



Ministero della Salute

Consiglio Superiore di Sanità

Sessione LII (2019-2022)

Presidente: Prof. Franco Locatelli

Segretario generale: Dott.ssa Daniela Roderigo

Sezione I

Presidente: Prof. Bruno Dallapiccola

Segretario tecnico: Dr. Stefano Moriconi

“Malati rari potenziali donatori di organi”



Coordinatore: Prof. Bruno Dallapiccola

12 dicembre 2019

INDICE

PREMESSA	3
OBIETTIVI DEL DOCUMENTO	3
1. LE MALATTIE RARE	5
2. IL TRAPIANTO E LE MALATTIE RARE	
2.1 Trapianto quale terapia di scelta per numerose Malattie Rare.....	9
2.1.1 Trapianto di Rene	9
2.1.2 Trapianto di Fegato.....	11
2.1.3 Trapianto di Cuore.....	13
2.1.4 Trapianto di Polmone.....	15
2.1.5 Conclusioni.....	16
3. LA GESTIONE DEL RISCHIO CLINICO NEI TRAPIANTI	
3.1 Premessa e criteri generali.....	16
3.2 Definizione dell' idoneità e del profilo di rischio del donatore.....	17
3.3 Definizione dell' idoneità e del profilo di rischio del donatore portatore di malattia rara	18
4. COME CLASSIFICARE LE MALATTIE RARE NEL CONTESTO DELLA DONAZIONE DI ORGANI	
4.1 Considerazioni generali.....	19
4.2 Malati rari come donatori.....	20
4.3 Diagnosi sospetta di malattia rara.....	22
5. INDICAZIONI OPERATIVE NELLA GESTIONE DI DONATORI CON MR (ALLEGATO TECNICO)	23
BIBLIOGRAFIA	26
GRUPPO DI LAVORO SEZIONE I CSS	27

PREMESSA

L'European Union Committee of Experts on Rare Diseases definisce rare le malattie che hanno una frequenza inferiore a 5 casi ogni 10.000 persone. Complessivamente, queste malattie interessano almeno un milione di pazienti in Italia (esclusi i tumori rari) e circa 30 milioni in Europa.

L'elenco delle malattie rare comprende oltre 6.000 condizioni, un numero variabile in rapporto alle modalità di classificazione. Oltre 84% di esse sono ultra-rare, con meno di una persona affetta per milione di cittadini. Circa 150 malattie spiegano l'80% di tutti i malati rari, circa il 70% esordisce nell'età pediatrica e almeno il 72% ha un'origine genetica. Si stima che il 6% dei malati rari non abbia una diagnosi, ma questa percentuale può riguardare oltre il 30% dei casi di disabilità mentale e i fenotipi complessi.

La costituzione nell'ambito delle attività del Consiglio Superiore di Sanità del Gruppo di Lavoro "Malati rari come potenziali donatori di organi" nasce dall'esigenza di affrontare e risolvere una criticità che riguarda almeno l'1% dei donatori di organi, un argomento fino ad oggi mai affrontato in maniera sistematica.

La valutazione del donatore di organi e tessuti è un processo finalizzato a ridurre al minimo il rischio di trasmissione di una malattia nei confronti di chi riceve il trapianto. È evidente che nei trapianti d'organo il "rischio zero" non esiste, in quanto il processo di *procurement* si svolge in condizioni d'urgenza. A questa valutazione di carattere generale, si affianca quella della trapiantabilità dei singoli organi, che deve garantire al ricevente un reale beneficio dal trapianto.

In base all'anamnesi, all'esame obiettivo, agli esami ematochimici e strumentali effettuati sul donatore possono emergere diverse situazioni.

In questo scenario, compete sempre e, in ultima istanza, al clinico che gestisce il ricevente in attesa di trapianto valutare quale sia il rischio maggiormente accettabile, riferito a quel particolare paziente, tra il permanere in lista per un tempo indeterminato o ricevere un organo potenzialmente in grado di trasmettere una determinata patologia o comunque non ottimale (1).

OBIETTIVI DEL DOCUMENTO

Nel donatore d'organi non è sempre netta ed evidente la linea di demarcazione tra il giudicare la non idoneità di un bene indispensabile e raro per la comunità e il garantire allo stesso tempo che il trapianto venga effettuato nel rispetto della sicurezza relativa e della qualità dell'organo. È pertanto necessaria un'attenta e rapida valutazione sia degli organi colpiti (come nel caso delle patologie multiorgano), sia della funzione di un organo potenzialmente trapiantabile (nel caso di un difetto metabolico è possibile che vie

alternative ne possano vicariare il deficit), sia dell'eventuale predisposizione all'insorgenza di neoplasie collegata alla malattia di base (in questo caso, la terapia immunosoppressiva a cui è sottoposto il ricevente d'organo potrebbe fungere da catalizzatore per l'insorgenza di neoplasie).

L'esperienza presente in letteratura sul trapianto di organi da donatori affetti da malattie rare è molto limitata. Ad oggi non è stato implementato un registro e le decisioni operative sono state assunte empiricamente, caso per caso, in base all'esperienza e alla competenza dei clinici coinvolti.

Alla luce di queste considerazioni il CSS ha ritenuto opportuno creare un gruppo di lavoro interdisciplinare in grado di mettere a confronto l'esperienza in ambito trapiantologico con quella degli esperti di malattie rare per redigere Raccomandazioni sui comportamenti da seguire in presenza di donatori affetti da tali patologie.

1. LE MALATTIE RARE

Solo in anni relativamente recenti le malattie rare sono state oggetto nel panorama medico di una progressiva crescente attenzione. Da sempre, il concetto di rarità di una malattia è stato collegato ad una maggiore difficoltà diagnostica; in seguito si è affermata come caratteristica determinante anche una maggiore difficoltà allo sviluppo di nuovi trattamenti. L'individuazione di una soglia di prevalenza al di sotto della quale una malattia viene considerata rara è comparsa per la prima volta nei provvedimenti legislativi volti a promuovere la ricerca e lo sviluppo dei cosiddetti farmaci orfani, dapprima negli Stati Uniti e successivamente in Europa. Un primo elemento di complessità a livello internazionale riguarda l'adozione di soglie diverse di prevalenza nei vari Paesi. Negli Stati Uniti, ad esempio, una malattia è considerata rara se colpisce meno di una persona ogni 1.500 circa (2), mentre in Europa il limite è meno di una ogni 2.000 (3).

Nonostante non esista una definizione universalmente accettata (4), le malattie rare vengono oggi considerate una priorità, sia nell'ambito di iniziative di ricerca che in contesti di salute pubblica (5). Si è infatti progressivamente affermata la convinzione che queste malattie debbano essere oggetto di politiche dedicate, in grado di affrontare la sfida che esse rappresentano, sia per la comunità scientifica, che per la società nel suo complesso. Negli anni si è passati dal considerare l'effetto che una malattia rara può avere sul singolo paziente al loro impatto nella popolazione. A livello individuale, la presenza di una malattia rara si associa a molti elementi di complessità. La rarità di queste condizioni, singolarmente considerate, è spesso responsabile del ritardo tra la comparsa dei primi sintomi o dei segni di malattia e la formulazione di una diagnosi corretta, che presenta spesso obiettive difficoltà. Infatti, solo poche malattie rare mostrano segni clinici patognomnici. In genere, i segni ed i sintomi di presentazione sono relativamente aspecifici e condivisi da condizioni diverse. La peculiarità di una malattia viene perciò definita dalle modalità della loro associazione. In altri casi non è caratteristica l'associazione dei segni e dei sintomi, quanto le modalità con le quali essi si manifestano nel tempo. La difficoltà della diagnosi amplifica il peso, già considerevole, che queste condizioni pongono sia sulla persona affetta, che sulla sua famiglia. Una mancata diagnosi aggiunge una componente di danno, per esempio determinando il mancato accesso a terapie in grado di modificarne la storia naturale. A questo può associarsi anche il danno dovuto alla mancata diagnosi in altri membri della famiglia. Un'indagine condotta dalla federazione europea delle associazioni di malati rari ha cercato di stimare l'entità del ritardo diagnostico intervistando circa 6.000 soggetti. Nonostante questo studio presenti alcuni limiti, ha permesso di evidenziare come il 25% dei malati rari sperimenti un ritardo diagnostico importante, da 5 a 30 anni, prima di ottenere una diagnosi definitiva (6). Questi dati andrebbero

rivisti alla luce degli straordinari recenti sviluppi nella diagnosi genetica e della creazione di reti di assistenza dedicate, alle quali i pazienti devono essere indirizzati in caso di sospetto diagnostico. Nonostante questi aspetti positivi, non è al momento prevedibile se e quando la capacità di diagnosticare una malattia rara diventerà paragonabile a quella delle malattie comuni. Il ritardo diagnostico si traduce in un danno difficilmente quantificabile non solo a livello individuale, ma anche dei sistemi sanitari, in termini di ricorso ad indagini inappropriate, somministrazione di trattamenti inefficaci o persino dannosi, e ricoveri ripetuti.

Oltre alla complessità diagnostica, le malattie rare sono caratterizzate dalla difficoltà della presa in carico, in quanto i pazienti presentano spesso necessità assistenziali complesse, tra l'altro determinate dal possibile esordio precoce di queste patologie, dal decorso cronico e dall'associazione con disabilità fisiche e psichiche, che possono comportare una riduzione dell'aspettativa di vita. Si tratta di malattie che possono interessare tutte le classi di età, con eziologie differenti anche se esiste una prevalente componente genetica (>70% delle malattie) (7).

Le malattie rare rappresentano quindi un problema medico complesso, che richiede una particolare competenza e specializzazione, sia nella fase diagnostica che nella presa in carico, la quale necessita di continuità e di un approccio multidisciplinare. Infatti, uno degli aspetti della loro complessità riguarda la natura multisistemica e l'interessamento, contemporaneo o in successione, di più organi ed apparati. Il database europeo di riferimento per le malattie rare Orphanet cura una classificazione delle malattie rare, basata sull'analisi della letteratura medica e sul contributo di esperti. La classificazione è organizzata per specialità mediche, componendosi di più sottoclassificazioni, ad esempio per le malattie rare ematologiche, per le malattie rare neurologiche e così via. Una stessa entità può essere assegnata, in base al fenotipo e/o alle complicanze, a più sottoclassificazioni, data la natura multisistemica di molte di queste patologie. Dall'analisi della classificazione Orphanet emerge che solo una minoranza delle malattie rare interessa un solo sistema o apparato (circa il 5%), il 64% può colpire 2-3 organi e apparati e circa un terzo 4 o più sistemi (8). Va anche evidenziato come nell'ambito delle malattie rare vi sia una continua necessità di aggiornare le classificazioni esistenti, a seguito della definizione di nuove entità nosologiche e alla migliore comprensione dei meccanismi patogenetici di malattie già note. Ad esempio, recentemente è stata completamente rivista la classificazione di circa 1.000 malattie metaboliche ereditarie, organizzate in 130 categorie (9).

Ancora più complesse sono le conseguenze del carattere multisistemico delle malattie rare sui diversi individui affetti. Per molte di esse è ancora poco nota la storia naturale e nella pratica clinica si osserva spesso, a parità di diagnosi, un'elevata variabilità fenotipica. Recentemente, con l'aumento della

disponibilità di dati ottenuti con le nuove tecniche di sequenziamento, è emersa la necessità di disporre di descrizioni accurate dei loro fenotipi.

Nel contesto di questo scenario in rapida evoluzione, occorre rilevare che, nel campo delle malattie rare, in particolare di quelle genetiche, esiste una obiettiva difficoltà nell'integrare tutte le informazioni disponibili, sia sul genotipo che sul fenotipo, al fine di accelerare non solo la produzione di dati, ma anche di nuove conoscenze, applicabili sia nella pratica clinica che nella ricerca (10).

Il passaggio dall'affrontare le malattie rare secondo un'ottica individuale a considerarle secondo un approccio di popolazione è avvenuto quando sono state riconosciute come priorità di salute pubblica. Questa transizione è collegata a due nozioni. La prima riguarda il fatto che le malattie rare, singolarmente considerate, colpiscono un numero limitato di individui, mentre nel loro complesso interessano una proporzione consistente della popolazione. La seconda riguarda la consapevolezza della rilevanza del loro impatto sulla salute della popolazione, che è la risultante del numero delle persone colpite e del danno subito, in termini di disabilità, morbilità e mortalità.

Nonostante la riconosciuta necessità di disporre di dati reali in grado di delineare l'epidemiologia delle malattie rare, queste informazioni sono ancora relativamente limitate, un paradosso legato ad alcune oggettive difficoltà che meritano di essere considerate. Tra esse, oltre alla già citata mancanza di una definizione condivisa di malattia rara, la difficoltà a determinare il numero e a tracciare i percorsi assistenziali dei malati in base ai flussi informativi sanitari. Questa difficoltà dipende dalla sotto-rappresentazione delle malattie rare nei sistemi di codifica e nella classificazione internazionale sui quali si basano le statistiche di morbilità e mortalità. L'implementazione del sistema di codifica delle malattie rare basato sui codici Orpha, unitamente alla migliore rappresentazione delle malattie rare nell'ICD-11, sono due azioni strategiche, di respiro globale, i cui effetti saranno visibili nel medio-lungo periodo (11-12).

Per quanto riguarda il numero delle persone colpite, nonostante sia spesso riportato che le malattie rare interessino dal 6 all'8% della popolazione europea, va osservato che tale stima non si basa su uno studio di popolazione. Uno studio italiano, che fa riferimento ad un registro di popolazione e a un periodo di osservazione di 10 anni, ha quantificato il numero dei malati rari tra l'1,3% e il 2% della popolazione, a seconda che si considerino o meno i tumori rari (13). Nonostante questi dati ridimensionino le stime generalmente riportate, lo stesso studio ha rilevato che l'impatto di tali malattie è estremamente rilevante. Le malattie rare determinano infatti complessivamente una percentuale di anni di vita perduti all'incirca doppia rispetto a quella attribuibile al diabete. Uno studio australiano ha confermato il dato relativo alla

diffusione nella popolazione delle malattie rare (14). Più recentemente, le informazioni contenute nel database Orphanet hanno permesso di stimare una prevalenza di malati rari nella popolazione del 3,5-5,9%, ed un numero di persone affette a livello mondiale compreso tra 263 e 446 milioni (15).

Per quanto riguarda l'impatto delle malattie rare, una ricerca ha analizzato 323 diverse malattie rare e ha rilevato che il 25,7% può portare a morte precoce prima dei 5 anni di età, il 36,8% può determinare un'aspettativa di vita ridotta e il 30% comporta un'aspettativa di vita normale (16). Uno studio del 2014 che ha analizzato la storia naturale di 430 malattie mendeliane ha confermato che circa una ogni tre non comporta una riduzione dell'aspettativa di vita (17). Negli altri casi la riduzione dell'aspettativa di vita può essere lieve (16% delle malattie considerate), moderata (20%) o rilevante (29%). Lo stesso studio ha osservato che circa l'85% delle malattie analizzate può avere un esordio in età pre-riproduttiva e nel 70% è presente un interessamento multisistemico.

