

CISTINOSI: PROGRAMMA DI SUPPORTO ALLE DECISIONI CLINICHE

Raccomandazioni cliniche della faculty di esperti

INTRODUZIONE

Le raccomandazioni contenute in questo documento, formulate da un comitato direttivo globale costituito da medici internazionali con esperienza nella gestione della cistinosi, vogliono essere uno strumento di supporto alla pratica clinica quotidiana per i professionisti sanitari – specialisti e non – che si trovano a dover trattare pazienti adulti e giovani adulti affetti da cistinosi; per semplicità, il termine “adulto” verrà utilizzato in riferimento a entrambe le fasce di età.

Oltre alle raccomandazioni specifiche contenute nel presente documento, tutti i professionisti sanitari che hanno in cura adulti affetti da cistinosi devono prendere in considerazione ogni singolo caso in base alle relative caratteristiche. Incoraggiamo una transizione tempestiva e ben ponderata dei pazienti adolescenti verso i servizi di assistenza per adulti. Abbiamo identificato le raccomandazioni supportate da linee guida cliniche basate sulle evidenze e da altri dati pubblicati. Tuttavia, in mancanza di evidenze, offriamo delle linee guida basate sull’opinione collettiva degli esperti.

1. LINEE GUIDA CLINICHE E RISORSE SULLA CISTINOSI

Nonostante le linee guida KDIGO vengano seguite sia a livello internazionale sia nella maggior parte dei Paesi europei, consigliamo di consultare anche altre raccomandazioni internazionali, linee guida nazionali e fonti, tra cui:

- Nephropathic cystinosis: an international consensus document [*Cistinosi nefropatica: un documento di consenso internazionale*]
- Linee guida specifiche per pazienti adulti e adolescenti
- Raccomandazioni specifiche per la gestione della malattia ossea.

Riferimenti bibliografici:

- Emma F, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(Suppl 4):iv87–94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25165189>
- Langman CB, et al. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney*

- Int 2016;89(6):1192–203. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27181776>
- Ariceta G, et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia* 2015;35(3):304–21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523297>

2. CONSIDERAZIONI GENERALI SUL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON CISTINOSI

La cistinosi è una malattia rara multi-organo con tassi di incidenza globale riportati compresi tra 1:115.000 e 1:260.000 nati vivi in Francia, Danimarca, Svezia, Germania e Australia. Considerata la rarità della malattia, è possibile che ci sia ancora scarsa consapevolezza sulle conseguenze a breve e lungo termine e sull'impatto multiorgano della malattia, anche tra gli specialisti in nefrologia dell'adulto.

Riteniamo che uno specialista in nefrologia dell'adulto o un esperto di malattie metaboliche con un'esperienza specifica nel campo della cistinosi debba diventare il coordinatore clinico principale nell'assistenza di questi pazienti, idealmente presso un centro di eccellenza medica, dove sia disponibile un team multidisciplinare di esperti nella gestione di questi pazienti. Così facendo, verrà garantito un adeguato monitoraggio del paziente, in riferimento ai regimi posologici ottimali, monitoraggio dei livelli di cistina leucocitaria, miglioramento dell'aderenza alla terapia, così come la consapevolezza delle conseguenze a lungo termine e del trattamento a livello dei vari organi. È possibile coinvolgere altri specialisti sanitari, per fornire, ad esempio, un'educazione e un supporto post-trapianto o per ottimizzare l'aderenza del paziente nel lungo periodo. La struttura del team multidisciplinare, tuttavia, varierà caso per caso, da ospedale a ospedale e da Paese a Paese.

È importante assicurare che i giovani adulti affetti da cistinosi passino da un'assistenza di tipo pediatrico a quella adulta attraverso un servizio di transizione formale, per garantire esiti a lungo termine ottimali.

Riferimenti bibliografici:

- Elmonem MA, et al. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102039> per i tassi di incidenza
- Langman CB, et al. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016;89(6):1192–203. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27181776>

Approccio multidisciplinare

Consigliamo che sia un responsabile – un nefrologo o uno specialista in malattie metaboliche – a coordinare l'assistenza alle complesse problematiche affrontate dai pazienti con cistinosi, assistenza che richiede comunque il coinvolgimento di numerosi altri specialisti del team multidisciplinare:

Nefrologo

A nostro parere, un nefrologo deve essere parte integrante dell'assistenza della cistinosi nefropatica. La frequenza dei controlli dipenderà dalle esigenze del paziente e varia da due volte l'anno, o più, se richiesto.

Specialista in malattie metaboliche

Uno specialista in malattie metaboliche potrebbe guidare l'assistenza del paziente adulto

con cistinosi insieme a un nefrologo, prestando particolare attenzione alle funzioni endocrine, con controlli almeno una volta l'anno, o più frequenti se necessario. Alcuni esperti ritengono che i pazienti debbano essere seguiti da uno specialista in malattie metaboliche o da un endocrinologo per quel che riguarda la funzione tiroidea e il diabete; in genere, una o due volte l'anno in base ai singoli centri e ai sistemi sanitari.

