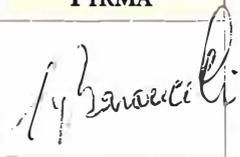
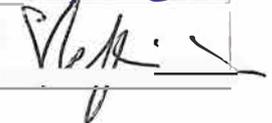


Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE RACHITISMO IPOFOSFATEMICO: DIAGNOSI, TERAPIA E FOLLOW-UP	PD TAA 18 Rev. 00 Pag. 1 di 14
----------------------------	--	---

PD TAA 18

RACHITISMO IPOFOSFATEMICO: DIAGNOSI, TERAPIA E FOLLOW-UP

APPROVATO CON SPECIFICA DELIBERA AZIENDALE *

FASI	NOME	FUNZIONE	DATA	FIRMA
REDATTO	Dr. G. Baroncelli	Referente del PD TAA - Dirigente Medico UO Pediatria, Responsabile Ambulatorio Metabolismo Minerale ed Osseo	31 08 2020	
	Dr.ssa M.R. Sessa	Responsabile SOD Laboratorio Chimica e Endocrinologia	31 08 2020	
	Dr.ssa C. Pelosini	Dirigente Biologo SOD Laboratorio Chimica e Endocrinologia	31 08 2020	
VERIFICATO	Prof. D. Peroni	Direttore UO Pediatria	09 09 2020	
	Dott. M. Giraldi	Direttore UO Direzione Medica di Presidio	04 09 2020	
	Dott.ssa G. Luchini	Direttore ff DAI Materno Infantile	09 09 2020	
APPROVATO	Dott.ssa G. Luchini	Direttore Sanitario	09 09 2020	
EMESSO	Dott. S. Giuliani	Direttore UO Accreditamento e Qualità	14 09 2020	

<p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p>	<p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE</p> <p align="center">RACHITISMO IPOFOSFATEMICO: DIAGNOSI, TERAPIA E FOLLOW-UP</p>	<p>PD'TAA 18</p> <p>Rev. 00</p> <p>Pag. 2 di 14</p>
---	---	--

Il presente documento è stato redatto a cura di:

- Dr. Giampiero Baroncelli, Dirigente Medico UO Pediatria, AOUP; Responsabile Ambulatorio Metabolismo Minerale ed Osseo.
- Dr.ssa Maria Rita Sessa, Direttore SOD Laboratorio Chimica e Endocrinologia, AOUP
- Dr.ssa Caterina Pelosini, Dirigente Biologo SOD Laboratorio Chimica e Endocrinologia, AOUP con la collaborazione della Dott.ssa Federica Marchetti, IFC UO Accreditamento e Qualità e la Dott.ssa Giulia Gemignani, dirigente medico UO Direzione Medica di Presidio

Revisione editoriale a cura di:

- Dott. Mauro Giraldi, direttore DMP
- Dott. Davide Pelliccia, Direttore Dipartimento Professioni Tecnico Sanitarie
- Dott.ssa Monica Scateni, direttore Dipartimento Professioni Infermieristiche
- Prof. Romano Danesi, direttore DAI Medicina di Laboratorio
- Prof. Mario Petrini, direttore DAI Area medica e oncologica
- Prof. Mario Gabriele, direttore DAI Specialità chirurgiche, direttore UO Odontostomatologia e Chirurgia del Cavo Orale
- Dott.ssa Grazia Luchini, direttore ff DAI Materno infantile
- Dott. Roberto Cioni, direttore DAI Diagnostica e immagini
- Dott. Massimo Santini, direttore DAI Emergenza e accettazione
- Prof. Diego Peroni, Direttore UO Pediatria, AOUP
- Prof. Michelangelo Scaglione, Direttore UO Ortopedia e Traumatologia 1
- Prof. Stefano Taddei, direttore UO Medicina 1
- Prof. Emanuele Neri, Responsabile SOD Radiodiagnostica 3
- Dr.ssa Adelaide Caligo, Responsabile SOD Genetica Molecolare, AOUP
- Dr. Angelo Valetto, Responsabile SOD Citogenetica, AOUP
- Professoressa Marta Mosca, Coordinatrice Aziendale Rete Clinica Malattie Rare, Coordinatore ERN ReCONNECT, Direttore UO Reumatologia
- Dott.ssa Mojgan Azadegan, Coordinatrice Aziendale Direzione Sanitaria Malattie Rare

La UO Accreditamento e Qualità, in ottemperanza alla P.A. 01: 'Gestione documentazione qualità', ha provveduto ad effettuare:

