



International Conference / *Conferenza Internazionale*

RARE DISEASES AND ORPHAN DRUGS
MALATTIE RARE E FARMACI ORFANI

September 18th – 23rd, 2006
18 – 23 Settembre 2006

ABSTRACT BOOK



**Istituto Superiore di Sanità
Aula Pocchiari
Viale Regina Elena, 299 – Rome, Italy**

RARE DISEASES AND ORPHAN DRUGS / MALATTIE RARE E FARMACI ORFANI

Scientific Director / *Responsabile scientifico*

D. Taruscio

Scientific Committee / *Segreteria Scientifica*

D. Taruscio

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma

Tel. +39 06 4990 4016 – Fax +39 06 49904370

E-mail: domenica.taruscio@iss.it

Technical Secretariat / *Segreteria Tecnica*

D. Izzo, F. Salvo, G. Vincenti

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma

Tel. +39 06 4990 4017 - 4018 – Fax +39 06 49904370

E-mail: nepbird@iss.it

**NETWORK OF PUBLIC HEALTH INSTITUTIONS ON RARE DISEASES (NEPHIRD)
NEPHIRD CONFERENCE**

Scientific Director / *Responsabile Scientifico*

D. Taruscio

Scientific Committee / *Segreteria Scientifica*

D. Taruscio, F. Bianchi, E. Calzolari, H. Dolk,

M.Posada de la Paz, Y. Kodra

Istituto Superiore di Sanità - Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel. +39 06 4990 4016 - Fax +39 06 49904370

E-mail: domenica.taruscio@iss.it

Technical Secretariat / *Segreteria Tecnica*

D. Izzo, F. Salvo, G. Vincenti

Istituto Superiore di Sanità - Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel. +39 06 4990 4017 - 4018 - Fax +39 06 49904370

E-mail: nepbird@iss.it

Newborn screening in Finland

I. Autti-Rämö

Finnish Office for Health Care Technology Assessment, National Research and Development Centre for Welfare and Health (STAKES), Helsinki - Finland

The genetic background of the Finnish population is characterized by genetic isolation, marked founder effect and population bottlenecks. The only metabolic disorder that newborns are screened for in Finland is congenital hypothyroidism. A proposal to start a pilot study on screening with tandem mass spectrometry necessitated a health technology assessment project to estimate the effects of such screening in Finland.

A panel of clinical and methodological experts chose 5 disorders - PKU, MCAD, LCHAD, GA1 and CAH- for the cost-effective evaluation. Data from published studies, national registers and expert opinion were used. The annual running costs of screening 56 000 newborn for the chosen five disorders was estimated to be 2.5 million €, 45€ per newborn. The cost per quality-adjusted life year gained were a maximum of 25 500 €.

Various scenarios how to proceed were presented to the national screening committee. Mainly due to the lack of evidence on health and knowledge of national incidence the national screening committee did not to support expanding screening for new disorders. The situation will be evaluated again 2008. Screening for PKU in newborn when neither of the parents is of Finnish origin has started in most of the hospitals.

Collection and evaluation of epidemiological data on rare diseases in Europe: experience of NEPHRID-EUROCAT collaboration

I. Barisic

Childrens University Hospital, Zagreb - Croatia

Background: The studies on the epidemiological characteristics of rare disorders are limited, because they require the analysis of large populations and a well-organised diagnostic network. To bring together data on the individuals affected by rare genetic disorders and to promote the research to the causes and prevention of congenital anomalies the EUROCAT network of population - based registries for the surveillance of birth defects has been set up in Europe. On the other hand, the network of public health institutions on rare diseases (NEPHIRD) was established with the aim to identify the state of the art of the activities concerning rare diseases in Europe. These two networks connected focusing on the analysis on selected rare syndromes as target models of birth defects in order to create the concept of more effective organization of the public health services for affected individuals by integrating epidemiologic, clinical and scientific knowledge.

Objectives: The analysis of epidemiological characteristic of selected rare syndromes in European population. The methods used and the data collected will serve as a starting point for further scientific research in the field of epidemiology, public health services and clinical practice concerning rare disorders.

Methods: The analysis of the epidemiological characteristics of Fraser, Cornelia de Lange, Holt Oram, Fryns, Goldenhar, Meckel-Gruber, Ellis van Creveld, Beckwith-Wiedeman, and Treacher-Collins syndrome in Europe. Population: 34 EUROCAT registries of birth defects, which record births in 16 European countries. Study period: 1980-2004.

Results: preliminary results of the ongoing study will be presented based on example of Cornelia de Lange syndrome, the rare disorder extensively studied by NEPHIRD. Descriptive epidemiology data include population-based prevalence rates, type of birth, (live births, stillbirths, induced abortions), the impact of prenatal diagnosis, time of diagnosis, survival, clinical presentation, and possible teratogenic exposures. An overall evaluation of the role of medical geneticists in diagnosing syndrome cases in registries of birth defect will be addressed as well.

Conclusions and Proposals: Epidemiology data on rare syndromes derived from literature studies are mostly based on biased hospital statistics and not on data obtained from the general population. More accurate and high quality registration can be achieved by a team of specially trained and motivated multidisciplinary professionals incorporated into the international network of birth registries. To assess the accuracy of notification of rare genetic disorders it is essential to determine how genetic services are integrated in the registries of birth defects and to what extent they participate in the process of diagnosis. The improvement of the methodology of registration of syndrome cases will facilitate in future the use of databases for research into the causes of specific patterns of malformations. International cooperation in data collection and exchange of expertise will allow us to address relevant issues of interest, such as prevention and service delivery for rare disorders at a European level.

Telomere dysfunctions and chromosomal radiosensitivity in two patients with a Nijmegen breakage syndrome-like phenotype.

F. Berardinelli¹, A. Di Masi¹, M. Salvatore², C. Fiorini³, M. Myung⁴, S. Banerjee⁴, A. Plebani³, D. Taruscio², C. Tanzarella¹, A. Antoccia¹

1. Dipartimento di Biologia Università "Roma Tre", Roma - Italy
2. National Center Rare Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Roma - Italy
3. Istituto Angelo Novicelli, Brescia - Italy
4. National Human Genome Research Institute, NIH, Bethesda - USA

Background: Nijmegen breakage syndrome (NBS) clinical signs include growth and developmental defects, dysmorphic facies, immunodeficiency and cancer proneness. NBS is a radiosensitive disorder caused by mutations in the *NBS1* gene, whose product nibrin is part of the MRE11/RAD50/NBS1 complex involved in DNA double-strand break (DSBs) response pathway. Genetic heterogeneity in NBS is highlighted by patients showing clinical and cellular features of NBS but without mutations in *NBS1* and normal levels of nibrin.

Objectives: We describe here two of these patients with an NBS clinical phenotype, chromosomal sensitivity to X-rays but without mutations in *NBS1*.

Methods: Spectral Karyotyping (SKY) analysis, chromosome radiosensitivity, kinetics of DNA rejoining in cells treated with X-rays, telomeres analysis by TRF and FISH, immunoblot analysis of protein involved in the processing of DNA DSBs and PCR amplification of the *NBS1* exon 6 were performed.

Results: Normal levels of proteins involved in the maintenance of genetic stability (MRN complex, ATM, ATR, LIG4, XRCC4, SMC1) have been detected. Radiosensitivity was mediated neither by DSB rejoining defects nor by NBS/AT-dependent DNA-damage response pathway. We found that cells from both patients displayed telomere dysfunction, in fact, they were either elongated or shortened, however alterations in telomere size did not affect gross chromosomal rearrangements (GCR) frequency.

Conclusions and Proposals: Dissecting the clinical and cellular phenotype of NBS-like patients represent a useful tool for the research of new genes involved in the cellular response to DSB response.

Epidemiological registration and surveillance of rare malformations: the EUROCAT model

F. Bianchi

National Research Council, Institute of Clinical Physiology, Dept of Epidemiology, Pisa –Italy - EUROCAT Steering Committee

Background EUROCAT is the European network for Registration and Surveillance of Congenital Anomalies. It is funded by the Public Health Programme of the European Commission (*Grant Agreement N. 2003219 of DG Sanco Public Health & Consumer Protection*). EUROCAT is a WHO Collaborating Centre for the Epidemiological Surveillance of Congenital Anomalies. Started in 1979, is now including 39 registries in 19 countries, surveying more than one million births per year in Europe.

Objectives are: providing essential epidemiologic information on congenital anomalies in Europe, co-ordinating the establishment of new registries throughout Europe collecting comparable, standardised data, co-ordinate the detection and response to clusters and early warning of teratogenic exposures, evaluating the effectiveness of primary prevention, assessing the impact of developments in prenatal screening, providing an information and resource centre and ready collaborative research network to address the causes and prevention of congenital anomalies and the treatment, care and outcome of affected individuals. Main reasons of the collaboration are to provide pooling of data, comparison of data, common response to public health questions, sharing of expertise and resources.

Methods population-based registries network. 25% of European birth population is covered by high quality multiple source registries, ascertaining terminations of pregnancy and births by a standardised questionnaire.

Data, documents and publications are reported in the EUROCAT website (<http://www.eurocat.ulster.ac.uk>). An Editor Data Manager Programme developed for the central registry and the participating centres, is accessible on request by external collaborators.

Results EUROCAT activity on rare diseases regards both routine collection, registration, analysis of and ad hoc studies on rare congenital anomalies.

A draft report on the European prevalence of the Cornelia de Lange syndrome has been prepared and analysis of the epidemiology of Achondroplasia, Thanatophoric dysplasia, campomelic dysplasia, Apert, Osteogenesis Imperfecta Type II and III is on-going.

The results of a survey of confidentiality and consent issues in EUROCAT registries was presented to the Network of Competent Authorities and the Rare Diseases Task Force, 5-6 July 2005 in Luxembourg, and was published in the BMJ (*Busby A et al 2005*).

A *cluster advisory service* to manage response to clusters or public health concerns through analysis of central database and co-ordination of extra data collection has been developed.

A study programme on gastroschisis, a rare abdominal wall anomaly for which an increasing prevalence worldwide and an association with young maternal age are reported, is in progress. Findings indicating that the phenomenon of increasing trend is not restricted to younger mothers only are in press. A EUROCAT working group on folic acid and congenital anomalies is working on. As member of the Rare Diseases Task Force, it was a partner in organizing the European Rare Diseases Conference, Luxembourg, June 2005, where a presentation on strategies for prevention of neural tube defects by raising periconceptional folate status was given.

Conclusions and Proposals A large and validated database on rare congenital anomalies and a wide and experienced network are available for research and public health purposes.

E-RARE: an Era-Net for research programmes on rare diseases

P. Borensztein, I. Beitia

GIS, Institute des Maladies Rare, Paris – France

Counselling and risk communication

E. Calzolari, O. Calabrese

Sezione di Genetica, Università di Ferrara, Ferrara - Italy

Given the genetic origin of 80% of rare diseases, genetic counselling appears to be the appropriate setting for information and tests to be offered to patients and families.

Although most people working in the field of medicine are familiar with the term “genetic counselling” and have some idea what it mean, it is surprisingly rare to see it actually defined. Enquiries among patients and colleagues show a wide variation in people concepts of what the process of genetic counselling actually entails.

According to Harper, “Genetic counselling (CG) is the process by which patients or relatives at risk of a disorders that may be hereditary are advised of the consequences of the disorder, the probability of developing or transmitting it and the ways in which this may be prevented , avoided or ameliorated”.

The main elements of CG will be discussed: diagnostic and clinical aspects, documentation of family and pedigree information, recognition of inheritance patterns and risk estimation, choice of appropriate diagnostic, presymptomatic or predictive genetic test, communication to patients and families, information on available reproductive options, support in decision-making and for decision made.

Rare diseases: the role of the media

L. Carra¹, L. Ripamonti², S. Conte¹

1. Zadig, Agenzia di giornalismo scientifico, Milano - Italy

2. Corriere della Sera, Milan - Italy

Background

We can read on one of the Eurordis Statement: "It is time for public authorities to consider rare diseases as a Public Health priority and to take action to concretely support patients and families affected by rare diseases". Mass Media are a powerful instrument for disseminate new knowledges and to empower people. Nevertheless, there are many cases of misrepresentation of medical researches and of the reality of diseases. Also in the field of rare diseases we can observe this problem.

Objectives

1. To find out how frequently the most important Italian newspaper deals with rare diseases.
2. To analyse the quality of the media reports on genetic and rare diseases, from the scientific and phsycological points of view.

Methods

Data mining in the web via Google and Scholar.Google

Results

1. In the Italian press the articles about rare diseases are as rare as the diseases themselves.
2. Generally speaking, the quality of media coverage of rare diseases is low, often unbalanced and incomplete, both for the evidence based and for the narrative based criteria that we selected. In particular, we found the lowest quality scores for TV reports. The factors which may contribute to the poor quality of this kind of journalism include not appropriate length of the articles, few scientific writers in the staff, and so on.