Oftalmologo

Riteniamo che il paziente affetto da cistinosi debba essere visitato da un oftalmologo una volta l'anno, o più frequentemente se necessario.

Infermiere specializzato in nefrologia

Alcuni esperti lavorano a stretto contatto con personale infermieristico specializzato in nefrologia e raccomandano che questa figura sia sempre presente per contribuire al coordinamento e all'assistenza dei pazienti e offrire supporto.

Tuttavia, siamo consapevoli del fatto che non tutti i centri né i sistemi sanitari prevedono questo tipo di figura professionale.

Cardiologo

Il parere di un cardiologo potrebbe essere appropriato per i pazienti con malattia renale cronica.

Neurologo

Consigliamo un visita annuale per una valutazione clinica nei pazienti adulti, con l'aggiunta di esami clinici, se necessari.

Paziente/genitore/caregiver

Il paziente stesso è fondamentale in ogni discussione e anche familiari/amici/caregiver devono essere presi in considerazione come parte del team in modo da essere coinvolti nelle discussioni e nelle decisioni che riguardano l'assistenza del paziente, con il consenso di quest'ultimo.

Altri

Suggeriamo inoltre che il paziente riceva un supporto dietetico per valutarne lo stato nutrizionale (specialmente in caso di perdita di peso, diabete mellito e/o insufficienza renale). Poiché il 30% circa dei pazienti adulti avrà problemi respiratori, potrebbe essere necessario il supporto di uno pneumologo. Consigliamo inoltre un follow-up in psicologia, neurologia e logopedia, terapia occupazionale e un servizio di assistenza sociale.

Infine, è fondamentale che vi sia una buona comunicazione e un'efficiente rete di contatti tra la struttura sanitaria locale e il centro specializzato, in quanto i pazienti potrebbero aver bisogno di percorrere lunghe distanze per recarsi presso il centro in questione.

Impatto sulla fertilità e pianificazione familiare

In base alla nostra esperienza clinica, raccomandiamo di offrire ai pazienti con cistinosi che desiderano avere figli un servizio di consulenza e supporto in materia di pianificazione familiare.

Per pazienti di sesso femminile e maschile

Per pazienti di sesso femminile

Le pazienti di sesso femminile devono essere informate del fatto che le probabilità di rimanere incinta, inclusa la possibilità di un esito positivo della gravidanza, dipendono dalla salute dei loro reni.

Le pazienti con cistinosi possono aspettarsi di essere ancora fertili. La paziente deve essere consapevole della necessità di sospendere la terapia depletiva della cistina in caso di conferma di una gravidanza, per evitare l'esposizione del feto a tale trattamento. I dati sulla terapia depletiva durante l'allattamento al seno sono limitati, pertanto la terapia deve essere evitata. Infine, consulenza e gestione devono essere personalizzate in base alla funzionalità renale della singola paziente; come avviene per la nefropatia cronica (CKD) convenzionale e la consulenza post-trapianto.

Per pazienti di sesso maschile

Nonostante in passato fossero considerati sterili, i pazienti di sesso maschile devono essere informati del fatto che, se desiderano concepire un figlio con il proprio liquido seminale, le tecniche di inseminazione in vitro con iniezione intracitoplasmatica di sperma rappresentano un'opzione in tal senso.

Inoltre, la possibilità di conservare il liquido seminale in una banca del seme, potrebbe essere un'alternativa per alcuni pazienti. Consigliamo di considerare tempestivamente questa opzione in pazienti selezionati che desiderano avere figli. Il liquido seminale può essere prelevato tramite biopsia a livello dei testicoli o dell'epididimo, o direttamente dall'eiaculato in un ristretto gruppo di pazienti che non presentano un'azoospermia completa.

Consigliamo inoltre di coinvolgere i colleghi di altre specialità, come uno specialista in endocrinologia o in ostetricia e ginecologia, per ricevere ulteriore supporto e consulenza.

Considerazioni di tipo renale

Stando alle linee guida e alle evidenze attualmente disponibili, raccomandiamo di monitorare la funzionalità renale e la progressione della malattia, in base al singolo paziente. Oltre a monitorare i livelli di cistina leucocitaria, suggeriamo, in base alla nostra esperienza clinica, di monitorare requisiti specifici per scenari diversi, come segue:

1. Per pazienti con sindrome di Fanconi

Raccomandiamo l'uso di integratori elettrolitici adeguati per controbilanciare l'acidosi, l'ipokaliemia cronica e l'ipofosfatemia, e di carnitina, se necessario. Non consigliamo l'uso dell'indometacina negli adulti.

