

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

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

MALFORMAZIONE CAVERNOSA CEREBRALE EREDITARIA

(malattia afferente al gruppo Altre sindromi malformative congenite gravi e invalidanti dei vasi periferici)

Codice di esenzione RNG142

Definizione

Gli angiomi cavernosi possono presentarsi in forma sporadica (più spesso caratterizzata da lesioni singole) o in forma familiare.

Circa il 20% dei casi presenta lesioni multiple, spesso con storia familiare positiva.

La malformazione cavernosa cerebrale ereditaria (dall'inglese Familial Cerebral Cavernous Malformation – FCCM o angiomatosi cerebrale familiare) è una patologia rara caratterizzata dalla presenza di angiomi multipli che si sviluppano principalmente a livello del sistema nervoso centrale (encefalo e midollo spinale).

Le malformazioni cavernose cerebrali (CCM) o angiomi cavernosi sono costituiti da capillari a basso flusso con struttura anomala che sono fragili e predisposti a rottura (*Petersen TA, AJNR Am J Neuroradiol. 2010*).

Gli angiomi cavernosi rappresentano la seconda malformazione vascolare più comune del sistema nervoso centrale dopo le anomalie di drenaggio venoso (dall'inglese Venous Drainage Anomalies - DVA).

La maggior parte degli angiomi cavernosi è singolo e può essere o meno associato a concomitante DVA.

Gli angiomi singoli si osservano abitualmente nella forma sporadica, non ereditaria della patologia. La forma familiare (FCCM) è invece caratterizzata da lesioni multiple e riconosce un'ereditarietà autosomica dominante.

I principali sintomi della patologia sono crisi epilettiche focali o generalizzate, deficit neurologici focali senza evidenza di emorragia all'imaging, emorragia cerebrale e cefalea.

La patologia può presentare, meno frequentemente, anche un coinvolgimento extra-neurologico. In tal caso gli angiomi cavernosi possono essere riscontrati anche a livello oculare, cutaneo, vertebrale ed epatico.

L'interessamento oculare si manifesta generalmente a carico di retina e coroide.

Si tratta di una patologia complessa che richiede follow-up in strutture in grado di fornire un approccio multidisciplinare alla patologia (*Labauge P, Lancet Neurol. 2007*).

Epidemiologia

La prevalenza della patologia nella popolazione generale è compresa tra lo 0.1% e lo 0.8%.

La prevalenza della forma familiare è 1/5000-1/10000 ([Orphanet](#)), 1/3300-1/3800 secondo i dati di un recente studio di exome sequencing (*Spiegler S, Mol Syndromol. 2018*). La presenza di angiomi cavernosi multipli può essere un riscontro incidentale nel 20-50% dei casi nelle diverse casistiche.

I principali sintomi della patologia sono crisi epilettiche focali o generalizzate (40-70%), deficit neurologici focali senza evidenza di emorragia all'imaging (25-50%), emorragia cerebrale (25-30%) e cefalea (10-30%).

I principali fattori associati al rischio di recidiva emorragica sono l'anamnesi di un pregresso evento emorragico e la localizzazione a livello del tronco encefalico (*Horne MA, Lancet Neurol. 2016*).

Patogenesi

Si pensa che la patogenesi dell'angiomasosi cerebrale familiare segua l'ipotesi dei due colpi di Knudson, secondo cui i pazienti nascono con un allele mutato e un allele funzionale.

Sebbene attualmente sconosciuto, il secondo colpo comporta una mutazione a perdita di funzione nell'allele sano rimanente portando alla formazione di angiomi multipli a livello del sistema nervoso centrale.

Tale ipotesi è supportata dall'identificazione di mutazioni somatiche in aggiunta alle mutazioni germinali all'interno delle lesioni CCM umane. In seguito alla perdita dell'allele funzionale rimanente, le cellule endoteliali CCM-mutate iniziano a esprimere marcatori mesenchimali e subiscono un'espansione clonale per generare cavernomi che nel corso del loro sviluppo reclutano cellule endoteliali di tipo wild-type, dando luogo al mosaico di cellule endoteliali osservato nelle lesioni CCM.

Manifestazioni cliniche

I principali sintomi della patologia sono crisi epilettiche focali o generalizzate (40-70%), deficit neurologici focali acuti/progressivi-transitori/persistenti senza evidenza di emorragia all'imaging (25-50%), emorragia cerebrale (25-30%) e cefalea (10-30%).

I principali fattori associati al rischio di recidiva emorragica sono l'anamnesi di un pregresso evento emorragico e la localizzazione a livello del tronco encefalico (*Labauge P, Lancet Neurol. 2007*).

L'età media d'esordio è 37 anni, ma i sintomi possono presentarsi in qualsiasi fase della vita (*Zafar A, Stroke. 2019*).

La patologia può presentare, meno frequentemente, anche un coinvolgimento extra-neurologico. In tal caso gli angiomi cavernosi possono essere riscontrati anche a livello oculare, cutaneo, vertebrale ed epatico. L'interessamento oculare si manifesta generalmente a carico di retina e coroide.

Decorso clinico

Emorragia cerebrale

L'emorragia cerebrale sintomatica rappresenta la manifestazione clinica più grave e potenzialmente disabilitante della patologia.

Purtroppo non ci sono ampi studi prospettici in grado di descrivere la storia naturale della malattia e la frequenza delle emorragie è molto variabile, anche in relazione alla variabilità nella definizione di emorragia intracerebrale (dall'inglese IntraCerebral Hemorrhage - ICH) riportata in letteratura prima della standardizzazione che risale al 2008 "Evidenza di emorragia all'imaging unitamente esordio acuto/subacuto di sintomi quali cefalea, crisi comiziali, disturbo della vigilanza, comparsa di un deficit neurologico focale o peggioramento di un deficit focale pre-esistente riferibile alla lesione emorragica visibile documentata da dati neuroradiologici, patologici, chirurgici o liquorali che evidenzino un'emorragia intra o extralesionale" (*Al-Shahi Salman R, Stroke. 2008*).