Come già anticipato, l'impatto delle malattie rare è rilevante non solo sul singolo soggetto affetto, ma anche sui sistemi sanitari. Lo studio australiano già citato ha quantificato l'impatto delle malattie rare, in termini di ospedalizzazione dei pazienti, basandosi sull'analisi di una mole consistente di dati amministrativi. I pazienti con malattie rare, che nello studio avevano un'età media di 50 anni, rappresentavano circa il 4.6% dei dimessi dagli Ospedali ed il 10% delle dimissioni ospedaliere erano attribuibili alle malattie rare, con un costo stimato del 10,5% della spesa complessiva per i ricoveri (14). Uno studio effettuato ad Hong-Kong, utilizzando la stessa metodologia, ha ottenuto risultati del tutto sovrapponibili (18). Questi dati evidenziano un impatto rilevante, non solo in termini economici, ma anche di costi umani e sociali. I pazienti con malattie di lunga durata, come i malati rari, sperimentano una modificazione dei bisogni assistenziali nell'arco della storia della malattia. Come conseguenza, i loro percorsi di cura attraversano ambiti assistenziali diversi, da quello delle cure primarie, ai Centri ospedalieri di eccellenza, ai servizi più vicini al luogo di vita, sia ospedalieri che territoriali. A causa della già riferita difficoltà nel tracciare questi percorsi a partire dai flussi informativi sanitari che normalmente li monitorano, esistono pochi dati in letteratura sul ricorso ai servizi dei malati e sui relativi esiti. Questo dipende anche dalla concentrazione dell'attenzione sui farmaci orfani, a discapito di altri trattamenti, anche non farmacologici, disponibili per questi malati. Pur rappresentando i farmaci orfani il fronte più avanzato dell'innovazione terapeutica, ad oggi un trattamento farmacologico capace di modificare in maniera significativa la storia naturale delle malattie rare è disponibile solo per una minoranza di esse (<5%).

Solo pochi studi considerano il ricorso ad altri trattamenti e la loro capacità di modificare sostanzialmente l'andamento di malattia. Uno di questi ambiti, per i quali si rileva la necessità di una maggiore conoscenza,

è quello dei trapianti. In questo contesto è anche necessario definire il potenziale impiego dei malati rari come potenziali donatori di organo, considerato che alcune casistiche suggeriscono che l'1-2% dei donatori di organo sarebbe rappresentato da malati rari.

2. IL TRAPIANTO E LE MALATTIE RARE

2.1 Trapianto quale terapia di scelta per numerose MR

Il trapianto di organo è la terapia di scelta per numerose malattie rare. Mentre sono disponibili dati di letteratura relativi al trapianto di organo in specifiche malattie rare, non sono disponibili studi analitici dell'impatto delle malattie rare nei pazienti in attesa di trapianto o che lo abbiano ricevuto. Tuttavia una stima può essere fatta attraverso l'analisi sui dati registrati nel Sistema Informativo Trapianti (SIT) Italiano, valutando i vari programmi di trapianto. Infatti, nel 2002 è stato realizzato un sistema informativo che raccoglie da tutte le regioni (attraverso i Centri Regionali Trapianti) i dati dei pazienti in lista d'attesa, registra tutti i trapianti effettuati, compresi gli esiti, e tutti i potenziali donatori d'organo che sono segnalati e quelli i cui organi vengono trapiantati sul territorio nazionale. L'archivio nazionale raccoglie anche le informazioni circa le patologie dei pazienti iscritti alle liste d'attesa e che vengono trapiantati. Si tratta di categorie ampie dove non è sempre dettagliata la diagnosi di malattia. È comunque spesso deducibile se la malattia di origine sia una malattia rara; questa informazione consente di stimare la percentuale dei malati rari che ha beneficiato di un trapianto.

2.1.1 Trapianto Rene

Risultano registrati nel SIT 25.231 trapianti di rene, la maggior parte dei quali da donatore cadavere e circa il 12% da donatore vivente. La Tabella 1 evidenzia i trapianti effettuati nell'adulto e nel bambino (circa il 3,5%), dove è attesa una maggiore frequenza di malattie rare.

Tabella 1 - Trapianti di rene registrati nel SIT

A.	Trapianti da vivente: 2690	2545 trapianti nell'adulto	145 trapianti pediatrici
B.	Trapianti da cadavere: 22541	21803 trapianti nell'adulto	738 trapianti pediatrici
C.	Totale Trapianti: 25231	24348 trapianti nell'adulto	883 trapianti in bambini

In sintesi, almeno un bambino su 3 ed un adulto su 5 che ha ricevuto un trapianto, è stato registrato nel SIT con una diagnosi compatibile con una malattia rara.

Questi dati sono in linea anche con l'incidenza delle malattie genetiche nei pazienti in dialisi. Lo studio di un registro australiano della malattia cronica renale ha stimato che nel 15% circa dei casi la causa risieda in una malattia genetica (19). La Figura 1 illustra la proporzione delle diverse malattie genetiche renali riscontrate in questo studio. Il rene policistico è la malattia più frequente, confermato anche dai dati del SIT.

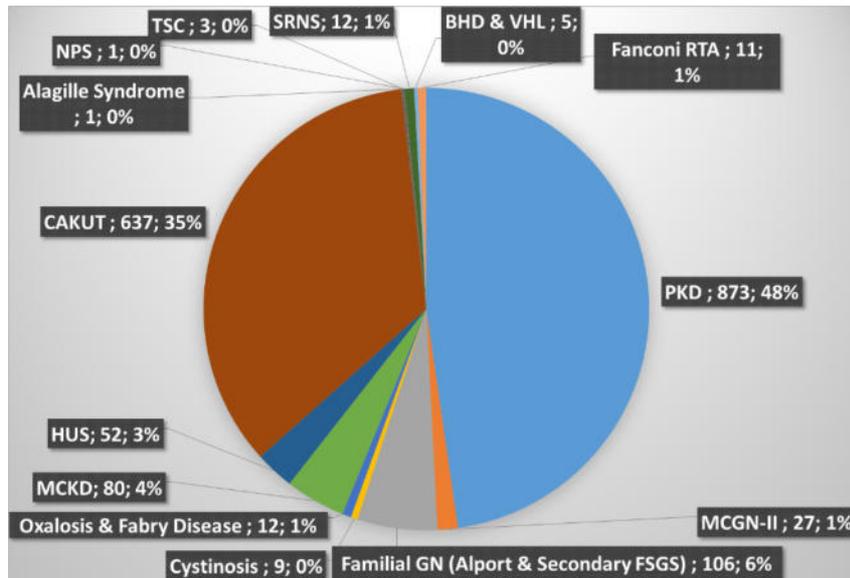


Figura 1 - Proporzioe delle diverse malattie genetiche renali

È interessante notare che in genere l'esito del trapianto, nel caso delle malattie genetiche, è maggiormente favorevole, con l'eccezione dell'iperossaluria. In questa malattia, infatti, esiste l'indicazione di un trapianto combinato rene-fegato, a causa del rischio di recidiva di nefrocalcolosi. La Figura 2, tratta da uno studio collaborativo dei trapianti (CTS), mostra la probabilità di successo per diverse malattie ereditarie(20).

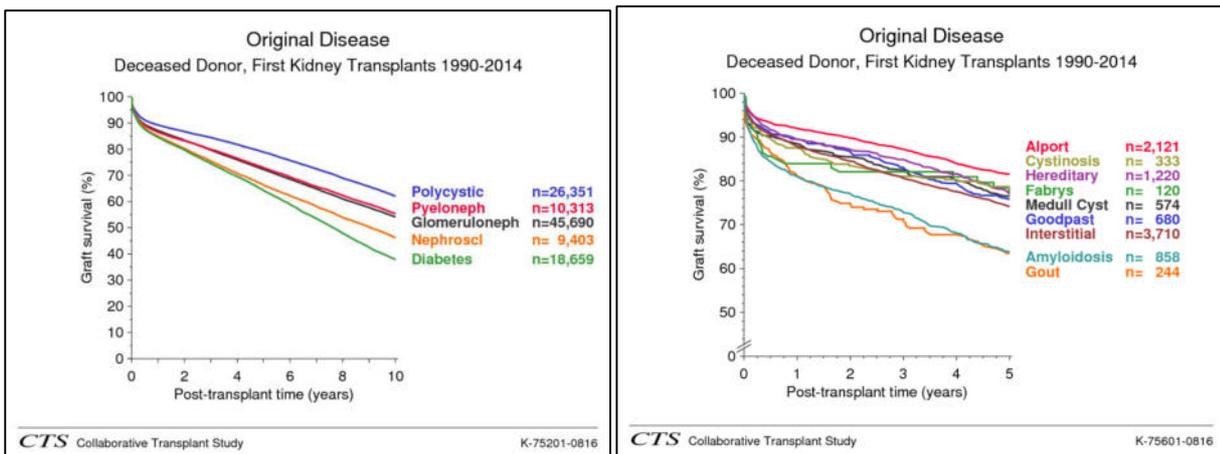


Figura 2 - Probabilità di successo per diverse malattie ereditarie sottoposte a trapianto.

2.1.2 Trapianto di fegato

Nel SIT sono stati registrati 9.253 trapianti in adulti e 607 in bambini. Le malattie che hanno fornito l'indicazione al trapianto sono molto diverse negli adulti e nei bambini ed elencate nella Tabella 6, distinguendo i trapianti adulti da quelli pediatrici con la categoria di diagnosi dettagliata nella seconda colonna. Negli adulti, la metà circa delle patologie che hanno richiesto il trapianto sono dovute a cirrosi non colestatiche, in gran parte insorte dopo infezioni virali. Questo scenario sta però cambiando a seguito della recente introduzione dei farmaci antivirali. Gli epatocarcinomi associati a cirrosi, rappresentano quasi un quarto della casistica. La percentuale delle malattie rare che sono causa di trapianto rappresenta circa 10-15% del totale. Se si considerano solo i pazienti pediatrici, che rappresentano poco più del 6% di tutti i trapianti epatici, la quasi totalità aveva una diagnosi di malattia rara.

Tabella 2 - Trapianti adulti e pediatrici di fegato

Categoria diagnosi	Specificazione diagnosi	Adulto	Pediatrico
ALTRE EPATOPATIE	ADENOMA EPATICO	11	2
	ALTRA EPATOPATIA	315	86
	ALTRA NEOPLASIA EPATICA BENIGNA	3	1
	ALTRE FORME COLESTATICHE FAMILIARI	1	8
	ALTRE FORME EPATITICHE NEONATALI		3
	COLESTASI FAMILIARE: MALATTIA DI BYLER	1	4
	EPATOPATIA INDOTTA DA IPERALIMENTAZIONE CORRELATA A NUTRIZIONE	2	1
	EPATOPATIA POLICISTICA	146	1
	FIBROSI CISTICA	5	5
	FIBROSI EPATICA CONGENITA	18	7
	NON DISPONIBILE	2	
	SINDROME DI BUDD-CHIARI	42	3
	SINDROME 'GRAFT VERSUS HOST' SECONDARIA A TRAPIANTO NON EPATICO		1
TRAUMI EPATICI	9		
CIRROSI COLESTATICHE ED ALTRE EPATOPATIE COLESTATICHE	ALTRA EPATOPATIA COLESTATICA	26	27
	CIRROSI BILIARE PRIMITIVA	218	5
	CIRROSI BILIARE SECONDARIA (DA ALTRA CAUSA)	41	15
	CIRROSI BILIARE SECONDARIA A MORBO DI CAROLI (ECTASIA CAVERNOSA DEI	27	3
	COLANGITE SCLEROSANTE PRIMARIA (DA ALTRA CAUSA)	88	8
	COLANGITE SCLEROSANTE PRIMARIA ASSOCIATA A COLITE ULCEROSA	62	2
	COLANGITE SCLEROSANTE PRIMARIA ASSOCIATA A MORBO DI CROHN	11	
	COLANGITE SCLEROSANTE PRIMARIA NON ASSOCIATA A MALATTIA	29	2
NON DISPONIBILE	2		
CIRROSI NON COLESTATICHE	ALTRA CIRROSI POSTNECROTICA	53	
	CIRROSI CRIPTOGENETICA O IDIOPATICA	345	5
	CIRROSI DI LAENNEC (POST-ALCOLICA)	1245	
	CIRROSI DI LAENNEC ASSOCIATA A CIRROSI POSTNECROTICA	112	
	CIRROSI INDOTTA DA FARMACI O DA SOSTANZE TOSSICHE	43	
	CIRROSI POSTNECROTICA CONSEGUENTE AD EPATITE CRONICA ATTIVA DA ALTRE	15	
	CIRROSI POSTNECROTICA DA COINFEZIONE HBV + HCV	86	
	CIRROSI POSTNECROTICA DA COINFEZIONE HBV + HDV	372	
	CIRROSI POSTNECROTICA DA HBV HBS AG POSITIVA	407	1
CIRROSI POSTNECROTICA DA HCV	1988		

	CIRROSI POSTNECROTICA DA HDV	13	
	CIRROSI POSTNECROTICA LUPICA	1	
	CIRROSI POSTNECROTICA SU BASE AUTOIMMUNE	97	1
	NON DISPONIBILE	13	
EPATOPATIE DA ATRESIA DELLE VIE BILIARI	ALTRE EPATOPATIE SECONDARIE AD ATRESIA DELLE VIE BILIARI	8	110
	ATRESIA BILIARE ASSOCIATA ALLA SINDROME DI ALAGILLE	1	15
	ATRESIA BILIARE DA IPOPLASIA DELLE VIE BILIARI		26
	ATRESIA BILIARE EXTRAEPATICA (NON ALTRIMENTI SPECIFICATA)		56
MALATTIE METABOLICHE	ALTRA MALATTIA EPATICA SU BASE DISMETABOLICA	125	29
	DEFICIT DI ALFA1-ANTITRIPSINA	8	8
	EMOCROMATOSI/EMOSIDEROSI	19	2
	GLICOGENOSI DI TIPO IA (DEFICIT DI GLUCOSO-6-FOSFATASI, MORBO DI VON	6	1
	GLICOGENOSI DI TIPO II (DEFICIT DI ALFA-GLUCOSIDASI)	1	1
	IPERROSSALURIA/OSSALOSI PRIMITIVA	11	18
	MORBO DI WILSON	51	7
	TIROSINEMIA	1	7
NECROSI EPATICHE ACUTE	NECROSI EPATICA ACUTA DA FARMACI	28	2
	NECROSI EPATICA ACUTA IN INFEZIONE DA HBV HBS AG POSITIVA	69	
	NECROSI EPATICA ASSOCIATA AD INFEZIONE COMBINATA HBV + HDV	5	
	NECROSI EPATICA ASSOCIATA AD INFEZIONE DA VIRUS HAV	5	
	NECROSI EPATICA ASSOCIATA AD INFEZIONE DA VIRUS HCV	7	
	NECROSI EPATICA DI ALTRA NATURA	53	9
	NECROSI EPATICA DI EZIOLOGIA IGNOTA	36	8
	NECROSI EPATICA IN CORSO DI EPATITE B ACUTA O CRONICA	10	
	NECROSI EPATICA IN CORSO DI EPATITE C ACUTA O CRONICA	1	
NEOPLASIE MALIGNI	ALTRA NEOPLASIA EPATICA MALIGNA	16	4
	CARCINOMA DELLE VIE BILIARI	6	
	COLANGIOCARCINOMA	8	
	EMANGIOENDOTELIOMA/EMANGIOSARCOMA	15	
	EPATOBLASTOMA	2	27
	EPATOCARCINOMA ASSOCIATO A CIRROSI	1954	5
	EPATOCARCINOMA FIBROLAMELLARE	5	
	EPATOMA/CARCINOMA EPATOCELLULARE	329	7
	LOCALIZZAZIONE EPATICHE DI NEOPLASIE MALIGNI ORIGINATE IN ALTRE SEDI	34	1
	NON DISPONIBILE	19	
NON DISPONIBILE	NON DISPONIBILE	103	5
RITRAPIANTO/RIGETTO DI TRAPIANTO EPATICO	NON DISPONIBILE	14	
	RITRAPIANTO/RIGETTO DI TRAPIANTO EPATICO	454	68

I dati della letteratura indicano che i riceventi che hanno una diagnosi di infezione da HCV o di tumore hanno un esito peggiore rispetto al tipo di malattia rara, come mostra la Figura 3 ripresa da uno studio collaborativo dei trapianti(20).