Conclusions and Proposals

Mass media rarely can fulfill the mission of correctly inform public opinion on rare diseases. We propose some ideas in order to:

- a. lobbying in a more effective way the issue of rare diseases
- b. increasing the "human" and scientific quality of media reports on these topics.

Exploiting available databases: Mortality and hospital discharge

S. Conti, M. Masocco, P. Meli, M. Vichi

Ufficio di Statistica, Istituto Superiore di Sanità, Rome – Italy

Background: Public-health research on rare pathologies would obviously benefit from prevalence data, yet national-level data are often not available. Nonetheless, the number of cases can be conservatively estimated based on the number of deaths and hospital discharges involving the given disease, and these data can be obtained from already existing national-level databases.

Objectives: We propose estimating the minimum prevalence of selected rare diseases in Italy based on mortality data provided by two national sources which contain information recorded on death certificates.

Methods: In Italy, the death certificate contains: the *underlying cause* of death (the disease or injury that initiated the chain of events leading directly to death), *other causes* resulting in the underlying cause, *other significant conditions* (those contributing to death yet not part of the chain of events leading directly to death) and the *immediate/final cause* of death (the final disease, injury or complication directly causing death). National-level mortality data are available from two sources. One source is the National Mortality Database (Statistics Unit, Istituto Superiore di Sanità), which includes data on about 500,000 deaths per year, provided by the National Institute of Statistics (ISTAT). For each death, this database contains, in addition to the individual's demographic characteristics, only the underlying cause of death, which is taken from the death certificate and codified using the International Classification of Diseases (ICD 9). The other data source is individual "multiple-causes-of death" records, provided by ISTAT, which contain data on all causes of death exactly as reported by the medical examiner on the death certificate. Based on the number of individuals with the disease reported as the underlying cause of death and on the number of persons for whom the disease was included among the other causes and conditions, it is possible to have a conservative prevalence estimate. The more severe the disease, the greater the likelihood that it will be reported on the death certificate, providing a more accurate estimate of the prevalence. Furthermore, the analysis must take into account whether or not the ICD code is specific for the given disease. In the Results below, we use Pleural Mesothelioma (PM) and Neurofibromatosis type 1 (NF1) as examples, providing information on the elements that must be taken into account when applying this analysis.

Results: Mesothelioma is a serious tumoral pathology, associated with exposure to asbestos, which in approximately 90% of cases affects the pleura, and on rare occasions other sites (peritoneum, pericardium and testis tunica vaginalis). Given that the ICD 9 does not morphologically classify tumours, PM is classified using the code for "Malignant Neoplasm of Pleura" (163.0-163.9). Thus in order to determine the number of deaths involving PM specifically, in addition to the National Mortality Database (which only records the ICD code for the underlying cause), it would be necessary to consult the data from the "multiple-causes-of death" records, which report all causes of death as reported by the medical examiner. Moreover, given the severity of PM, it is likely that the prevalence based on mortality data is a good proxy of the actual prevalence. NF1 (or Von Recklinghausen's Disease) is an autosomal dominant neurocutaneous disease, and like PM, it does not have a specific ICD 9 code. In fact, the code 237.7 also includes Neurofibromatosis type 2 (NF2), which is a much less common but generally more severe condition.

Conclusions and Proposals: Although the estimates provided by this analysis would be conservative (with the extent of accuracy depending on the specific disease), they would constitute data that are important for public-health purposes and are otherwise lacking. The analysis can be extended to include national-level hospital-discharge data, which we are currently organising into a database.

Rarissimas

Paula Costa

Portuguese Association For Rare Disorders , Oporto - Portugal

Background: Paula Costa is the Portuguese representative for rare disorders in NEPHIRD study. She is also the Chairwoman of Rarissimas and the National leader for CDLS, PWS and Angelman Syndromes. She represents Portugal in the International Federations of these syndromes

Objectives: At this moment Rarissimas is holding two projects. One on scientific level with the creation of a rare disorders and orphan drugs phone line to help professionals and families with the information available on these subjects. The other one is the construction of a home for young adults with rare disorders. Our First Lady embraces this project and with the support of several sponsors we, Rarissimas, will build a house/school/activities centre for young adults with rare disorders.

Methods: As Rarissimas as no governmental support we contacted private sponsors to support both projects. For "Marcos's House" we launched a fund raising campaign open to population and enterprises.

Results: So far we managed to achieve the locations for both projects. For rare diseases phone line we have almost everything we need and it won't be long to start working. For "Marco's House" we have the location and the project. Now we are raising funds to start building (we will try Feb. 16th 2007).

Conclusions and Proposals: Concluding, these two projects are very important to the quality of life of rare disorders carrier's and their families. We think its also important for doctors and other technicians to know that these children/adults are being conveniently accompanied. We propose that these projects can be adopted in all EU countries.

National and Regional registries: Lombardy network on rare diseases experience

E. Daina¹, L. Beccaria², L. Barcella¹, G. Baraldo³

1. Coordinating Centre of the Regional Network for Rare Diseases, Mario Negri Institute, Ranica (BG) - Italy
2. Department of Pediatrics, General Hospital "Alessandro Manzoni", Lecco - Italy.
3. U.O. Qualità e Appropriatelyzza dei Servizi Sanitari, Direzione Generale Sanità, Regione Lombardia, Milano - Italy.

In the last years, the need to promote network of reference centers for rare diseases has been considered a priority in several countries. Italy has officially adopted the concept of centers of reference for rare diseases with a National Plan in 2001.

The Plan includes:

- Accreditation of reference centers in each region, for one or more diseases
- Establishment of (inter)regional coordinating centers
- Registry of patients with rare diseases at Istituto Superiore di Sanità (ISS) in Rome.

Lombardy Region, an area of 9 million people in Northern Italy, started to identify regional expert centers in December 2001. The Clinical Research Centre for Rare Diseases *Aldo e Cele Daccò* of the Mario Negri Institute was nominated as Regional Coordinating Centre.

Patients with rare diseases registered at the reference centers do not pay tickets on diagnostic/follow-up procedures and receive drugs free of charge.

The first call for proposals was mainly addressed to university/teaching hospitals. In following calls, there was a focus on trying to increase geographical coverage. Twenty-nine reference centers were on the whole identified.

The number of diseases covered by each centre differs. Six centers cover more than 100 different diseases; the other 23 centers are very specialized in a small number of diseases. Currently all regional centers are disease oriented covering all aspects of the patients' needs, from diagnosis to therapy.

This complex network is monitored regularly by the Coordinating Centre.

All the referral departments and physicians located in one of the 29 hospitals are listed on the website of the regional network. <http://malattierare.marionegri.it/>.

A regional registry for rare diseases has been implemented and data will be collected by physicians at reference centers. In addition, the Coordinating Centre has to manage the regional registry of rare diseases and to send the epidemiological data at ISS in Rome.

The structure of the regional Database will be presented.

Expected results include the possibility to:

- Improve epidemiological knowledge about rare diseases
- Evaluate the activity of reference centers
- Collect clinical data about patients with rare diseases and find potentially eligible patients for clinical studies on rare diseases
- Enhance networking among scientists to the profit of both groups of researchers and the patients.

Genetic testing in Italy

B. Dallapiccola

Department of Experimental Medicine and Pathology, "La Sapienza" University, and CSS-Mendel Institute, Rome - Italy

Italy is the only European country which has settled a comprehensive and long range monitoring of genetic testing at the national level, starting from 1987.

The data collected by the last census of year 2004, on the behalf of the Italian Society of Human Genetics included the activities of 88 clinical centres, 160 cytogenetic and 183 molecular genetic laboratories, hosted by 256 structures, 16% of which were private. Only 42% of them fulfilled the requirements of current Italian legislation.

Genetic tests included 283,601 cytogenetic analyses. There have been 120,238 invasive prenatal samplings, 84% of which were amniocenteses. A significant north to south decreasing gradient of all these activities was apparent. This study has also surveyed 190,610 molecular genetic tests. CFTR analysis accounted for 23% of prenatal and 29% postnatal molecular tests. The analysis of three thrombophilia genes accounted for 25% of analyses, HLA for 9%. In total, 420 different genes have been investigated, 10 of which accounted for three quarter of all this activity. More than 10% of molecular tests were performed on fetal samples, the analysis of CFTR, DMD, FRAXA, FRAXE and GJB2 accounting for 83% of all prenatal molecular tests.

These results reflect a commercial activity fostered by the private health market. In general, the demand of genetic tests has increased by a figure of about 10% each year, starting from 1997. Only 16% of cytogenetic and 12.5 of molecular tests have been followed by genetic counseling.

This survey remarks the need of some basic intervention in the general organisation of the genetic structures in Italy, which should be rationalised, in respect of the national guidelines, and the need of constant training of the general practitioner and education of the consumer to the appropriate use of genetic testing.

Rare Disease public competitive research funding in Spain. Present situation and its possibilities of matching for EU and international research co-operation

R. De Andres-Medina

Fund for Health Research (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid - Spain

Background: Weak research capacities devoted to Rare Diseases research within a broader historical similar general context, associated to expertise split.

Objectives: To improve translational Rare Disease research in order to get better Public Health, health care and well being results for patients and their relatives, as well as for feeding the policy making process

Methods: Cooperative Thematic Research Network, research uni- and multi-center co-ordinated projects and capacity building (shared medium size infrastructures, human resource pre- and pos- doc training and job contracts).

Results: It has been spent 34,72 M € for Rare Disease research in Spain (2003–2005), by the extramural biomedical and health research funding branch of ISCIII (FIS) upon public open competitive calls (peers' review and strategic assessment).

Conclusions and Proposals: It is needed a broader more cooperative and cohesive effort on Rare Disease research. At Spanish level, CIBERs (Biomedical Research Network Centers), RETICS (Cooperative Thematic Research Network on Health), and other new funding instruments, as well as a research certification process (institutes for health research) are being developed, also based in open competitions and assessment. EU and international research cooperation is in progress, but affected by legal bottlenecks rather than scientific and health issues. Present Spanish requirements for member states' inter-agencies international fund driven research are also presented.

Guidelines for Rare Diseases

M. Dentamaro, D.Taruscio

National Centre Rare Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome - Italy.

Background: Rare diseases are a wide group of conditions (5-6 thousands), with low prevalence in the population. In European countries, it is considered rare a disease with a prevalence not more than 5 patients on 10.000 inhabitants.

In the last years, new knowledge and expertises have been acquired, and new scientific and social approaches have been developed in rare diseases managements.

Therefore, it is advisable to elaborate appropriate instruments, which could be the suitable doctors' instruments for taking any clinical and therapeutic decisions, according to the new scientific literature. The guidelines would represent one of these instruments.

Objectives: At the National Centre of Rare Diseases (CNMR), Istituto Superiore di Sanità, it has been approved the project "Guidelines for rare diseases", with the goal to elaborate, to implement, and to promote the diffusion of guidelines for rare diseases.

These guidelines are meant as the instruments to standardize the clinical behaviours and the social approaches in rare diseases.

The guidelines are meant as instruments to rationalize the clinical assessments. They are "Recommendations" developed in a systematic way to help health operators, patients and their families in taking the decisions on the appropriate management for specific clinical conditions.

Methods: The project will be realized through the collection of existing guidelines for specific rare diseases, and the elaboration of new guidelines for specific rare diseases.

Moreover, the project includes selected rare diseases, a systematic and standardized search of the scientific literature and an appropriate elaboration and communication of answers to queries on rare diseases.

Results: The elaboration of these guidelines will be the first step in realizing the following main actions of the Italian National Health Plan 2006-2008 on rare diseases:

- To develop a network among the Medical Centres in order to diffuse and to consolidate the new diagnostic and therapeutic protocols for rare diseases;
- To integrate different competences in order to promote multidisciplinary approaches in clinical and social research and to guarantee the best changes of success;
- To promote useful and appropriate information to Clinical Centres for rare diseases in order to avoid repeated and unsuccessful hospitalization, and to guarantee a prompt and appropriate diagnosis and treatment, involving also the Patients' Associations;
- To promote a continuing training for health operators.

The first project achievement has been the realization of a website dedicated to the guidelines for rare diseases. In this web site it is possible to find out information and documentations (<http://www.iss.it/cnrmr> see "Linee Guida").

Conclusions and proposals: The guidelines for the rare diseases would have the important role to assure the maximum appropriateness in the medical practices, and to reduce, as much as possible, the variability in the clinical decisions, related to a lack of knowledge or to a personal judgements in social approaches needed.

Psychosocial Impact of Rare diseases

E. Ettore

Department of Sociology, University of Plymouth - UK

Background:

Psychosocial factors impact upon the development and progression of rare diseases and psychosocial interventions will improve the quality of life of patients with RDs

Objectives:

To look at four topics related to RDs:

- 1) Why is there a need to talk about psychosocial impact of RDs?
- 2) How we are able to use the notion 'psychosocial impact' of RDs in a political way?
- 3) What are the implications of using 'psychosocial impact' of RDs in a political way?
- 4) The importance of 'sentimental work' in the field of RDs

Methods:

This is a theoretical or 'ideas' presentation.