2. Per pazienti in dialisi

Entrambe le modalità di dialisi sono idonee, in base alla situazione medica e sociale del paziente. Per i pazienti in emodialisi, raccomandiamo di adattare l'ultrafiltrazione e gli elettroliti presenti nel liquido dialitico in base alle esigenze del singolo paziente. Si consiglia di personalizzare l'ultrafiltrazione e di monitorare i livelli di potassio e fosfato adattando l'assunzione di integratori di conseguenza. Si raccomanda di informare questi pazienti del fatto che il trapianto è l'opzione di trattamento ottimale, se fattibile.

3. Per i pazienti in attesa di trapianto renale

Per monitorare la funzionalità renale in questi pazienti, consigliamo di seguire le attuali raccomandazioni KDIGO pre-trapianto.

Per i pazienti con CKD prima del trapianto, suggeriamo di monitorare attentamente la creatinina sierica per calcolare i valori dell'eGRF al fine di monitorare la funzionalità renale. La creatinina sierica potrebbe non riflettere correttamente la funzionalità renale nei pazienti con deperimento muscolare. Per i pazienti con nefropatia allo stadio terminale (ESRD), suggeriamo di monitorare attentamente i livelli di potassio e fosfato e di adattare la supplementazione per controllare i livelli di acidosi e ormone paratiroideo (PTH).

4. Per i pazienti sottoposti a trapianto renale

Per il monitoraggio della funzionalità renale, consigliamo di seguire le attuali raccomandazioni KDIGO post-trapianto con l'aggiunta del monitoraggio dei livelli di cistina leucocitaria. Una particolare attenzione va riservata alla poliuria immediatamente dopo il trapianto.

Raccomandiamo di iniziare la terapia depletiva della cistina (CDT) il prima possibile una volta che il paziente è in grado di assumere farmaci per via orale. Potrebbero essere necessari integratori elettrolitici supplementari.

Consigliamo inoltre caldamente di educare i pazienti che hanno ricevuto il trapianto sui benefici a lungo termine dell'aderenza a entrambi i regimi terapeutici, CDT e terapia immunosoppressiva.

Sistema nervoso e aspetti neurocognitivi

In base alla nostra esperienza clinica, raccomandiamo che la valutazione di routine della forza muscolare distale e dell'abilità motoria e il test della memoria vengano eseguiti in occasione di ogni visita, unitamente a una discussione guidata sui possibili segni e sintomi neurologici.

Per il sistema nervoso centrale nello specifico: consigliamo di eseguire un esame clinico e di valutare eventuali episodi di cefalea pregressi in quanto si potrebbe osservare ipertensione intracranica. Sono inoltre necessari regolari controlli oftalmologici per escludere lo pseudotumor cerebri. La presenza di sindrome piramidale o cerebellare, di bradicinesia e altre caratteristiche focali indicative di ictus devono essere oggetto di indagine. Per valutare eventuali deficit cognitivi, utilizzare il test MMSE (Mini Mental State Evaluation). È possibile eseguire una RM (Risonanza Magnetica) cerebrale per rilevare la presenza di atrofia cerebrale, anomalie di segnale della materia bianca o lesioni ischemiche; per le calcificazioni ricorrere alla tomografia assiale computerizzata.

A livello del sistema nervoso periferico: raccomandiamo l'utilizzo di una scala di valutazione per valutare e monitorare i segni e i sintomi dei disturbi muscolari cronici.

Per valutare l'impatto sulle capacità neurocognitive: raccomandiamo di utilizzare il test MMSE per la valutazione neurocognitiva, in particolare se il paziente lamenta disturbi rilevanti, quali, ad esempio, prestazioni scolastiche insufficienti, problemi visuo-spaziali o comportamentali. Questo tipo di indagine deve includere almeno una valutazione delle abilità visuo-spaziali, della coordinazione visuo-motoria e della memoria a breve termine.

Si consiglia un consulto regolare con il team neurologico per individuare ed eventualmente raccomandare quando sia necessario eseguire una valutazione neurologica più approfondita e proseguire il follow-up. Le indagini supplementari potrebbero comprendere quanto segue:

- Test di deglutizione
- MMSE
- MFM (Motor Function Measure)
- Test del cammino di 6 minuti
- RM cranica
- ENMG

Tuttavia, riconosciamo che la frequenza della valutazione neurologica varia da centro a centro e da Paese a Paese.