- la verifica di conformità (requisiti attesi, codifica, congruità con la documentazione aziendale esistente);
- l'attivazione ed il coordinamento della 'revisione editoriale'
- la convalida e l'attribuzione della codifica
- la raccolta delle firme per l'approvazione
- l'emissione e diffusione, con definizione lista di distribuzione
- l'archiviazione e la conservazione.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE RACHITISMO IPOFOSFATEMICO: DIAGNOSI, TERAPIA E FOLLOW-UP	PD TAA 18 Rev. 00 Pag. 3 di 14
------------------------------------	--	---

I N D I C E

1. PREMESSA	4
1.1 RUOLO DELL'AMBULATORIO	4
2. SCOPO ED OBIETTIVI.....	5
3. CAMPO DI APPLICAZIONE.....	5
4. RESPONSABILITÀ	5
5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI UTILIZZATE	6
6. MODALITÀ OPERATIVE.....	7
6.1 STRUTTURE ORGANIZZATIVE E PERSONALE COINVOLTO.....	7
6.2 ACCESSO AL PERCORSO.....	8
6.3 DESCRIZIONE DEL PERCORSO	8
6.3.1 FASE DIAGNOSTICA.....	8
6.3.2 FASE TERAPEUTICA E SUCCESSIVE RIVALUTAZIONI	10
6.4 FOLLOW-UP	10
6.5 INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO	12
7. DIAGRAMMA DI FLUSSO	13
8. MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO E SUA PERIODICITÀ	14
9. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI.....	14

<p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p>	<p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE</p> <p align="center">RACHITISMO IPOFOSFATEMICO: DIAGNOSI, TERAPIA E FOLLOW-UP</p>	<p align="center">PD'TAA 18</p> <p align="center">Rev. 00</p> <p align="center">Pag. 4 di 14</p>
---	---	---

1. PREMESSA

I rachitismi ipofosfatemici sono un gruppo di malattie rare la cui caratteristica clinica principale è rappresentata da un ritardo dell'accrescimento scheletrico che si associa a lesioni ossee di tipo rachitico, generalmente gravi. Il rachitismo ipofosfatemico X-linked (XLH) è la forma più frequente di tale gruppo di patologie. Dal punto di vista biochimico i rachitismi ipofosfatemici sono caratterizzati da severa ipofosfatemia, aumento dei livelli di fosfatasi alcalina e perdita di fosfato con le urine. La terapia convenzionale si basa sull'associazione di sali inorganici di fosfato (in preparazione galenica o reperibili all'estero poiché non sono commercializzati in Italia) con metaboliti attivi della vitamina D (calcitriolo o alfacalcidolo). Tale terapia però non è in grado, nella maggioranza dei casi trattati, di risolvere le alterazioni scheletriche e staturali e di normalizzare la fosfatemia. Il trattamento dei rachitismi ipofosfatemici dovrebbe essere condotto almeno fino al termine dell'accrescimento scheletrico; tuttavia, in alcuni pazienti, il trattamento dovrebbe essere continuato o ripreso nell'età giovane-adulta o adulta nel caso della riattivazione della malattia. La terapia convenzionale non è esente da possibili eventi indesiderati tra cui la nefrocalcinosi e l'iperparatiroidismo secondario o terziario. I pazienti necessitano spesso di interventi ortopedici (epifisiodesi, osteotomie mono- o bilaterali) per l'insorgenza di gravi deformità a carico degli arti inferiori e delle anche. La qualità di vita può risultare sensibilmente compromessa con notevoli difficoltà e dolore alla deambulazione e al mantenimento della posizione eretta. A tali condizioni possono associarsi fratture da osteomalacia.

I pazienti affetti da rachitismo ipofosfatemico presentano, in circa il 50% dei casi, lesioni dentarie e del parodonto. Il supporto odontoiatrico completa la gestione globale del paziente con medici specializzati in questa importante manifestazione della malattia.

Il Centro di Riferimento Regionale di Endocrinologia Pediatrica (DGRT n. 1276 del 15-11-1999), da oltre 30 anni, segue i pazienti affetti da tali patologie che giungono a Pisa da molte regioni italiane data la competenza dimostrata.

I pazienti affetti da rachitismo ipofosfatemico sono regolarmente inseriti nel Registro Toscano Malattie Rare (codice RC0170).

La diagnosi ed il trattamento dei rachitismi ipofosfatemici richiedono esperienza clinica, la possibilità di eseguire la diagnosi genetica, la valutazione radiologica e la misurazione di specifici parametri biochimici, attività eseguite da personale altamente qualificato.

Nel 2018 l'EMA ha approvato la terapia per il trattamento del rachitismo ipofosfatemico X-linked con Burosumab, un anticorpo monoclonale anti-FGF23, il cui nome commerciale è Crysvida®.