Results:

In looking at the notion of psychosocial impact of RDs, we need to sensitize those in society without RDS to what living with RDs is all about and de-medicalizing RDs.

Conclusions

If we want to improve the quality of life of those with RDs, we need to begin to raise the consciousness of society on a macro and micro level. We need to recognise that illness narratives have a major role to play in an ill person's quest for authenticity, while experiencing 'a loss of self'. The problems those with RDs encounter are socially constructed and political as well as personal and biological. It is important to break down stereotypes as we look at the psychosocial impact of RDs and look at the hard work that those with RDs do. Looking at the notion, 'sentimental work' allows us to see this important emotion work.

Genetic testing: the Italian External Quality Control

V. Falbo, G. Florida, M. Salvatore, F. Tosto, F. Censi, D. Taruscio

National Center Rare Disease, Istituto Superiore di Sanità, Rome - Italy

Background: Genetic testing services in the EU have substantially increased their activity in the past few years. For example, in 2002 Italian laboratories performing cytogenetic tests increased of 13% from 2000. Several External Quality Control (EQC) schemes have been funded either by international groups or by national governments or by private subscription.

The Italian External Quality Control (EQC) on genetic testing started in 2001. The EQC, financially supported by the National Health System, is coordinated by the Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Four trials have been performed until now and the fifth is ongoing.

The scheme covers Cystic Fibrosis, Beta-Thalassemia, Fragile-X, the Adenomatous Polyposis Coli (APC) gene and prenatal, postnatal and oncological cytogenetics.

Objectives: we will describe the activities and results of the first four years of EQC; furthermore, we will illustrate the effects of the EQC on laboratories.

Methods: Public laboratories have been enrolled covering all Italian Regions and participation is on a voluntary basis; for molecular genetic testing laboratories have to i) test six validated samples for each disease ii) send back to ISS raw data, interpretation of results and a final written report, within two months. For cytogenetics, EQC laboratories send to ISS for the same clinical cases 5 images (three metaphases, two of them karyotyped) and the correspondent written report. A panel of National experts evaluated all data.

Results: The number of participating laboratories was 60 in the EQC 2001, 69 in 2002, 77 in 2003 and 78 in 2004 while, the number of the participating laboratories in the fifth EQC is 79.

Both for molecular and cytogenetic scheme written reports were not homogenous and often missing important information. A standard report format has been elaborated by *consensus* by the National experts and Istituto Superiore di Sanità both in molecular genetics and in constitutional cytogenetics.

Conclusions and Proposals: In general, we conclude that there has been an improvement in the use and in the interpretation of molecular genetic tests. However analytical and interpretative errors are still observed, especially when mutations, proposed in the EQA, are not included in commercial kits.

As regards Fragile-X Syndrome EQA, some laboratories still do not perform an analysis with complete diagnostic conclusions.

Cytogenetics EQA has been based on a retrospective scheme and only one clinical case has been evaluated. Therefore we will improve the scheme, evaluating more than one case and setting up a database containing different clinical cases to be analysed by participating laboratories.

All data, collected in these years, suggest the need to continue the EQA activity in order to assure quality and standardization of genetic tests in Italy.

**Rare patients: “I would like to know somebody with the same health problem...”
The role of the Regional Network for Rare Diseases and the patients’ assessment.
Preliminary data**

S. Gamba, P. Carrara, P. Culotta, E. Daina, A. Schieppati

Clinical Research Centre for Rare Diseases Aldo and Cele Daccò, Mario Negri Institute Ranica - Italy

Background

In 2001 the Clinical Research Centre for Rare Diseases *Aldo and Cele Daccò* of the Mario Negri Institute, was nominated *Coordinating Centre of the Regional Network for Rare Diseases* in the Lombardy Region, an area of 9 million people in Northern Italy.

Since the beginning of its activities, the Centre has established close collaboration with more than 280 Italian Associations dedicated to a specific rare condition. Unfortunately, not all rare diseases have specific associations, particularly those “ultra rare” conditions. Our Centre has therefore activated a special Service aimed to help these twice orphan patients (and their families) to meet other people with the same health problem.

Objectives

The primary aim of this survey is:

- verify the real usefulness of this specific Service

The secondary aims of this survey are:

- investigate about the general and demographic characteristics of this patients’ sub-group with rare diseases
- investigate the major problems for these families related to the lack of a specific patients Association

Project description

In our activity as an Information service to patients with rare diseases, we routinely provide information and address of patient support group. Whenever we are contacted by people whose disease has not a support group, we ask patients if they are interested in meeting other people with similar problem.

If they agree, they would send us a written authorization. We then favour the exchange of experience between interested parties, by contacting other patients with that given rare disease. The contact is established by the research nurses.

We then investigated the results and the effects of service, we sent a questionnaire to 112 families we had been in contact with.

Results

By July 31, 2006 we received 61 completed questionnaires (52% of the questionnaires we sent). The great part of respondents (N = 42) were patients’ relatives, usually parents or partners.

Genetic syndromes represent about 1/3 of the diseases for which we received the questionnaires. After their authorization, it was possible to meet other persons for 40 families (about 66% of respondents) and 20 of these families are yet in contact themselves.

This experience mainly contributed to improve the exchange of knowledge about the disease and also to give comfort and psychological support. In 4 cases this initiative helped the birth of brand new associations.

Conclusions and Proposals

These preliminary data confirm the real contribution of this Service for patients and families, above all to improve their knowledge about the rare disease; the Service could be also represents a good way to stimulate the establishment of support groups or specific Associations dedicated to rare diseases.

SmågruppsCentrum – the National Information Center for Rare Diseases and The Swedish Rare Disease Database

C. Greek Winald

The Swedish Information Center for Rare Disease, Göteborg - Sweden

SmågruppsCentrum is a Swedish information center for rare diseases, managed under the auspices of the Sahlgrenska Academy at Göteborg University and funded by the Swedish National Board of Health and Welfare. The mission of the centre is to provide high-quality guidance and information in the area of rare diseases.

Smågruppscentrum has been commissioned by the Swedish National Board of Health and Welfare to produce a rare disease database, available at www.sos.se/smkh. The database currently contains detailed descriptions of more than 200 rare diseases and is continuously extended and updated. The material is supplied by leading experts on each diagnosis and is reviewed by a scientific advisory board before publication. Patient and parent organizations are important partners. The mission also includes publishing the texts in English.

The main target groups are individuals with rare diseases or disabilities and their families, organizations for the disabled and patient associations, educators and healthcare professionals, including physicians, nurses and researchers. Healthcare professionals are very frequent users of the database.

The database is structured in accordance with the recommendations outlined in the EU programme on public health. The information about each diagnosis is organized under the same headings, including incidence, aetiology, heredity, symptoms, diagnosis and treatment. Each diagnosis entry also contains information about research and development, Swedish specialist clinics and centres of excellence. The relevant organizations for the disabled/patient associations, educational resources, local support, information material and references are also listed in each text.

The number of visitors to the database is steadily increasing. At present there are more than 45,000 visitors to the site each month.

Prader Willi Syndrome

G. Grugni

Division of Auxology, IRCCS S. Giuseppe Hospital, Istituto Auxologico Italiano Foundation, Verbania - Italy

Prader-Willi syndrome (PWS) is a complex multisystem disorder, affecting males and females equally. Current data suggest a population prevalence of approximately one in 15,000 to one in 25,000. The genetic basis is a deletion of the paternally derived chromosome 15 (del15q11-13) or maternal uniparental disomy (UPD) for chromosome 15 in the majority of cases. In about 2-5% it is the result of a mutation or deletion in the imprinting center (IC), or translocations. Most of the clinical picture of PWS might be accounted for hypothalamic dysfunction, such as compulsive appetite, body temperature instability, high pain threshold, sleep disorders, hypogonadism, altered GH secretion and short stature for genetic background. Other physical and psychological characteristics include dysmorphic features, scoliosis, cognitive deficits and behavioral abnormalities. These symptoms and signs vary with age. Typically, the syndrome shows a biphasic course. Initially PWS is characterized by severe neonatal hypotonia with feeding problems and failure to thrive. This is followed by hyperphagia and weight gain, leading PWS patients to develop morbid obesity. The complications associated with obesity seem to be the main risk factors for death in the older individuals with PWS. The diagnosis of PWS is currently made by genetic testing. Actually, the most reliable molecular diagnostic test for PWS is methylation analysis, which examines loci known to have sex-specific methylation patterns. Within the PWS region of chromosome 15, genes such as SNRPN and PW71B show a specific methylation pattern in healthy subjects. In an individual with PWS, analysis of these genes reveals only a maternal pattern, and this pattern is considered diagnostic for PWS. Methylation analysis is positive in about 99% of PWS patients. Methylation test detects all 3 groups of molecular defects (15q deletion, UPD, IC abnormalities), but will not distinguish between them. Because it is important to characterize the specific mode of inheritance of PWS in each case, further analysis might be required. Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) detects deletions, and analysis of polymorphic DNA markers revealed UPD. If both these tests are negative, gene expression studies may be necessary to look for the possibility of an IC defect. The multidimensional problems of patients with PWS benefit from a team approach in order to achieve optimal outcomes. In this regard, both professionals, their families, social service support and physical therapy are required both to improve quality life and to promote survival into adulthood of individuals with PWS.

Rett Syndrome

J. Hayek, T. D'Ambrogio, G. Vonella

Division of Child Neuropsychiatry, General University Hospital of Siena - Italy

Background: Rett syndrome was originally described by Dr. Andreas Rett of Austria in 1966. RS became known worldwide two decades later following publication of a report describing 35 affected girls from Sweden, Portugal, and France (Hagberg et al., 1983). Rett syndrome (RS) is a neurodevelopmental disorder that occurs almost exclusively in females. RS is not a degenerative condition.

Epidemiology: RS has been reported in various ethnic and geographic populations worldwide. The frequency of the disorder appears ranging from an estimated 1 in 10,000 to 20,000 female births.

Causes/Genetics: In 90% of females with RS, the syndrome is caused by mutations of a gene known as MECP2, which is thought to be critical in brain development. The gene is located on the long arm (q) of chromosome X (Xq28). The protein that is regulated by this gene (methyl-CpG-binding protein 2 [MeCP2]) helps to control the expression of other genes or essentially "silence" other genes at certain critical times in development. Accordingly, in infants and children with RS, certain genes may remain active at inappropriate times of development, affecting the proper functioning of nerve cells, causing impaired or arrested brain development, and ultimately leading to the symptoms and findings associated with RS.

Symptoms/Findings/Clinical Course: Actually Rett syndrome is considered as a complex disease covers a wide range of disabilities: from hyposomic girls with a severe scoliosis and severe epilepsy and unable to fat girls, capable to run, speak in long phrases with an I.Q. around 50. In females with classic RS, the disease course tends to follow a relatively predictable pattern, although the age at onset and symptom severity may be somewhat variable. Less commonly, patients may meet some but not all the diagnostic criteria for RS (atypical RS variants). For example, some may have congenital onset, late regression, or incomplete, milder symptoms (forme fruste), such as some preserved speech and hand use. In addition, in extremely rare cases, male children may appear to have "RS-like" symptoms. The following is an overview of the disease course typically associated with classic RS.

Diagnostic evaluation: The diagnosis of RS is based upon a thorough clinical evaluation including a complete physical and neurologic assessment; detection of characteristic symptoms and findings; and a careful patient and family history. The discovery of the MECP2 has made possible the development of a test to aid in accurate diagnosis, detection of asymptomatic female relatives, and detection of the disorder before birth in families with an affected daughter. The diagnostic criteria for RS were developed by study groups such as the Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group (1988):

- Normal or apparently normal development until approximately age 6 to 18 months
- Head circumference that is within normal limits at birth with subsequent slowing of head growth (acquired microcephaly)
- Loss of purposeful hand movements, severe impairment of receptive and expressive language, and apparently severe mental retardation
- Development of uncontrolled, persistent (stereotypic) hand movements, including repeated hand clapping, mouthing, tapping, washing, and/or wringing
- Impaired ability to coordinate movements required for walking (in those who are able to walk), resulting in a stiff, unsteady, widely based gait and possible "toe-walking"
- Fine tremors of the torso and, possibly, the limbs, particularly during periods of agitation

Supportive criteria for a diagnosis of RS (not required for diagnosis but may be present or develop with age):

- Breathing irregularities (e.g., periodic apnea and hyperventilation)
- Abnormal brain wave patterns as seen by EEG
- Increasing motor impairment
- Restricted movements of certain muscles due to progressively increased muscle rigidity
- Scoliosis
- Chewing and swallowing difficulties
- Growth retardation
- Teeth grinding (bruxism)
- Poor blood circulation to the lower legs and feet (vasomotor disturbances)

Differential diagnosis: Diagnostic studies may also be conducted to eliminate possible neurodegenerative, neurometabolic, mitochondrial, or other disorders that may have similar symptoms (e.g., Angelman syndrome, Batten disease, organic acidemias, lysosomal storage diseases, etc.). These studies may include certain blood and urine tests; analysis of cerebrospinal fluid (CSF); neurophysiologic tests, such as electromyography (EMG) and Nerve conduction velocity (NCV) studies; and neuroimaging techniques, including computerized tomography (CT) scanning or magnetic resonance imaging (MRI).

