoretinica del farmaco.

Diversi trial sono in corso per lo sviluppo della terapia genica delle distrofie retiniche ereditarie.

La possibilità di nuovi trattamenti soprattutto nell'ambito della terapia genica per le DRE

impongono ai centri che si occupano di tali patologie un inquadramento sia clinico particolarmente con uso della diagnostica strumentale avanzata e della robotica che genetico sempre più accurato. Inoltre, è fondamentale la possibilità contestuale nel centro che prende in carico il paziente di poter effettuare un follow-up ed un monitoraggio periodico della patologia con imaging multimodale e terapia riabilitativa visiva e nei centri più virtuosi dotati di sale operatorie high tech con strumenti robotici la possibilità di effettuare l'impianto della "retina artificiale" o la terapia genica con iniezioni sottoretiniche per le DRE che sono trattabili.

Lo scopo della proposta progettuale è quello di organizzare dei percorsi diagnostico-terapeutici per i pazienti affetti da distrofie retiniche ereditarie con il particolare obiettivo di tipizzare i pazienti stessi effettuando una correlazione fenotipo/genotipo ed individuare i pazienti che potrebbero beneficiare della terapia genica ad oggi disponibile e in aggiunta quello di creare un database di pazienti con DRE genotipizzati da poter sottoporre a futura terapia genica per le DRE ad oggi orfane di trattamento. La Clinica Oftalmologica dell'Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, del presidio ospedaliero di Chieti, struttura proponente il progetto è:

- Centro Regionale di Eccellenza in oftalmologia (L.R. 26/4/2004 n 15)
- Polo Unico Regionale del cuore e della vista (DGR 395- 23/5/2015)
- Polo Unico Regionale prevenzione cecità e riabilitazione visiva (Legge Regionale n.4 del 4/2/2013)
- Centro Unico Traumatologico Regionale per l'Oftalmologia (Legge Regionale n.4 del 4/2/2013)
- Centro di riferimento regionale per la retinopatia del prematuro (L.R. n.27 art.3 del 21/12/2021)
- Sede Scientifica Dipartimento High-Tech ESASO (EUROPEAN SCHOOL FOR ADVANCED STUDIES IN OPHTHALMOLOGY; ESASO 5/6/2020)
- Scuola Italiana di Chirurgia Robotica Oftalmologica (Società Oftalmologica Italiana 2/12/2013)
- Centro Nazionale di alta Tecnologia Oftalmologica (Società Oftalmologica Italiana 20/10/2012)
- Centro accreditato per la diagnosi, il trattamento ed il follow up delle malattie rare dell'occhio all'interno della rete regionale delle malattie rare (DGR 808/2017, aggiornamento DGR 717/2019)

La Clinica inoltre è **centro interdipartimentale di genetica oculistica** (verbale della seduta del 20 dicembre 2022 della Scuola di Medicina e Scienze della Salute dell'Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara) che rappresenta un punto di riferimento sovregionale per la diagnosi clinica e genetica e per il trattamento delle malattie genetiche oculari in particolare le distrofie retiniche ereditarie e svolge con il Centro della professoressa Francesca Simonelli referente per la regione Campania della rete europea ERN-EYE progetti di collaborazione sulle distrofie retiniche ereditarie. Inoltre, la clinica effettua trial clinici internazionali sulle distrofie retiniche ereditarie ed ha effettuato diverse pubblicazioni scientifiche internazionali sulle principali DRE su riviste internazionali recensite e con fattore di impatto.

Il centro inoltre è tra i quattro centri al mondo selezionati come consulenti per lo sviluppo tecnologico di una piattaforma robotica per la terapia genica sottoretinica.

La presa in carico del paziente con DRE da parte della Clinica Oftalmologica è completa dal punto di vista diagnostico e terapeutico.