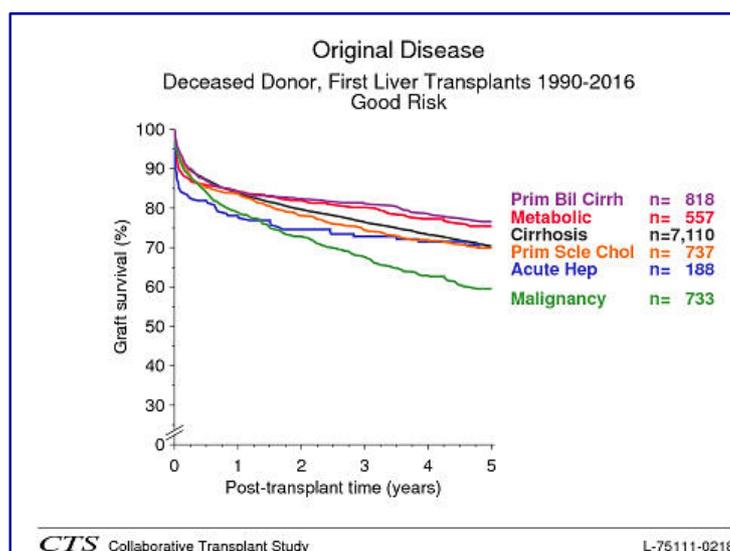


Figura 3 - Esito dei trapianti di fegato in rapporto alla patologia del ricevente.

2.1.3 Trapianto di Cuore

Nel SIT sono stati registrati 2.005 trapianti di cuore in riceventi adulti e 231 in riceventi pediatrici. Le malattie che hanno causato la necessità di un trapianto (Tabella 3) avevano una frequenza diversa nel bambino rispetto all'adulto. Nell'adulto, almeno il 30% dei pazienti trapiantati ha ricevuto un trapianto a seguito di una cardiopatia dilatativa su base ischemica o ad una coronaropatia. Le patologie valvolari rappresentano circa il 5% dei casi. Buona parte di queste patologie sono inserite tra le malattie rare. Nel bambino, la malattia più frequente che ha richiesto un trapianto è la cardiomiopatia dilatativa idiopatica (35%), seguita dalle cardiopatie congenite (22%); tutte le altre patologie registrate sono incluse tra quelle rare.

Tabella 3 – Tipo di malattia cardiovascolare che hanno motivato l'indicazione al trapianto negli adulti e nei bambini.

Categoria diagnosi	Specificazione diagnosi	Adulto	Pediatrico
ALTRE MALATTIE CARDIOCIRCOLATORIE	ALTRA CARDIOPATIA	97	6
	ALTRA MALATTIA CARDIOCIRCOLATORIA	21	2
	NEOPLASIA	1	
CARDIOMIOPATIE	ALTRA CARDIOMIOPATIA RESTRITTIVA	35	6
	DILATATIVA ALCOLICA	2	
	DILATATIVA DA ADRIAMICINA	6	
	DILATATIVA DA INFEZIONE VIRALE	2	3
	DILATATIVA DA MIOCARDITE	37	5
	DILATATIVA DI ALTRA NATURA	154	27
	DILATATIVA FAMILIARE	37	1
	DILATATIVA IDIOPATICA	565	82
	DILATATIVA POSTGRAVIDICA	12	

	IPERTROFICA	122	15
	RESTRITTIVA DA AMILOIDOSI	22	
	RESTRITTIVA DA RADIAZIONI O DA CHEMIOTERAPICI	19	3
	RESTRITTIVA IDIOPATICA	31	9
	FIBROSI ENDOMIocardICA	1	
CARDIOPATIE	CARDIOPATIA CONGENITA	61	52
	CARDIOPATIA VALVOLATE	93	4
	NON DISPONIBILE	1	
CORONAROPATIE	CARDIOMIOPATIA DILATATIVA SU BASE ISCHEMICA	590	4
	CORONAROPATIA	41	
IPERTENSIONE POLMONARE PRIMARIA	IPERTENSIONE POLMONARE PRIMARIA	3	
NON DISPONIBILE	NON DISPONIBILE	14	
PATOLOGIE CONGENITE	ALTRA PATOLOGIA CONGENITA	2	8
RITRAPIANTO/RIGETTO DI TRAPIANTO CARDIACO	ALTRO RITRAPIANTO/RIGETTO DI TRAPIANTO CARDIACO	13	1
	RITRAPIANTO/RIGETTO DI TRAPIANTO CARDIACO ASPECIFICO	1	1
	RITRAPIANTO/RIGETTO DI TRAPIANTO CARDIACO CON CORONAROPATIA	10	
	RITRAPIANTO/RIGETTO DI TRAPIANTO CARDIACO CON INSUFFICIENZA PRIMITIVA	1	
	RITRAPIANTO/RIGETTO DI TRAPIANTO CARDIACO CON SINDROME ACUTA	2	
	RITRAPIANTO/RIGETTO DI TRAPIANTO CARDIACO CON SINDROME CRONICA	8	2
	RITRAPIANTO/RIGETTO DI TRAPIANTO CARDIACO CON SINDROME IPERACUTA	1	

La Figura 4 riassume questi dati. Anche se il dettaglio della malattia non consente sempre un sicuro inquadramento nosologico, si può notare che le patologie che causano la necessità del trapianto cardiaco sono per lo più malattie rare, il 30% delle quali di origine genetica o congenita, soprattutto nei pazienti pediatrici.

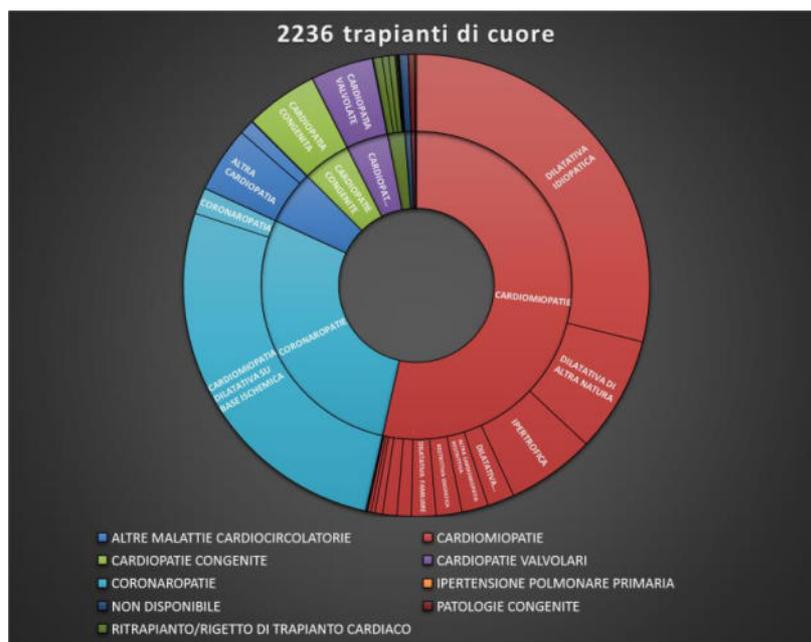


Figura 4 - Distribuzione delle cardiopatie presenti nei riceventi il trapianto.

2.1.4 Trapianto di Polmone

Sono registrati nel SIT 1.154 trapianti di polmone, di cui 1.008 in adulti e 66 in bambini. La maggior parte delle indicazioni al trapianto, sia nell'adulto che nel bambino, era rappresentata da malattie rare, compresa la Fibrosi Cistica in un terzo dei casi (Tabella 4).

Tabella 4 - Pneumopatie che hanno costituito indicazione al trapianto

Categoria diagnosi	Specificazione diagnosi	Adulto	Pediatrico
ALTRE MALATTIE CARDIOCIRCOLATORIE	ALTRA CARDIOPATIA	2	
	ALTRA MALATTIA CARDIOCIRCOLATORIA	1	
ALTRE PNEUMOPATIE	ALTRA FIBROSI POLMONARE	59	
	ALTRA PNEUMO- O CARDIOPNEUMOPATIA	2	
	ALTRA PNEUMOPATIA	74	7
	ALTRE PNEUMOPATIE PROFESSIONALI	2	
	BRONCHIOLITE OBLITERANTE (NON ASSOCIATA A RITRAPIANTO)	10	3
	LINFANGIOLEIOMIOMATOSI	13	
	NON DISPONIBILE	1	
	PNEUMOPATIA BRONCHIECTASICA	20	
	PNEUMOPATIA DI NATURA VASCOLARE	1	
	SARCOIDOSI	10	
CARDIOMIOPATIE	CARDIOMIOPATIA RESTRITTIVA IDIOPATICA	1	
CARDIOPATIE CONGENITE	CARDIOPATIA CONGENITA (TUTTE LE FORME MORBOSE)	2	
DEFICIT DI ALFA-1-ANTITRIPSINA	DEFICIT DI ALFA-1-ANTITRIPSINA	4	
ENFISEMA/BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA	ENFISEMA/BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA	179	
FIBROSI CISTICA	FIBROSI CISTICA	298	41
	NON DISPONIBILE	3	
FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA	FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA	339	
	NON DISPONIBILE	2	
IPERTENSIONE POLMONARE PRIMARIA	IPERTENSIONE POLMONARE PRIMARIA	35	7
NON DISPONIBILE	NON DISPONIBILE	4	2
PATOLOGIE CONGENITE	ALTRA PATOLOGIA CONGENITA	1	
	SINDROME DI EISENMENGER CORRELATA A DIFETTO DEL SETTO INTERATRIALE	1	1
	SINDROME DI EISENMENGER CORRELATA A PERVIETÀ DEL DOTTO ARTERIOSO		1
RITRAPIANTO/RIGETTO DI TRAPIANTO POLMONARE	ALTRO RITRAPIANTO/RIGETTO DI TRAPIANTO POLMONARE	2	
	ASPECIFICO	3	1
	CON BRONCHIOLITE OBLITERANTE	13	2
	CON INSUFFICIENZA PRIMARIA	3	
	CON PNEUMOPATIA RESTRITTIVA	1	1
	CON SINDROME ACUTA	2	

Circa un terzo dei pazienti che hanno ricevuto un trapianto di polmone era affetto da Fibrosi Cistica. Pressoché tutte le altre patologie che hanno giustificato il trapianto di polmone erano malattie rare.

2.1.5 Conclusioni

L'analisi dei trapianti registrati nel SIT indica che **una percentuale significativa dei pazienti che hanno beneficiato del trapianto erano affetti verosimilmente da una malattia rara**. Questa percentuale varia in funzione dell'organo. È maggiore nel caso del trapianto di polmone (70%) e del cuore (30%), seguiti dal trapianto di rene (15-20%) e di fegato (10-15%). Se si considera solo la popolazione pediatrica, le malattie rare sono state la prima causa in tutti i trapianti d'organo.

3. LA GESTIONE DEL RISCHIO CLINICO NEI TRAPIANTI

3.1 Premessa e criteri generali

La Rete Nazionale Trapianti nel 2002 ha redatto la prima edizione del *“Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi”*, che aveva lo scopo di supportare gli operatori nella valutazione del donatore in modo omogeneo e condiviso.

Il processo di donazione è complesso, spesso gravato dalla necessità di rispettare tempi molto stretti e dalla impossibilità di eseguire indagini diagnostiche che prevedono un prolungamento dei tempi di mantenimento del donatore o il suo trasferimento in altri reparti. Il protocollo è stato oggetto di successivi aggiornamenti e l'ultima versione, approvata dalla Conferenza Stato-Regioni, nella seduta del 24 Gennaio 2018 (CSR 17/2018), ha previsto la redazione di allegati tecnici che riguardano le patologie di interesse ematologico, oncologico ed infettivologico. Per queste ragioni, pur non potendo garantire l'azzeramento del rischio, la valutazione d'idoneità del donatore di organi e tessuti è finalizzata a ridurre al minimo il rischio di trasmissione di malattie dal donatore al ricevente a seguito del trapianto.

Le malattie trasmissibili con il trapianto dal donatore al ricevente sono essenzialmente infettive e neoplastiche. Accanto a queste macro-categorie, si devono anche considerare le patologie che, sebbene non trasmissibili in senso stretto, possono determinare un danno d'organo o una predisposizione alla patologia d'organo in grado di compromettere la qualità o addirittura la ripresa funzionale dell'organo.

Ne consegue che il processo di valutazione d'idoneità del donatore deve essere inteso come un percorso orientato a raccogliere, attraverso l'anamnesi, le indagini di laboratorio, l'esame clinico e l'osservazione al tavolo operatorio, comprensiva degli accertamenti istologici, in estemporanea qualora necessari, il maggior numero possibile di informazioni, tese ad accertare l'esistenza di patologie trasmissibili dal donatore al

ricevente. Per patologie trasmissibili si intendono quelle per le quali le evidenze scientifiche disponibili attestino che il rischio di trasmissione non è “possibile” e neppure “presumibile”, ma “attuale”.

È anche evidente, però, che non tutte le situazioni che si riscontrano nella pratica clinica possono essere inquadrabili all’interno di quanto previsto dal “Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi”. Per tale ragione, nel 2004 il Centro Nazionale Trapianti (CNT) ha identificato alcuni esperti (infettivologo, anatomopatologo, ematologo, immunologo), ai quali è stato demandato il compito di suggerire, in base alla specifica esperienza e a quanto riportato nella letteratura scientifica internazionale, la più appropriata modalità di gestione della situazione rappresentata (Second Opinion).

3.2 Definizione dell’idoneità e del profilo di rischio del donatore

La valutazione dell’idoneità del donatore di organi è quindi un processo multifasico e multidisciplinare, che coinvolge tutti i livelli operativi della rete trapiantologica (locale – Coordinamento locale, regionale – Coordinamento Regionale, nazionale – Coordinamento Nazionale Trapianti Operativo) e prevede la definizione del giudizio di idoneità e il corrispondente profilo di rischio da parte del Coordinamento Regionale, in accordo con il Coordinamento Nazionale Trapianti (CNTo).

In base ai dati anamnestici, clinici, biochimici e strumentali raccolti, il potenziale donatore è classificato come idoneo o non-idoneo. Tra i donatori idonei vengono identificati diversi livelli di rischio, come riportato nella Tabella 5.

Tabella 5 - Idoneità del donatore

Donatore idoneo a rischio standard	Donatore idoneo a rischio non standard		
	Donatore non standard con profilo di rischio trascurabile	Donatore non standard con profilo di rischio accettabile	Donatore non standard con profilo di rischio accettabile per pazienti in gravi condizioni cliniche
Assenza di fattori di rischio di trasmissione di malattia dal donatore al ricevente	Presenza di fattori di rischio di trasmissione di patologia senza diversa probabilità di sopravvivenza dell’organo o del paziente rispetto ai riceventi organi da donatore a rischio standard, nessuna restrizione nella selezione dei riceventi.	Presenza di fattori di rischio di trasmissione di patologie, tali da comportare specifiche restrizioni o raccomandazioni per il ricevente. Il rischio è comunque valutato inferiore rispetto al medesimo rischio conseguente alla permanenza in lista di attesa del ricevente.	Presenza di fattori di rischio di trasmissione di patologie, tali da comportare l’utilizzo degli organi solo per pazienti per i quali è possibile prevedere un potenziale beneficio nonostante il maggiore rischio di trasmissione di patologia (riceventi in imminente pericolo di vita o situazioni di “urgenza clinica relativa”).