Stage: To help characterize the disorder and improve its recognition and diagnosis have been defined four stages of RS .

Stage I: Early onset. Beginning at approximately age 3 to 5 months (and continuing until about 4 years of age), there is a slowing of head growth (acquired microcephaly). Between about age 6 to 18 months there are early findings like hypotonia, decrease eye contact and inattentive behavior. They may also stop to acquire new skills.

Stage II: Regressive stage. Between age 1 to 4 years, particularly from about 9 to 12 months, affected infants may have a gradual loss of previously acquired skills. For example, by approximately age 3 years, spontaneous, spoken language and purposeful use of the hands has been lost and gradually replaced by distinctive, uncontrolled, stereotypic movements. These may include repeated hand clapping, mouthing, "washing". Affected girls may also have diminished interest in social interactions, often engage in repetitive rocking motions, and may develop other autistic-like behaviors. Affected girls may also develop sleep irregularities and seizures.

Stage III: Relative stabilization. During early to mid-childhood, such as from age 2 to 10 years, there is a relative stability of symptoms. However, motor difficulties and seizure activity may become more pronounced. In addition, before approximately 8 years of age, scoliosis may develop and digestive abnormalities as gastroesophageal reflux and esophageal atony become more frequent. Relative improvements in communication skills may also be achieved and continue into adulthood. Many females with RS may remain in this stage of stabilization for all their life.

Stage IV: Late motor impairment. Beginning after approximately 10 years of age, some RS patients may develop increasing motor difficulties. Other findings may include increasing muscle weakness, spasticity, or joint contractures. Additional abnormalities may include irregular, rapid, jerky movements (myoclonus), particularly of the forearms and lower legs, or athetosis. However, abnormal breathing patterns and seizure episodes may tend to become less pronounced with age, and eye contact and attention span may continue to improve. In some patients, stereotypic hand movements also become less persistent during waking hours and some purposeful hand actions may be recovered.

Treatment: The treatment of RS patients requires an integrated, multidisciplinary approach including symptomatic and supportive medical management; physical, occupational, and speech therapy; and special academic, social, and supportive services. For those with seizure activity, medical management may include administration of anticonvulsant medications, such as carbamazepine or valproic acid. Early intervention may often be required to ensure appropriate nutritional and caloric intake. Regular monitoring for scoliosis is important to ensure prompt detection and early, appropriate treatments, such as physical therapy, the use of braces or casts, or surgery. Physical therapy may help to improve balance and the ability to walk, maintain flexibility, and strengthen muscles. In addition, speech therapy may improve patient interaction by providing nonverbal communication methods. The use of augmentative communication devices may also be beneficial.

Approccio multidisciplinare in un modello di patologia genetica rara: la malattia di Huntington

G. Jacopini¹, P. Zinzi¹, M. Frontali²

1. Istituto Scienze e Tecnologie della Cognizione CNR, Roma - Italy

2. Istituto di Neurobiologia e Medicina Molecolare CNR, Roma - Italy

Background. La Malattia di Huntington (MH) è una rara malattia neurodegenerativa ereditaria (frequenza: 5-10/100.000) dovuta ad una mutazione del gene IT-15, (espansione del numero di triplette CAG) caratterizzata clinicamente da disturbi del movimento, modificazioni della personalità e demenza che comportano una cronica e progressiva disabilità. La malattia colpisce soprattutto gli adulti e generalmente compare tra i 30 e i 45 anni di età, ma l'esordio si può verificare a qualsiasi età, dall'infanzia alla vecchiaia. I sintomi neurologici sono la conseguenza della degenerazione e della perdita di neuroni che interessa i gangli della base (soprattutto il nucleo caudato e il putamen) e porta a una diffusa atrofia della corteccia cerebrale e a una riduzione della massa cerebrale. Sono attualmente disponibili vari farmaci per alleviare i sintomi che via via si presentano nel paziente ma non esiste ancora una terapia in grado di fermare la progressione della malattia. Questa carenza nel "curing" ci ha suggerito di attivare un approccio multidisciplinare di "caring" con terapia riabilitativa motoria, cognitiva e logopedica e supporto psico-sociale al malato e alla famiglia.

ISTC & INMM/CNR:CONSULENZA TEST GENETICI, COMUNICAZIONE DEL RISCHIO, SOSTEGNO PSICOLOGICO. Il test genetico per accertare la presenza della mutazione è tecnicamente di facile esecuzione e può essere utilizzato sia per la conferma di una diagnosi clinica in un paziente già affetto, sia per prevedere se individui sani a rischio hanno o meno ereditato il gene (test presintomatico) sia per diagnosi prenatali. A fronte della relativa facilità tecnica del test genetico sta la complessità dei problemi psicologici, etici e sociali che vi sono connessi, soprattutto nel caso dei presintomatici, che li rende test assai diversi da quelli comunemente eseguiti nella pratica medica o genetica clinica. Il test presintomatico per la MH, infatti, non ha alcun valore sul piano clinico (trattandosi di una malattia non prevenibile e non curabile) e non può quindi essere prescritto dal medico, ma solo liberamente scelto dall'individuo a rischio. Questo implica che non può essere eseguito sui minori, e che non vi devono essere condizionamenti esterni da parte di datori di lavoro, familiari o altri. Per assicurare alle persone a rischio tutto questo si richiede una complessa procedura (definita da apposite linee guida internazionali) consistente in diversi colloqui dell'individuo a rischio con una equipe multidisciplinare, oltre ad un accurato standard di qualità delle analisi di laboratorio. In Italia l'applicazione di questa complessa procedura incontra delle difficoltà che nascono prevalentemente dall'assenza di controlli di qualità per questo tipo di servizi e dai rimborsi del SSN ridicoli rispetto ai tempi e alle professionalità necessarie.

AMBULATORIO MH POLICLINICO "A.GEMELLI":DIAGNOSI E TRATTAMENTO. La malattia ha un andamento lentamente progressivo e presenta un complesso quadro clinico caratterizzato da disturbi motori, cognitivi e psichiatrici. L'esordio e il decorso della malattia sono diversi da soggetto a soggetto e dipendono, almeno in parte, dal numero di triplette espanse. Al Policlinico "A.Gemelli" di Roma è attivo da più di 15 anni un ambulatorio dedicato alla MH in cui un'equipe composta da neurologi, psicologi e dietologi segue i pazienti, i portatori della mutazione ancora asintomatici, i soggetti a rischio e i caregivers dando una risposta integrata medico-psicologica e coordinata ai diversi aspetti della malattia.

RIABILITAZIONE. Nel 1999 abbiamo avviato un protocollo riabilitativo multidisciplinare per i pazienti affetti da MH presso la Casa di Cura di Riabilitazione "Nova Salus" di Trasacco, nella Regione Abruzzo. I trattamenti riabilitativi interdisciplinari vengono svolti in regime residenziale. La durata standard del programma è di tre settimane ed è possibile effettuare un massimo di tre ricoveri l'anno. L'effetto della riabilitazione è stato valutato sia in termini di prestazioni motorie misurate quantitativamente attraverso apposite scale, sia in termini di valutazione soggettiva da parte dei pazienti e dei loro caregivers

AICH-ROMA ONLUS. L'Associazione di Roma si è costituita nel 1987, in concomitanza con lo studio epidemiologico sulla malattia nel Lazio condotto dal nostro gruppo CNR ed ha perciò tratto notevoli vantaggi dallo stesso rapporto con il mondo della ricerca. Le attività svolte sono state indirizzate a: promuovere la conoscenza della malattia; coinvolgere e responsabilizzare le strutture pubbliche rispetto ai particolari bisogni di assistenza di questi pazienti e delle loro famiglie; potenziare le attività di prevenzione e ricerca.

Quality of hospital services for rare diseases – How to organize? The Danish system and experiences

M. Jespersen,

National Board of Health, Copenhagen - Denmark

Background: Rare diseases represent a challenge to all health services. It is difficult to secure knowledge and experiences. The medical staff shall remember the existence of a disease they have never seen before and in some cases not even heard of.

Objectives: How to achieve – an early and accurate diagnosis, the necessary and sufficient treatment, offered at the appropriate time, securing high quality of service rendered

Methods: In Denmark there is a system with guidelines from The National Board of Health designating diagnoses and treatments, which should be regarded as highly specialized and designation of centres of reference for this conditions. The criterias for establishing such centers is among other things rareness

Results: Better results and more satisfied patients

Conclusions and Proposals: There is still a lot of challenges

Innovative Therapies On Rare Cancers

K. Kubáčková

Department of Clinical Oncology and Radiotherapy, University Hospital Motol, Prague and State Institute for Drug Control, Prague - Czech Republic

Malignant transformations of normal cells rise from acquisition of a series of specific genetic changes which lead to impairment of signal transduction, cell differentiation, apoptosis, DNA repair, cell cycle progression, angiogenesis and cellular adhesion. The chemotherapy in the last decades has established a meaningful improvement in cancer treatment nevertheless it reached its limits. Its effectiveness is limited by drug resistance of tumours and side effects on normal tissue.

The war on cancer has been declared some years ago with more specific weapons: targeted therapies. The goals of the targeted treatment could be all the above mentioned mechanisms. The treatment could be individualized according to tumour type, histology and disease stage. Target-based drugs can be classified into small molecules that have specific molecular weights and structural formulas, and macromolecules that include antibodies, gene therapy, cell therapy, immunotherapy etc. Tumour-specific target-based therapy modifies tumour-specific molecular change while tumour-non-specific therapy modifies molecular changes in the tumour environment, like antivascular endothelial growth factor (VEGF) antibody or VEGF tyrosine kinase inhibitors.

The main progress and implementation in clinical daily practice has been made with introduction of monoclonal antibodies and small molecules targeting receptor of tyrosine kinases which are crucial for cell proliferation and cell survival.

The first approved monoclonal antibody was rituximab, antiCD20 antibody for the treatment of Non-Hodgkin's lymphoma in 1997, followed one year later with trastuzumab for breast cancer. Alemtuzumab, anti CD52 antibody is now available for the treatment of chronic lymphoid leukaemia. The research reached further step in introducing radio-labelled antibody which carry the radionuclides- a source of beta particles, to the cancer cells leaving cellular free radicals killing the tumour cell.

The most successful example for targeting treatment with small molecules is represented by imatinib for the treatment of chronic myeloid leukaemia and gastrointestinal stromal tumour (GIST).

Recently sunitinib, a multitarget drug, has been approved for the treatment of imatinib-resistant GIST and for the treatment of advanced renal cancer resistant to cytokines therapy.

However, despite a boom of this new anticancer strategies based on profound translational research which shift the biology from a descriptive to a quantitative and predictive biology and pathobiology we are still far away from the understanding of cellular networks because of their enormous complexity and multiplicity and from the goal to win the battle against cancer.

Rare Diseases: An Australian General Practice Perspective

A. Knight¹, T. Senior².

1. Consultant Medical Educator, General Practitioner, Parramatta - Australia
2. Medical Educator WentWest GP Training - Australia

Background

Australia scores highly on most health indicators and has a relatively well developed and efficient health system. An orphan drug program has operated in Australia since 1998. However there has yet to be developed a coordinated approach to rare diseases such as exists in the United States and Europe.

General practitioners in Australia provide unreferred services to up to 90% of the population in a 12 month period. Given the high prevalence of rare diseases as a group it is inevitable that general practitioners care for many people with rare diseases. Literature from primary care supports this conclusion. However there is no published literature on the role of general practitioners in the care of people with rare diseases in Australia or elsewhere.

Patients and families dealing with rare diseases report common negative experiences with issues such as diagnosis, coordination of care, access to expert care and emotional support. General practitioners are well placed to help in many of these areas.

Conclusions and Proposals

First there is a need to address Australian national policy with regard to rare diseases. Secondly we tentatively propose the DAKESA model for a generic general practice approach to patients with rare diseases. General practitioners should: Diagnose, Attend to the whole patient, Know the disease, Empower the patient, Support the family and Advocate for the patient. There is a need for research to test and elaborate this model with practicing clinicians and patients.

A new powerful tool to study mitochondrial function in metabolic diseases

S. Loizzo¹, I. Guarino², D. Taruscio¹, A. Loizzo^{1,2}.

1. Centre for Rare Diseases, Istituto Superiore di Sanita', Roma - Italy

2. Department of Drug Research and Evaluation, Istituto Superiore di Sanita', Roma - Italy

We examined mechanisms contributing to stimulus-evoked changes in NAD(P)H fluorescence as a marker of neuronal activation in the barrel cortex area of murine thalamocortical slices. An electrical stimulus produced biphasic fluorescence changes composed of an initial transient decrease ("initial component," 1–3%), followed by a longer-lasting transient increase ("overshoot," 3–8%).