In Italia il maggior numero di soggetti in trattamento con Burosumab afferisce attualmente all'Ambulatorio del Metabolismo Minerale e Osseo della UO Pediatria dell'AOUP, come ulteriore conferma delle competenze maturate in merito al trattamento di questa patologia. Tale terapia, di cui il Dr. G. Baroncelli è il responsabile per la prescrizione, è accessibile mediante apposito registro AIFA oppure mediante accesso al fondo AIFA 5% istituito con la legge 326 del 2003, per il finanziamento dell'acquisto di farmaci per il trattamento delle malattie rare. Tale fondo è finanziato dalle Aziende Farmaceutiche tramite il versamento di un contributo pari al 5% delle spese di marketing autocertificate al netto delle spese per il personale addetto.

1.1 RUOLO DELL'AMBULATORIO

Il ruolo dell'Ambulatorio del Metabolismo Minerale e Osseo della UO Pediatria, che è connesso alla attività del Centro di Riferimento Regionale di Endocrinologia Pediatrica, è quello di fornire al paziente

<p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p>	<p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE</p> <p align="center">RACHITISMO IPOFOSFATEMICO: DIAGNOSI, TERAPIA E FOLLOW-UP</p>	<p align="center">PD TAA 18</p> <p align="center">Rev. 00</p> <p align="center">Pag. 5 di 14</p>
---	---	---

un inquadramento completo dal punto di vista diagnostico e terapeutico sulla base delle competenze specialistiche richieste dalla patologia in oggetto.

Inoltre, particolare attenzione viene rivolta alla divulgazione scientifica delle conoscenze sui rachitismi ipofosfatemici e delle procedure da seguire in questi pazienti tramite incontri con gli specialisti presenti sul territorio nazionale, con i Medici di Medicina Generale ed i Pediatri di Libera Scelta.

2. SCOPO ED OBIETTIVI

Lo scopo principale del presente PD TA aziendale è quello di garantire al paziente affetto da rachitismo ipofosfatemico (ed alla sua famiglia) una diagnosi precoce e un adeguato trattamento per un miglioramento della patologia e della qualità di vita, attraverso un approccio specialistico globale.

Gli obiettivi che si intendono raggiungere per ogni paziente con sospetto di rachitismo ipofosfatemico sono:

- accesso ai più elevati livelli di qualità clinica ed assistenziale,
- presa in carico globale,
- corretta diagnosi clinica, biochimica e genetica,
- offerta del trattamento più adeguato sulla base delle conoscenze scientifiche più aggiornate,
- personalizzazione delle cure specialistiche,
- garanzia di un riferimento continuo al paziente, come pure ai genitori o ai legali rappresentanti ed al medico curante non solo nella fase diagnostico-terapeutica, ma anche in quella di follow-up,
- supporto per le pratiche amministrative inerenti la diagnosi, la gravità della malattia e le dovute certificazioni cliniche.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente PD TA deve essere applicato dal personale sanitario (medici, biologi, infermieri e tecnici di laboratorio) delle strutture aziendali coinvolte nella diagnosi, nella terapia e nella gestione delle eventuali complicanze dei pazienti con rachitismo ipofosfatemico.

Le strutture interessate sono dettagliate nella tabella riportata al paragrafo 6.1.

4. RESPONSABILITÀ

Le responsabilità delle singole attività verranno indicate di volta in volta.

Si specifica che il Referente del Percorso:

- è responsabile dell'individuazione di tutte le fasi del percorso,
- coordina gli specialisti al momento dell'accesso del paziente,
- segue l'iter di valutazione diagnostica terapeutica e assistenziale,
- diviene il punto di riferimento per i contatti successivi.

Ogni specialista ed ogni figura professionale avrà la responsabilità dell'attività di sua competenza ma dovrà garantire anche la continuità degli scambi di informazione con gli altri specialisti al fine di consentire al paziente di acquisire una migliore conoscenza della patologia con una ottimizzazione dell'assistenza.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE RACHITISMO IPOFOSFATEMICO: DIAGNOSI, TERAPIA E FOLLOW-UP	PD TAA 18 Rev. 00 Pag. 6 di 14
------------------------------------	--	---

5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI UTILIZZATE

1,25(OH) ₂ D	1,25-diidrossivitamina D
25(OH)D	25-idrossivitamina D
ALP	Fosfatasi Alcalina
BALP	Bone Alkaline Phosphatase (Fosfatasi Alcalina Ossea)
CLCN5	Gene regolatore canale del cloro
CTX	Telopeptide C-terminale del collagene tipo 1
DMP1	Dentin Matrix Acidic Phosphoprotein 1
ENPP1	Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1
FGF23	Fattore di Crescita dei Fibroblasti 23 (sia come gene che come livelli circolanti)
GALNT3	Polipetide N-acetilgalattosaminattransferasi3
KL	Gene Klotho
OC	Osteocalcina
P1NP	Propeptide ammino-terminale del procollagene tipo 1
PHEX	Phosphate Regulating Endopeptidase Homolog X-Linked
PTH	Paratormone
SLC34A3	Gene regolatore del co-trasporto del sodio e del fosfato
TmPO ₄ /GFR	Trasporto massimo del fosfato in rapporto al filtrato glomerulare