La diagnostica strumentale a disposizione della clinica oftalmologica, infatti, si avvale della tecnologia più avanzata con la possibilità di eseguire la tomografia a coerenza ottica (OCT) per lo studio anatomico

della retina, l'OCT angiografia per lo studio della vascolarizzazione retinica senza uso di mezzo di contrasto, l'autofluorescenza, l'angiografia con fluoresceina e verde di indocianina, gli esami elettrofunkionali, e l'ottica adattiva per l'analisi microscopica delle cellule retiniche (coni e bastoncelli). La clinica oftalmologica dispone di sale operatorie dotate di piattaforme chirurgiche robotizzate per la chirurgia oculare e partecipa allo sviluppo tecnologico di una piattaforma robotica per l'esecuzione della terapia genica sottoretinica.

Inoltre, in quanto Polo Unico Regionale della prevenzione cecità e riabilitazione visiva, la Clinica Oftalmologica ha la possibilità di effettuare terapia riabilitativa visiva dei pazienti con DRE avvalendosi della strumentazione riabilitativa più avanzata e delle metodiche riabilitative più innovative (fotostimolazione visiva con biofeedback).

### **Obiettivi e Metodi**

Al fine di richiedere il finanziamento secondo il Decreto del Ministero della Salute del 29 luglio scorso, pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 03 ottobre 2022: "Ripartizione la ripartizione del fondo finalizzato alle malattie rare della retina, con particolare attenzione alle distrofie retiniche ereditarie", si propone quanto segue:

1. Stesura di un percorso diagnostico terapeutico (PDTA) del paziente per le distrofie retiniche ereditarie (cod. RFG110) sia nell'età adulta che pediatrica, che riguarderà tutte le fasi della malattia (sospetto diagnostico, diagnosi confermata, percorso terapeutico, follow-up, gestione delle complicanze e riabilitazione) e collaborazione con il Centro di Coordinamento Regionale delle malattie rare per la revisione del PDTA relativo alle distrofie retiniche ereditarie con particolare attenzione alle nuove terapie. Nel percorso diagnostico verranno inserite tutte le metodiche strumentali high tech per l'imaging retinico multimodale ed in particolare lo studio innovativo della retina con ottica adattiva per la valutazione microscopica dei fotorecettori retinici. Nel percorso terapeutico verranno introdotte le nuove possibilità terapeutiche con trapianto di retina artificiale e con la possibilità di terapia genica con iniezioni sottoretiniche, Nel percorso riabilitativo verranno introdotte le tecniche di riabilitazione visiva più avanzate quali fotostimolazione con biofeedback tramite microperimetria ed esami elettrofunkionali.
2. Progettazione di una rete Hub e Spoke: i centri HUB (centri di eccellenza in oftalmologia facenti parte della rete europea ERN-EYE o centri di eccellenza in oftalmologia in collaborazione con centri della rete europea ERN-EYE ) e centri SPOKE (i centri di riferimento delle distrofie retiniche ereditarie identificati dalla Regione).  
Gli obiettivi della rete Hub e Spoke saranno quelli di diffondere il PDTA delle distrofie retiniche ereditarie a livello regionale, garantire l'interazione tra centri Hub e centri spoke a distanza anche mediante teleconsulto; programmazione di attività e percorsi formativi a da parte del personale dei centri HUB per gli altri centri della rete; incontri di aggiornamento periodici tra i centri della rete al fine di discutere casi clinici, aggiornarsi sulle sperimentazioni cliniche, promuovere e sviluppare studi clinici multicentrici;
3. Attuazione del modello con il fine di migliorare l'attività di diagnosi e cura con risorse umane e tecnologiche aggiuntive.

### **Previsione di budget**

Il fondo sarà finalizzato alla assunzione di un dirigente medico dedicato al servizio delle malattie rare con particolare attenzione alle distrofie retiniche ereditarie per la durata di due anni con un importo di 11.132 euro annui.

La retribuzione nel corso dei due anni sarà implementata con una borsa di studio con bando di concorso universitario.