Both components of NAD(P)H transients were abolished by ionotropic glutamate receptor block, implicating postsynaptic neuronal activation as the primary event involved in generating the signals, and not presynaptic activity or reuptake of synaptically released glutamate. Spatial analysis of the evoked signals indicated that the peak of each component could arise in different locations in the slice, suggesting that there is not always obligatory coupling between the two components.

The initial NAD(P)H response showed a strong temporal correspondence to intracellular Ca²⁺ increases and mitochondrial depolarization and treatment with rotenone (an inhibitor of complex I) and a removal of glucose and addition of 2-deoxyglucose (2DG) (10 mmol/L) or iodoacetic acid (IAA, 1 mmol/L), that induced a inhibition of glycolysis, shows that the initial response is strongly influenced by mitochondrial complex I activity.

The overshoot response is probably a postsynaptic measure of neuronal excitation, which is influenced by many factors like impaired glucose utilization, GABA_A receptor population and β-endorphine receptor population.

Some of this factors, and the initial component for monitoring mitochondrial complex activity, are early symptoms for several metabolic pathologies, specially neuro-degenerative diseases and rare diseases, in pathological murine models, and they can be very useful for pharmacological experiments.

These responses can be matched also by inverted biphasic flavin adenine dinucleotide (FAD) fluorescence transients (mitochondrial complex II activity) and intracellular Ca²⁺ movement, and this responses can reveal to be a powerful diagnostic tool in laboratory animals as well as in human tissues.

Narrative Medicine

G. Marsico¹, S. Pulciani², F. Salvo², D. Taruscio²

1. University of Padova, Padova – Italy

2. National Center Rare Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Roma – Italy

Background

Narratives of illness are the form in which patients and families experience diseases; Narrative Medicine represents a patient-centered approach and it can assist the physician in formulating a better diagnostic and treatment options as well as improve doctor-patient relationships. Illness refers to a person's perception of their health and context; so the illness stories represent the real lived experience of patients and families. Today narrative medicine is a new area of research and a specific method of patient/family participation. In November 2005 the Centro Nazionale Malattie Rare (National Center for Rare Diseases), CNMR, of the Istituto Superiore di Sanità (Italian Health Institute), ISS, launched a collaboration project on rare diseases and narrative-based medicine. In our project we stress the importance to collect illness stories as a participatory and inclusive method to better understand unmet needs and to develop public health activities.

Objectives

If research is a response to health needs, collecting personal experiences is a method to understanding their therapeutic, social, relational needs, and inequalities. The voice of experience and the voice of the expert can speak to each other to build new policy solutions and to enhance health care workers' approach to patients and families affected from rare disease.

Methods

A pilot phase (6 months) has been started within a focus group. Objectives have been discussed during the meeting of the focus group which included a selection of Patient Associations (PA) representing different rare diseases. We have collected a wide variety of personal experiences (stories, paintings, and different materials) in a specific database.

Results

We have collected 63 stories and 5 paintings. From narrative research and illness stories we can stress:

- patient and family who turns illness into story transforms problems into experience and experience in resource
- sharing experiences is a good way to find solutions and new projects of life.
- telling stories is a neglected right and the better way to hear the 'patient's voice' in the field of rare diseases there are many unmet needs and different problems in the areas of diagnosis, information, social support, therapeutic options.

Problems of diagnostics of rare diseases in Armenia. The State and ways decisions

A.A. Matevosyan¹, E.M.Gevorkyan²

1. Department of the Medical Genetics Yerevan State medical University after M.Heratsi Yerevan – Armenia

2. Department of the Neurology Yerevan State medical University after M.Heratsi Yerevan – Armenia

Diagnostics of Rare Diseases (RD) is the important component of all problem of RD in Armenia, especially during reorganization of all social and economic structure and system of the public health services of the republic, his lowest level of financing, transition to new market conditions, high corruption administration and protectionism. Despite of presence of highly skilled experts, the problem is aggravated, heavy social and economic conditions of the population, absence of system of the insurance medicine, certain of legislative base in the field of the organization of the help of patients with rare diseases, etc.

The purpose of research was studying the opportunities and a condition of diagnostics RD in Armenia, opportunities of his perfection, search of new approaches of the organization of diagnostics and of the help of patients with RD.

Were studied the Opportunities and conditions of diagnostics of RD in republic on the basis of an operational experience of genetic and neurologic clinics of the Yerevan State medical university after M.Heratsi and associations «Neurohereditary Diseases» and cooperation with other organizations.

The analysis of work has revealed problems connected with diagnostics and treatment and preventive maintenance PD. The low level of knowledge of doctors of a primary part of public health services and the population concerning modern methods of diagnostics, treatment and preventive maintenance, low detection RD, an insufficient level of modern laboratory genetic methods of research and their financing, security is marked by preparations Orphan Drugs. Available centers on PD (neurodegenerative and neuromuscular diseases, Hypothyroidism, Phenylketonuria, Mediterranean Fever, Hemophilia, etc.) function on the basis of University structures and the Medical centers. Their activity is mainly provided university workers and researchers, patients organizations and separate volunteers. Laboratory genetic methods of research are supported owing to cooperation and the help of the foreign medical organizations and the centers (Switzerland, Germany, France, Italy). The great value last years has participation in work of the European information network, cooperation under program NEPHIRD both membership in EURORDIS and other programs.

Necessity of the system complex approach to the decision of problem RD, assuming association of efforts, knowledge and resources of all structures and the groups which were deal with problem RD is marked: bodies of public health services, academic, university, public and other organizations, and also separate researchers. The constant exchange of experience and the information is underlined necessity of creation of the National center and an Information network on RD, the further integration into the European information network and participation in the international programs, trainings and conferences. Attraction of attention of governmental bodies, especially Ministries of Health of republic, to a problem of RD, acquaintance with results of spent international conferences and programs of the European Union, with their conclusions developed by standards and positions on RD, to the recommended countries of the European Union is rather important.

Medical Genetic Register – An operational experience and prospects

A.A. Matevosyan

Department of the Medical Genetics Yerevan State medical University after M. Heratsi Yerevan – Armenia

The organization of system of revealing, registration, the account and supervision of patients medical genetic registers of patients (MGR) - with rare diseases, in connection with their low detectability in republic, is one of actual problems of public health services of republic. Only on a basis it is probably to receive epidemiological data, to plan and organize the effective help of patients with different forms RD.

The purpose of research was studying efficiency of functioning of the medical genetic register (MGR) hereditary neurodegenerative and neuromuscular diseases (ND&NMD) and search of optimum ways of its work.

Results 20 years experience of works of the register created on the basis of genetic and neurological clinics are generalized. The register contains the information and a database about more than 360 families and 1200 patients with the ND&NMD and those phenotypic healthy relatives of group of risk from all the republic.

Reception by republic of independence, change of her social and economic structure and reforming of public health services and transition in new market relations, absence of prophylactic medical examination of patients, has led to sharp decrease in detectability and diagnostics of patients with RD, their applying for medical aid, attention of the society to this group of patients.

In this connection the new approach to the organization of work of the medical genetic register, which already at the initial stage has shown the efficiency has been developed: has increased revealing and applying patients with ND&NMD, growth of awareness of a problem among doctors. It became they great attention to educational work and knowledge of doctors on problems RD through postdoctoral education, seminars concerning modern clinical and laboratory diagnostics, treatment and preventive maintenance, to medical social problems. A special attention addresses on a continuous communication with family doctors of various regions, with their attraction to participation in the organization of a regional network on republic, creation both regional, and a national database on ND&NMD. Work on the organization a uniform information network, on perfection information a web-site www.nhd-mda.am patient's organization "Neurohereditary Diseases" is conducted. The program is entered into the program of university education for medical students on rare diseases, work on attraction of volunteers, especially among medical students, educational work among the population through mass-media is conducted. The special attention is turned on cooperation with the European information network on RD, to cooperation under program NEPHIRD, membership in EURORDIS, providing us by the modern valuable information on RD and Orphan Drugs.

In the conclusion it is necessary to note importance of creation both national registers on the basis of the specialized centers, and regional databases under separate forms RD the organization of an information network with use resources Internet which can function at support of Ministry and bodies of Public Health, appropriate financing. Considering the rather small territory of Armenia (29743 g km) about his 3,5 million the population, the offered scheme of the organization of work medical genetic registers and an information network can serve a model for regions with small territory.

Myasthenia gravis and myasthenic syndromes

A. Melms

Department of Neurology, University of Tübingen, Tübingen - Germany

Background: Myasthenia gravis (MG) is the most prevalent disorder affecting neuromuscular transmission. The clinical hallmark is abnormal weakness and fatigue which may be restricted to ocular muscles (ocular myasthenia) or involving additional muscle groups (generalized myasthenia gravis). Myasthenic crisis is a severe exacerbation with respiratory failure and aspiration which was associated with high mortality. Autoimmune MG is caused by autoantibodies targeting at the neuromuscular endplate the acetylcholine receptor (AChR) present in up to 90% of cases. In approximately 10 to 20% AChR-antibody positive MG is a paraneoplastic syndrome associated with a tumour of the thymus. Few clinical trials have been performed in recent years to address empirical treatment standards and innovative treatment options.

Objectives: To create of a database containing epidemiological, immunological and clinical data. Stratification of patients to identify prognostic factors and response to therapy.

Methods: Data extraction from records of a single center myasthenia clinic from 1980 to 2005. Analysis of follow up in 5-year cohorts.

Results: Classical autoimmune MG appears to be diagnosed more frequently over time especially in patients with late onset of disease. Based on activities of daily living clinical outcome is good or very good in the majority of cases. A non-classical variant of autoimmune MG can be distinguished by the presence of autoantibodies to the muscle specific tyrosine kinase (MuSK) in a minority of cases and it may be more difficult to achieve good treatment results.

Conclusions and Proposals

This database is a useful tool providing clinical information on the long term course of MG and helps to identify target populations for clinical studies evaluating treatment standards.

Diagnostic tests: principles of validation and quality

A. Menditto, M. Patriarca

Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale, Istituto Superiore di Sanità, Roma - Italy

Background: Diagnostic tests carried out in laboratory medicine may have a significant impact on the decision making process and therefore on the health and well-being of individuals or groups. It is therefore essential that these measurements are reliable.

Objectives: Ideally, analytical results, wherever obtained, should be comparable through their relationship to the same reference (SI units or other agreed standards), taking into account the stated uncertainty of the result. Performance targets, including those for the uncertainty of measurement, should be set taking into account the final use of the data.

Methods Considerable efforts are carried out internationally to promote the reliability of diagnostic tests. Laboratories can demonstrate their competence by implementing the requirements of specific international standards (ISO 15189 or ISO 17025). These include the use of approved in vitro diagnostic devices (subjected to confirmation of repeatability and absence of significant bias within the laboratory) or, if none is available, other validated methods, monitoring of analytical procedures by means of internal quality control, regular participation in appropriate External Quality Assessment /Proficiency Testing Schemes and the evaluation of the uncertainty of the results, whenever possible. Fit for purpose targets for analytical performance can be set based on current knowledge on biological variability.

Results: The EC Directive 79/98 stated the provisions for the quality and metrological traceability of in vitro diagnostic devices. Several written international standards have addressed specific issues related to the quality and traceability of analytical results in laboratory medicine, including terminology, reference materials, reference methods and reference laboratories. Specific problems (e.g. lack of primary methods and suitable certified reference materials) are being addressed by the activities of the Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (www.bipm.fr) and by working groups within the metrological community. An increasing number of medical laboratories is accredited.

Conclusions and Proposals: Joint efforts at international level are in place to promote the reliability of analytical results in laboratory medicine. Education and training on the issues of quality and metrology at all levels of medical laboratories may speed the process of transferring such improved scientific knowledge into everyday practice.

Haemophilia: a model for comprehensive care of rare diseases

M. Morfini

Agency for haemophilia, Department of Emergency & Reception, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze - Italy

There are about 38,000 haemophilia patients in European Union, the incidence of haemophilia being 1/10,000 inhabitants. Each year, about 750 babies are born with this disorder. Approximately 85% have haemophilia A (FVIII deficiency) and the remainder has haemophilia B (Factor IX deficiency). The severity of haemophilia is related to the amount of the clotting factor in the blood. About 70% of haemophilia patients have less than one percent of the normal amount and, thus, have severe haemophilia. The phenotype of the patients is based on assay of factor VIII or IX, by means of clotting (one-stage method is the most popular) or Chromogenic substrate methods. The genotyping is now easily achieved by means of screening tests, as CSGE or DHPLC, in order to select patients positive for Intron 22 inversion (about 40%) and, in the negative, to detect the exon carrying the mutation. The sequencing of the mutated exon allows the exact definition of the mutation. The knowledge of mutation, in the frame of affected family, is particularly important to detect the facultative carriers before or during the pregnancy. This allows the prenatal diagnosis by means of villocentesis at 10-11 week of pregnancy. The voluntary interruption of pregnancy is particularly frequent in under development countries (about 80%) and less frequent in the developed countries (about 30%) where good facilities are available for the treatment of the disease.