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE RACHITISMO IPOFOSFATEMICO: DIAGNOSI, TERAPIA E FOLLOW-UP	PD TAA 18 Rev. 00 Pag. 7 di 14
------------------------------------	--	---

6. MODALITÀ OPERATIVE

6.1 STRUTTURE ORGANIZZATIVE E PERSONALE COINVOLTO

STRUTTURA	UBICAZIONE	PERSONALE COINVOLTO/DI RIFERIMENTO	TIPOLOGIA DI PRESTAZIONI EROGATE
UO Pediatria Direttore Prof. D. Peroni	Stabilimento S. Chiara	Dr. G. Baroncelli - Dirigente Medico Dr. S. Bertelloni - Dirigente Medico Dr.ssa L. Bonacchi – Coordinatore Infermieristico C. Di Donato - Infermiera	Esame clinico specialistico Pianificazione e programmazione esami biochimici, genetici e radiologici Terapia e follow-up.
Laboratorio Chimica e Endocrinologia Direttore Dr.ssa M.R. Sessa	Stabilimento Cisanello	Dr.ssa C. Pelosini - Dirigente Biologo Dr.ssa Roberta Centoni Biologo	Dosaggi biochimici del metabolismo osseo
UO Medicina 1- Genetica Medica Direttore Prof. S. Taddei	Stabilimento S. Chiara	Dr.ssa B. Toschi - Dirigente Medico	Consulenza genetica
SOD Genetica Molecolare Direttore Dr.ssa A. Caligo	Stabilimento S. Chiara	Dr.ssa A. Michelucci - Dirigente Biologo	Screening dei geni candidati
UO Odontostomatologia e Chirurgia del Cavo Orale Direttore Prof. M. Gabriele	Stabilimento S. Chiara	Prof.ssa M. R. Giuca - Professore Ordinario	Consulenza e cure odontoiatriche
Radiodiagnostica 3 Direttore Prof. E. Neri	Stabilimento S. Chiara	Prof. E. Neri Dr.ssa A. Bulleri - Dirigente Medico	Consulenza e diagnostica radiologica
Ortopedia e Traumatologia 1 Direttore Prof. M. Scaglione	Stabilimento Cisanello	Prof. M. Scaglione Dott. L. Fabbri	Consulenza ortopedica e intervento chirurgico
SOD Citogenetica Direttore Dr. A. Valetto	Stabilimento S. Chiara	Dr. A. Valetto - Dirigente Biologo Dr.ssa V. Bertini - Dirigente Biologo	CGH array

*Al percorso partecipa il personale infermieristico, tecnico e di supporto delle strutture sopraelencate.

Gli **specialisti pediatri** dell'Ambulatorio del Metabolismo Minerale e Osseo della UO Pediatria hanno il ruolo di definire la diagnosi clinica della patologia e di coordinare le attività di tutti gli specialisti coinvolti nella diagnosi, nella terapia e nel follow-up del rachitismo ipofosfatemico.

Il **medico genetista** affianca il pediatra nella diagnosi clinica, mentre il **biologo genetista** ha il ruolo di identificare le alterazioni molecolari nei principali geni responsabili di malattia (PHEX, FGF23, DMP1,

<p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p>	<p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE</p> <p align="center">RACHITISMO IPOFOSFATEMICO: DIAGNOSI, TERAPIA E FOLLOW-UP</p>	<p align="center">PD'TAA 18</p> <p align="center">Rev. 00</p> <p align="center">Pag. 8 di 14</p>
---	---	---

ENPP1) e di eseguire le ulteriori indagini genetiche che possano rendersi necessarie per completare l'inquadramento del paziente (CGH-array, MLPA).

I **medici radiologi** hanno il ruolo di identificare la presenza delle lesioni scheletriche di rachitismo e di valutare la gravità delle stesse mediante l'impiego di un metodo a punteggio ben codificato a livello internazionale. Tale attività supporta la diagnosi della malattia ed il monitoraggio delle lesioni scheletriche durante il trattamento. I medici radiologi eseguono inoltre le valutazioni ecografiche dell'addome per l'identificazione della presenza o meno di nefrocalcolosi e della sua gravità mediante un metodo a punteggio ben codificato a livello internazionale.

Lo **specialista ortopedico** è fondamentale nella gestione dei pazienti sia al momento della diagnosi che nella possibile evenienza di intervenire chirurgicamente per la correzione delle deformità scheletriche soprattutto a carico degli arti inferiori e del bacino.

Il **medico odontostomatologo** assicura una consulenza altamente specialistica sulle lesioni a carico dei denti e del parodonto, sia durante la fase diagnostica che di follow-up.