Riferimenti bibliografici:

- Ariceta G, Camacho JA, Fernandez-Obispo M et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia* 2015; 35: 304-321

Coinvolgimento muscolare

Si deve incoraggiare un'attività fisica regolare, con accesso alla fisioterapia, come supporto al potenziale deperimento muscolare e alle deformità scheletriche. La gestione specifica degli effetti della malattia ossea nei pazienti con cistinosi è stata descritta in precedenza; include il trattamento con integratori di fosfato, bicarbonato/citrato e vitamina D per il rachitismo, e terapia con rhGH per la bassa statura.¹³ Consigliamo inoltre ai professionisti sanitari, sulla base della nostra esperienza clinica, di attenersi alle raccomandazioni dei colleghi di neurologia e logopedia quando si richiedono test neurologici come l'ENMG e la videofluoroscopia per la deglutizione, e per stabilire la frequenza di valutazione.

Riferimenti bibliografici:

- Huckabee M-L, et al. The Test of Masticating and Swallowing Solids (TOMASS): reliability, validity and international normative data. *Int J Lang Commun Disord* 2018;53(1):144–156. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28677236>
- Ariceta G, et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia* 2015;35(3):304–21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523297>

Consigliamo inoltre ai professionisti sanitari, sulla base della nostra esperienza clinica, di attenersi alle raccomandazioni dei colleghi di neurologia e logopedia quando si

richiedono test neurologici come l'ENMG e la videofluoroscopia per la deglutizione, e per stabilire la frequenza di valutazione.

L'ENMG può essere eseguita:

- Al basale, in caso di comparsa di segni di debolezza e deperimento muscolare
- Come parte integrante dell'esame neurologico
- Non come follow-up di routine, ma per differenziare il coinvolgimento dell'apparato muscolare o del sistema nervoso periferico

Deglutizione:

- Per valutare al meglio i problemi di deglutizione si può ricorrere a un test di deglutizione e alla videofluoroscopia
- È possibile utilizzare il test TOMASS (Test of Masticating and Swallowing Solids)¹⁹
 - Assunzione di 100 mL di acqua; misurazione della rapidità di assunzione (presenza di soffocamento?)
 - Offrire un cracker (misura standard; 5 cm²), chiedendo di mangiarlo il più rapidamente possibile
 - Una volta mangiato il cracker, al soggetto viene chiesto di pronunciare il proprio nome (valutazione della voce)
 - Analisi e punteggio: videoregistrazione, numero di morsi, movimenti masticatori, atti deglutitori, durata totale dell'assunzione
- La videofluoroscopia offre un'immagine in movimento dell'atto deglutitorio in tempo reale

Per la valutazione clinica della muscolatura, è possibile utilizzare delle scale di valutazione (ad es. la Medical Research Council [MRC] Muscle Scale) per individuare eventuali problemi di debolezza e deperimento della muscolatura distale. In alternativa, si può ricorrere alla scala MFM (Motor Function Measure) o al test del cammino di 6 minuti per monitorare con precisione la gravità e la progressione della funzione motoria nel quadro della malattia neuromuscolare.

Anche l'ENMG può essere eseguita per monitorare la sindrome miogena. Non raccomandiamo l'esecuzione di routine del test della creatinasi sierica e di biopsie muscolari come parte del normale follow-up neuromuscolare. La biopsia muscolare non va eseguita in tutti i pazienti, in quanto si tratta di una metodica invasiva, da utilizzare solo in rari casi e per indicazioni specifiche.

Generalmente, i segni/sintomi di interessamento muscolare nella cistinosi sono debolezza e deperimento della muscolatura distale a livello degli arti superiori e inferiori. Le difficoltà di deglutizione e la disfunzione orale tendono a comparire successivamente. Il follow-up dei pazienti per il coinvolgimento muscolare è esclusivamente di tipo clinico.

Poiché la natura delle lesioni istologiche nel quadro della cistinosi è nota (a causa della miopatia vacuolare), ottenere una simile informazione istologica dal paziente ha un'utilità limitata. Non raccomandiamo l'esecuzione della biopsia muscolare durante il normale follow-up del paziente.

Consigliamo di eseguire l'ENMG al basale. Il paziente deve sottoporsi a regolari visite di controllo cliniche a cadenza annuale.

Durante la raccolta dell'anamnesi del paziente, raccomandiamo di valutare i problemi riferiti dal paziente in relazione a masticazione, aspirazione, disfagia, eccessiva salivazione, perdita di peso, pasti di lunga e i sintomi respiratori, incluse le infezioni.

In base all'anamnesi raccolta, suggeriamo di eseguire test specifici, come una videofluoroscopia della deglutizione (se disponibile) o una valutazione fibroendoscopica della deglutizione.