I dati attualmente disponibili derivano principalmente da una revisione sistematica pubblicata nel 2012 (*Al-Shahi Salman R, Lancet Neurol. 2012*) con inclusione di pazienti con almeno un angioma cavernoso che ha evidenziato:

- un rischio emorragico a 5 anni inferiore per la prima emorragia rispetto alla recidiva emorragica (9.3%, 3.1–15.4 vs 42.4%, 26.8–58.0; $p < 0.0001$) e una progressiva riduzione del rischio annuale di recidiva dal 19.8% (95% CI 6.1–33.4) nel primo anno al 5.0% (0.0–14.8) a 5 anni;
- un rischio emorragico a 5 anni più elevato nel sesso femminile;
- nessuna differenza significativa in base alla sede (tronco encefalico vs altre sedi).

Uno precedente studio di metanalisi (*Gross BA, Neurosurg Focus. 2011*) aveva evidenziato un rischio annuo di emorragia pari al 2.4% per paziente per anno in un periodo di tre anni.

Un recente lavoro (*Weinsheimer S, J Am Heart Assoc. 2023*) ha confermato che un precedente evento emorragico rappresenta un fattore di rischio per una recidiva, ha inoltre mostrato una correlazione tra carico lesionale e rischio emorragico.

Effetto delle terapie farmacologiche sul rischio emorragico

Nell'ambito di uno studio di coorte su 300 pazienti con CCM, 61 erano in terapia antiaggregante e 61 in terapia anticoagulante per un periodo medio di 7.4 anni (SD 5.4).

La terapia antitrombotica è risultata associata ad un rischio più basso di emorragia cerebrale e di deficit neurologico focale (1 [2%] su 61 vs 29 [12%] di 239, adjusted hazard ratio [HR] 0.12, 95% CI 0.02-0.88; $p = 0.037$).

Una metanalisi di ulteriori sei studi di coorte con un totale di 1342 pazienti la terapia antitrombotica è risultata associata ad un rischio inferiore di emorragia (8 [3%] su 253 vs 152 [14%] di 1089; incidence rate ratio 0.25, 95% CI 0.13-0.51; $p < 0.0001$; $I^2 = 0\%$). I risultati di questo studio supportano, in attesa di uno studio dedicato, la sicurezza dell'impiego di agenti antitrombotici in questa popolazione (*Zuurbier SM, Lancet Neurol. 2019*).

Un recente studio osservazionale ha confermato che l'esordio emorragico rappresenta un fattori di rischio per la recidiva e un possibile (dato non significativo sul piano statistico) effetto protettivo della terapia con statine ed antiaggreganti (*Santos AN, J Neurosurg. 2022*).

Un ulteriore studio osservazionale ha dimostrato una tendenza ad una ridotto rischio emorragico all'esordio nei soggetto in terapia antiaggregante, effetto non osservato per beta-bloccanti, statine e terapia ormonale sostitutiva per l'ipotiroidismo) (*Chen B, Front Neurol. 2023*).

In uno studio retrospettivo su un registro di 688 pazienti inclusi nell'arco di 41 anni ha evidenziato un effetto protettivo della terapia antiaggregante da sola o in associazione con statina (*Marques LL, Neurosurgery. 2023*).

Un recente studio multicentrico ha incluso 722 pazienti affette da CCM, 137 di loro hanno assunto una terapia ormonale durante il periodo dello studio. Si è osservato un incremento del rischio di emorragia cerebrale in questo sottogruppo di pazienti (46/137 [33.6%] vs 91/585 [15.6%] and adjusted hazard ratio 1.56, 95% CI 1.09-2.24; $p = 0.015$).

L'uso di contraccettivi orali è risultato associato con un rischio aumentato di emorragia (adjusted hazard ratio 2.00, 95% CI 1.26-3.17; $p = 0.003$).

Non vi sono altri studi che abbiano indagato l'effetto della terapia ormonale in queste pazienti, ma dallo studio precedentemente citato fornisce un'evidenza di Classe III di un aumento del rischio di emorragie durante terapia ormonale nei pazienti con angiomatosi cerebrale (*Zuurbier SM, Neurology. 2023*).

Fattori di rischio cardiovascolare e rischio emorragico

Il ruolo dei fattori di rischio cardiovascolare potenzialmente modificabili è stato retrospettivamente indagato in un database clinico con inclusione di 89 pazienti con CCM. In questa popolazione i fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione, diabete mellito, dislipidemia, fumo e obesità) non sono risultati associati a rischio di emorragia (*Rauscher S, Neurol. 2023*).

In uno studio retrospettivo su 1219 pazienti consecutivi con CCM sporadici ed RM encefalo è stato osservato una possibile associazione tra obesità e presentazione emorragica all'analisi univariata (odds ratio = 1.938 [95% CI, 1.120-3.353], P = 0.018) ulteriormente confermata da analisi multivariata (odds ratio = 1.902 (95% CI, 1.024-3.532, P = 0.042) In uno studio retrospettivo su 1219 pazienti consecutivi con CCM sporadici e RM encefalo è stato osservato una possibile associazione tra obesità e presenta (*Chen B, Stroke. 2021*).

Epilessia

I paziente con angiomi cavernosi presentano un rischio aumentato di crisi comiziali che deriverebbero da microemorragie recidivanti che causano depositi emosiderinici, infiammazione e gliosi perilesionale (*Washington CW, Neurosurg Focus. 2010*).