The most important challenges facing today the haemophilia patient, health care providers, and research community are safety of products used for treatment, management of the disease including inhibitor formation, irreversible joint damage, and life-threatening haemorrhage, and progress toward a cure

In the past 10 to 15 years, advances in screening of blood donors, laboratory testing of donated blood, and techniques to inactivate viruses in blood and blood products have remarkably increased the safety of blood products used to treat haemophilia. Although treatment-related infection with the AIDS virus or most of the hepatitis viruses is a thing of the past, these measures do not completely avoid viruses such as hepatitis A and Parvovirus B19. There is a great deal of concern about Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), a rare transmissible nervous system disease that is inevitably fatal, being transmitted through transfusion. Recombinant factor VIII/IX, are manufactured by a process entirely free of human or animal proteins. Although the cost of these products exceeds that of the blood-derived product, it is clearly the treatment of choice for those, such as newborns, who have not yet been exposed to blood products or, if previously exposed, not yet infected patients. All haemophiliacs of European countries have now available a treatment for bleeding which is totally free of any contaminating agents. On the contrary, the haemophiliacs of non development countries do not have these facilities, neither plasma-derived clotting factor concentrates: 80% of haemophiliacs world wide are lacking any form of therapy. While current treatment has greatly improved the outlook for most haemophiliacs, the development of antibodies (inhibitors) that block the activity of the clotting factors has complicated treatment for some patients. Approximately 15 percent of severe haemophilia A patients and 2.5 percent of haemophilia B patients develop such antibodies after exposure transfused factors. When inhibitors are present in large amounts, the patient may require very high and expensive quantities of transfused clotting factors to stem bleeding, and, in some instances, even that may not be effective. Immune Tolerance Induction (ITI) protocol have been developed with aggressive therapeutic approaches, which are terribly expensive (about € 1.10⁶/year for a 20 kg child). The major cause of disability in haemophilia patients is chronic joint disease - "arthropathy" – caused by uncontrolled bleeding into the joints. Life-threatening haemorrhage is a constant risk. Traditional treatment of haemophilia has involved "on-demand" treatment, meaning that patients are treated with factor replacement only after bleeding symptoms are recognized. In several European countries the haemophiliacs are treated by periodic infusions (prophylaxis) regardless of bleeding status. This approach maintains the factor level high enough that bleeding, joint destruction, and life-threatening haemorrhage are almost entirely avoided. The cost of prophylaxis is huge more than € 200,000/year/patient by the second decade of life. Even higher, is the cost of ITI, about € 4,000,000/ year/patient. The treatment decisions are not easy ones. The ultimate goal is to offer a cure for the disease. The challenge is to transfer normal genes into a patient so that they will produce the normal clotting protein. A small amount of active factor produced by the patient's own body will correct the disease. Although much remains to be studied before such treatment can be offered to patients, there have been a number of studies done in animals such as mice and dogs in which a factor VIII or IX gene has been inserted and has produced the proper blood product for periods that exceed one year. Major issues that remain to be resolved include the low level of production of the clotting factor, reduction of

immune reactions that stop the production after a period, and development of ways to insert the gene directly into the body without manipulating cells outside the body.

The impact of “rare disease” in Rheumatology: the experience of a tertiary referral center in Italy

R. Neri, V. Iacopetti, S. Bombardieri

Rheumatology Unit, University of Pisa*, Pisa - Italy

Rheumatic diseases are an heterogeneous group of diseases with a broad spectrum of clinical manifestations. Whereas the etiology is unknown (even if is paid a great attention to the infective agents), pathogenesis can vary: degenerative, inflammatory, dismetabolic, autoimmune.

Many rheumatic affections, in particular those which involve the connective tissues, are generally multisystemic and chronic and often determine an important worsening of the quality and the expectation of life. Diagnostic iter may be long and difficult and may need high technology and sophisticate examinations. In most cases treatment is particularly complicated and needs a therapeutical strategy with associations of conventional drugs and off-label drugs not always easily available. Many rheumatic affections are *rare diseases* and the aim of our study was to verify their prevalence in the patients followed at our Unit.

Revision of our database and clinical charts has identified 523 patients affected by *rare diseases*, actually taken in care in our Unit (table 1). In 2005, on 747 hospitalizations for rheumatic affections, 113 (15.12%) have been for *rare diseases*. Sometime the same patient has been hospitalized more than once for a disease flare or to start a therapy wich needs a tight monitoring.

Moreover, on a total number of 239 patients seen in day hospital, 24 (10%) had *rare diseases*, and on a total of 5902 out-patients, 1397 (23,6%) were seen for *rare disease*.

If we consider Systemic Sclerosis (SSc) and Antiphospholipid syndrome (aPL syndrome) (diseases wich are in the process of being classified as *rare diseases*), on a total of 747 patients hospitalized in 2005, 198 (26,5%) had SSc, 14 (1,87%) had aPL syndrome. On a total of 239 patients seen in DH in 2005, 34 (14%) had SSc and 3 (1,2%) had aPL syndrome.

In the framework of a regional project performed in collaboration with epidemiologists of IFC-CNR of Pisa a form identifying patients with *rare diseases* has been prepared, and the epidemiological, clinical and serological data of this group of patients have been collected in a computerized database.

Table1 Epidemiological data

Diseases	Followed-up Out Patients	Patients hospitalized in 2005	DH .2005	Mean disease duration	M/F	Out patients visit
Horton's temporal arteritis	66	15	2	8.2	15/51	198
Takayasu's Arteritis	9	2	0	9	0/9	24
Mixed Cryoglobulinemia	98	17	2	15.2	13/85	196
Dermatomyositis	40	9	1	4.1	12/28	120
Polimyositis	30	10	2	6.6	11/19	90
Wegener's granulomatosis	13	9	2	7	4/9	39
Behçet disease	95	16	5	12.7	49/46	285
Schonlein-Henoch's syndrome	1	1	0	16	1/2	4
Churg-Strauss' syndrome	19	5	3	9	13/6	57
UCTD	139	23	5	10.5	23/116	347
MCTD	9	5	2	16.4	3/6	22
Retroperitoneal Fibrosis	3	2	0	4.6	2/1	15
Good Pastrure's syndrome	1	1	0	2	1/0	0

Although rare diseases have a very low prevalence, in our Unit they represent a sizable group of affections, needing great care on diagnostic, clinical e therapeutic approach.

* collection of these data has been possible thanks to the precious collaboration of all our staff.

Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Clinical Practice

G. Novelli

Dipartimento di Biopatologia e Diagnostica per Immagini - Università di Roma "Tor Vergata", Roma – Italy

Pharmacogenetics and pharmacogenomics are related fields of study of how genes influence drug metabolism and response in diseases. They have broad implications within clinical practice. Pharmacogenetics is the field that evaluates the genetic contribution of one or a few genes on drug response. The term "pharmacogenomics" usually refers to the broader study of multiple genes or the entire genome in characterizing drug response. The two terms are frequently interchanged because the boundaries between the two fields are blurred, but with the advent of microarrays that can test thousands of genetic variations, a whole genome analysis of genes that predict drug response will conceivably be introduced in clinical care in the future.

Genes can affect response to drug if genes that encode proteins that are responsible for drug processing and/or metabolism. Specifically, genes that encode drug transporters, receptors, or enzymes in the metabolic pathway of a drug can influence its effect. The variability in drug response is mediated through genetic variations that may be the result of insertions or deletions of nucleotides in the DNA, or more commonly, the result of a substitution of a single or multiple nucleotides. In pharmacogenetics, the variants of interest usually affect protein function by altering protein quantity or changing its structure and thus function more or less efficiently than the original protein. Depending on the degree of change, these genetic variants may result in therapeutic failure or unwanted drug side effects or even toxicity.

Routine clinical testing of genetic variants to predict therapeutic dosing or response to therapy has yet to reach prime time but is increasingly used in certain areas such as cancer, cardiovascular, gastrointestinal.

Criteria for quality of life assessment

L. Padua^{1,2}, P. Caliandro^{1,2}, C. Pazzaglia¹, P. Tonali^{1,2}

1. Institute of Neurology, Università Cattolica, Roma – Italy;
2. Fondazione pro Iuventute Don Carlo Gnocchi, Roma - Italy

Background: Over the last two decades, clinical and public health researchers have emphasized the need for a thorough evaluation of concepts such as Health Related Quality of Life (HRQoL) to study the impact of chronic illnesses and their treatments on the patient's life. At least four dimensions should be included in a quality of life assessment. These dimensions are physical, functional, psychological, and social health. Different tools were developed to measure HRQoL.

Objectives: Our aims are to investigate the ability of different patient-oriented questionnaires in measuring patients' perspective and to highlight the criteria for quality of life assessment.

Methods: We critically evaluated papers regarding the process of development and validation of HRQoL tools in order to analyze their own characteristics.

Results: Mainly, three different categories of patient oriented tools exist: generic, disease-specific and "regional" questionnaires. Generic tools are specifically developed to permit a wide assessment of patient's health status, while disease-specific questionnaires detect specific deterioration due to a pathology. Disease-specific tools are more sensitive and responsive to changes than generic tools, but they focus only on specific aspects of a pathology. "Regional" tools are specifically developed to assess the performance and symptoms of an anatomical area.

Conclusions and Proposals: In conclusion, the tool must be chosen according to the aim of the research and the characteristic of the studied sample. The best way to avoid risks of errors when we need an accurate HRQoL assessment is the use of both generic and disease-specific tools at a time. When disease-specific tools are not available, regional tools should be used. We think that patient-oriented questionnaires should be used in clinical trials to better define the impact of the pathology on patient's daily life, to investigate natural history, to measure the efficacy of the therapy.

The Finnish Neurofibromatosis Centre – continuous crosstalk between clinical medicine and basic science

J. Peltonen¹, S. Peltonen²

1. Department of Anatomy and Cell Biology, University of Oulu, Oulu - Finland

2. Department of Dermatology, and Institute of Biomedicine, University of Turku, Turku, Finland

Background: Turku Hospital District has about 450 000 inhabitants located within 100 km of the main hospital, Turku University Central Hospital. The hospital includes all medical specialties, including the PET centre equipped with PET-CT imaging facility. As NF1 is a multi-system disease, many patients visit several specialists in the hospital, in addition to meeting their own family doctors in their own community. Most specialists can provide NF1 patients with high-quality services while very few are familiar with all aspects of the syndrome. NF1 research has been established in the Institute of Biomedicine, University of Turku, in late 1970's. The Institute is located in the close vicinity of Turku University Central Hospital. This background provides an opportunity for close cooperation between the clinicians and basic science.

Objectives: The goal of this project has been to organize the treatment and follow-up of NF1 patients in Turku area. The main goal since 1999 has been to provide all patients for an access to a coordinating doctor who is familiar with the syndrome. Furthermore, the patients' needs for the consultations in various specialties are evaluated and visits, as well as imaging, are organized without delay. The coordinating doctor is actively following NF1 research and can help in recruiting the patients to research studies. With the consent of the patients, the tissue material removed from the patients can be used for research purposes.

Methods: Information on the presence and activities of the NF Centre has been spread through the Finnish NF1 Association. In addition, we have sent an information letter to all local health centers and hospitals in Turku area, as well as to all clinics of the University Hospital.

Results: Since year 2000, about 100 patients have been referred to the NF1 Center for a consultation. Many of them have been referred by family doctors, after removal of a skin tumor that surprisingly proved to be a neurofibroma. Among these patients, nine diagnoses of localized NF were made. Most patients however received the relieving information of not having NF. Sixty five NF1 patients have been registered into follow-up. Two MPNSTs, one astrocytoma in midbrain, and one lymphoma have been diagnosed in NF1 patients, based on the referrals from the NF1 Center. In addition, ten patients have been operated in the departments of neurosurgery or plastic surgery. Willingness of the patients to have their cutaneous neurofibromas removed has resulted in the establishment of a Schwann cell bank, as well as a collection of tumor material for various biochemical analyses. Knowledge derived from research, such as high osteoporosis risk in NF1 patients, has had an impact on the counseling with regard to vitamin D and calcium supplementation.

Conclusions and Proposals: Patients with a multisystem disease need an own coordinating doctor who knows the various symptoms and complications of the syndrome. Continuous cross-talk with basic science is essential to keep the patients informed on new developments of the research. Close contact with clinic is important for the flourishing basic research.

Sharing experiences and expertises: Effective communication in Rare Diseases

S. Pulciani¹, G. Marsico², E. Agazio¹, F. Salvo¹, P. Salerno¹, Y. Kodra¹, B. De Mei³, A.M. Luzi⁴, A. Colucci⁴, A. Ceccarini⁵, M.C. Calicchia⁵, Associazioni Nazionali dei Pazienti Malattie Rare e D. Taruscio¹.