Un donatore è considerato non idoneo se sono presenti fattori che comportano un rischio di trasmissione di patologia, la cui gravità supera il beneficio atteso dal trapianto o il rischio di mortalità conseguente alla permanenza in lista del ricevente.

3.3 Definizione dell'idoneità e del profilo di rischio del donatore portatore di malattia rara

La segnalazione di un potenziale donatore portatore di una malattia rara è un'evenienza non frequente (fatta eccezione per le patologie di interesse ematologico e neoplastico), che tuttavia nell'esperienza del CNT ha riguardato, nel periodo 2017-2019, circa l'1% dei donatori segnalati.

La trasmissione di queste malattie dal donatore al ricevente non è riportata nelle casistiche e nella letteratura scientifica, tuttavia è necessaria un'attenta e rapida valutazione sia dell'organo bersaglio della malattia (ad esempio, nel caso di deficit metabolico è possibile che vie alternative siano in grado di vicariare il deficit), sia degli organi coinvolti (ad esempio nelle patologie multiorgano), sia della predisposizione all'insorgenza di neoplasie. In quest'ultimo caso, la terapia immunosoppressiva post-trapianto potrebbe fungere da catalizzatore per l'insorgenza di neoplasie.

L'esperienza presente in letteratura sul trapianto di organi da donatori con patologie rare è molto limitata. Ad oggi non è stato implementato un registro e le decisioni su come procedere sono state assunte empiricamente, caso per caso, in base all'esperienza, alle eventuali pubblicazioni scientifiche e alla competenza dei clinici coinvolti.

Quando la diagnosi non è certa, il processo diagnostico può essere lungo, in quanto prevede un esteso screening clinico che in alcuni casi può essere allargato anche ai familiari e può richiedere analisi genetiche che non sono compatibili con l'urgenza con la quale si svolge il processo di donazione e trapianto. Spesso deve essere valutata la funzionalità ed il livello del danno per ciascun organo singolarmente mediante approfondimenti istologici.

Il database Orphanet, nella sezione dedicata alle emergenze, menziona in diversi casi anche il trapianto, ma l'elenco non è esaustivo e necessita di una revisione continua alla luce dei progressi scientifici. Un'altra fonte di informazioni sulla possibilità di utilizzo di questi donatori è la *"Guida sulla qualità e la sicurezza degli organi destinati al trapianto del Consiglio d'Europa (CdE)"* 7^a 2018. Anche in questo caso l'elenco delle patologie riportate non è esaustivo e pertanto non permette una corretta valutazione dei possibili casi riscontrabili nella pratica clinica.

La complessità è anche dovuta al fatto che molte malattie rare e deficit metabolici latenti (ad esempio il deficit di ornitina transcarbamilasi) non vengono diagnosticati facilmente, anche perché spesso non sono presenti tutti i segni clinici della malattia genetica al momento della donazione o addirittura i sintomi possono manifestarsi solo nel ricevente. Altre patologie invece, pur non avendo un organo bersaglio,

coinvolgono tessuti che possono rendere pericoloso o mettere a repentaglio l'atto chirurgico del trapianto, come nel caso dei difetti del tessuto elastico dei vasi che minano le anastomosi.

Alla luce di quanto esposto, in presenza di una malattia rara, il livello di rischio non deve essere attribuito al donatore in toto come nel caso delle patologie infettive e neoplastiche, ma al singolo organo come, per esempio, accade nel caso di malattie metaboliche che interessano vie enzimatiche presenti esclusivamente nel fegato, come nei deficit del ciclo dell'urea, in cui non vi è alcuna controindicazione all'utilizzo in sicurezza degli organi non coinvolti in questa via metabolica (ad esempio il cuore e i reni).

Nell'esperienza del CNT, infatti, in presenza di una malattia rara è stato possibile spesso definire l'idoneità e il profilo di rischio dei singoli organi provenienti dai donatori, non tanto in relazione alla trasmissione della malattia, quanto alla valutazione di eventuali deficit funzionali, in modo da potere garantire al ricevente un reale beneficio dal trapianto.

4. COME CLASSIFICARE LE MALATTIE RARE NEL CONTESTO DELLA DONAZIONE DI ORGANI

4.1 Considerazioni generali

Le malattie rare sono molto eterogenee e comprendono condizioni tra loro molto diverse, con caratteristiche cliniche che ne possono compromettere l'idoneità alla donazione di organi per diverse cause. Alcune malattie possono comportare un rischio per la vita del ricevente. Al fine di utilizzare gli organi provenienti da questi donatori, è necessario pertanto escludere:

- La possibile trasmissione della malattia nel ricevente, come ad esempio nel caso delle malattie causate da un difetto enzimatico per le quali un eventuale trapianto, ad esempio di fegato, potrebbe determinare la mancata produzione dell'enzima o la produzione di una proteina anomala e quindi lo sviluppo della malattia;
- La presenza di condizioni per le quali l'organo donato potrebbe perdere la propria funzione mettendo a rischio la vita del ricevente, come ad esempio nel caso di insufficienza cardiaca o di disturbi del ritmo, dopo il trapianto di cuore.

Il Gruppo di lavoro si è proposto l'obiettivo di fornire una guida in grado di attribuire un rischio ai potenziali donatori di organi affetti da malattie rare.

4.2 Malati rari come donatori

Nel caso di donatore idoneo, nell'attribuzione del livello di rischio per ciascun organo di un soggetto affetto da una condizione inserita nell'elenco delle malattie rare, oltre all'evidenza del danno d'organo, ove presente, deve tenere in considerazione anche altri aspetti:

1) La causa di morte

La morte cardiaca o cerebrale può avere diverse eziologie. Quando è correlata alla malattia rara presente nel donatore, si può ipotizzare che la sua progressione e diffusione possa coinvolgere non solo gli organi bersaglio, ma anche altri organi/apparati. Questi donatori necessitano pertanto di una valutazione approfondita. Per questo, si raccomanda il dosaggio dell'ammoniemia in tutti i donatori nei quali la diagnosi di morte cerebrale non sia chiara, in quanto l'iperammoniemia isolata può associarsi ad una patologia del ciclo dell'urea.

2) L'età del donatore

L'età del donatore è importante ai fini della valutazione del rischio. Nel caso di donatore in età pediatrica, l'assenza di un danno d'organo non esclude la possibilità che il danno si possa manifestare nel ricevente a distanza di tempo. Nel caso di donatore adulto, se il danno d'organo non è presente al momento della donazione, il livello di rischio può essere considerato più basso. Il danno d'organo provocato da alcune malattie rare può richiedere molto tempo prima di evidenziarsi a livello clinico. Pertanto, nel donatore giovane è possibile che il danno d'organo non si sia ancora manifestato in forma conclamata o sia ancora sfumato. Alcune malattie rare si manifestano in forma più aggressiva nelle prime età della vita, mentre in età avanzata presentano sintomi meno evidenti e meno gravi. In questi casi, quando la diagnosi è tardiva per l'assenza di sintomi evidenti in età giovanile, si presume che il donatore sia portatore di una patologia ad evoluzione maggiormente benigna, potendosi ipotizzare che il danno d'organo sia meno importante.

3) Identificazione del deficit metabolico

In alcuni casi, il deficit metabolico interessa una via enzimatica unica, presente solo a livello di un determinato organo, per lo più il fegato. In questi casi, se non esistono vie vicarianti, con il trapianto viene trasmesso il deficit senza possibilità di compensazione da parte di altri organi. Il deficit può determinare diversi quadri clinici, alcuni risolvibili con la somministrazione di terapia sostitutiva o integrativa, altri sono incompatibili con la vita. In questi casi non è possibile utilizzare il fegato per il trapianto.

4) Organi bersaglio ed organi coinvolti secondariamente

E' sempre opportuno distinguere se il danno d'organo presente in una determinata malattia rara sia primitivo o secondario ad un altro difetto in un altro organo (bersaglio primario). In questi casi, l'organo prelevato dal donatore e trapiantato in un ricevente senza quella malattia, non sarà più bersaglio della *noxa patogena* ed il danno potrebbe regredire del tutto o quanto meno non progredire.

5) Variabilità fenotipica

Numerose malattie mendeliane presentano una variabilità clinica, anche in presenza della stessa mutazione. È difficile predire in questi casi la gravità della compromissione d'organo dopo il trapianto. Fattori ambientali e geni modificatori possono infatti influenzare lo sviluppo di patologia nell'organo trapiantato.

6) Difetti del tessuto connettivo

Sebbene la funzionalità dell'organo a livello cellulare sia normale, i chirurghi devono tenere presente che è possibile che il trapianto sia complicato dalla difficoltà di effettuare anastomosi vascolari a causa del danno alla parete vascolare (ad es. Sindrome di Marfan). La decisione finale sull'impiego dell'organo è di pertinenza del chirurgo in base alle condizioni cliniche del ricevente, in quanto, anche se il difetto può non essere trasmesso, non si possono escludere anomalie vascolari in grado di compromettere le anastomosi.

7) Aumento del rischio neoplastico

Alcune malattie rare predispongono all'insorgenza di neoplasie. In questi casi bisogna escludere la presenza di neoplasie nel donatore al momento della donazione degli organi. In assenza di neoplasie, i riceventi devono essere sottoposti ad un monitoraggio delle eventuali patologie neoplastiche, modulando eventualmente la terapia immunosoppressiva in base all'aumento del rischio neoplastico.

8) Condizioni cliniche del donatore

Un aspetto da considerare nell'ambito della valutazione del livello di rischio è l'eventuale presenza di un quadro sintomatologico nel donatore prima del decesso. Sintomi clinici importanti, congruenti con quelli della malattia rara di cui è affetto, possono essere suggestivi di una maggiore gravità della malattia.

9) Efficacia del trapianto domino

Sono state riportate sporadiche segnalazioni di impiego di organi in modalità cosiddetta "domino" (21). Si tratta per lo più di trapianti di fegato, e occasionalmente di reni, provenienti da donatori viventi affetti da una malattia (di solito rara e di natura genetica), che sono stati sottoposti al trapianto, ma il cui organo nativo a sua volta è stato utilizzato a scopo di trapianto in un altro ricevente. Il rationale di questa procedura

risiede nel fatto che, se l'organo sostituito ha subito un danno secondario a causa di una malattia, può essere efficacemente utilizzato in un ricevente non affetto da quella malattia. Le informazioni che derivano da questi casi sono utili per comprendere se si possano trapiantare con sicurezza organi provenienti da donatori con malattie rare.

Dato che sono disponibili solo sporadiche evidenze scientifiche sull'esito dei trapianti da donatori con diagnosi di malattia rara, si suggerisce che il CNT sviluppi una raccolta mirata di dati per valutare gli esiti nei riceventi di organi da donatori con malattie rare, in analogia con quanto viene fatto per altri tipi di trapianto. In prospettiva questa raccolta di dati potrebbe fornire prove di evidenza sulla sicurezza dell'utilizzo di organi che provengono da donatori con malattia rara.

4.3 Sospetto di malattia rara

Non sempre la diagnosi di una malattia rara è disponibile al momento della morte cerebrale o cardiaca. Spesso si tratta di un sospetto diagnostico basato sulle caratteristiche morfologiche o su una condizione clinica nota nel donatore, ma non sottoposta ad approfondimenti diagnostici o il cui iter diagnostico non è stato completato.

La diagnosi di malattia rara è spesso complessa e richiede esami genetici e/o biochimici che possono richiedere tempi lunghi, non compatibili con quelli della donazione.

È comunque necessario operare secondo le seguenti raccomandazioni:

- 1) Raccogliere tutti i dati disponibili, consultando anche i clinici che hanno avuto in carico il paziente. A tale fine sarebbe utile che i coordinamenti regionali dei trapianti fossero messi nella condizione di accedere alle informazioni relative al donatore e al Centro di diagnosi e/o presa in carico presenti nei Registri regionali delle malattie rare e di contattare i referenti clinici.
- 2) Indagare sotto l'aspetto funzionale e morfologico ogni organo o tessuto preso in considerazione per il prelievo, escludendo gli organi con funzionalità significativamente ridotta o danneggiati a livello anatomico.
- 3) Considerare attentamente la possibilità che gli organi prelevati dal donatore con sospetta malattia rara trasmettano un difetto genetico al ricevente e valutare quanto questo difetto possa essere amplificato nel ricevente il trapianto. Il rischio di trasmissione deve essere in ogni caso commisurato alla gravità e all'urgenza del ricevente.
- 4) Effettuare una valutazione collegiale secondo un approccio multidisciplinare con il coinvolgimento eventuale di esperti a livello nazionale (*Second Opinion*).

Al momento non sono disponibili test genetici rapidi per la diagnosi della maggior parte delle malattie rare monogeniche. I tempi di gestione del processo di donazione sono indicativamente di alcune ore, periodo in genere non sufficiente per concludere un test genetico. Quando si sospetta una malattia rara monogenica, nel caso di utilizzo degli organi a scopo di trapianto, è comunque indicata l'acquisizione di un campione biologico da utilizzare per effettuare i test genetici diagnostici i cui risultati possano essere utili nel follow up del ricevente.

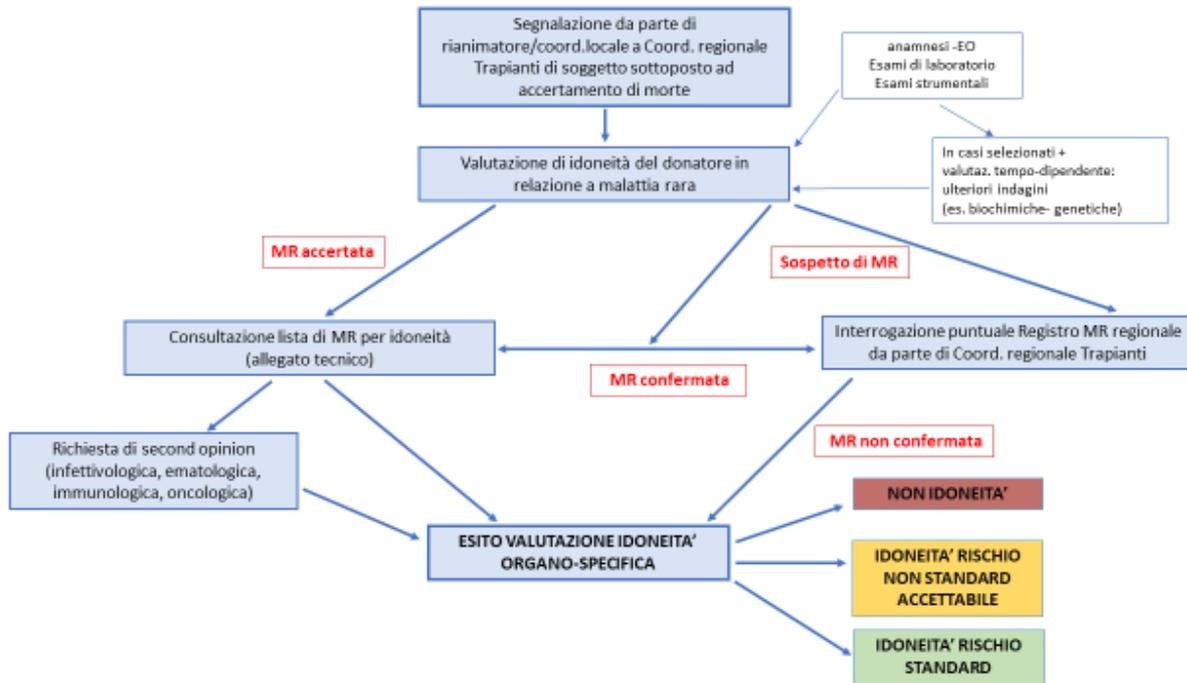


Figura 5 - Flowchart di Valutazione dell'Idoneità organo-specifica

5. INDICAZIONI OPERATIVE NELLA GESTIONE DI DONATORI CON MR - ALLEGATO tecnico

Il Gruppo di lavoro ha valutato un gruppo di malattie rare (22), al fine di predisporre una Tabella (Allegato tecnico) in grado di fornire indicazioni circa l'idoneità alla donazione di organi e l'idoneità al trapianto di quelli più frequentemente utilizzati a scopo di trapianto (reni, fegato, cuore, polmone e pancreas).