Vi è un unico studio che ha incluso in modo prospettico 139 pazienti adulti con angiomi che ha analizzato il rischio di comizialità nei pazienti con CCM (*Josephson CB, Neurology. 2011*).

Questo studio ha osservato un rischio a 5 anni di presentare una prima crisi comiziale del 6% (95% CI 0-14%) nei pazienti con angiomi sintomatici (emorragia, deficit neurologico focale) e del 4% (95% CI 0-10%) nei pazienti con riscontro incidentale di CCM. Nei pazienti senza storia di emorragia o deficit neurologico focale con esordio di epilessia solo il 47% (95% CI 27-67%) dei casi raggiungeva la libertà da crisi per 2 anni in un periodi di osservazione di 5 anni dimostrando un rischio di recidiva dopo la prima crisi superiore rispetto a quanto osservato nella popolazione generale.

Diagnosi

La diagnosi si basa sul riscontro di angiomi multipli in pazienti con sintomi clinici suggestivi, in soggetti asintomatici che si sottopongono a RM encefalo per altra sintomatologia o per approfondimento in relazione a una storia familiare suggestiva.

La diagnosi di angiomatosi cerebrale familiare (FCCM) può essere confermata con il test genetico per la ricerca di mutazione a livello dei tre geni responsabili della patologia: CCM1 (KRIT1), CCM2 (MGC4607), o CCM3 (PDCD10).

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d' ingresso)

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

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

Popolazione neonatale e pediatrica

L'accesso al PDTA è appropriato in caso di pazienti di entrambi i sessi che presentino:

- segni e sintomi ascrivibili a deficit neurologico focale transitorio o persistente (inclusi cefalea, crisi comiziali ecc.) con esclusione di altra causa nota con riscontro alla RM encefalo/spinale di lesioni compatibili con angiomi cavernosi;
- riscontro incidentale alla RM encefalo/midollo di lesioni compatibili con malformazioni cavernose;
- riscontro TC di lesioni sospette per cavernomi cerebrali.

Popolazione adulta

L'accesso al PDTA è appropriato in caso di pazienti di entrambi i sessi che presentino:

- storia di emorragia cerebrale e/o deficit neurologico focale transitorio o permanente con evidenza alla RM encefalo di angiomi multipli dopo esclusioni di possibili patologie che entrano in diagnosi differenziale (ad es. angiopatia amiloide cerebrale);
- epilessia con riscontro alla RM encefalo di lesioni compatibili con angiomi multipli;
- cefalea ricorrente o persistente in presenza di RM encefalo suggestiva per angiomi multipli;
- riscontro TC di lesioni sospette per cavernomi cerebrali.

Criteri diagnostici

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

L'esenzione di malattia rara può essere effettuata in soggetti con riscontro di una mutazione patogenetica in uno dei geni noti e di espressione clinica e/o radiologica della patologia (la penetranza della patologia è incompleta).

ELEMENTI CLINICI

Le principali manifestazioni cliniche della patologia sono crisi epilettiche (40%-70%), deficit neurologici focali in assenza di evidenza di sanguinamento intracranico (25%-50%), cefalea (10%-30%) ed emorragia cerebrale (ICH; 25%-32%).

Fino al 50% dei pazienti con angiomatosi cerebrale possono non presentare alcun sintomo durante tutta la vita.

DATI LABORATORISTICI

Non vi sono dati laboratoristici utili per confermare o escludere la diagnosi di angiomatosi cerebrale.

Sono in corso alcuni studi volti a identificare dei biomarcatori diagnostici e prognostici (ad es. individuazione dei pazienti a maggior rischio di emorragia cerebrale) a livello plasmatico. In particolare sono oggetto di studio micro-RNA circolanti, proteine coinvolte nell'infiammazione (vitamina D, CCL2/MCP-1, PCR, IL, LDL, HDL, TNF) e nella permeabilità e proliferazione vascolare (endogлина, VCAM, MMP2, MMP9, ROBO4, VEGF), ma al momento non trovano applicazione diretta in campo clinico (*Girard R, Transl Stroke Res. 2018*).

ELEMENTI STRUMENTALI

Diagnostica per immagini:

- RM encefalo con protocollo dedicato, preferenzialmente su macchina 3T, che includa sequenze GRE e SWI, particolarmente sensibili nell'individuare depositi di emosiderina. Recenti dati di letteratura suggeriscono l'impiego di alcuni parametri radiologici come biomarcatori surrogati, in particolare una recente pubblicazione ha suggerito la possibilità di identificare attraverso una particolare sequenza di RM (mappatura quantitativa della suscettività magnetica, dall'inglese Quantitative Susceptibility Mapping - QSM) i soggetti a rischio di future emorragie;
- RM rachide in toto (evidenza di angiomi a livello midollare o vertebrale).

L'angiografia cerebrale non è utile in quanto gli angiomi cavernosi sono angiograficamente silenti.

Valutazioni specialistiche:

- valutazione neurologica (valutazione completa, individuazione e trattamento delle principali manifestazioni cliniche come cefalea e crisi comiziali e follow-up dedicato);
- valutazione neurochirurgica (finalizzata all'individuazione delle lesioni a maggior rischio di sanguinamento potenzialmente candidabili a trattamento chirurgico);
- valutazione neuro-psicologica (identificazione difettualità nelle funzioni cognitive e identificazione precoce di sintomi riferibili ad ansia e depressione che possono significativamente influenzare la qualità di vita);
- valutazione neuro-oftalmologica (al fine di evidenziare la presenza di angiomi a livello retinico o della coroide);
- valutazione fisiologica e/o logopedia (al fine di pianificare il percorso riabilitativo nei pazienti con deficit neurologico focale);
- valutazione dermatologica (al fine di evidenziare eventuali angiomi cutanei).