Il **Laboratorio Chimica e Endocrinologia** provvederà alla determinazione dei parametri relativi al metabolismo fosfo-calcico e del metabolismo minerale: FGF23, BALP, PTH, P1NP, CTX, OC e metaboliti della vitamina D (25(OH)D e 1,25(OH)₂D). Tali parametri sono necessari per la diagnosi differenziale delle diverse forme di rachitismo ipofosfatemico. In particolare, il dosaggio dell'FGF23 ha un ruolo fondamentale per l'accesso alla nuova terapia con Crysvida®, secondo le recenti indicazioni dell'AIFA (GU Anno 160°, numero 208, 5-9-2019).

6.2 ACCESSO AL PERCORSO

I pazienti potranno accedere al percorso tramite prenotazione CUP (CUP di secondo livello, con impegnativa del medico curante per sospetto rachitismo) oppure per contatto diretto con il referente del percorso attraverso le seguenti modalità:

- Contatto telefonico (Referente del percorso Dr. G. Baroncelli 050-993168 oppure 050-992100; Coordinatore Infermieristico Dr.ssa L. Bonacchi 050-992641);
- fax: 050-992641;
- e-mail: g.baroncelli@med.unipi.it ; l.bonacchi@ao-pisa.toscana.it

6.3 DESCRIZIONE DEL PERCORSO

La maggior parte dei pazienti viene seguita in regime ambulatoriale anche se in alcune occasioni può essere necessario un breve ricovero in regime ordinario presso la UO Pediatria.

6.3.1 FASE DIAGNOSTICA

La prima fase si svolge presso l'Ambulatorio Metabolismo Minerale ed Osseo della UO Pediatria dove lo specialista pediatra esegue anamnesi ed esame clinico. Nel caso in cui vi sia il sospetto che il paziente sia affetto da una forma di rachitismo ipofosfatemico, vengono pianificati e programmati gli esami ematochimici ed urinari e gli accertamenti radiologici necessari (vedi Tabella 1 e Tabella 2).

Nel caso in cui gli esiti degli accertamenti siano compatibili con la diagnosi, il pediatra propone l'esecuzione dell'indagine genetica per la conferma diagnostica della malattia (vedi Tabella 3).

<p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p>	<p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE</p> <p align="center">RACHITISMO IPOFOSFATEMICO: DIAGNOSI, TERAPIA E FOLLOW-UP</p>	<p>PD TAA 18</p> <p>Rev. 00</p> <p>Pag. 9 di 14</p>
---	---	--

Tabella 1. Esami ematici ed urinari

Esami ematici: calcio, fosfato, ALP, BALP, PTH, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, OC, CTX, P1NP, FGF23, creatinina
Esami urinari: calciuria, fosfaturia, creatininuria su campione di urine spot
 Calcolo del valore di TmPO₄/GFR

Tabella 2. Valutazione radiologica

-
- RX polsi e mani dx e sx in proiezione antero-posteriore
 - Rx arti inferiori sotto carico con rotule frontali per valutare e misurare le deformità
 - Valutazione della gravità delle lesioni scheletriche di rachitismo in entrambe le sedi con metodo a punteggio validato
-

Tabella 3. Valutazione genetica

-
- Consulenza genetica
 - Indagini molecolari per l'identificazione di mutazioni a carico dei geni: PHEX, FGF23, DMP1, ENPP1, SLC34A3, KL, GALNT3, CLCN5
 - Valutazione MLPA (delezioni/duplicazioni) e CGH-array
-

<p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p>	<p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE</p> <p align="center">RACHITISMO IPOFOSFATEMICO: DIAGNOSI, TERAPIA E FOLLOW-UP</p>	<p align="center">PD'TAA 18</p> <p align="center">Rev. 00</p> <p align="center">Pag. 10 di 14</p>
---	---	--

6.3.2 FASE TERAPEUTICA E SUCCESSIVE RIVALUTAZIONI

Una volta confermata la diagnosi di rachitismo ipofosfatemico al paziente viene proposta la terapia più adeguata, illustrata e condivisa con la famiglia.

Qualora il paziente rientri nei criteri di inclusione indicati da AIFA (GU Anno 160°, numero 208, 5-9-2019) verranno iniziate le procedure per richiedere, tramite la Farmacia Ospedaliera o Territoriale, la fornitura del nuovo farmaco Burosumab (Crysvita®) con indicazione terapeutica specifica per rachitismo ipofosfatemico X-linked.

Nel caso in cui il paziente non soddisfi i criteri di inclusione per l'accesso alla terapia oppure risulti affetto da una forma di rachitismo non X-linked dominante, verrà sottoposto al trattamento convenzionale con sali inorganici di fosfato e metaboliti attivi della vitamina D.