Riferimenti bibliografici:

- Huckabee ML, McIntosh T, Fuller L et al. The Test of Masticating and Swallowing Solids (TOMASS): reliability, validity and international normative data. *Int J Lang Commun Disord* 2018; 53: 144-156
- Ariceta G, Camacho JA, Fernandez-Obispo M et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia* 2015; 35: 304-321

Considerazioni di tipo oftalmologico

Sulla base della nostra esperienza clinica, consigliamo ai professionisti sanitari di collaborare con un oftalmologo, che abbia possibilmente esperienza nel campo della cistinosi, per monitorare il coinvolgimento oculare della malattia su tutte le strutture dell'occhio. La frequenza della valutazione oculare deve essere personalizzata in base alle esigenze del paziente e alla condizione dei suoi occhi: normalmente, da 6 mesi a un anno, ma talvolta anche ogni 3 mesi.²⁰

Consigliamo di includere nella valutazione oftalmologica un esame degli occhi con immagini digitali della lampada a fessura e fotografie del fondo oculare, come documentazione minima per consentire il monitoraggio dei cambiamenti nel tempo. L'esame oftalmologico completo deve includere i segmenti anteriore e posteriore – comprese indagini complementari (ad es. tomografia a coerenza ottica [OCT] del segmento anteriore e/o posteriore) – e il campo visivo, se necessario.

Riferimenti bibliografici:

- Gahl WA, et al. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab* 2000;71:100–20.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001803>
- Pinxten AM, et al. Clinical practice: A proposed standardized ophthalmological assessment for patients with cystinosis. *Ophthalmol Ther* 2017;6:93–104.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28477325>

Per il segmento anteriore:

La valutazione deve includere fotofobia, test dell'acuità visiva, esame con lampada a fessura per depositi corneali/neovascolarizzazione/cheratopatia e pressione intraoculare (IOP).

Per il segmento posteriore:

Nonostante i sintomi di fotofobia, si consiglia di eseguire l'esame del fondo oculare, previa dilatazione della pupilla, per valutare la deposizione di cristalli, in particolare sulla superficie della retina, la depigmentazione, i difetti dell'epitelio pigmentato, i vasi sanguigni interessati.

Facciamo presente che nonostante la microscopia confocale in vivo sia una tecnica di imaging superiore, non è estesamente disponibile al di fuori dei centri specialistici.

Tuttavia, molti centri oculistici sono dotati di OCT per il segmento anteriore per valutare

l'estensione dell'infiltrazione di cristalli nella cornea.

Infine, riteniamo che il punteggio relativo alle alterazioni corneali nel quadro della cistinosi (punteggio di Gahl) e il punteggio relativo alla fotofobia possano essere utili a monitorare l'aderenza del paziente alla terapia con collirio a base di cisteamina.^{21,22} I disturbi legati alla secchezza oculare sono frequenti e possono essere migliorati con l'uso di gocce idratanti.

Considerazioni di tipo cardio-respiratorio

Per quanto riguarda le valutazioni della funzionalità cardio-respiratoria nei pazienti con cistinosi, sia sintomatici che asintomatici, raccomandiamo di seguire le attuali linee guida per i pazienti in dialisi e post-trapianto. È richiesta una gestione ottimale della pressione arteriosa in quanto molti pazienti con il tempo sviluppano ipertensione.

Poiché esiste la possibilità di un coinvolgimento muscolare intervertebrale, raccomandiamo l'esecuzione di test spirometrici e un consulto con uno specialista in presenza di dispnea o pneumopatia ostruttiva.

Riferimenti bibliografici:

- Ariceta G, et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia* 2015;35(3):304–21.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523297>

Aspetti endocrini

Nella nostra esperienza clinica, l'ipotiroidismo è il disturbo endocrino più comune riscontrato nei pazienti con cistinosi. Anche il diabete mellito è comune nei pazienti adulti, specialmente in seguito a trapianto, e si può inoltre riscontrare ipogonadismo, in particolare nei soggetti di sesso maschile.

Riferimenti bibliografici:

- Ariceta G, et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia* 2015;35(3):304–21.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523297>

Consigliamo di monitorare e gestire i disturbi endocrini come segue:

Ipotiroidismo

- Comune nei pazienti adulti
- Controlli ogni 6 mesi, a partire da un'età precoce, mediante test di funzionalità tiroidea con determinazione della tiroxina totale (FT3, T4) e dell'ormone stimolante la tiroide (TSH)
- Potrebbero essere necessari degli integratori per la tiroide

Diabete mellito

- Comune nei pazienti adulti, specialmente dopo il trapianto
- La glicemia va controllata in occasione di ogni visita, idealmente ogni 3-6 mesi; potrebbe rendersi necessario un aggiustamento della terapia immunosoppressiva con inibitore della calcineurina (CNI) nei pazienti

sottoposti a trapianto, o l'avviamento di una terapia insulinica

Ipogonadismo

- L'ipogonadismo è un problema importante, in particolare nei maschi adolescenti, e i pazienti devono ricevere una consulenza adeguata sulla fertilità
- La terapia sostitutiva con testosterone può essere utilizzata per ripristinare i caratteri sessuali secondari nei pazienti adolescenti di sesso maschile, e per un periodo di tempo limitato anche in alcuni soggetti per migliorare la crescita e l'altezza finale (seguendo le linee guida degli esperti)
- È importante eseguire controlli regolari nei ragazzi nel caso in cui sia necessaria una terapia sostitutiva con testosterone, come in caso di pubertà ritardata. Se appropriato, prendere in considerazione la possibilità di utilizzare le banche del seme