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Le forme familiari e, più raramente, quelle sporadiche di CCM possono essere associate a mutazioni germinali nei geni: KRIT1, CCM2, PDCD10.

Le mutazioni sono eterogenee dal punto di vista del tipo molecolare ma nella maggior parte dei casi portano alla perdita o alla interruzione prematura della traduzione del trascritto che le ospita (mutazioni "non-sense").

Il loro rilevamento richiede l'esecuzione di test molecolare a grado di complessità crescente.

L'analisi genetica per CCM prevede l'esecuzione dei seguenti test:

- analisi molecolare del gene KRIT1 (NM_194454.1), PCR e sequenziamento diretto delle regioni codificanti;
- analisi molecolare del gene CCM2 (NM_031443.3), PCR e sequenziamento diretto delle regioni codificanti;
- analisi molecolare del gene PDCD10 (NM_007217), PCR e sequenziamento diretto delle regioni codificanti;
- analisi del numero di copie degli esoni dei geni KRIT1, CCM2, PDCD10 al fine di identificare delezioni eterozigoti parziali o dell'intero gene mediante metodica MLPA.

Per l'esecuzione di questi test è necessaria la raccolta di sangue venoso (1 provetta EDTA, 3 ml) previa acquisizione di un consenso informato.

Per la validazione di nuove varianti genetiche si potrebbe rendere necessario l'analisi del trascritto codificante che si effettua a partire da RNA estratto da linfociti mediante apposita provetta.

NOTA

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

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Presenza di angiomi al di fuori del Sistema Nervoso Centrale - SNC (cute, occhio, fegato e vertebre).

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO DA NON CERTIFICARE

- Angiomi sporadici (lesione singola, storia familiare negativa),
- angiomatosi multipla indotta da radioterapia encefalica.

Criteria Terapeutici

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

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

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

TERAPIE MEDICHE

Allo stato attuale non vi sono trattamenti farmacologici che si siano dimostrati efficaci nel modificare l'evoluzione della patologia. La terapia farmacologica è pertanto finalizzata al trattamento sintomatico delle complicanze della patologia (cefalea, epilessia) secondo le linee guida internazionali per il trattamento di tali condizioni.

Uno studio recentemente pubblicato ha dimostrato che il propranololo, un farmaco beta-bloccante nato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, è sicuro e ben tollerato nei pazienti con angiomatosi cerebrale. Nei pazienti trattati si è osservato un trend positivo in termini di riduzione di emorragie sintomatiche e deficit neurologico focale, ma non sufficiente a raggiungere la significatività statistica (*Lanfranconi S, Lancet Neurol. 2023*).

E' attualmente in corso uno studio americano volto ad indagare l'effetto del trattamento cronico dell'atorvastatina, un farmaco comunemente impiegato per trattare l'ipercolesterolemia, nel ridurre il deposito di ferro a livello cerebrale nei pazienti con angiomatosi cerebrale.

Il propranololo e l'atorvastatina hanno recentemente ricevuto l'approvazione come farmaco orfano (indicazione per patologia rara che mette in pericolo la vita del paziente o che risulta cronicamente debilitante) per il trattamento di questa condizione da parte dell'European Medicines Agency ([EMA](#)).

Uno studio prospettico pubblicato nel 2012 (*Zuurbier SM, Lancet Neurol. 2019*) ha evidenziato l'assenza di un rischio aumentato di emorragia cerebrale nei pazienti con angiomi singoli o multipli in corso di trattamento cronico con anticoagulanti o antiaggreganti per concomitanti problematiche cardio-cerebrovascolari.

Tali dati sono stati confermati da una revisione sistematica pubblicata nel 2019 (*Rosenow F, Epilepsia. 2013*).

Terapia conservativa sintomatica

Eventi cerebrovascolari emorragici

Il trattamento degli eventi emorragici dipende dalla sede del sanguinamento e dall'entità dell'emorragia e dalle possibili complicanze secondarie all'ipertensione intracranica secondaria che può richiedere una terapia medica (infusione di soluzioni ipertoniche, diuretici osmotici) o chirurgica.

Al di fuori dalla fase acuta indicata presa in carico fisiatrica per percorso riabilitativo mirato.

Cefalea

La gestione della cefalea prevede l'applicazione delle linee guida correnti ([Linee guida Società Italiana Studio Cefalee - SISC 2011-2012](#)) e si basa sull'impiego di farmaci analgesici al bisogno o, in caso di episodi ad elevata frequenza di farmaci impiegati a scopo profilattico.

Per la gestione della cefalea possono essere utilizzati farmaci quali topiramato, lamotrigina, carbamazepina, gabapentin, pregabalin.

Può essere indicata la presa in carico da parte di un Centro cefalee o per la terapia del dolore.

Epilessia

L'epilessia è una delle manifestazioni più frequenti e ha un grande impatto sociale e sulla qualità di vita.

La localizzazione corticale, la presenza di angiomi multipli, il diametro e la presenza di aloni emosiderinici sono stati descritti come associati al rischio di comizialità.

L'epilessia associata a cavernoma (dall'inglese cavernoma related epilepsy - CRE) è stata classificata nel 2012 secondo i seguenti criteri:

- CRE definita (epilessia in pazienti con almeno un angioma cavernoso e con evidenza di esordio della crisi in prossimità dell'anomalia vascolare);
- CRE probabile (epilessia in un paziente con almeno un angioma e con partenza delle crisi dall'emisfero sede dell'angioma, ma non necessariamente nelle vicinanze dell'angioma);
- cavernomi non correlati all'epilessia (paziente con almeno un angioma cavernoso e nota sindrome epilettica).