Sono state esaminate tutte le malattie rare con prevalenza $>2/100.000$ o con prevalenza $>1/100.000$ a maggior rischio di morte con diagnosi neurologica. Si tratta di 493 malattie (10% di tutte le malattie rare, oltre il 95% dei malati rari), per le quali un gruppo di esperti ha definito l'idoneità o meno alla donazione, e, nel caso di idoneità, quali organi potrebbero essere utilizzati a scopo di trapianto.

Per ogni malattia è stata definita inizialmente l'idoneità alla donazione. Sono state escluse da questa valutazione le malattie per le quali la Rete Nazionale dei Trapianti dispone di *Second Opinion*, come riportato nella Tabella 6.

Tabella 6 - Malattie rare escluse dalla valutazione in quanto la Rete Nazionale dei Trapianti dispone di *Second Opinion*

Malattie rare di interesse	numero malattie	% (n: 493)
Oncologico	64	13,0
Ematologico	30	6,1
Immunologico	30	6,1
Infettivologico	28	5,7

Escludendo le malattie elencate nella Tabella 6, sono state esaminate 342 condizioni cliniche (69,4% di tutte quelle esaminate), come riassunto nella Tabella 7.

Tabella 7 - Sintesi delle valutazioni di idoneità per le malattie rare analizzate.

Idoneità alla donazione	Idoneità non standard	Non idoneità	Idoneità non definita in assenza di una diagnosi eziologica
291 (85,1%)	16 (4,7%)	2 (0,6%)	33 (9,6%)

Di fatto dunque è molto improbabile che la presenza di una malattia rara nel potenziale donatore sia *per sé* una causa di esclusione.

Per ogni malattia per la quale è stata identificata un'idoneità (standard e non standard accettabile) alla donazione, si è valutata l'idoneità al trapianto degli organi prelevabili, come riportato nella Tabella 8.

Tabella 8 - Idoneità in rapporto all'organo trapiantabile.

Organo	Idonei		Idonei non standard		Non idonei		Totale
	n.	%	N	%	n.	%	
Rene	244	79,5	48	15,6	15	4,9	307
Cuore	223	72,2	54	17,5	32	10,4	309
Polmone	246	80,1	42	13,7	19	6,2	307
Fegato	245	79,8	38	12,4	24	7,8	307
Pancreas	264	85,7	32	10,4	12	3,9	308
Tutti	1222	79,5	214	13,9	102	6,6	1538

In conclusione, qualora il donatore presenti una malattia rara (in precedenza non intercettata dalla competenza degli esperti della rete di *Second Opinion*), **quasi l'80% degli organi risulta idoneo al trapianto, il 7% circa non-idoneo ed il 14% circa degli organi prelevabili può essere considerato idoneo non-standard accettabile.** Per quest'ultima categoria di organi è raccomandabile, secondo le indicazioni del CNT, un follow-up specifico.

Particolari valutazioni riguardano invece le malattie mitocondriali, che rappresentano una quota importante delle malattie rare. La loro grande eterogeneità clinica e genetica rende difficile stabilire con esattezza la loro prevalenza, che comunque è stimabile in almeno 1:5000 (23). Dal punto di vista genetico, oltre 300 geni nucleari e numerose mutazioni del DNA mitocondriale sono causa di malattia nell'uomo (24). Gli studi pubblicati in ambito pediatrico suggeriscono una maggiore frequenza delle forme recessive, mentre nella popolazione adulta, nella quale queste malattie sono relativamente più frequenti, il riscontro di mutazioni del DNA mitocondriale è identificabile nel 50-70% degli individui affetti.

Dal punto di vista clinico le malattie mitocondriali si manifestano spesso come patologie sistemiche, con coinvolgimento multiorgano. I quadri più frequenti coinvolgono il SNC, il muscolo scheletrico, il miocardio e la vista. Nei casi pediatrici, oltre al coinvolgimento neurologico è frequente l'interessamento epatico, renale, pancreatico ed endocrino. Si conoscono numerose "sindromi" mitocondriali (ad es. MELAS, MERRF, PEO, Leigh, Kearns Sayre, Alpers, MNGIE) dovute a specifiche o differenti cause genetiche, la cui espressione clinica varia nel tempo con la progressiva comparsa dei sintomi nei diversi organi ed apparati.

Considerata l'estrema eterogeneità delle malattie mitocondriali la decisione sull'utilizzo degli organi da un potenziale donatore affetto, necessita, ove possibile, una precisa diagnosi genetica sia nelle forme adulte che in quelle pediatriche e comunque pone la quasi totalità delle condizioni a rischio non-standard.

Si rimanda all'Allegato tecnico, nel quale, per ogni malattia rara esaminata, è riportata l'indicazione circa l'idoneità alla donazione e, in caso positivo, sono specificati gli organi trapiantabili ed il livello di rischio. Si tratta di uno strumento operativo utile per indirizzare la rete italiana di *procurement* alla valutazione dei donatori nella quale è stata posta una diagnosi di malattia rara.

Le indicazioni fornite hanno valore di indirizzo, rimanendo fondamentale la valutazione del rischio del donatore e di idoneità degli organi da proporre al trapianto secondo le linee di indirizzo fornite dal Centro Nazionale Trapianti (CNT).

BIBLIOGRAFIA

1. CONFERENZA STATO-REGIONI DEL 24.01.2018: Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi". Repertorio Atti n.: 17/CSR del 24/01/2018
2. United States Food and Drug Administration: Orphan Drug Act, Pub L. No. 97-414 96 Stat. 2049. 1982.
3. European Parliament: Decision No 1295/1999/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 1999 adopting a programme of Community action on rare diseases within the framework for action in the field of public health (1999 to 2003); 1999.
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1395750802170&uri=CELEX:31999D1295>.
4. Richter, T., Nestler-Parr, S., Babela, R., Khan, Z. M., Tesoro, T., Molsen, E. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Rare Disease Special Interest Group. (2015). Rare disease terminology and definitions-a systematic global review: Report of the ISPOR rare disease special interest group. *Value in Health*, 18(6), 906–914.
5. Montserrat Moliner A, Waligóra J. The European Union policy in the field of rare diseases. *Public Health Genomics*. 2013; 16 (6):268-77.
6. Kole A, Faurisson F. Rare diseases social epidemiology: analysis of inequalities. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 686:223-50.
7. European Organisation for Rare Diseases. Rare Diseases: Understanding This Public Health Priority.
8. Mazzucato M., Facchin P., Salamanca E., Angin C., Rath A. Orphan codes' Use For The Codification Of Rare Diseases: Results Of The Testing Activity Carried Out Within The Rd-Action Framework. *Orphanet Journal Of Rare Diseases* 2018;13 (Suppl 2) :167
9. Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, Blau N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med*. 2019; 21(1):102–106.
10. Koboldt DC, Steinberg KM, Larson DE, Wilson RK, Mardis ER. The next-generation sequencing revolution and its impact on genomics. *Cell*. 2013; 155 (1):27-38.
11. Rath A, Olry A, Dhombres F, Brandt MM, Urbero B, Ayme S: Representation of rare diseases in health information systems: the Orphanet approach to serve a wide range of end users. *Hum Mutat* 2012, 33(5):803–8.
12. Mazzucato M, Visonà Dalla Pozza L, Manea S, Minichiello C, Facchin P: A population-Based Registry as a Source of Health Indicators for Rare Diseases: The Ten-Year Experience of the Veneto Region's Rare Diseases Registry. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:37
13. Aymé S, Rath A, Bellet B: WHO International Classification of Diseases (ICD) Revision Process: incorporating rare diseases into the classification scheme: state of art. *Orphanet J Rare Dis* 2010, 5 (Suppl 1):1.
14. Walker CE, Mahede T, Davis G, Miller LJ, Girschik J, Brameld K, Sun W, Rath A, Aymé S, Zubrick SR, Baynam GS, Molster C, Dawkins HJ, Weeramanthri TS. The collective impact of rare diseases in Western Australia: an estimate using a population-based cohort. *Genet Med*. 2016 Sep 22. 2017; 19 (5), 546-552
15. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*. 2019
16. EURORDIS. (2005). European Conference on Rare Diseases 2005 Report (p. 93). [<https://www.eurordis.org/IMG/pdf/EN-ECRDtotal-2.pdf>]
17. Mallett A1, Patel C, Salisbury A, Wang Z, Healy H, Hoy W. The prevalence and epidemiology of genetic renal disease amongst adults with chronic kidney disease in Australia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Jun 30; 9:98.
18. <http://www.ctstransplant.org/>
19. Jimenez-Sanchez, G., Childs, B., & Valle, D. (2014). The effect of Mendelian disease on human health. In A. L. Beaudet, B. Vogelstein, K. W. Kinzler, S. E. Antonarakis, A. Ballabio, K. M. Gibson, & G. Mitchell (Eds.), *The online metabolic and molecular bases of inherited disease* (Vol. 1—Book, Section). New York, NY: The McGraw-Hill Companies [<http://www.ommbid.mhmedical.com/content.aspx?aid=1102918817>]
20. Chiu, A. T. G., Chung, C. C. Y., Wong, W. H. S., Lee, S. L., & Chung, B. H. Y. (2018). Healthcare burden of rare diseases in Hong Kong—Adopting ORPHAcodes in ICD-10 based healthcare administrative datasets. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1), 147. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0892-5>
21. Herden U, Grabhorn E, Santer R, Li J, Nadalin S, Rogiers X, Scherer MN, Braun F, Beime J, Lenhartz H, Muntau AC, Fischer L. Surgical Aspects of Liver Transplantation and Domino Liver Transplantation in Maple Syrup Urine Disease: Analysis of 15 Donor-Recipient Pairs. *Liver Transpl*. 2019 Jun; 25(6):889-900. doi: 10.1002/lt.25423. Epub 2019 Apr 19. PubMed PMID: 30712285.

22. Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data - January 2019 - Number 1
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
23. Maldonado EM, Taha F, Rahman J, Rahman S. Systems Biology Approaches Toward Understanding Primary Mitochondrial Diseases. *Front Genet.* 2019; 10:19. doi: 10.3389/fgene.2019.00019.
24. Rahman J, Rahman S. Mitochondrial medicine in the omics era. *Lancet.* 2018; 391(10139):2560-2574. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30727-X.

GRUPPO DI LAVORO SEZIONE I CSS

Presidente: Prof. Bruno Dallapiccola

Segretario tecnico: Dr. Stefano Moriconi

“Malati rari come potenziali donatori di organi”

Prof. Bruno Dallapiccola

Coordinatore - Presidente Sezione I CSS

Professore Ordinario di Genetica Medica - Direttore scientifico IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
 Componente del Comitato Nazionale per la Bioetica (Presidenza Consiglio dei Ministri)

Dr. Stefano Moriconi

Segretario tecnico GdL

Coordinatore e Direttore della Struttura tecnica di Segreteria della Sezione I del Consiglio Superiore di Sanità
 Dirigente medico, Ministero della salute

Prof. Massimo Rugge

Presidente Sezione III CSS

Professore Ordinario di Anatomia patologica – Direttore U.O. Anatomia patologica Ospedale Giustiniano, Padova -
 Vice Direttore Dipartimento di Medicina – Università degli Studi di Padova - Direttore Registro Tumori del Veneto

Prof. Massimo Cardillo

Componente di diritto CSS

Direttore Generale del Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

Prof. Antonio Amoroso

Professore Ordinario di Genetica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche, Responsabile del Laboratorio di Genetica dell'Istocompatibilità Dip.to di Genetica, Università di Torino – Direttore Centro Regionale Trapianti Regione Piemonte c/o SC Immunogenetica e Biologia dei Trapianti Az. Osp.ra Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino

Prof. Carlo Carcassi

Professore Ordinario di Genetica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari -
 Direttore U.O.C. Genetica Medica ASSL Cagliari – Ospedale R. Binaghi, Cagliari - Direttore del Registro regionale di Donatori di Midollo Osseo, Regione Sardegna.

Prof. Michele Colledan

Direttore Dipartimento funzionale Insufficienza d'organo e trapianti - Direttore Chirurgia generale 3, trapianti addominali, Ospedale di Bergamo – ASST Papa Giovanni XXIII

Dott. Luca Dello Strologo

Responsabile U.O. Clinica del Trapianto Renale, Dipartimento Pediatrie Specialistiche, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Dott. Carlo Dionisi Vici

Responsabile U.O.C. Patologia Metabolica, Dipartimento Pediatrie Specialistiche, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Prof.ssa Paola Facchin

Professore Ordinario di Pediatria, Unità di Epidemiologia e Medicina di Comunità, Dipartimento di salute della donna e del bambino, Università di Padova – Responsabile Coordinamento Malattie Rare Regione Veneto e Coordinatrice Gruppo interregionale “Malattie rare” della Commissione salute della Conferenza Stato-Regioni

Prof. Bruno Gridelli

Consigliere CDA IRCCS ISMETT (Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione), Palermo
Vice-Presidente della Fondazione Ri.MED.