1. National Center Rare Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Roma - Italy
2. Consorzio Mario Negri Sud, Chieti, Italy.
3. CNE - Epidemiologia delle malattie infettive,
4. Dipartimento di MIPI – Epidemiologia, Istituto Superiore di Sanità, Rome - Italy
5. SIDBAE - Settore Documentazione Istituto Superiore di Sanità, Rome, - Italy

Rare diseases, which represent a main issue in public health, are estimated to be almost 6,000 –7,000 in the world. Since a rare disease occurs in or less 5 per 10,000 individuals, there are 6-7 10 million people in the world suffering for these conditions; the rarities of the diseases pose several needs.

An effective interchange of information among institutional health centres, patients, their families and medical workers could help to focalise needs, and in return fulfil them.

In fact, the success achieved by the Patients' Association campaigns has demonstrated the importance of interpersonal relationship based on communication, and sharing experiences.

At the Italian National Centre for Rare diseases (INCRD), Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy, two activities have started in order to implement an open communication flow with people involved in rare diseases: Information Service, and Narrative Medicine.

Moreover, among the institutional activities of the INCRD, according to the Public Health Service legislation, there is communication with the public. The Information Service and Narrative Medicine, even if with different purposes, distinct characteristic, and their own specific methodologies, can accomplish this institutional duty.

The Information Service of Italian National Centre of Rare diseases (INCRD) provides information to patients and their families, and also to physicians, nurses and other health-care professionals. The information is given by e-mail or conventional mail.

The INCRD answers to scientific, medical, and social queries about rare diseases, and related problems.

The Narrative Medicine is an approach to gather relevant information on diseases from patients, doctors, relatives, and all the public through "Illness stories".

The "Illness stories" will help to point out specific problems and needs of patients and their families, and they may transform problems into experiences.

Finally, the Narrative Medicine represents a reservoir of disease symptoms data, which could be used to improve clinical knowledge.

The communication process of verbal, paraverbal and nonverbal means is thus fostered by interpersonal relation; such a process can be definitely strengthened supplementing the Information Service and the Narrative Medicine with various communicative modalities, carried out by other subjects involved in rare illnesses treatment on a central, regional and local scale through the help of public structures, patient associations and media.

The final goal of the INCRD is to build "a network" for information exchange on rare diseases, using the knowledge derived from disciplines involving in health communication, always committed to the highest standards of ethical and professional integrity.

Moreover, the Information Service and the Narrative Medicine, founded in order to implement an open communication flow, will make possible to collect data on needs, and to plan new strategies and new effective interventions on rare diseases.

Piedmont Regional Registry of Rare Diseases

D. Roccatello, S. Baldovino

Centro Multidisciplinare di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare ; Centro di Coordinamento della Rete Regionale Piemontese per le Malattie Rare, Ospedale G. Bosco, Torino - Italy

Background: The Piedmont Regional Registry of Rare Diseases is part of a larger project, i.e., the Regional Network for Rare Diseases. The aim of the project is to collect data on the prevalence of a great deal of rare diseases so as to allow for the rational distribution of funds, to develop shared diagnostic and therapeutic protocols, and to provide patients, associations, and health and social workers with information about rare diseases.

Objectives: The Registry was developed to collect data on about 700 diseases. The collected data allow us to estimate the prevalence (and in the future also incidence), diagnostic criteria, therapeutic approaches and costs related to each disease.

Methods: The first phase lasted 6 months and involved 6 Experimental Centers. Data concerning 832 cases were recorded according to the form provided by the Italian National Institute of Health (Istituto Superiore di Sanità).

The second phase, which started in January 2006, and is currently ongoing, is an attempt to involve every Public Health facility in Piedmont in the collection of data. A database for data collection and processing was developed by the Regional Agency of Informatics (CSI) and is available through a regional intranet (named RUPAR). Each participating hospital sends its data to the coordinating center located in Turin.

Results: Four hundred fifty two cases have been prospectively collected in the second phase. A total of 1,284 cases have been recorded in the last 12 months, excluding patients with celiac disease. Initial epidemiological analysis of the collected data will be presented in January 2007, at the 10th Conference on Orphan Diseases which will be held in Turin.

Conclusions and Proposals: Data collected by the Piedmont regional Registry of Rare Diseases will also be cross-referenced with other Regional Databases, such as the Hospital Discharge Form (Scheda di Dimissione Ospedaliera) or the Regional Registry of Disability Challenged Patients (Passaporto delle Abilità). The aim of this data mining process is to estimate more specific epidemiological and financial indicators.

Initiatives on rare diseases and orphan drugs in Bulgaria

R. Stefanov

Bulgarian Association for Promotion of Education and Sciences, Plovdiv – Bulgaria
Information Centre for Rare Diseases and Orphan Drugs (ICRDOD) - Bulgaria
www.raredis.org

Rare diseases and orphan drugs become an important topic in the public health agenda of Europe. However, still many member states do not have adequate national policy on this topic. The aim of the presentation is to demonstrate the activities on rare diseases in Bulgaria.

Since 2004, a free public multilingual information service on rare diseases (ICRDOD) has been started, operated by a non-governmental non-profit organization in close collaboration and networking with medical and patient associations. The service provides personalized replies to requests from patients, families and medical professionals. The other tasks of ICRDOD include encouraging people with rare disease to establish patient associations, which is the way to protect their human rights and to participate in regulatory actions; bridging between patients with rare diseases, researchers and industry; lobbying and advocating for adopting of adequate rare disease and orphan drug legislation; networking and integrating with the other similar national and international organizations; active search for partners for collaboration and support at a national and international level. Apart from these activities, two Eastern European conferences on rare diseases have been successfully organized. The development of national policy on rare diseases and orphan drugs will be discussed.

Informed Consent

M. Siouti

National Organization for Medicines, Athens - Greece

The concept of Informed Consent goes away back to World War II, when unethical clinical trials were done and the need for the field of bioethics was envisaged.

Informed consent is designed to protect individuals participating in clinical research trials. An individual interested in participating in a clinical research trial will receive a Participant Information Sheet that provides a summary of the clinical trial and explains the rights of the participant. It is designed to begin the informed consent process, which consists of conversations between the participant and the research team. The participant should be able to review the Participant Information Sheet with doctors and ask questions about things they do not understand.

Official consent to participate in the trial is given when the Participant Consent Form is signed. However, the process of informed consent should not end there. Informed consent for a clinical trial involves much more than just reading and signing a piece of paper. Rather, it involves a whole process.

The informed consent process provides the participant with ongoing explanations that will help him make the best decision as to whether to begin or continue participating in a trial. Researchers and health professionals know that a written form alone may not ensure that the participant fully understands what participation means. Therefore, before the participant makes a decision, the research team will discuss with him the trial's purpose, procedures, risks and potential benefits, and his rights as a participant. If the participant decides to participate, the team will continue to update him on any new information that may affect his situation. Before, during, and even after the trial, the participant will have the opportunity to ask questions and raise concerns.

Thus, informed consent is an ongoing, interactive process, rather than a one-time information session.

What happens if the prospective participant in a clinical trial is a minor or an adult who is unable to give consent himself?

This presentation is going to focus on the general process of informed consent and in particular on the provisions relating to giving informed consent on behalf of minors and adults who are unable to consent for themselves (referred to as "incapable adults"), including the role and responsibilities of legal representatives.

The Italian National Centre of Rare Diseases activities

<http://www.iss.it/cnmr>

D. Taruscio, V. Falbo, S. Pulciani, G. Florida, M. Salvatore, P. Salerno, E. Agazio, Y. Kodra, M. Dentamaro, F. Censi, F. Tosto, S. Palmieri, A. Loizzo, D. Pierannunzio, S. Loizzo, D. Izzo, F. Salvo, G. Vincenti, F. Gnessi, L. Ferrari.

National Centre Rare Diseases, Istituto Superiore di Sanità – Rome, Italy.

The National Centre Rare Diseases leads several activities ranging from laboratory research on specific rare diseases (including rare tumors), to prevention, surveillance and information to patients, families and to the general population.

The main activities of the Italian National Centre of rare are briefly described as follows:

Research activities on rare diseases:

Projects are on going to identify molecular markers for diagnosis and prognosis of selected rare tumors (e.g. pancreatic tumors, salivary glands tumors, pheocromocytomas, hepatoblastoma) as well as on the Nijmegen breakage syndrome. The project on Nijmegen breakage syndrome started two years ago in cooperation with University of "Roma Tre" and "Istituto Angelo Novicelli" – Brescia. Moreover, details on specific projects are available on the web <http://www.iss.it/cnmr>

Quality Assurance and Standardization of Genetic Tests

The Italian External Quality Assessment (I-EQA) was financially supported by the Italian Ministry of Health within the Projects: "Italian national project for standardisation and quality assurance of genetic tests" (D.lg 505/92) and "Genetic tests: from the research to clinic". It is coordinated by the National Centre Rare Diseases.

General aims of the I – EQAs are:

- to assure an appropriate use of genetic test in Italian laboratories;
- to elaborate guidelines and recommendations to improve analytical and interpretative performance;
- to facilitate diffusion of technical information and standardization of laboratory methods.

Public Laboratories, covering all Italian Regions, participate on a voluntary basis and participation is free. The IEQA scheme covers Cystic Fibrosis, Beta-Thalassemia, Fragile-X syndrome, the adenomatous polyposis coli (APC) gene and prenatal and postnatal diagnosis, including cancer cytogenetics. Trials are organized once a year; five trials have been performed up to now (2001, 2002, 2003, 2004 and 2006).

Primary Prevention of congenital defects and folic acid

The Italian Network for Folic Acid Promotion started in April 2004, in order to integrate and optimize activities already on going at local and regional level. The constituencies of the Network are: research institutes, Italian Ministry of Health, Local Authorities (Regioni), Local Health Services, Universities, as well as physicians, journalists and representatives of patients' Associations. The Network developed and is currently promoting a National Recommendation to increase the intake of folic acid among women in fertile age to prevent congenital defects.

Surveillance of rare diseases at national level: Rare Diseases National Registry

The Registry was established by the Ministerial Decree 279/2001 at the National Centre Rare Diseases - Istituto Superiore di Sanità (Rome) in 2001, with the following specific objectives:

- to estimate incidence or/and prevalence of rare diseases in the Italian territory;
- to develop diagnostic protocols and clinical guidelines for specific rare diseases;
- to improve collaboration among health care operators to reach consensus on diagnostic criteria and treatment rare diseases. Up to now, we collected epidemiological data on 689 different rare diseases.

National Registry of Orphan Drugs

The National Registry of Orphan Drugs has been established at the Istituto Superiore di Sanità (ISS) in 2004 (Official Bulletin G.U. 24-26/11/2004). Up to now, the Registry contains basic data regarding orphan drugs approved by the EMEA and reimbursed by the Italian national health system. For details see the Abstract on the Italian National Registry of Orphan Drugs (Taruscio et al.).

Development of guidelines

The Centre leads the project "Guidelines for rare diseases" with the goal to elaborate, to implement, and to promote the diffusion of guidelines for several rare diseases.

The web site <http://www.iss.it/cnmr> includes a specific section dedicated to this topic.

Moreover, the Centre is co-ordinating a multidisciplinary group of stakeholders involved in the development and dissemination of multidisciplinary guidelines for diagnosis and management of persons with Down syndrome.

Accessibility and quality of health and social services for the patients with rare diseases

Collaborative projects are on going among our Centre, Patients' Groups, Institutions and health/ social operators in order to assess accessibility and quality of health/social services.

Ad hoc questionnaires are elaborated and validated by the National Centre Rare Diseases and distributed to responsables of Patients' Associations, Patients and their relatives.

The main studied topics are: accessibility and quality of diagnostic, pharmacological, psychological and rehabilitative interventions; social support; school and vocational training; information to Patients and families.

NEPHIRD

NEPHIRD is a network of Public Health Institutions working on rare diseases in Europe funded by the European Commission (DG SANCO, 2002-5). As the name implies, NEPHIRD was conceived as a forum for public health institutions to share opinions and experiences.

Public Health Institution from 18 European Countries participated in the project which is coordinated by the Istituto Superiore di Sanità. Specific activities of NEPHIRD are described in the dedicated Abstract.

Narrative medicine

Narrative medicine is a patient-centred approach to gather relevant information on diseases from patients, relatives, medical doctors through "illness stories". In November 2005, the National Centre Rare Diseases launched a collaborative project on rare diseases and narrative – based medicine. In this project we stress the importance to collect illness stories as a participatory and inclusive method (see Abstract: Marsico et al.).

Provision of information to patients, families and to the general population

The National Centre Rare Diseases provides information and support to patients, families and to the general population. The Centre collaborates with Patients' Associations to spread knowledge on rare diseases also through the web site <http://www.iss.it/cnmr>, the latter includes a specific focus and a database on the National Patients' Associations.