Criteri per il trattamento:

- riscontro incidentale di CCM o CCM con esordio con ICH o disturbo neurologico funzionale (dall'inglese functional neurological disorder - FND) non ha indicazione a terapia profilattica in relazione al basso rischio di crisi (rispettivamente 4 e 6% a 5 anni);
- pazienti con primo episodio di CRE definita presentano un rischio elevato (94%) di recidiva a 5 anni e vi è indicazione a terapia antiepilettica.

La terapia chirurgica può essere considerata nei pazienti con elevato rischio di sanguinamento, lesioni non in area eloquente ed inadeguata compliance alla terapia anticomiziale;

- paziente con CRE che hanno buon controllo delle crisi con la terapia antiepilettica (47-60%) possono proseguire il follow-up clinico presso un centro dedicato.

I pazienti con CRE trattati chirurgicamente ottengono libertà da crisi solo nel 75% dei casi in relazione alla

difficoltà di identificare l'area epilettogena da trattare (*Rosenow F, Epilepsia. 2013*).

Deficit cognitivi

In età evolutiva è fondamentale una presa in carico abilitativa/riabilitativa appropriata all'età e al profilo di funzionamento.

Nei pazienti adulti con lesioni in aree eloquenti è indicato approfondimento con valutazione cognitiva approfondita ed eventuale presa in carico in setting specialistico.

Disturbi dell'umore e del comportamento

Possono necessitare di presa in carico specialistica.

TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

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

INTERVENTI CHIRURGICI

Nei soggetti affetti da angiomas cerebrali familiari la valutazione neurochirurgica rappresenta un passaggio essenziale nel processo diagnostico e decisionale.

Il neurochirurgo ha un ruolo fondamentale nel determinare la necessità e i tempi di un intervento chirurgico, in base alla sintomatologia e all'evoluzione clinica del paziente.

Le principali indicazioni chirurgiche includono:

Crisi epilettiche

L'esordio con crisi epilettiche, in particolare nei pazienti giovani, può rappresentare una indicazione chirurgica precoce. Diversi studi hanno dimostrato che la resezione chirurgica del cavernoma, soprattutto in casi di epilessia farmaco-resistente, può offrire una migliore qualità di vita rispetto a una terapia farmacologica a lungo termine.

La chirurgia può ridurre significativamente la frequenza delle crisi o addirittura risolverle completamente (*Bosisio L, Neurosurg Rev. 2024; Santos AN, Seizure. 2023*).

Deficit neurologici progressivi

Gli angiomi cavernosi possono esercitare un effetto massa, causando deficit neurologici progressivi. In alcuni casi, queste lesioni tendono a crescere significativamente nel tempo, richiedendo una valutazione neurochirurgica per la possibile rimozione (*Catapano JS, J Neurosurg. 2023*).

Sanguinamento

In presenza di episodi emorragici, la valutazione neurochirurgica è imprescindibile. La chirurgia può essere indicata per prevenire ulteriori sanguinamenti, soprattutto in aree cerebrali a rischio.

La gestione del paziente con emorragia può variare, ma in casi di sanguinamento sintomatico e ripetuto, l'intervento chirurgico può migliorare la prognosi a lungo termine (*Alalfi MO, J Neurosurg. 2023*).

Angiomi cavernosi del tronco cerebrale

Gli angiomi situati nel tronco encefalico rappresentano una sfida terapeutica particolare, soprattutto quando associati a ripetuti episodi di sanguinamento. Anche nel contesto di una cavernomatosi multipla, la chirurgia può essere necessaria per prevenire ulteriori danni neurologici.

La decisione chirurgica dipende dalla localizzazione precisa e dal rischio di nuovi episodi emorragici (*Dammann P, J Neurosurg. 2021*).

Tra le tecniche mini-invasive che affiancano la chirurgia "open", la Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) e la Neuroradiocirurgia stereotassica (dall'inglese Stereotactic RadioSurgery - SRS) sono opzioni per pazienti con cavernomi cerebrali (CCM) non operabili.

Gli studi sulla LITT sono ancora preliminari, mentre la SRS è ben documentata, anche se non esistono ricerche specifiche sui CCM familiari (FCCM).

In uno studio multicentrico su 381 pazienti, solo lo 0,6% presentava mutazioni genetiche, con test genetici non eseguiti ovunque per limitazioni pratiche.

L'uso della SRS per i CCM nei pazienti con mutazioni genetiche è controverso, poiché l'esposizione a radiazioni potrebbe, nel lungo termine, favorire nuovi CCM. Tuttavia, non esistono dati statistici a conferma di questo rischio (raccomandazione classe III, livello C, Angioma Alliance).

Al contrario, la natura aggressiva dei FCCM, con emorragie ricorrenti e nuove lesioni, giustifica approcci neurochirurgici proattivi.

La SRS riduce significativamente il tasso di emorragia dopo due anni e può essere considerata per CCM emorragici in aree eloquenti, dove la chirurgia presenta rischi elevati ma la SRS mantiene bassi rischi di morbilità e mortalità (raccomandazione classe IIb, livello B, Angioma Alliance) (*Ogasawara C, World Neurosurg. 2022; Chloe D, Stroke Vasc Neurol. 2024*).

PIANO RIABILITATIVO

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

Va pianificato in collaborazione con un fisiatra esperto nel trattamento riabilitativo in ambito neurologico.

Aspetti assistenziali

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta:

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

GESTIONE DELL'EMERGENZA-URGENZA

Le possibili emergenze legate alla patologia sono legate a sanguinamenti intracranici/intramidollari e/o a crisi epilettiche.