Il medico dedicato al servizio avrà il compito di:

1. Reclutare i pazienti affetti da DRE
2. Pianificare il percorso diagnostico correlato al tipo di distrofia retinica e sottoporre i pazienti all'esame clinico e all'imaging retinico multimodale
3. Organizzare la consulenza genetica
4. Decidere il percorso terapeutico destinando il paziente al miglior trattamento a seconda della condizione clinica e del tipo di DRE con la possibilità di un eventuale trattamento chirurgico (impianto di retina artificiale o terapia genica con iniezione sottoretinica) svolto dall'equipe chirurgica della Clinica Oftalmologica
5. Pianificare l'eventuale riabilitazione visiva e scegliere le metodiche più idonee a ciascun paziente

#### **Il percorso clinico organizzativo:**

- permette una migliore presa in carico del paziente con l'esecuzione delle indagini cliniche, strumentali genetiche e con l'organizzazione del iter terapeutico;
- permette di migliorare la gestione complessiva del paziente, facilitando il suo percorso diagnostico e riducendo il numero di giornate di lavoro perse del caregiver;
- rappresenta un valido presupposto per l'ampliamento dei percorsi già attivi per i malati rari

#### **Le Unità coinvolte sono:**

Clinica Oftalmologica dell'Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara  
La Genetica Medica dell'Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara

#### **Benefici attesi per i pazienti:**

1. Agevolare il percorso del paziente ottimizzando prestazioni e interventi, con identificazione di un case manager (oculista referente) che coordina gli accessi e le consulenze/esami del paziente
2. Ridurre la variabilità di gestione dei controlli e dell'approccio terapeutico
3. Prevenire le complicanze a breve e a lungo termine attraverso una presa in carico più efficace e una medicina personalizzata
4. Fornire un riferimento in caso di emergenza per ridurre i disagi con presa in carico presso il PS oculistico

#### **Cronogramma**

Nel primo anno entro i primi sei mesi ci sarà il reclutamento dei pazienti affetti da DRE afferenti al centro dagli oculisti delle cliniche oftalmologiche ospedaliere, dai centri di riferimento delle distrofie retiniche ereditarie (centri SPOKE), dagli oculisti territoriali, e dai medici di medicina generale. Nei mesi successivi del primo anno i pazienti verranno inviati alla consulenza genetica per la genotipizzazione.

Nel secondo anno i pazienti con diagnosi clinica e genetica verranno valutati per l'approccio terapeutico e verranno destinati a terapia chirurgica/genica ove possibile in base al tipo di DRE o inseriti in un percorso di riabilitazione visiva.

In tutti i casi verrà valutata la miglior terapia con supplementazione orale a base di integratori e con raccomandazioni sullo stile di vita.

Verrà realizzato un report finale con genotipizzazione e fenotipizzazione di tutti i pazienti e con relativi approcci terapeutici effettuati che verrà condiviso con tutti i centri SPOKE in modo da facilitare il follow up dei pazienti stessi presso i diversi centri e verranno realizzati al termine del secondo anno degli incontri con i centri SPOKE per la discussione dei casi clinici e per l'aggiornamento relativamente a nuove possibilità diagnostiche e terapeutiche.

## Casistica retina

### DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE

Distrofia dei coni totale/ultimi 12 mesi	Retinite pigmentosa totale/ultimi 12 mesi	Malattia di Stargardt totale/ultimi 12 mesi	Retinoschisi X linked totale/ultimi 12 mesi	Totale
28/7	56/15	20/19	2/2	106

### ALTRE MALATTIE RETINICHE

Malattia di Coats totale/ultimi 12 mesi	Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada totale/ultimi 12 mesi	Coroidite serpiginosa totale/ultimi 12 mesi	Coroidite multifocale totale/ultimi 12 mesi	Malattia di Eales totale/ultimi 12 mesi	Neuropatie ereditarie totale/ultimi 12 mesi	Totale
14/14	1/1	1/1	3/3	1/1	1/1	21

### Casistica retina altre patologie oculari

Cheratocono totale/ultimi 12 mesi	Distrofie ereditarie della cornea totale/ultimi 12 mesi	Degenerazioni corneali totale/ultimi 12 mesi	perfigoide/ultimi 12 mesi	Aniridia totale/ultimi 12 mesi	Ciclite eterocromica di Fuchs totale/ultimi 12 mesi	Totale
350/100	20/10	30/30	2/2	3/3	1/1	406

Prof. Leonardo Mastropasqua