Coinvolgimento Gastro-Intestinale ed epatico

Poiché queste complicanze sono meno comuni nei pazienti adulti con cistinosi, riteniamo che l'esecuzione annuale di test di funzionalità epatica (LFT), oltre al controllo degli enzimi pancreatici e dell'amilasi, siano sufficienti a monitorare i sintomi gastrointestinali (GI) ed epatici.

In caso di epatomegalia o splenomegalia evidente, suggeriamo di ricorrere all'ecografia e ai test funzionalità epatica in collaborazione con i colleghi specialisti in gastroenterologia. Abbiamo anche notato che molti effetti indesiderati GI, come la piroisi, possono essere correlati al trattamento che il paziente è tenuto a seguire, ad es. la terapia depletiva della cistina (CDT) o gli integratori di bicarbonato di potassio/citrato.

Considerazioni di tipo dermatologico

Consigliamo di eseguire un esame annuale della cute, specialmente nei pazienti sottoposti a trapianto. Questo tipo di esame può essere eseguito in regime ambulatoriale. Sottolineiamo anche che le alterazioni specifiche della cistinosi, come la comparsa di strie cutanee e pseudotumori molluscolari (lesioni violacee a livello di ginocchio e gomito), rappresentano un primo segno di sovradosaggio di CDT e richiedono un'attenzione immediata, senza attendere il controllo annuale successivo.

L'uso di una crema solare con un fattore di protezione (SPF) pari almeno a 50, come parte integrante di una strategia di protezione solare, è particolarmente importante per i pazienti sottoposti a trapianto renale. Tuttavia, si raccomanda di utilizzare una crema con un elevato fattore di protezione come misura preventiva contro i tumori della pelle per tutti i pazienti con cistinosi.

Riferimenti bibliografici:

- Kasiske BL, et al. KDIGO Clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int.* 2010; 77(4):299-311. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19847156>
- Elmonem MA, et al. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102039>

Igiene dentale

Secondo il nostro parere clinico, nei pazienti con cistinosi vi sono ripercussioni anche sulla salute dentale; pertanto, raccomandiamo di effettuare regolarmente un'igiene dentale rigorosa e di sottoporre a regolari check-up dentali tutti i pazienti.

I difetti dello smalto e la carie sono problemi comuni dovuti all'acidosi correlata alla malattia, al rachitismo e all'impatto della CKD associata sulle ossa, oltre che alle elevate dosi di integratori di potassio, citrato e bicarbonato di cui i pazienti hanno bisogno.

Riferimenti bibliografici:

- Bassim CW, et al. Craniofacial and dental findings in cystinosis. *Oral Dis* 2010;16(5):488–95.
[https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233313](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233313)

4. BENESSERE DEL PAZIENTE

Qualità della vita e benessere psicologico

Nella nostra esperienza clinica, i pazienti con una malattia rara, grave e cronica, come la cistinosi, richiedono l'approccio di un team multidisciplinare alla gestione clinica, e una strategia di supporto psicologico e psicosociale complessa. Il team deve essere coordinato da un referente clinico, come uno specialista in nefrologia dell'adulto.

Alcuni pazienti traggono vantaggio dai gruppi di supporto per pazienti, mentre altri preferiscono i forum online, soprattutto se devono percorrere lunghe distanze per recarsi nei centri specializzati. Anche i familiari del paziente e una più ampia rete di supporto dovrebbero essere coinvolti quando possibile.

In base alle esperienze maturate con patologie più comuni, come il diabete di tipo 1, diversi approcci possono supportare l'aderenza e la qualità di vita del paziente.

Gli elementi fondamentali sono:

- Un approccio di team multiprofessionale, in cui tutti i membri abbiano familiarità con tutti gli aspetti della patologia
- Definizione e perseguimento di obiettivi comuni e una buona comunicazione
- Coinvolgimento di amici e familiari dei pazienti e messa a disposizione di un costante supporto psicologico ed educativo
- Disponibilità di gruppi di pazienti
- Supporto psicologico specifico per affrontare tutti gli aspetti relativi a farmaci, alitosi, complicanze precoci, rischi a lungo termine, integrazione psicosociale, ansia, depressione, esaurimento nervoso, stigmatizzazione, anomalie sistemiche tardive, lavoro, rapporti, assicurazioni, questioni legali e disabilità a lungo termine.