Data la natura genetica della patologia, l'assistenza ed il trattamento del paziente devono essere adeguatamente rapportati all'età. Nel caso di minori tutte le prestazioni saranno coordinate con i genitori o con il tutore legale e con il paziente stesso nel caso in cui possa esprimere il proprio parere (periodo adolescenziale). Nel caso di pazienti maggiorenni tutte le prestazioni saranno direttamente discusse con il paziente stesso.

Il medico curante verrà messo al corrente di tutte le informazioni necessarie per la prosecuzione del percorso diagnostico-terapeutico.

6.4 FOLLOW-UP

Il follow-up risulta fondamentale nei pazienti affetti da patologie croniche e a trasmissione genetica per ottimizzare gli effetti del trattamento ed intervenire nella prevenzione di possibili eventi avversi.

Follow-up durante il trattamento convenzionale:

- valutazioni cliniche ogni 3-4 mesi sulla base del quadro clinico,
- esami ematochimici ed urinari ogni 3-4 mesi sulla base del quadro metabolico,
- valutazione odontostomatologica ogni 6 mesi o in occasione dell'insorgenza di ascessi o fistole gengivali; ortopantomografia in caso di necessità,
- valutazione ortopedica ogni 12 mesi o nel caso di comparsa di lesioni scheletriche progressivamente ingravescenti,
- valutazioni radiologiche ogni 12 mesi nelle sedi scheletriche esaminate alla diagnosi o in altre sedi a seconda delle necessità del caso,
- ecografia renale ogni 6 mesi,
- la posologia dei farmaci (metaboliti della vitamina D e sali inorganici di fosfato) è stabilita dallo specialista pediatra dell'Ambulatorio Metabolismo Minerale ed Osseo della UO Pediatria, che assicurerà la collaborazione continua con il medico curante nella gestione complessiva del paziente.

Follow-up durante il trattamento con Burosumab:

- valutazioni cliniche ogni 15 giorni nei primi 3 mesi di terapia; successivamente ogni 3 mesi,
- esami ematochimici ed urinari ogni 15 giorni nei primi 2 mesi di terapia; successivamente ogni 1-3 mesi in base alla risposta metabolica,
- valutazione odontostomatologica ogni 6 mesi o in occasione dell'insorgenza di ascessi o fistole gengivali; ortopantomografia in caso di necessità,

Az. Osp. – Univ. Pisana	<p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE</p> <p style="text-align: center;">RACHITISMO IPOFOSFATEMICO: DIAGNOSI, TERAPIA E FOLLOW-UP</p>	<p style="text-align: center;">PD'TAA 18</p> <p style="text-align: center;">Rev. 00</p> <p style="text-align: center;">Pag. 11 di 14</p>
------------------------------------	---	---

- valutazione ortopedica ogni 12 mesi o nel caso di comparsa di lesioni scheletriche progressivamente ingravescenti,
- valutazioni radiologiche ogni 12 mesi nelle sedi scheletriche esaminate alla diagnosi o in altre sedi a seconda delle necessità del caso,
- ecografia renale ogni 12 mesi,
- la prescrizione del farmaco spetta allo specialista pediatra dell'Ambulatorio Metabolismo Minerale ed Osseo della UO Pediatria, che assicurerà la collaborazione continua con il medico curante nella gestione complessiva del paziente.
- la somministrazione del farmaco può essere effettuata presso la UO Pediatria da personale infermieristico o medico oppure dal medico curante nel proprio ambulatorio o in regime di Home Therapy direttamente al domicilio del paziente tramite organizzazione privata specialistica autorizzata dalla Regione Toscana. Quest'ultima modalità sarebbe preferibile in quanto ridurrebbe gli accessi del paziente in ospedale e la perdita di ore lavorative del genitore che accompagna il minore. La somministrazione può essere eseguita nel pomeriggio e concordata tra i genitori e gli operatori dell'organizzazione. In tal caso il ritiro e la conservazione del farmaco è a carico dell'organizzazione deputata e certificata alla gestione della Home Therapy.