La gestione di queste problematiche non richiede protocolli dedicati in relazione alla presenza di angiomi multipli, ma l'applicazione dei protocolli dell'emergenza-urgenza relativi alla modalità di presentazione clinica.

Monitoraggio

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

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

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a controlli periodici al fine di monitorare l'evoluzione della malattia ed eventuali complicanze.

La frequenza di questi controlli va personalizzata in relazione alla presenza o meno di manifestazioni cliniche associate (in particolare epilessia e/o cefalea) con necessità di terapia cronica.

Esame/Procedura	Indicazioni
Valutazione neurologica.	Monitoraggio segni (variazione del quadro clinico neurologico) e sintomi con frequenza almeno annuale.
RM encefalo senza mdc con sequenza SWI e GRE.	Monitoraggio evoluzione radiologica della patologia (sanguinamenti, comparsa di nuove lesioni), solitamente annuale nei pazienti sintomatici.
RM midollo in toto.	Valutazione presenza di angiomi a livello midollare.
Valutazione oculistica.	Valutazione del coinvolgimento oculare all'esordio della patologia ed eventuale follow-up nei pazienti con alterazioni di rilievo.
Elettroencefalogramma.	Diagnosi e follow-up nei pazienti con storia confermata o sospetta di epilessia.
Valutazione neurochirurgica.	Valutazione indicazione chirurgica.
Valutazione dermatologica.	Necessità asportazione di angiomi cutanei se complicanze.
Valutazione neuropsicologica.	Pazienti con sospetto decadimento secondario ad emorragia o presenza di lesioni in aree eloquenti.
Valutazione fisiatrica.	Pazienti con deficit neurologico persistente.

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica	Indicazioni
Neurologo.	Almeno annuale.
Neurochirurgo.	Valutare possibile indicazione chirurgica.
Oculista.	Al momento della diagnosi e secondo indicazione.
Dermatologo.	In casi selezionati.
Fisiatra.	Gestione di eventuale percorso riabilitativo.
Ginecologo.	Pianificazione percorso PMA (su richiesta della paziente), follow-up durante la gravidanza.

Visita specialistica

Genetista.

Psichiatra e psicoterapeuta.

Indicazioni

Screening familiare, screening pre-natale.

Sintomi ansioso-depressivi.

Profilo assistenziale in corso di gravidanza

Diagnosi preimpianto e diagnosi prenatale

Particolare attenzione e supporto devono essere riservati alle esigenze dei pazienti relative alla pianificazione familiare.

La malformazione cavernosa cerebrale ereditaria si trasmette secondo una modalità autosomica dominante; questo significa che un individuo affetto può trasmettere la variante patogenetica nota al 50% dei propri figli, indipendentemente dal sesso. Si tratta di una condizione a penetranza incompleta; questo fenomeno, spiega anche perché ci possa essere una espressione clinica variabile nel medesimo nucleo familiare.

Per le coppie a rischio per una condizione genetica, in cui sia stata caratterizzata l'alterazione molecolare, è possibile l'esecuzione di una visita di genetica medica per discutere il rischio riproduttivo e fornire alle coppie le informazioni necessarie in merito alle opzioni procreative e diagnostiche esistenti, con particolare riferimento alla diagnosi pre-impianto e diagnosi prenatale. Per quanto riguarda la diagnosi pre-impianto per malattia monogenica (PGT- M) è una procedura che consente di identificare una o più mutazioni del DNA trasmesse al concepimento, in cellule prelevate da blastocisti, cioè dall'embrione coltivato in vitro per 5-6 giorni.

Attraverso lo studio delle cellule prelevate è possibile identificare o escludere la variante patogenetica parentale. La blastocisti dopo biopsia viene crioconservata.

Dal punto di vista tecnico la PGT-M può essere realizzata solo dopo che sia dimostrata la fattibilità genetica (set-up). Questa fase consiste nello studio personalizzato di una strategia diagnostica idonea per effettuare la diagnosi genetica preimpianto della specifica malattia genetica attraverso l'analisi di specifici marcatori del gene di interesse.

Questa verifica comporta la disponibilità della coppia ed eventualmente dei familiari a essere studiati mediante analisi del loro DNA. La PGT-M necessita l'ausilio delle tecniche di fecondazione assistita (PMA), a prescindere dalla fertilità o meno della coppia, con una probabilità di successo che deve essere definita dal centro che esegue questa tecnica.

Dopo la diagnosi pre-impianto ad oggi viene considerato prudente confermare l'assenza della mutazione con la tecnica tradizionale diagnosi prenatale (mediante villocentesi/amniocentesi) a causa di una probabilità di errore del 2-3% circa. La procedura di diagnosi prenatale ricerca miratamente la variante nota del gene interessato su DNA ottenuto da prelievo di villi coriali (villocentesi) o di liquido amniotico (amniocentesi).

La villocentesi e l'amniocentesi sono due procedure invasive eseguibili rispettivamente dalla 12^a circa e dalla 16^a settimana di gravidanza e presentano un rischio di complicanze ostetriche pari a circa 0,2-0,3%. In caso di procedura invasiva, contestualmente all'analisi per la condizione genetica nota, potrà essere acquisito il cariotipo fetale, al fine di escludere le anomalie cromosomiche macroscopiche.

In considerazione della penetranza incompleta e dell'espressività variabile della patologia, la richiesta di diagnosi prenatale invasiva e diagnosi pre-impianto per questo tipo di condizioni è spesso discussa in équipe multidisciplinare. L'interazione multidisciplinare (genetista medico, ginecologo specialista in procreazione

medicalmente assistita - PMA o in diagnosi prenatale) assicura la valutazione della fattibilità, l'organizzazione, la restituzione degli esiti e l'assistenza alle scelte nel percorso scelto dalla coppia.