I membri del team psicosociale devono essere addestrati e avere esperienza nell'assistenza e nel supporto dei pazienti con malattie croniche gravi. Inoltre, è necessario che abbiano un'approfondita conoscenza dell'attuale terapia e del suo impatto sulla vita di tutti i giorni.

Esistono numerosi test di screening convalidati per monitorare il benessere psicologico dei pazienti con una malattia cronica. Molti sono stati anche tradotti in diverse lingue:

- Colloquio motivazionale
- Screening per benessere; depressione; ansia
- Screening per qualità di vita specifica per la malattia
- Screening per qualità di vita in generale

È noto che la cistinosi ha un impatto su diversi aspetti psicosociali per i pazienti:

- Elevata prevalenza di ansia e depressione
- Stigmatizzazione dovuta a statura bassa e alitosi – conseguenza: ansia sociale e ridotta inclusione sociale
- Difficoltà a raggiungere i tipici traguardi di sviluppo dei giovani adulti (lasciare la casa dei genitori, autonomia, indipendenza economica, creazione di rapporti)

Tutti questi fattori possono avere un impatto negativo sull'aderenza alla terapia e sulla

qualità della vita (QoL) per i pazienti.

Sono disponibili numerose risorse utili a sostegno dei pazienti adulti con cistinosi:

- Educazione sugli aspetti pratici della terapia nella vita quotidiana (non una discussione scientifica, ma la condivisione di esperienze e l'acquisizione di competenze, ad esempio come comunicare informazioni sulla malattia, gli effetti indesiderati dei farmaci, promemoria per l'assunzione dei farmaci, autonomia dai genitori, università, vita professionale, diritti legali, come prendere decisioni informate sulla propria salute)
- Programma di transizione strutturato
- Screening regolare per bassa QoL, ridotto benessere: Patient Health Questionnaire (PHQ), Hospital Anxiety and Depression Score (HADS) o World Health Organisation-5 Wellbeing Index (WHO-5); tuttavia, non è stato ancora sviluppato un questionario specifico per la malattia (cistinosi)
- Supporto psicologico su come affrontare lo stress legato alla malattia, l'ansia/depressione, la dipendenza dall'assistenza, le idee sull'integrazione sociale e professionale
- Condivisione di esperienze su siti web, chat di gruppo per i pazienti – ma non tutte le persone con cistinosi vogliono fare parte di questa comunità
- Responsabilizzazione del paziente attraverso una comunicazione che lo ponga al centro (colloquio motivazionale), possibile come intervento erogato via web.

Le informazioni e le risorse scritte per il paziente, reperibili all'indirizzo <https://cystinosis.org/>, sono molto utili e motivanti. Inoltre, la rete europea per la cistinosi (<http://cystinosis-europe.eu>) può indirizzare i pazienti verso le fonti di informazioni dei rispettivi Paesi.

Riferimenti bibliografici:

- Cameron F, et al. Lessons from the Hvidoere International Study Group on childhood diabetes: be dogmatic about outcome and flexible in approach. *Pediatr Diabetes* 2013;14:473–80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23627895>
- Beinart N, et al. Mood and illness experiences of adults with cystinosis. *Ren Fail* 2015;37:835–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25715639>
- Doyle M. Peer support and mentorship in a US rare disease community: Findings from the cystinosis in emerging adulthood study. *Patient* 2015;8:65–73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25231828>
- Cameron FJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl 20):245–56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25039664>
- Lansing AH et al. Pilot study of a web-delivered multicomponent intervention for rural teens with poorly controlled type 1 diabetes. *J Diabetes Res* 2016;7485613. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27610391>
- Schaefer MR, Kavookjian J. The impact of motivational interviewing on adherence and symptom severity in adolescents and young adults with chronic illness: A systematic review. *Patient Educ Couns* 2017;100(12):2190–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28619271>
<http://www.motivationalinterviewing.org/> Miller / Rollnick: Motivational Interviewing <https://www.psykiatri-regionh.dk/who-5/Pages/default.aspx>; <http://www.phqscreeners.com/select-screener> <http://www.svri.org/sites/default/files/attachments/2016-01-13/HADS.pdf>
- Ware JE Jr, et al. The validity of disease-specific quality of life attributions among adults with multiple chronic conditions. *Int J Stat Med Res* 2016;5(1):17–40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27087882>
- Németh G. Health related quality of life outcome instruments. *Eur Spine J* 2006;15(Suppl 1):S44–51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16320032>

- Langman CB, et al. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016;89(6):1192–203.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27181776>

Dieta e stile di vita

Nella nostra esperienza clinica, i pazienti con cistinosi tendono ad avere uno scarso appetito; quindi le restrizioni alimentari non sono necessarie, a meno che non siano presenti diabete mellito, CKD o ESRD, nel qual caso è necessario seguire linee guida pertinenti. Dieta e stile di vita, compresa un’attività fisica regolare, sono particolarmente importanti anche nei pazienti sottoposti a trapianto.