Dott. Valentino La Rocca

Infermiere, Coordinamento Nazionale Trapianti Operativo, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

Dott.ssa Letizia Lombardini

Direttore Medico Centro Nazionale Trapianti, Second Opinion Nazionale Malattie Ematologiche, Responsabile Area Tessuti e Cellule, Responsabile della sicurezza per malattie trasmissibili del Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

Dott.ssa Monica Mazzucato

Dirigente medico, Coordinamento Malattie rare, Regione Veneto

Dott.ssa Daniela Peritore

Dirigente medico, Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

Dott.ssa Federica Miragliotta

Sezione I CSS

Collaboratore amministrativo, Consiglio Superiore di sanità, Direzione Generale Organi Collegiali tutela della Salute, Ministero della Salute

IL SEGRETARIO DELLA SEZIONE I

Dott. Stefano Moriconi

Il Coordinatore Gdl

IL PRESIDENTE DELLA SEZIONE I

Prof. Bruno Dallapiccola

Indicazioni Operative nella Gestione di Donatori con Malattie rare - ALLEGATO TECNICO

Numero ORPHA	Malattia o gruppo di malattie	Prevalenza stimata >1/100.000	Idoneità (si/no oppure 2nd opinion)	Rene	Cuore	Polmone	Fegato	Pancreas	Note	Maggior rischio morte encefalica
--------------	-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------------	------	-------	---------	--------	----------	------	----------------------------------

In assenza di specifiche, le prevalenze sono da considerarsi a livello mondiale. L'asterisco* indica i dati europei. BP indica la prevalenza alla nascita

SI: idoneo	NO: non idoneo	N.S.A.: non standard accettabile	NA: non applicabile
---------------	----------------	-------------------------------------	---------------------

930	Acalasia idiopatica	8.0	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
926	Acatasemia	3.2 *	SI	SI	SI	SI	SI	NO		
15	Acondroplasia	4.0 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
49382	Acromatopsia	2.7	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
963	Acromegalia	5.5	ONCOL							
424991	Adenocarcinoma della cistifellea e delle vie biliari extraepatiche	2.62*	ONCOL							
213504	Adenocarcinoma ovarico	5.97*	ONCOL							
213528	Adenocarcinoma raro della mammella	3.55*	ONCOL							
454821	Adenoma pleomorfo delle ghiandole salivari	2.725	ONCOL							
43	Adrenoleucodistrofia legata all'X	5.0 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
95432	Afasia primitiva progressiva	7.0	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
100070	Afasia progressiva non fluente	2.5 *	NA						SERVE DIAGNOSI EZIOLOGICA	
3346	Agenesia della trachea	2.0 BP*	NA						FATALE NEI NEONATI	
93100	Agenesia renale unilaterale	50.0 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
55	Albinismo oculocutaneo	5.9	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
352731	Albinismo oculocutaneo, tipo 1	2.5	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
79432	Albinismo oculocutaneo, tipo 2	2.55	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
700	Alopecia areata totale	10.5 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
701	Alopecia universale	25.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
65	Amaurosi congenita di Leber	2.5 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SE ISOLATA	
85446	Amiloidosi ABeta2M wild-type	4.5 *	IMMUNOL							
85443	Amiloidosi AL	11.0 *	IMMUNOL							
330001	Amiloidosi ATTR wild-type	30.0 *	IMMUNOL							
314701	Amiloidosi sistemica primitiva	30.0 *	IMMUNOL							
238621	Anastomosi ileoanale con reservoir associata a incontinenza fecale	3.0 *	NA						SERVE DIAGNOSI EZIOLOGICA	

Indicazioni Operative nella Gestione di Donatori con Malattie rare - ALLEGATO TECNICO

Numero ORPHA	Malattia o gruppo di malattie	Prevalenza stimata >1/100.000	Idoneità (si/no oppure 2nd opinion)	Rene	Cuore	Polmone	Fegato	Pancreas	Note	Maggior rischio morte encefalica
98375	Anemia emolitica autoimmune	2.02*	EMATOL/IMMUN							
766	Anemia emolitica da deficit di piruvato chinasi negli eritrociti	5.0 *	EMATOL							
1048	Anencefalia/exencefalia isolata	35.0 BP*	NO							
91378	Angioedema ereditario	1.5 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		SI
98555	Anoftalmia - microftalmia	8.3 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
2542	Anoftalmia - microftalmia isolata	5.3 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
3388	Anomalie di chiusura del tubo neurale	91.05 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
1114	Aplasia cutis congenita	10.0 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI	se isolato	
99981	Apnea del prematuro	8.5 *	NA							
85438	Artrite associata a entesite	5.7 *	IMMUNOL							
85414	Artrite idiopatica giovanile a esordio sistemico	5.0 *	IMMUNOL							
85410	Artrite oligoarticolare giovanile	20.5 *	IMMUNOL							
85436	Artrite psoriasica giovanile	4.2 *	IMMUNOL							
1143	Artrogriposi congenita multipla, tipo neurogeno	4.3 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
1037	Artrogriposi multipla congenita	5.7 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
48	Assenza bilaterale congenita dei vasi deferenti	50.0 *	SI	SI	SI	NO	SI	NO		
887	Associazione VACTERL/VATER	6.25 BP*	SI	NO	NO	SI	SI	SI		
94	Astrocitoma	4.8*	ONCOL							
99	Atassia cerebellare, autosomica dominante	2.7	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
1172	Atassia cerebellare, autosomica recessiva	3.3	NA						SERVE DIAGNOSI EZIOLOGICA	
95	Atassia di Friedreich	2.0 *	SI	SI	N.S.A.	SI	SI	NO		
247234	Atassia sporadica a eziologia non nota e a esordio nell'età adulta	7.6 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
95713	Atireosi	3.5 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
30391	Atresia biliare	18.5 BP	SI	SI	SI	SI	NO	SI		
1201	Atresia del piccolo intestino	16.0 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
1209	Atresia della tricuspide	4.2 BP*	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.		
137914	Atresia delle coane	8.6 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		

Indicazioni Operative nella Gestione di Donatori con Malattie rare - ALLEGATO TECNICO

Numero ORPHA	Malattia o gruppo di malattie	Prevalenza stimata >1/100.000	Idoneità (si/no oppure 2nd opinion)	Rene	Cuore	Polmone	Fegato	Pancreas	Note	Maggior rischio morte encefalica
1203	Atresia duodenale	9.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	N.S.A.		
1199	Atresia esofagea	24.3 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
98933	Atrofia multisistemica, tipo parkinsoniano	2.4 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
70	Atrofia muscolare spinale prossimale	20.0 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
98672	Atrofia ottica autosomica dominante	3.3	NA						SERVE DIAGNOSI EZIOLOGICA	
98673	Atrofia ottica autosomica dominante, forma classica	2.0	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
102	Atrofia sistemica multipla	3.5	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
217064	Avvelenamento da 5-fluorouracile	2.0 *	NA						VALUTARE IL MOTIVO	
330015	Avvelenamento da piombo	2.3 *	SI	N.S.A.	SI	SI	SI	SI		
126	Blefarofimosi - epicanto inverso - ptosi	2.0	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SINDROME	
60041	Blocco cardiaco congenito	4.54 BP	SI	SI	NO	SI	SI	SI		
136	CADASIL	3.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI	VASI POVERI DI FIBRE MUSCOLARI	ANOMALIA VASCOLARI CEREBRALI
1329	Canale atrioventricolare completo	20.0 BP*	SI	SI	N.S.A.	SI	SI	SI		
1330	Canale atrioventricolare parziale	30.0 *	SI	SI	N.S.A.	SI	SI	SI		
70573	Cancro polmonare a piccole cellule	11.2 *	ONCOL							
213767	Carcinoma a cellule squamose della cervice uterina	4.28*	ONCOL							
99977	Carcinoma a cellule squamose dell'esofago	5.2	ONCOL							
209989	Carcinoma a cellule transizionali non papillare della vescica	37.0 *	ONCOL							
79140	Carcinoma cutaneo neuroendocrino	4.0 *	ONCOL							
56044	Carcinoma della cistifellea e delle vie biliari extraepatiche	12.0	ONCOL							
217071	Carcinoma delle cellule renali	42.0 *	ONCOL							
70482	Carcinoma dell'esofago	9.8	ONCOL							
70482	Carcinoma dell'esofago	7.0	ONCOL							
146	Carcinoma differenziato della tiroide	5.25	ONCOL							
88673	Carcinoma epatocellulare	15.0 *	ONCOL							
1332	Carcinoma midollare della tiroide	7.0 *	ONCOL							
150	Carcinoma nasofaringeo	2.0 *	ONCOL							
217074	Carcinoma raro del pancreas	3.5	ONCOL							

Indicazioni Operative nella Gestione di Donatori con Malattie rare - ALLEGATO TECNICO

Numero ORPHA	Malattia o gruppo di malattie	Prevalenza stimata >1/100.000	Idoneità (si/no oppure 2nd opinion)	Rene	Cuore	Polmone	Fegato	Pancreas	Note	Maggior rischio morte encefalica
100088	Carcinoma tiroideo	12.7	ONCOL							
247	Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro	20.0	SI	SI	NO	SI	SI	SI		
154	Cardiomiopatia dilatativa familiare	17.5 *	SI	SI	NO	SI	SI	SI		
563	Cardiomiopatia periparto	30.0 BP	SI	SI	NO	SI	SI	SI		
75249	Cardiomiopatia restrittiva isolata familiare	2.5 *	SI	SI	NO	SI	SI	SI		
137599	Cheratite stromale	16.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
163934	Cheratoconguntivite atopica	15.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
70476	Cheratoconguntivite primaverile	32.0 *	INFETTIVOL							
2337	Cheratoderma palmoplantare non epidermolitico	2.5 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
137596	Cheratopatia neurotrofica	4.2 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
90080	Cicatrizzazione postchirurgica del glaucoma	22.0 *	NA							
65250	Cisti perineurale	50.0*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
214	Cistinuria	14.0	SI	NO	SI	SI	SI	SI		
247525	Citrullinemia, tipo I	2.4 *	SI	SI	SI	SI	NO	SI		
1457	Coartazione dell'aorta	35.6 BP*	SI	N.S.A.	N.S.A.	SI	SI	SI		
70567	Colangiocarcinoma	2.1	ONCOL							
186	Colangite biliare primitiva	21.05	SI	SI	SI	SI	NO	SI		
171	Colangite sclerosante primitiva	8.1	SI	SI	SI	SI	NO	SI		
268316	Complicazione in emodialisi	13.0*	SI	NO	SI	SI	SI	SI	QUANDO NON È NOTA LA MALATTIA DI ORIGINE	
180	Coroideremia	2.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
54595	Craniofaringioma	2.0 *	ONCOL							
1531	Craniosinostosi	24.3 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
1546	Criptococcosi	11.0*	INFETTIVOL							
363203	Cromosoma ad anello	2.0 BP	NA							
1464	Cuore univentricolare	7.5 BP	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.		
467	Deficit combinato non acquisito dell'ormone ipofisario	29.0 BP*	SI	SI	SI	SI	N.S.A.	SI		
35122	Deficit congenito di sucrali-isomaltasi	20.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
275761	Deficit della lipasi acida lisosomiale	2.0 *	SI	SI	N.S.A.	N.S.A.	NO	NO		
171673	Deficit delle cellule staminali limbiche	3.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		

Indicazioni Operative nella Gestione di Donatori con Malattie rare - ALLEGATO TECNICO

Numero ORPHA	Malattia o gruppo di malattie	Prevalenza stimata >1/100.000	Idoneità (si/no oppure 2nd opinion)	Rene	Cuore	Polmone	Fegato	Pancreas	Note	Maggior rischio morte encefalica
5	Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi a catena lunga	8.0 *	SI	N.S.A.	NO	N.S.A.	NO	NO		
6	Deficit di 3-metilcrotonil-CoA carbossilasi	2.65 BP*	SI	SI	N.S.A.	SI	N.S.A.	N.S.A.	Esistono 2 forme, una severa e una benigna	
42	Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media	12.0 BP*	SI	SI	N.S.A.	SI	NO	N.S.A.		
60	Deficit di alfa-1-antitripsina	20.0 *	SI	SI	SI	NO	N.S.A.	SI	Il fegato può sviluppare fibrosi o cirrosi nel post-tx	
79241	Deficit di biotinidasi	1.6 *	SI	SI	SI	SI	NO	SI		
664	Deficit di ornitina transcarbamilasi	1.77 BP	SI	SI	SI	SI	NO	SI		SI
158	Deficit primitivo sistemico di carnitina	3.2 BP*	SI	NO	NO	N.S.A.	N.S.A.	SI		
1646	Delezione parziale del cromosoma Y	20.8	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
282	Demenza frontotemporale	3.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
49042	Dentinogenesi imperfetta	14.5 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
166260	Dentinogenesi imperfetta, tipo 2	14.6 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
1656	Dermatite erpetiforme	27.0 *	IMMUNOL							
31112	Dermatofibrosarcoma di Darier- Ferrand	10.0 *	ONCOL							
221	Dermatomiosite	6.0 *	N.S.A.	N.S.A.	NO	NO	N.S.A.	N.S.A.	RISCHIO ONCOLOGICO	
178029	Diabete insipido centrale	4.0 *	SI	SI	SI	SI	N.S.A.	SI		
244	Discinesia ciliare primitiva	5.0 BP*	SI	N.S.A.	SI	NO	SI	SI		
1146	Dismorfismo digitotalare	10.0	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
95716	Disormonogenesi tiroidea familiare	4.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
70589	Displasia broncopulmonare	13.0 *	SI	SI	SI	NO	SI	SI		
231080	Displasia di alto grado nei pazienti affetti da esofago di Barrett	36.0 *	ONCOL							
238468	Displasia ectodermica ipoidrotica	6.7 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
251	Displasia epifisaria multipla	5.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
93108	Displasia renale ISOLA	43.5 BP*	SI	NO	SI	SI	SI	SI		
2655	Displasia tanatofora	3.5 BP*	NA						MORTE ALLA NASCITA	
1866	Distonia focale, segmentale o multifocale	11.7 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
1872	Distrofia dei coni e dei bastoncelli	2.5 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
269	Distrofia facio-scapolo-omerale	4.5 *	SI	SI	N.S.A.	SI	SI	SI		
206647	Distrofia miotonica	6.7	SI	SI	NO	SI	SI	SI		

Indicazioni Operative nella Gestione di Donatori con Malattie rare - ALLEGATO TECNICO

Numero ORPHA	Malattia o gruppo di malattie	Prevalenza stimata >1/100.000	Idoneità (si/no oppure 2nd opinion)	Rene	Cuore	Polmone	Fegato	Pancreas	Note	Maggior rischio morte encefalica
273	Distrofia miotonica di Steinert	12.5	SI	SI	NO	SI	SI	SI		
263	Distrofia muscolare dei cingoli	2.32	SI	SI	N.S.A.	SI	SI	SI	VALUTARE TIPO	
609	Distrofia muscolare della tibia	6.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
98896	Distrofia muscolare di Duchenne	15.1 BP*	SI	N.S.A.	NO	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.		
98895	Distrofia muscolare, tipo Becker	2.2 BP*	SI	SI	N.S.A.	N.S.A.	SI	SI		
168782	Disturbo disintegrativo dell'infanzia	2.0 *	NA							
2138	Disturbo ovotesticolare dello sviluppo sessuale 46,XX	2.5 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
95426	Dolore cronico trattato con analgesici intraspinali	12.0 *	NA							
232	Drepanocitosi	22.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
95712	Ectopia tiroidea	14.3 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
95719	Emiagenesia tiroidea	25.0	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
569	Emicrania emiplegica familiare o sporadica	10.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
157835	Emicrania parossistica	2.0 *	NA							
93323	Emimelia fibulare	2.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
448	Emofilia	7.7 *	EMATOL							SI
98878	Emofilia A	11.25 BP	SI	SI	SI	SI	N.S.A.	SI	consulenza ematologo	SI
169802	Emofilia A grave	2.8 *	SI	SI	SI	SI	N.S.A.	SI	VEDI altre forme con consulenza ematologo	SI
98879	Emofilia B	1.7 *	SI	SI	SI	SI	N.S.A.	SI	consulenza ematologo	SI
447	Emoglobinuria parossistica notturna	2.0 *	EMATOL							
90065	Emorragia subaracnoidea aneurismatica acquisita	10.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		SI
449266	Empiema pleurico	13.0 *	INFETTIVOL							
1928	Enfisema lobare congenito	4.0 BP	SI	SI	SI	NO	SI	SI		
391673	Enterocolite necrotizzante	450	INFETTIVOL							
2137	Epatite cronica autoimmune	23.5	IMMUNOL							
402823	Epatite Delta	40.0 *	INFETTIVOL							
304	Epidermolisi bollosa semplice	2.2 BP*	SI	N.S.A.	SI	SI	SI	SI	RISCHIO INFEZIONI	
1941	Epilessia con assenze del giovane	7.5*	SI	SI	SI	SI	SI	SI	ALTRE EPILESSIE?	
93928	Epispadia	2.4 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SE ISOLATA	
2140	Ernia diaframmatica congenita	30.0 BP	SI	SI	SI	N.S.A.	SI	SI		

Indicazioni Operative nella Gestione di Donatori con Malattie rare - ALLEGATO TECNICO