Gravidanza e parto

Allo stato attuale non ci sono linee guida specifiche per la gestione della gravidanza, del parto e del puerperio nelle pazienti con angiomatosi cerebrale. Nelle pazienti con angiomi multipli in età fertile va discussa la possibilità di sottoporsi ad analisi genetica prima del concepimento ed il rischio di trasmissione del difetto genetico alla prole e le opzioni riproduttive.

In caso di pianificazione della gravidanza è opportuno che la paziente si sottoponga ad una RM encefalo un anno prima del parto in modo da valutare la sede delle lesioni ed il carico lesionale.

Le donne con storia di epilessia richiedono uno stretto monitoraggio clinico ed adeguamento della terapia anticomiziale.

In caso di comparsa di cefalea farmaco-resistente o di deficit neurologico di nuova insorgenza è indicata una valutazione urgente ed eventuale completamento con RM encefalo di base.

La collaborazione tra diversi specialisti (ginecologi, anestesisti, neurologi, neurochirurghi e neuroradiologi) è fondamentale per ridurre al massimo il rischio di complicanze materno-fetali e per decidere la migliore modalità di parto.

Una recente revisione ha valutato l'outcome delle pazienti CCM durante la gravidanza ed il puerperio. La revisione della letteratura ha portato all'identificazione di 24 articoli di rilievo per un totale di 40 pazienti.

Gli studi più recente riportano un rischio emorragico durante il parto in linea con quello della popolazione generale e non vi è indicazione a candidare la paziente al parto cesareo al fine di ridurre il rischio emorragico (*Merlino L, J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021*).

Uno studio prospettico recentemente pubblicato ha incluso 160 pazienti, 90 delle quali con riscontro di CCM prima dell'età di 46 anni, 25.6% con forma familiare, 46.7 con storia di emorragia e 24.4% con localizzazione sottotentoriale. Le pazienti incluse nello studio avevano avuto 136 gravidanze prima della diagnosi e 36 alla diagnosi o successivamente ad essa.

In questa popolazione sono state registrate 4 emorragie durante la gravidanza o il puerperio con conseguente diagnosi di CCM, 42 eventi emorragici si sono verificati al di fuori della gravidanza (rischio annuo del 10.4%).

Nelle 32 gravidanze seguite in modo prospettico non si sono verificate emorragie, nel complesso non si è osservato un aumento del rischio emorragico nelle pazienti in gravidanza.

Ma sono necessari ulteriori studi mirati per individuare potenziali popolazioni a maggior rischio di complicanze (*Joseph NK, Stroke. 2021*).

Sviluppo di dataset minimo di dati

Vengono indicati i parametri essenziali da raccogliere nella fase di certificazione dell'esenzione (dati anamnestici o comunque collegabili alla diagnosi della malattia) e durante il follow-up

Dati anamnestici e di base

Età e sintomi d'esordio.

Accertamenti eseguiti (e loro esito) con particolare riferimento alla sede e al numero delle lesioni.

Manifestazioni cliniche lamentate nel corso della malattia.

Presenza di storia familiare per la patologia.

NOTE SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Valutazione dell'evoluzione della patologia e della risposta ad eventuali terapia mirate al trattamento della cefalea o dell'epilessia.

INDICI DI OUTCOME PROPOSTI

- Variazione del quadro clinico globale (migliorato, stazionario, peggiorato),
- comparsa di deficit neurologico,
- comparsa di altre manifestazioni della patologia (cefalea ed epilessia).

Caratteristiche della Rete Regionale

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

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

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

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

[Europee](#)  .

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

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

Bibliografia essenziale

- Dumot C, Mantziaris G, Dayawansa S, Xu Z, Pikis S, Peker S, et al.
Stereotactic radiosurgery for haemorrhagic cerebral cavernous malformation: a multi-institutional, retrospective study.
Stroke Vasc Neurol. 2024 Jun 21;9(3):221-229.
- Bosisio L, Cognolato E, Nobile G, Mancardi MM, Nobili L, Pacetti M, et al.
Surgical treatment of cavernous malformation-related epilepsy in children: case series, systematic review, and meta-analysis.
Neurosurg Rev. 2024 May 31;47(1):251.
- Tos SM, Mantziaris G, Shaaban A, Sheehan JP.
Stereotactic radiosurgery for intracranial cavernous malformations of the deep-seated locations: systematic review and meta-analysis.
Neurosurg Rev. 2024 Apr 24;47(1):186.
- Catapano JS, Rumalla K, Srinivasan VM, Winkler EA, Benner D, Lawrence PM, et al.
A taxonomy for deep cerebral cavernous malformations: subtypes of basal ganglia lesions.
J Neurosurg. 2023 Nov 3;140(5):1312-1327.
- Santos AN, Rauschenbach L, Riess C, Georgiades I, Fiçilar B, Gallardo EG, et al.
Outcome after conservative or surgical treatment for new-onset epilepsy in children with cerebral cavernous malformation.
Seizure. 2023 Oct;111:23-29.
- Marques LL, Jaeggi C, Branca M, Raabe A, Bervini D, Goldberg J.
Bleeding risk of cerebral cavernous malformations in patients on statin and antiplatelet medication: a cohort study.
Neurosurgery. 2023 Sep 1;93(3):699-705.
- Rauscher S, Santos AN, Gull HH, Rauschenbach L, Chen B, Schmidt B, et al.
Modifiable vascular risk factors in patients with cerebral and spinal cavernous malformations: a complete 10-year follow-up study.
Eur J Neurol. 2023 May;30(5):1346-1351.
- Zuurbier SM, Santos AN, Flemming KD, Schmidt B, Jabbarli R, Lanzino G, et al.
Female hormone therapy and risk of intracranial hemorrhage from cerebral cavernous malformations: a multicenter observational cohort study.
Neurology. 2023 Apr 18;100(16):e1673-e1679.