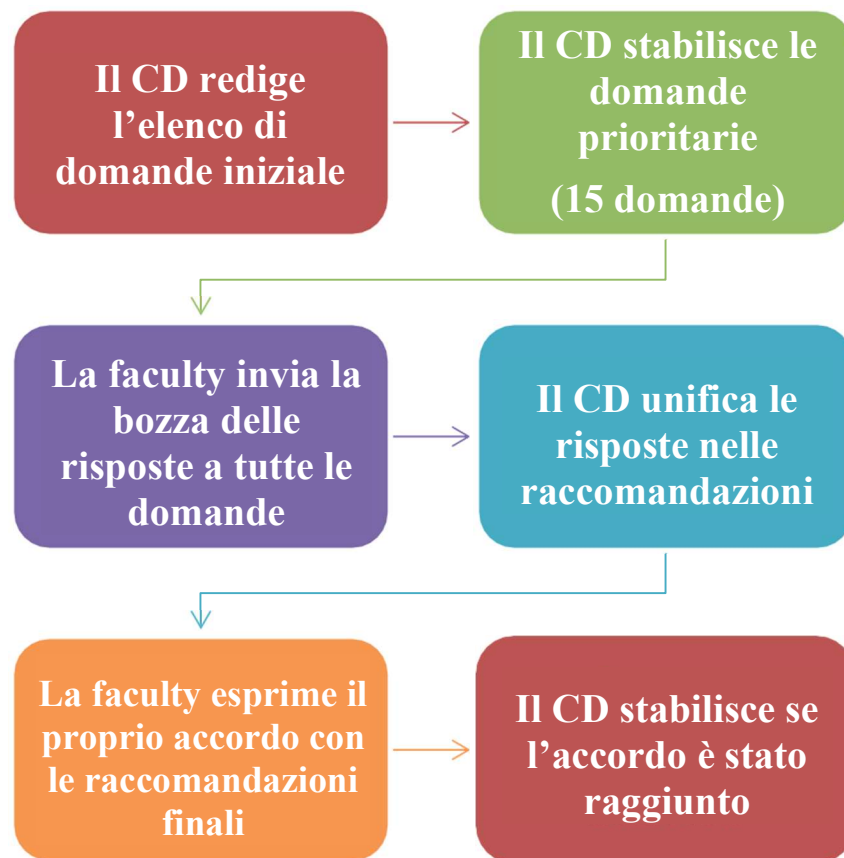
È fondamentale instaurare un buon rapporto con i pazienti ed essere onesti riguardo agli effetti della dieta alimentare e dello stile di vita sugli esiti a lungo termine. Raccomandiamo di sottolineare l’importanza di una dieta equilibrata, con un’alimentazione e un’idratazione ottimali (e il legame con i risultati degli esami del sangue) in occasione di ogni visita.

Consigliamo di fornire una consulenza e un trattamento alimentari in collaborazione con uno specialista in dietologia, qualora necessario. Se emerge o si sospetta un problema, i pazienti devono essere incoraggiati a fornire la loro storia alimentare a ogni incontro e la loro dieta deve essere monitorata con test di laboratorio. È necessario definire obiettivi comuni e riconoscere gli sforzi del paziente in occasione di ogni visita.

Riferimenti bibliografici:

- Ariceta G, et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia* 2015;35(3):304–21.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523297>
- Emma F, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(Suppl 4):iv87–94.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25165189>

PROCEDURA PASSO-PASSO



Comitato direttivo di esperti globali sulla cistinosi:

Professor Nicholas Webb (Professore di Nefrologia pediatrica, Regno Unito)
Dr Aude Servais (Specialista in Nefrologia e Trapianti, Francia)
Professor Anibh Das (Professore di Medicina metabolica pediatrica, Germania)
Dr Sally Hulton (Consulente in Nefrologia pediatrica, Regno Unito)
Professor Elena Levchenko (Professore di Pediatria, Belgio)
Professor Christoph Wanner (Professore di Nefrologia, Germania)

Faculty di esperti globali sulla cistinosi:

Dr Gema Ariceta (Consulente in Nefrologia pediatrica, Spagna)
Dr Hong Liang (Consulente in Oftalmologia, Francia)
Professor Karin Lange (Professore di Psicologia medica, Germania)
Professor Francesco Emma (Professore di Nefrologia pediatrica, Italia)
Professor Rezan Topaloglu (Professore di Nefrologia pediatrica, Turchia)
Dr Rebecca Sberro-Soussan (Consulente in Nefrologia dei trapianti, Francia)
Dr David Game (Consulente in Nefrologia dell'adulto, Regno Unito)
Dr Risto Lapatto (Consulente in Malattie metaboliche, Finlandia)