Numero ORPHA	Malattia o gruppo di malattie	Prevalenza stimata >1/100.000	Idoneità (si/no oppure 2nd opinion)	Rene	Cuore	Polmone	Fegato	Pancreas	Note	Maggior rischio morte encefalica
73247	Esofagite eosinofila	40	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
93930	Estrofia vescicale	3.05 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
99828	Febbre dengue	71.4	INFETTIVOL							
340	Febbre emorragica con sindrome renale	37.0 *	SI	N.S.A.	SI	SI	SI	SI		
3099	Febbre reumatica	5.0*	NA						immunologo	
716	Fenilchetonuria	10.0 BP*	SI	SI	SI	SI	N.S.A.	SI		
2209	Fenilchetonuria materna	10.0*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
586	Fibrosi cistica	7.4 *	SI	SI	SI	NO	SI	NO	consulenza infettivologo	
2032	Fibrosi polmonare idiopatica	3.81*	SI	SI	N.S.A.	NO	NO	SI		
228113	Fistola anale	23.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
2038	Fistola arterovenosa polmonare	2.5	SI	SI	N.S.A.	N.S.A.	SI	SI		
454750	Fistola tracheo-esofagea isolata	2.2 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
60015	Forami parietali allargati	3.7	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
352	Galattosemia	2.1*	SI	N.S.A.	SI	SI	N.S.A.	N.S.A.	Diagnosi differenziale con forma classica (deficit GALT), esistono altre 3 forme di Galattosemia, necessaria dieta di esclusione priva di galattosio	
79239	Galattosemia classica	2.1*	SI	N.S.A.	SI	SI	N.S.A.	N.S.A.	Fegato come per intolleranza al fruttosio, necessaria dieta di esclusione priva di galattosio	
309152	Gangliosidosi GM2	5.0 *	SI	N.S.A.	NO	NO	NO	N.S.A.		
2368	Gastroschisi	23.7 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
98976	Glaucoma congenito	3.6 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
94058	Glaucoma neovascolare	24.4 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
360	Glioblastoma	3.0	ONCOL							SI
329918	Glomerulonefrite membranoproliferativa non mediata dalle immunoglobuline	14.0 *	SI	NO	SI	SI	SI	SI		
54370	Glomerulonefrite membranoproliferativa primitiva	16.0 *	SI	NO	SI	SI	SI	SI		
900	Granulomatosi con poliagioite	9.0 *	SI	NO	NO	NO	N.S.A.	NO		
2177	Idranencefalia	10.0 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI		

Indicazioni Operative nella Gestione di Donatori con Malattie rare - ALLEGATO TECNICO

Numero ORPHA	Malattia o gruppo di malattie	Prevalenza stimata >1/100.000	Idoneità (si/no oppure 2nd opinion)	Rene	Cuore	Polmone	Fegato	Pancreas	Note	Maggior rischio morte encefalica
2182	Idrocefalo con stenosi dell'acquedotto di Silvio	1.7	SI	SI	SI	SI	SI	SI		si
2185	Idrocefalo congenito ISOLATO	46.5 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
363999	Idrope fetale non immune	42.0 BP	NA							
42062	Iminoglicinuria	6.68 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
91127	Infezione da adenovirus nei pazienti immunodepressi	18.0 *	INFETTIVOL							
411703	Infezione polmonare micobatterica non tubercolare	6.0 *	INFETTIVOL							
217080	Infezioni polmonari fungine nei pazienti ritenuti a rischio	22.0 *	INFETTIVOL							
63259	Iniencefalia	50.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
90062	Insufficienza epatica acuta	20.0 *	NA						SERVE DIAGNOSI EZIOLOGICA	
439167	Insufficienza placentare	33.0	NA							
101959	Insufficienza surrenalica primitiva cronica	14.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
469	Intolleranza ereditaria al fruttosio	5.0 *	SI	SI	SI	SI	N.S.A.	SI	Dieta priva di fruttosio nel ricevente fegato	
93372	Ipercalcemia ipocalciurica familiare, tipo 1	5.5	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	CALCIFICAZIONI VASCOLARI	
657	Iperinsulinismo isolato congenito	2.0 BP	SI	SI	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	NO	Diagnosi differenziale	
412	Iperlipoproteinemia, tipo 3	10.0	SI	SI	N.S.A.	SI	N.S.A.	SI		
418	Iperplasia congenita dei surreni	6.7 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NON DEFICIT 21 OH	
315311	Iperplasia surrenalica congenita classica da deficit di 21-idrossilasi, forma virilizzante semplice	2.5 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
315306	Iperplasia surrenalica congenita classica da deficit di 21-idrossilasi, TUTTE LEFORME	7.5 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
33208	Ipersonnia idiopatica	30.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
182090	Ipertensione arteriosa polmonare	3.3 *	SI	SI	N.S.A.	NO	SI	SI		
422	Ipertensione arteriosa polmonare familiare e/o idiopatica	1.0 *	SI	SI	N.S.A.	NO	SI	SI		si
238624	Ipertensione intracranica idiopatica	14.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
70591	Ipertensione polmonare tromboembolica cronica	3.0 *	SI	SI	N.S.A.	NO	SI	SI		
429	Ipocondroplasia	3.3 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
435	Ipomelanosi di Ito	10.85*	SI	N.S.A.	SI	SI	SI	SI		
2248	Ipoplasia del cuore sinistro	24.0 BP	SI	SI	NO	N.S.A.	SI	SI		
95702	Ipoplasia surrenalica congenita, tipo citomegalico	8.0 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
95720	Ipoplasia tiroidea	3.5	SI	SI	SI	SI	SI	SI		

Indicazioni Operative nella Gestione di Donatori con Malattie rare - ALLEGATO TECNICO

Numero ORPHA	Malattia o gruppo di malattie	Prevalenza stimata >1/100.000	Idoneità (si/no oppure 2nd opinion)	Rene	Cuore	Polmone	Fegato	Pancreas	Note	Maggior rischio morte encefalica
442	Ipotiroidismo congenito	38.0 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
95711	Ipotiroidismo congenito da anomalia dello sviluppo	21.3 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
226292	Ipotiroidismo congenito permanente	33.3 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
226295	Ipotiroidismo primitivo congenito	37.5 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
461	Ittiosi recessiva legata all'X	16.6 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
199306	Labio/palatoschisi ISOLATA	80.0 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
548	Lebbra	3.7	INFETTIVOL							
507	Leishmaniosi	25.0	INFETTIVOL							
90058	Lesione del midollo spinale TRAUMETACA	32.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI	a seconda della causa	
90056	Lesioni cerebrali traumatiche moderate e gravi	37.8 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
67038	Leucemia linfatica cronica a cellule B	48.0 *	EMATOL							
513	Leucemia linfoblastica acuta	11.0 *	EMATOL							
519	Leucemia mieloide acuta	2.5	EMATOL							
521	Leucemia mieloide cronica	6.0 *	EMATOL							
86875	Leucemia/linfoma dell'adulto a cellule T	3.0 *	EMATOL							
512	Leucodistrofia metacromatica	1.47 BP*	SI	N.S.A.	SI	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.		SI
77240	Linfedema primitivo	16.7 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
52416	Linfoma a cellule mantellari	3.5 *	EMATOL							
98841	Linfoma anaplastico a grandi cellule	2.0 *	EMATOL							
171901	Linfoma cutaneo primitivo a cellule T	24.0 *	EMATOL							
300912	Linfoma della zona marginale	7.0 *	EMATOL							
98293	Linfoma di Hodgkin	2.4*	EMATOL							
391	Linfoma di Hodgkin classico	2.38*	EMATOL							
544	Linfoma diffuso a grandi cellule B	16.0 *	EMATOL							
545	Linfoma follicolare	28.0 *	EMATOL							
52417	Linfoma MALT	4.0 *	EMATOL							
547	Linfoma non-Hodgkin	11.6*	EMATOL							
171915	Linfoma non-Hodgkin a cellule B	17.45*	EMATOL							
98838	Linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B	3.0 *	EMATOL							
51577	Lissencefalia con aspetto ciottolato	1.0 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		SI
535	Lupus eritematoso cutaneo	50.0 *	IMMUNOL							
673	Malaria	73.0	INFETTIVOL							

Indicazioni Operative nella Gestione di Donatori con Malattie rare - ALLEGATO TECNICO

Numero ORPHA	Malattia o gruppo di malattie	Prevalenza stimata >1/100.000	Idoneità (si/no oppure 2nd opinion)	Rene	Cuore	Polmone	Fegato	Pancreas	Note	Maggior rischio morte encefalica
137698	Malattia da citomegalovirus in pazienti a rischio per immunodepressione cellulare	25.5 *	INFETTIVOL							
39812	Malattia da rigetto del trapianto	3.0 *	NA							
50839	Malattia del graffio di gatto	6.6 *	INFETTIVOL							
730	Malattia del rene policistico, autosomica dominante	3.96 *	SI	NO	SI	SI	N.S.A.	SI		ANEURISMI
85138	Malattia di Addison	12.5 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
36258	Malattia di Buerger	16.0	IMMUNOL							
166	Malattia di Charcot-Marie-Tooth	25.0 *	SI	N.S.A.	SI	SI	SI	SI		
65753	Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo 1	17.5	SI	N.S.A.	SI	SI	SI	SI		
553	Malattia di Cushing	5.9	ONCOL						analogo in caso di sindrome	
218	Malattia di Darier	3.4 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
355	Malattia di Gaucher	1.3 BP	SI	SI	N.S.A.	N.S.A.	NO	N.S.A.		
388	Malattia di Hirschsprung	10.9 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
399	Malattia di Huntington	2.7	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
91546	Malattia di Lyme	21.9	INFETTIVOL							
827	Malattia di Stargardt	10.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
903	Malattia di Von Willebrand	12.5	EMATOL							
905	Malattia di Wilson	3.3	SI	N.S.A.	SI	SI	NO	SI		
98497	Malattia genetica dei nervi periferici	40.0	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
70568	Malattia linfoproliferativa post- trapianto	26.2 *	ONCOL							
890	Malattia veno-occlusiva epatica	11.0 *	SI	SI	SI	SI	NO	SI		
557	Malformazione anorettales isolata	20.0 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
46724	Malformazione arterovenosa cerebrale	6.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		SI
221061	Malformazione cavernosa cerebrale ereditaria	15.0	SI	SI	SI	SI	SI	SI		SI
2444	Malformazione congenita delle vie aeree polmonari	8.2 BP*	SI	SI	SI	NO	SI	SI		
2440	Malformazione da schisi delle mani e dei piedi	5.4 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
1880	Malformazione di Ebstein	3.5 BP*	SI	SI	NO	N.S.A.	SI	SI		
217	Malformazione isolata di Dandy- Walker	2.1 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		IDROCEFALO
2415	Malformazione linfatica	12.5 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
2467	Mastocitosi sistemica	3.75	EMATOL							
98848	Mastocitosi sistemica indolente	3.8 *	EMATOL							
616	Medulloblastoma	1.0 *	ONCOL							SI

Indicazioni Operative nella Gestione di Donatori con Malattie rare - ALLEGATO TECNICO

Numero ORPHA	Malattia o gruppo di malattie	Prevalenza stimata >1/100.000	Idoneità (si/no oppure 2nd opinion)	Rene	Cuore	Polmone	Fegato	Pancreas	Note	Maggior rischio morte encefalica
50251	Mesotelioma pleurico	3.1 *	ONCOL							
589	Miastenia grave	7.77	IMMUNOL							
83463	Microtia	15.5 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
824	Mielofibrosi con metaplasia mieloide	3.0 *	EMATOL							
29073	Mieloma multiplo	11.9 *	EMATOL							
607	Miopatia nemalinica	2.0 BP*	SI	SI	N.S.A.	N.S.A.	SI	SI		
2443	Mitochondrial oxidative phosphorylation disorder due to nuclear DNA anomalies	9.0 *	Vedi testo malattie mitocondriali	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	necessità di valutazione della causa e dell'interessamento d'organo	
1598	Monosomia 18p	2.0 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
1600	Monosomy 18q	2.5 BP	SI	SI	NO	N.S.A.	SI	SI		
423461	Mucopolipidosi, tipo III alfa/beta	13.0	SI	N.S.A.	NO	NO	NO	N.S.A.		
580	Mucopolisaccaridosi, tipo 2	10.0 *	SI	N.S.A.	NO	NO	NO	N.S.A.		
309297	Mucopolisaccaridosi, tipo 4A	15.0 *	SI	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	NO	N.S.A.		
2073	Narcolessia - cataplessia	25.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
654	Nefroblastoma	10.0 BP*	ONCOL							
86870	Neoplasia ematodermica CD4+/CD56+	12.0 *	ONCOL							
652	Neoplasia endocrina multipla, tipo 1	3.3 *	ONCOL							
653	Neoplasia endocrina multipla, tipo 2	2.9 *	ONCOL							
98274	Neoplasia mieloproliferativa	3.07*	EMATOL							
137583	Neoplasia vulvare intraepiteliale	20.0 *	ONCOL							
635	Neuroblastoma	11.0 *	ONCOL							
636	Neurofibromatosi, tipo 1	33.3 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI	da valutare con oncologo	
640	Neuropatia ereditaria con predisposizione alle paralisi da pressione	3.5 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
104	Neuropatia ottica ereditaria di Leber MITOCONDRIALE	4.3	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.		
626	Nevo melanocitico congenito grande	2.75 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
90073	Nuova infezione da epatite B dopo trapianto del fegato	2.0 *	INFETTIVOL							
90064	Occlusione arteriosa periferica acuta	16.0 *	NA						a seconda della causa	
411527	Occlusione della vena centrale della retina	28.0 *	NA						a seconda della causa	
2162	Oloprosencefalia	13.4 BP*	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.		
394	Omocistinuria classica	1.65 *	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.		SI
660	Onfalocele	11.7 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI	se isolato	

Indicazioni Operative nella Gestione di Donatori con Malattie rare - ALLEGATO TECNICO

Numero ORPHA	Malattia o gruppo di malattie	Prevalenza stimata >1/100.000	Idoneità (si/no oppure 2nd opinion)	Rene	Cuore	Polmone	Fegato	Pancreas	Note	Maggior rischio morte encefalica
97230	Orticaria solare	36.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
2764	Osteocondrite dissecante	35.0 *	INFETTIVOL							
666	Osteogenesi imperfetta	10.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
324964	Osteomielite multifocale ricorrente cronica	2.5	INFETTIVOL							
53	Osteopetrosi di Albers-Schönberg	1.0	SI	SI	SI	SI	SI	SI		SI
2014	Palatoschisi ISOLATA	53.6 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
64740	Pancreatite acuta ricorrente	10.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	NO	valutare se CFTR	
99013	Paraplegia spastica autosomica recessiva, tipo 7	4.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
685	Paraplegia spastica ereditaria	5.2	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
2828	Parkinsonismo a esordio nella prima età adulta	15.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
704	Pemfigo volgare	18.0 *	IMMUNOL							
703	Pemfigoide bolloso	26.0 *	IMMUNOL							
90059	Perdita di udito neurosensoriale acuta da trauma acustico acuto o sordità improvvisa o trauma acustico da intervento chirurgico	37.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
707	Peste	2.2*	INFETTIVOL							
35098	Plagiocefalia sinostotica isolata	3.0 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
182095	Pneumopatia interstiziale	5.4*	NA						SERVE DIAGNOSI EZIOLOGICA	
767	Poliarterite nodosa	3.0 *	IMMUNOL							
85435	Poliartrite positiva al fattore reumatoide	4.2 *	IMMUNOL							
729	Policitemia vera	30.0 *	EMATOL							
732	Polimiosite	7.1 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
2932	Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica	3.7 *	IMMUNOL							
733	Poliposi adenomatosa familiare	6.0 *	ONCOL							
2929	Poliposi gastrointestinale giovanile	3.85*	ONCOL							
98916	Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria acuta	3.1 *	IMMUNOL							
79126	Polmonite acuta interstiziale	3.8 *	NA						SERVE DIAGNOSI EZIOLOGICA	
90066	Polmonite dovuta a infezione da Pseudomonas aeruginosa	50.0 *	INFETTIVOL							
183422	Polymalformative genetic syndrome with increased risk of develop cancer	10.0 *	ONCOL							
738	Porfiria	5.25	EMATOL							
101330	Porfiria cutanea tarda	4.0 *	EMATOL							