Alalfi MO, Lanzino G, Flemming KD.

Clinical presentation, hemorrhage risk, and outcome in patients with familial cavernous malformations: a pragmatic prospective analysis of 75 patients.

J Neurosurg. 2023 Mar 17;139(4):1018-1024.

Lanfranconi S, et al.; Treat_CCM Investigators.

Safety and efficacy of propranolol for treatment of familial cerebral cavernous malformations (Treat_CCM): a randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 2 pilot trial.

Lancet Neurol. 2023 Jan;22(1):35-44.

Chen B, Lahl K, Saban D, Lenkeit A, Rauschenbach L, Santos AN, et al.

Effects of medication intake on the risk of hemorrhage in patients with sporadic cerebral cavernous malformations.

Front Neurol. 2023 Jan 4;13:1010170.

Weinsheimer S, Nelson J, Abla AA, Ko NU, Tsang C, Okoye O, et al.; Brain Vascular Malformation Consortium Cerebral Cavernous Malformation Investigator Group.

Intracranial hemorrhage rate and lesion burden in patients with familial cerebral cavernous malformation.

J Am Heart Assoc. 2023 Feb 7;12(3):e027572.

Ogasawara C, Watanabe G, Young K, Kwon R, Conching A, Palmisciano P, et al.

Laser interstitial thermal therapy for cerebral cavernous malformations: a systematic review of indications, safety, and outcomes.

World Neurosurg. 2022 Oct;166:279-287.e1.

Santos AN, Rauschenbach L, Saban D, Chen B, Lenkeit A, Gull HH, et al.

Medication intake and hemorrhage risk in patients with familial cerebral cavernous malformations.

J Neurosurg. 2022 Feb 25:1-7.

Dammann P, Abla AA, Al-Shahi Salman R, Andrade-Barazarte H, Benes V, Cenzato M, et al.

Surgical treatment of brainstem cavernous malformations: an international Delphi consensus.

J Neurosurg. 2021 Oct 1;136(5):1220-1230.

Chen B, Saban D, Rauscher S, Herten A, Rauschenbach L, Santos A.

Modifiable cardiovascular risk factors in patients with sporadic cerebral cavernous malformations: obesity matters.

Stroke. 2021 Apr;52(4):1259-1264.

Merlino L, Del Prete F, Titi L, Piccioni MG.

Cerebral cavernous malformation: Management and outcome during pregnancy and puerperium. A systematic review of literature.

J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021 Jan;50(1):101927.

Joseph NK, Kumar S, Brown RD Jr, Lanzino G, Flemming KD.

Influence of pregnancy on hemorrhage risk in women with cerebral and spinal cavernous malformations.

Stroke. 2021 Jan;52(2):434-441.

Zafar A, Quadri SA, Farooqui M, Ikram A, Robinson M, Hart BL, et al.

Familial cerebral cavernous malformations.

Stroke. 2019 May;50(5):1294-1301.

Zuurbier SM, Hickman CR, Tolias CS, Rinkel LA, Leyrer R, Flemming KD, et al.; Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations Steering Committee.

Long-term antithrombotic therapy and risk of intracranial haemorrhage from cerebral cavernous malformations: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis.

Lancet Neurol. 2019 Oct;18(10):935-941.

Zuurbier SM, Hickman CR, Tolias CS, Rinkel LA, Leyrer R, Flemming KD, et al.; Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations Steering Committee.

Long-term antithrombotic therapy and risk of intracranial haemorrhage from cerebral cavernous malformations: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis.

Lancet Neurol. 2019 Oct;18(10):935-941.

Spiegler S, Rath M, Paperlein C, Felbor U.

Cerebral cavernous malformations: an update on prevalence, molecular genetic analyses, and genetic counselling.

Mol Syndromol. 2018;9:60-69.

Girard R, Zeineddine HA, Fam MD, Mayampurath A, Cao Y, Shi C, et al.

Plasma biomarkers of inflammation reflect seizures and hemorrhagic activity of cerebral cavernous malformations.

Transl Stroke Res. 2018 Feb;9(1):34-43.

Akers A, Al-Shahi Salman R, Awad IA, Dahlem K, Flemming K, Hart B, et al.

Synopsis of guidelines for the clinical management of cerebral cavernous malformations: consensus recommendations based on systematic literature review by the angioma alliance scientific advisory board clinical experts panel.

Neurosurgery. 2017 May 1;80(5):665-680.

Horne MA, Flemming KD, Su IC, Stapf C, Jeon JP, Li D, et al.; Cerebral Cavernous Malformations Individual Patient Data Meta-analysis Collaborators.

Clinical course of untreated cerebral cavernous malformations: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Neurol. 2016;15:166-173.

Gross BA, Lin N, Du R, Day AL.

The natural history of intracranial cavernous malformations.

Neurosurg Focus. 2011;30.

Redazione a cura degli specialisti dei Presidi della Rete Regionale Malattie Rare - Lombardia

Data prima edizione Settembre 2024

Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento

" **Composizione Gruppo di lavoro** "

Per ulteriori informazioni:

Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: raredis@marionegri.it

Telefono: 035-4535304

Riferimenti bibliografici

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

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

MALFORMAZIONE CAVERNOSA CEREBRALE EREDITARIA - RNG142

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

Data prima edizione Settembre 2024

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

Stampato il: 30/09/2024



Regione
Lombardia

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