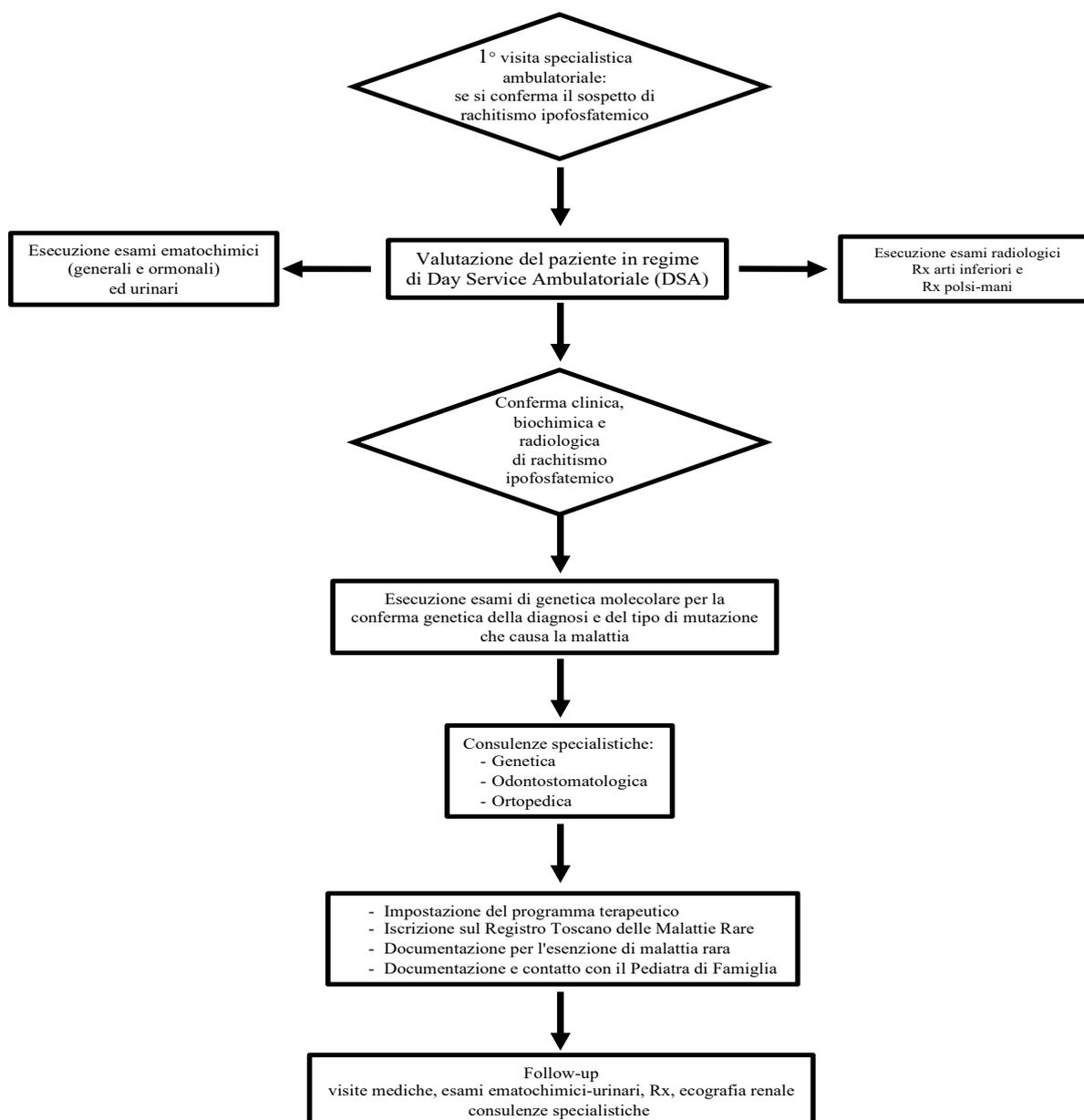
Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE RACHITISMO IPOFOSFATEMICO: DIAGNOSI, TERAPIA E FOLLOW-UP	PD TAA 18 Rev. 00 Pag. 12 di 14
------------------------------------	--	--

6.5 INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

INDICATORI DI PROCESSO						
CARATTERISTICA MONITORATA	INDICATORE	STANDARD	RESP.LE RILEVAZIONE ED ELABORAZIONE	STRUMENTI RILEVAZIONE	FREQUENZA RILEVAZIONE ED ELABORAZIONE	RESPONSABILE ANALISI DATI
Diagnosi precoce	Esame clinico specialistico; Valutazione biochimica; Valutazione radiologica; Valutazione genetica.	Diagnosi clinica, biochimica e radiologica entro 15 giorni. Diagnosi genetica entro 3 mesi.	Dirigente Medico Coordinatore specialista.	Esame clinico; Esami biochimici; Esami radiologici; Indagini genetiche.	In base al regime di trattamento prescritto (vedi follow-up)	Referente PD TAA