Indicazioni Operative nella Gestione di Donatori con Malattie rare - ALLEGATO TECNICO

Numero ORPHA	Malattia o gruppo di malattie	Prevalenza stimata >1/100.000	Idoneità (si/no oppure 2nd opinion)	Rene	Cuore	Polmone	Fegato	Pancreas	Note	Maggior rischio morte encefalica
3002	Porpora trombocitopenica immune	25.0 *	IMMUNOL							
54057	Porpora trombocitopenica trombotica	25.5 *	IMMUNOL							
217067	Pouchite	22.0 *	NA							
275555	Pre-eclampsia	45.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
70475	Proctite da radiazioni	35.0 *	ONCOL							
94059	Prurito uremico	35.0 *	SI	NO	SI	SI	SI	SI		
750	Pseudocondroplasia	3.3	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
758	Pseudoxantoma elastico	2.5 *	SI	SI	N.S.A.	SI	SI	SI	RISCHIO SUTURE	FREQUENTE
1851	Rene displastico multicistico	23.26 BP	NA							
97363	Rene displastico multicistico unilaterale	23.2 BP	SI	N.S.A.	SI	SI	SI	SI		
97927	Resistenza periferica agli ormoni tiroidei	2.5 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
791	Retinite pigmentosa ISOLATA	26.7	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
790	Retinoblastoma	6.0 BP	ONCOL							
792	Retinoschisi legata all'X	5.0	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
99125	Ritorno venoso polmonare anomalo totale, tipo congenito	9.0 BP	SI	SI	NO	NO	SI	SI		
797	Sarcoidosi	12.5	IMMUNOL							
3394	Sarcoma dei tessuti molli	30.0 *	ONCOL							
223727	Sarcoma osseo	9.29 *	ONCOL							
3129	Sarcosinemia	2.0 BP	SI	N.S.A.	SI	SI	SI	SI		
2017	Schisi sternale	2.0 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
252164	Schwannoma benigno	6.0 *	ONCOL							
801	Sclerodermia	42.0	IMMUNOL							
803	Sclerosi laterale amiotrofica	3.85	SI	SI	SI	SI	SI	SI	RISCHIO INFETTIVO	
90291	Sclerosi sistemica	15.4 *	IMMUNOL							
805	Sclerosi tuberosa complessa	12.0 *	ONCOL							SI
90051	Sepsi nei neonati prematuri	32.0 *	INFETTIVOL							
97292	Shock cardiogeno	40.0 *	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.		
93402	Sindattilia, tipo 1	25.0 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
8	Sindrome 47,XYY	50.0 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
138	Sindrome CHARGE	6.5 BP	SI	SI	NO	SI	SI	SI		
90290	Sindrome CREST	8.0 *	SI	SI	SI	NO	SI	SI		
81	Sindrome da antisintetasi	3.5	IMMUNOL							
70588	Sindrome da aspirazione di meconio	2.44 *	NA							

Indicazioni Operative nella Gestione di Donatori con Malattie rare - ALLEGATO TECNICO

Numero ORPHA	Malattia o gruppo di malattie	Prevalenza stimata >1/100.000	Idoneità (si/no oppure 2nd opinion)	Rene	Cuore	Polmone	Fegato	Pancreas	Note	Maggior rischio morte encefalica
567	Sindrome da delezione 22q11.2	37.5 BP	SI	SI	N.S.A.	SI	SI	SI		
96092	Sindrome da delezione/duplicazione invertita 8p	3.9 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
90081	Sindrome da deperimento da AIDS	20.0 *	INFETTIVOL							
70587	Sindrome da distress respiratorio acuto del bambino	3.5*	NA						SERVE DIAGNOSI EZIOLOGICA	
99429	Sindrome da insensibilità completa agli androgeni	3.0*	SI	SI	SI	SI	SI	SI	CONTROLLARE TUMORI TESTICOLARI	
261197	Sindrome da microdelezione 16p11.2 prossimale	20.0 *	SI	SI	N.S.A.	SI	SI	SI		
261236	Sindrome da microdelezione 16p13.11	7.0 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
363958	Sindrome da microdelezione 17q21.31 Koolen-De Vries	6.25 *	SI	SI	NO	SI	SI	SI		
683	Sindrome da paralisi soprannucleare progressiva	6.0	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
145	Sindrome del cancro ereditario della mammella e dell'ovaio	25.0 *	ONCOL							
98723	Sindrome del cuore destro ipoplasico	3.3 BP*	NA		NO				SERVE DIAGNOSI EZIOLOGICA	
393	Sindrome del maschio XX	2.5	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
2612	Sindrome del nevo sebaceo lineare	10.0 BP*	ONCOL	rene ferro cavallo					rischio tumori cerebrali	
768	Sindrome del QT lungo familiare	40.0 BP*	SI	SI	NO	SI	SI	SI		
233	Sindrome della retrazione di Duane	10.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
185	Sindrome della scimitarra	2.0 BP*	SI	SI	N.S.A.	N.S.A.	SI	SI		
104008	Sindrome dell'intestino corto	3.4 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
36234	Sindrome dello shock tossico batterico	3.0	INFETTIVOL							
908	Sindrome dell'X fragile	32.5	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
51	Sindrome di Aicardi-Goutières	10.0 *	SI	SI	N.S.A.	SI	SI	SI		
63	Sindrome di Alport	2.0 *	SI	NO	SI	SI	SI	SI		
72	Sindrome di Angelman	7.5	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
137686	Sindrome di Asherman	44.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
116	Sindrome di Beckwith-Wiedemann	3.5 BP*	N.S.A.	NO	N.S.A.	N.S.A.	NO	NO	RISCHIO ONCOLOGICO	
130	Sindrome di Brugada	20.0 *	SI	SI	NO	SI	SI	SI		MORTE IMPROVVISA
1306	Sindrome di Buschke-Ollendorff	5.0	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
870	Sindrome di Down	95.0 BP	SI	SI	N.S.A.	SI	SI	SI		
33069	Sindrome di Dravet	2.5 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI		MORTE IMPROVVISA
90309	Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo 1	5.0 *	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	RISCHIO VASCOLARE	
287	Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo classico	5.0	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	RISCHIO VASCOLARE	

Indicazioni Operative nella Gestione di Donatori con Malattie rare - ALLEGATO TECNICO

Numero ORPHA	Malattia o gruppo di malattie	Prevalenza stimata >1/100.000	Idoneità (si/no oppure 2nd opinion)	Rene	Cuore	Polmone	Fegato	Pancreas	Note	Maggior rischio morte encefalica
285	Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo ipermobilità	12.5 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI	problema suture	
2059	Sindrome di Fryns	7.0 BP*	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.		
79665	Sindrome di Gardner	9.1 BP	ONCOL							
358	Sindrome di Gitelman	2.5 *	SI	NO	SI	SI	SI	SI		
374	Sindrome di Goldenhar	2.9 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
2103	Sindrome di Guillain-Barré	3.5 *	IMMUNOL							
2116	Sindrome di Hartnup	4.2	SI	N.S.A.	SI	SI	SI	SI		
2322	Sindrome di Kabuki	3.1 *	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.		
478	Sindrome di Kallmann	3.75 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI	Può ESSERE UNCLUSA IN SINDROMI DA GENI CONTINUI	
480	Sindrome di Kearns-Sayre	2.0 *	Vedi testo malattie mitocondriali	NO	NO	N.S.A.	NO	NO		
137605	Sindrome di Legius	2.2 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
506	Sindrome di Leigh	2.8 BP*	Vedi testo malattie mitocondriali	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	necessità di valutazione della causa e dell'interessamento d'organo	
137839	Sindrome di Lemierre	10.0*	INFETTIVOL						FUSOBACTERIUM	
2382	Sindrome di Lennox-Gastaut	15.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
524	Sindrome di Li-Fraumeni	6.0	ONCOL							
558	Sindrome di Marfan	25.0*	SI	N.S.A.	NO	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	nelle Linee Guida Europee, perplessità ad usare cuore, valvole ed arterie	Problematiche vascolari
3109	Sindrome di Mayer-Rokitansky-Küster- Hauser	11.0 BP	SI	N.S.A.	SI	SI	SI	SI	ipoplasia renale	
564	Sindrome di Meckel	4.0 BP	SI	NO	N.S.A.	N.S.A.	NO	SI		
53271	Sindrome di Muenke	3.33 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
2745	Sindrome di Opitz G/BBB	3.0 *	SI	SI	N.S.A.	N.S.A.	SI	SI		
705	Sindrome di Pendred	7.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
2869	Sindrome di Peutz-Jeghers	2.2 BP	ONCOL							
739	Sindrome di Prader-Willi	3.1 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	N.S.A.		
778	Sindrome di Rett	10.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
101016	Sindrome di Romano-Ward	40.0 *	SI	SI	NO	SI	SI	SI		
794	Sindrome di Saethre-Chotzen	3.0 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
79271	Sindrome di Sanfilippo, tipo C	5.0 *	SI	SI	N.S.A.	N.S.A.	NO	SI		
813	Sindrome di Silver-Russell	15.5*	ONCOL		N.S.A.			NO		

Indicazioni Operative nella Gestione di Donatori con Malattie rare - ALLEGATO TECNICO

Numero ORPHA	Malattia o gruppo di malattie	Prevalenza stimata >1/100.000	Idoneità (si/no oppure 2nd opinion)	Rene	Cuore	Polmone	Fegato	Pancreas	Note	Maggior rischio morte encefalica
289390	Sindrome di Sjögren primitiva	48.99 *	IMMUNOL							
818	Sindrome di Smith-Lemli-Opitz	3.7 BP*	SI	SI	N.S.A.	N.S.A.	NO	SI		
819	Sindrome di Smith-Magenis	4.0	SI	N.S.A.	N.S.A.	SI	SI	SI		
821	Sindrome di Sotos	7.1 BP	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.		
828	Sindrome di Stickler	12.2 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
3205	Sindrome di Sturge-Weber	3.5 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		EMANGIONI CEREBRALI
861	Sindrome di Treacher-Collins	2.0 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
881	Sindrome di Turner	5.5 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
3451	Sindrome di West ISOLATA	3.7 BP	NA						SERVE DIAGNOSI EZIOLÓGICA	
904	Sindrome di Williams	10.8 BP	SI	N.S.A.	N.S.A.	SI	SI	SI		
280	Sindrome di Wolf-Hirschhorn	2.0 BP*	SI	SI	N.S.A.	SI	SI	SI		
3465	Sindrome di Worster-Drought	3.7 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
294	Sindrome fetale da citomegalovirus	40.0 *	NA							
415	Sindrome iperornitinemia iperammoniemia-omocitrullinuria	12.0 *	SI	SI	SI	SI	NO	SI		
2345	Sindrome isolata di Klippel-Feil	2.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
718	Sindrome isolata di Pierre Robin	5.0 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
57145	Sindrome SUNCT	6.7 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
66627	Sinovite villonodulare pigmentata	20.0 *	IMMUNOL							
3280	Siringomielia	8.4 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
3157	Spettro della displasia setto-ottica	10.0 BP*	SI	SI	SI	SI	N.S.A.	SI		
823	Spina bifida isolata	18.6 BP*	SI	N.S.A.	SI	SI	SI	SI		
494550	Squamous cell carcinoma of the larynx	4.61*	ONCOL							
502363	Squamous cell carcinoma of the oral cavity	3.51*	ONCOL							
500478	Squamous cell carcinoma of the oropharynx	3.12*	ONCOL							
3193	Stenosi sopravvalvolare dell'aorta	4.0 BP*	SI	SI	N.S.A.	SI	SI	SI		
3189	Stenosi valvolare polmonare congenita ISOLATA	39.3 BP*	SI	SI	NO	N.S.A.	SI	SI		
3286	Tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica	10.0 *	SI	SI	NO	SI	SI	SI		
774	Telangiectasia emorragica ereditaria	16.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
3303	Tetralogia di Fallot	34.0 BP	SI	N.S.A.	NO	NO	N.S.A.	SI		
884	Tetrasomia 12p PALLISTER-KILLIAN	4.0 BP*	SI	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	SI	SI		
99745	Tifo	3.0*	INFETTIVOL							

Indicazioni Operative nella Gestione di Donatori con Malattie rare - ALLEGATO TECNICO

Numero ORPHA	Malattia o gruppo di malattie	Prevalenza stimata >1/100.000	Idoneità (si/no oppure 2nd opinion)	Rene	Cuore	Polmone	Fegato	Pancreas	Note	Maggior rischio morte encefalica
1489	Tosse canina	9.32*	INFETTIVOL							
413690	Tossicità e adattamento posologico del metotrexate	3.0 *	NA							
858	Toxoplasmosi congenita	33.0 BP*	INFETTIVOL							
860	Trasposizione congenitamente non corretta delle grandi arterie	24.25 BP*	SI	SI	NO	N.S.A.	SI	SI		
216675	Trasposizione delle grandi arterie	31.7 BP*	SI	SI	N.S.A.	SI	SI	SI		
3366	Trigonocefalia isolata	6.7 BP*	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
3376	Triploidia	12.6 BP*	NA							
1699	Trisomia 12p	2.0 BP	SI	SI	SI	SI	SI	SI	POLIMARFOMAZIONI	
3378	Trisomia 13	3.7 BP*	NA							
3380	Trisomia 18	16.7 BP	NO							
96061	Trisomia 8 in mosaico	3.0*	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.		
3375	Trisomia X	42.5 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
88629	Tritanopia	4.8 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
3384	Tronco arterioso comune	4.3 BP	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.	N.S.A.		
3389	Tubercolosi	20.0 *	INFETTIVOL							
3392	Tularemia	2.0 *	INFETTIVOL							
182130	Tumor of endocrine glands	64.0 *	ONCOL							
877	Tumore endocrino	2.53*	ONCOL							
100075	Tumore endocrino gastrico	3.2 *	ONCOL							
398934	Tumore epiteliale maligno dell'ovaio	9.39*	ONCOL							
63443	Tumore epiteliale raro dello stomaco	18.6*	ONCOL							
182067	Tumore gliale	10.0 *	ONCOL							
213500	Tumore ovarico	30.0 *	ONCOL							
44890	Tumore stromale gastrointestinale	13.0 *	ONCOL							
363472	Tumore testicolare e paratesticolare	3.15*	ONCOL							
100087	Tumore tiroideo	3.2	ONCOL							
90076	Ustioni parziali di secondo e terzo grado	10.0 *	SI	N.S.A.	SI	SI	SI	SI		
98715	Uveite ISOLATA	38.0 *	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
90061	Uveite posteriore non infettiva	18.0 *	IMMUNOL							
93110	Valvola uretrale posteriore	4.12 BP*	SI	N.S.A.	SI	SI	SI	SI		
3467	Xantinuria ereditaria	9.05*	SI	N.S.A.	SI	SI	NO	N.S.A.		