INDICATORI DI ESITO						
CARATTERISTICA MONITORATA	INDICATORE	STANDARD	RESP.LE RILEVAZIONE ED ELABORAZIONE	STRUMENTI RILEVAZIONE	FREQUENZA RILEVAZIONE ED ELABORAZIONE	RESPONSABILE ANALISI DATI
Caratteristiche auxologiche	Misurazioni auxologiche di crescita staturale e ponderale e proporzioni corporee.	Confronti con i soggetti normali sani di pari età e sesso.	Dirigente Medico Coordinatore specialista	Metro, bilancia. Misuratore Harpenden	Ogni 6 mesi	Referente PD TAA
Alterazioni odontoiatriche	Presenza di lesioni a carico del dente e del parodonto.	Valutazione della presenza e della gravità delle lesioni dentarie e parodontali.	Dirigente Medico specialista	Ortopantomografia	In caso di necessità	Referente PD TAA
Alterazioni biochimiche	Dosaggi biochimici del metabolismo fosfo-calcico	Confronto con i valori normali di riferimento	Dirigente Medico specialista Dirigente Biologo	Analizzatori automatici ad hoc.	In base al regime di trattamento (vedi follow-up)	Referente PD TAA
Alterazioni radiologiche	Lesioni radiologiche di rachitismo	Classificazione della severità delle lesioni con metodo a punteggio validato	Dirigente Medico specialista	Apparechiatura radiologica digitale	Ogni 12 mesi	Referente PD TAA
Alterazioni ecografiche renali	Presenza o meno di nefrocalcolosi	Classificazione della nefrocalcolosi con metodo a punteggio validato	Dirigente Medico specialista	Macchinario ecografico digitale	Ogni 6 mesi nel caso di terapia convenzionale, ogni 12 mesi nel caso di terapia con Burosumab	Referente PD TAA
Alterazioni scheletriche	Presenza di alterazioni a carico dello scheletro in toto o di segmenti dello stesso	Valutazione della presenza o meno di lesioni a carico dello scheletro	Dirigente Medico specialista	Apparechiatura radiologica digitale		Referente PD TAA

7. DIAGRAMMA DI FLUSSO



<p>Az. Osp. – Univ. Pisana</p>	<p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE</p> <p align="center">RACHITISMO IPOFOSFATEMICO: DIAGNOSI, TERAPIA E FOLLOW-UP</p>	<p align="center">PD'TAA 18</p> <p align="center">Rev. 00</p> <p align="center">Pag. 14 di 14</p>
---	---	--

8. MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO E SUA PERIODICITÀ

L'aggiornamento della presente procedura è consequenziale al mutamento delle norme nazionali, regionali o etico-professionali o in occasione di mutamenti di indirizzo proposti da norme, regolamenti ed indicazioni tecniche degli organismi scientifici nazionali ed internazionali o in occasione di mutamenti delle strategie, delle politiche complessive e delle esigenze organizzative aziendali. Si precisa che, ad ogni modo, la revisione va effettuata almeno ogni 3 anni.

9. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI

1. Baroncelli GI, et al. Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Pediatr.* 2001;138:236-43.
2. Baroncelli GI, et al. Good metabolic control prevents post-surgical imbalance of mineral metabolism in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:223-4.
3. Baroncelli GI, et al. Genetic advances, biochemical and clinical features and critical approach to treatment of patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;1:361-79.
4. Baroncelli GI, et al. Prevalence and pathogenesis of dental and periodontal lesions in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Paediatr Dent.* 2006;7:61-6.
5. Baroncelli GI, et al. Hypophosphatemic rickets. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19:460-7.
6. Baroncelli GI, et al. Pulp chamber features, prevalence of abscesses, disease severity, and PHEX mutation in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Metab.* 2020; DOI 10.1007/s00774-020-01136-8 (*in stampa*).
7. Bitzan M, et al. Hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66:179-207.
8. Carpenter TO, et al. A Clinician's guide to X-Linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011;26:1381-8.
9. Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. *J Bone Miner Metab* 2012;30:1-9.
10. Carpenter TO, et al. Burosumab therapy in children with X-Linked hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2018;378:1987-98.
11. Clinkenbeard EL, et al. Heritable and acquired disorders of phosphate metabolism: etiologies involving FGF23 and current therapeutics. *Bone* 2017;102:31-9.
12. Emma F, et al. X-linked hypophosphatemic rickets: an Italian experts' opinion survey. *Ital J Pediatr.* 2019;45:67.
13. Gohil A, et al. FGF23 and associated disorders of phosphate wasting. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2019;17:17-34.
14. Haffner D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:435-455.
15. Imel EA, et al. Approach to the hypophosphatemic patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:696-706.
16. Imel EA, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:2416-27.
17. Linglart A, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* 2014;3, R13–R30.
18. Patriquin H, Robitaille P. Renal calcium deposition in children: sonographic demonstration of the Anderson-Carr progression. *AJR Am J Roentgenol.* 1986;146:1253-6.
19. Rothenbuhler A, et al. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Metabolism.* 2020;103S:153892.
20. Stark H, et al. Direct measurement of TP/GFR: a simple and reliable parameter of renal phosphate handling. *Nephron.* 1986;44:125-8.
21. Thacher TD, et al. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr.* 2000;46:132-9.
22. Whyte MP, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:189-99.