Training and continuous education of health care operators

The National Centre Rare Diseases organized on a regular basis courses, national and international workshops to improve training and continuous education to health care operators involved in epidemiological and clinical activities of rare diseases.

Moreover, international Conferences and Meetings for scientists, policy makers, patients' Associations are organized yearly.

Network of Public Health Institutions on Rare Diseases (NEPHIRD)

D. Taruscio¹, Y. Kodra¹, P. Morosini², H. Dolk³, E. Ettorre⁴, M. Posada de la Paz⁵, F. Bianchi⁶, B. Ingeborg⁷ and all other partners of NEPHIRD

1. National Centre Rare Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome - Italy
2. National Centre of Epidemiology, Surveillance and Health Promotion, Istituto Superiore di Sanità, Rome - Italy
3. Faculty of Life and Health Sciences, University of Ulster at Jordanstown, Newtownabbey, County Antrim - UK
4. University of Plymouth, School of Sociology, Politics and Law, Plymouth - UK
5. Instituto de Investigacion de Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III, Madrid - Espana
6. Fisiologia Clinica, Unità di Epidemiologia, Consiglio Nazionale delle ricerche, Pisa - Italy
7. Childrens University Hospital, Zagreb - Croatia

NEPHIRD is a network of Public Health Institutions working on rare diseases (RD) in Europe funded by European Commission and involving 18 Countries. Seven RD including Prader-Willi syndrome, Neurofibromatosis type 1, Rett syndrome, Myasthenia Gravis, Propionic acidemia, Cornelia de Lange and Limb defects, have been identified as a working list of NEPHIRD activities.

The objectives of NEPHIRD are 1) collection and evaluation of epidemiological data (i.e. incidence, prevalence) of selected RD; 2) assessment of quality and accessibility of health and social care services; 3) assessment of quality of life of people affected by RD.

1. A review of available epidemiological studies was performed on Myasthenia Gravis as model. Thirteen population-based studies performed during the last twenty years were examined. Heterogeneity in the annual occurrence was observed; this may partly due to differences in the study designs.
2. A pilot survey involving patients' Associations was carried out in several EU Countries to assess accessibility and quality of health care and social services in patients with Myasthenia Gravis, Neurofibromatosis type 1, Prader Willi Syndrome and Rett Syndrome. Negative issues were identified in particular for MG, concerning availability of information, support by social services and vocational training. For all diseases readiness to help by health operators was the most positive point.
3. To assess the health-related quality of life (HRQoL) we selected NF1 and Prader Willi syndrome as case-study. All patients affected by NF1 and PW underwent to a) clinical examination and b) patients oriented evaluation.
 - a) as regards to clinical examination, we performed extensive and standardized clinical examination, specific for each diseases.
 - b) patient-oriented evaluation was assessed by Health Related Quality of Life Questionnaire, such as SF-36 and CHQ.

Patients with NF1 and PW had lower scores than the healthy general population, for all domains of SF-36 profile and CHQ.

In conclusion, data produced in the frame of NEPHIRD projects highlights the following key issues:

- A systematic review or metanalysis will be necessary to produce epidemiological indices for diseases without epidemiological data collection.
- The need to carry out surveys on the opinion and degree of empowerment of health and social services users
- The importance of HRQoL survey to evaluate the impact of diseases on QoL.

The Italian Network for Folic Acid Promotion

D. Taruscio¹, E. Agazio¹, P. Salerno¹, F. Bianchi², M. Grandolfo³, G. Tarsitani⁴, E. Carnevale⁵, E. Calzolari⁶, and Italian Network for Folic Acid Promotion

1. National Centre Rare Diseases. Istituto Superiore di Sanità, Rome - Italy
2. National Research Council, Institute of Clinical Physiology, Dept. of Epidemiology, Pisa - Italy
3. National Centre of Epidemiology, Istituto Superiore di Sanità, Rome – Italy
4. University “La Sapienza”, Rome – Italy
5. Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, Rome - Italy
6. Dept. of Genetics, Università di Ferrara, Ferrara – Italy

Birth defects are an important public health problem; among those the neural tube defects (NTDs) are one of the major cause of perinatal mortality and morbidity. It has been shown that an increased periconceptional intake of vitamin B9 (folic acid, present as folate mainly in vegetables and fruits) reduce the risk of NTDs and several other malformations.

Strategies to reach this goal include educational campaigns towards a correct and balanced diet, the availability of fortified foods and the periconceptional supplementation.

The Italian Network for Folic Acid Promotion was established in April 2004, in order to integrate and optimize the many different activities in course at local or regional level.

The constituencies of the Network are: research institutes, Italian Ministry of Health, Local Authorities (Regioni), Local Health Services, Universities, as well as physicians, journalists and representatives of patients' Associations.

The Network is Co-ordinated by the National Centre on Rare Diseases (Istituto Superiore di Sanità, Rome-Italy) together with other Institutions.

The Network operates through the following working groups: “Advocacy”, “Pharmaceuticals and diet integrators”, “Education of health care workers”, “Information of the general population”, “Research”, “Surveillance and evaluation”.

The Network developed and is currently promoting a National Recommendation to increase the intake of folic acid among women in fertile age to prevent congenital defects: “Women who program a pregnancy or don't exclude this possibility, are recommended to assume 0,4 mg/day of folic acid, to reduce the risk of congenital defects. The assumption of folic acid should start at least one month before the conception and should continue for the first three months period long”.

The Italian National Registry of Orphan drugs

D. Taruscio¹, A. Loizzo^{2,1}, D. Pierannuzio¹, S. Loizzo¹, L. Ferrari¹

1. National Centre Rare Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome - Italy
2. Department of Drug Research and Evaluation, Istituto Superiore di Sanità, Rome - Italy

Scientific-Normative Background: The EU regulation on orphan drugs (RE 141/2000) defines the procedures for orphan drug designation and registration, on the base of the peculiar characteristics of rare diseases (e.g. low prevalence, life-threatening or chronically debilitating conditions).

In Italy, the National Registry of Orphan Drugs has been established at the Istituto Superiore di Sanità (ISS) in 2004 (Official Bulletin, G.U. 24-26/11/2004). Up to now, the registry includes basic data on the orphan drugs approved by the EMEA and currently reimbursed by the Italian national health system.

In Italy, orphan drugs are prescribed and distributed to patients only through specialized Clinical Centres for rare diseases, which are officially selected by Regions (Governmental Decree 279/2001). In order to be reimbursed, these Centres have to collect diagnostic and follow-up clinical data of patients treated with the specific orphan drugs. These data are collected in the National Registry of Orphan Drugs.

Therefore, our program is based on the following steps:

- 1) Scientific Committees of the ISS, in collaboration with experts from the field, develop procedures, guidelines and forms (one for each disease and related orphan drug),
- 2) procedures, guidelines and forms are distributed to the Clinical Centres, through the web site dedicated to the National Registry of Orphan Drugs.

Up to now we have started the procedures for the following orphan drugs: Aldurazyme, Busilvex, Carbaglu, Fabrazyme, Glivec, Somavert, Tracleer, Ventavis, Zavesca, Lysodren, Wilzin.

Expected Results: Data are expected to improve the understanding and knowledge on the diseases refining also the information on the related drug efficacy and safety. The idea is that the reimbursement of drugs will encourage a higher specialization of Clinical Centres, and a better utilization of the resources. Because of the reimbursement issue, the identification of the patients affected will be more precise and also the number of the patients identified and recruited will increase. The increased number of patients will facilitate the organization of clinical trials at national level and international level. In addition, homogeneous protocols will be developed to improve the evaluation of the safety and efficacy of specific drugs.

Acknowledgements: *The National Registry of Orphan Drugs is financially supported by the Italian Drug Agency (AIFA). Special thank to R. Raschetti and M. Maggini (National Centre of Epidemiology, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy) for their advise and collaboration.*

The European Rare Disease Therapeutic Initiative (ERDITI)

E. Tournier-Lasserre, P. Borensztein

GIS, Institute des Maladies Rare, Paris – France

Molecular genetics of Neurofibromatosis Type 1: A genotype- phenotype correlation

M. Upadhyaya

Institute of Medical Genetics, University of Wales - UK

Neurofibromatosis type 1 (NF1; MIM 162200) is a complex disorder that affects many cell types and involves multiple body systems. Inheritance is autosomal dominant with a prevalence of 1 in 4000, penetrance of the mutant gene is essentially complete by the age of five. The disease is caused by germline mutations of the NF1 gene, a gene that spans 280 kb of genomic DNA at 17q11.2, contains 61 exons and encodes a 9-12 kb mRNA transcript. Neurofibromin, the NF1 gene protein product, is ubiquitously expressed at low levels in most tissues tested. This 2818 amino acid protein exhibits structural and sequence similarity to the mammalian GTPase activating protein (GAP)-related protein family, which is evolutionarily conserved. The NF1 GAP-related domain (GRD) is the most highly conserved region of the protein and is encoded by exons 20-27a of the NF1 gene. It is this region of neurofibromin that functions to down-regulate Ras activity in the cell. Two further protein domains of neurofibromin have been described, the cysteine-serine rich domain, and the a Sec14 domain.

The classical NF1 clinical phenotype is characterised by multiple café-au-lait spots, benign dermal neurofibromas, skinfold freckling and Lisch nodules. Additional associated clinical manifestations may include abnormalities of the cardiovascular, gastrointestinal, renal and endocrine systems, major orthopaedic problems, short stature, relative macrocephaly, learning disabilities, facial and body disfigurement, and an increased likelihood of developing certain malignancies. To date, more than 800 different germline mutations of the NF1 gene have been described in patients.

Since the NF1 gene was cloned in 1990, a number of studies have searched for evidence of genotype-phenotype correlations in NF1. However, apart from those NF1 patients with the NF1 microdeletion syndrome, that removes the entire NF1 gene, who may develop greatly increased numbers of neurofibromas for their age, often exhibit dysmorphic features, and exhibit an increased predisposition to the development of malignant peripheral nerve sheath tumours, the formation of cardiac abnormalities, and localised tissue overgrowth, no clinically significant findings have been reported from analysing many different NF1 patients.

We therefore undertook an international collaborative study to look more closely at potential genotype-phenotype correlations in NF1. We have now identified 20 unrelated NF1 probands, 13 familial and 7 sporadic cases, who are all found to have the same 3bp

in-frame deletion (c.2970-2972 delAAT) of their NF1 genes. The most interesting feature of these patients is that none of the affected adults have developed any cutaneous neurofibromas.

Molecular diagnosis for NF1 is offered by the identification of disease-causing germline mutations in the NF1 gene. However, prenatal diagnosis is not widely requested, mainly because the likely severity of the disease cannot be predicted from mutation analysis alone.

The mouse and human NF1 gene orthologues display high levels of sequence homology, both in the coding and the non-coding regions of the gene. In order to be able to decipher the early development and the underlying mechanisms of development and tumour formation in NF1, a number of mouse models of NF1 have been generated that reflect many of the phenotypic features present in human NF1 patients. Mouse strains with the NF1 gene disrupted, either in specific cell types, and/or, during specific developmental phases, have also been developed. Furthermore, mice with multiple genes disrupted, in addition to the murine NF1 gene, have been constructed. Such model systems should help to identify possible therapeutic targets with potential application to the human condition, enhance our understanding of NF1 biology, and help develop new therapies for treating NF1 tumours, prior to initiating the relevant clinical trials in NF1 patients.

Health related quality of life in patients affected by Neurofibromatosis 1: a cross sectional study performed in NEPHIRD project

Y. Kodra¹, L.Divona², S. Giustini², R. Porcelli², S. Calvieri², D. Taruscio¹

1. Rare Disease Unit, Istituto Superiore di Sanità, Rome - Italy

2. Institute of Dermatology, University of Rome "La Sapienza", Rome - Italy

Background: Neurofibromatosis type 1 (NF1), also known as Von Recklinghausen's disease, is an autosomal dominant neurocutaneous disease equally widespread across sex, race, ethnic and national boundaries. The disease manifestations are extremely variable. The primary symptoms of NF1 are neurofibromas, tumours which develop in and along nerves and nerve sheaths. External neurofibromas may be cosmetically disfiguring and associated with considerable stigma for affected persons.

NF1 appears to have a significant impact on quality of life (QoL) of the patient through alteration of health and appearance. A cross-sectional study was carried out to evaluate the impact of NF1 on QoL in an Italian population. The aim of the study was to assess the relationship of disease severity and appearance to the measures of QoL.

Methodology: Recruitment took place in a single Italian Centre, namely at the Dermatological and Neurofibromatosis Clinic of the University of Rome "La Sapienza", Italy. During the time frame from February 2005 to September 2005, 121 patients with NF1 were enrolled.

QoL was measured using the SF-36 - a general health questionnaire and the Skindex - a specific QoL questionnaire, which is especially designed to assess the QoL in skin diseases. Both the Ricciardi and Ablon scales were used to evaluate the clinical data on the severity and the appearance of the disease effects, respectively.

Results: A total of 121 adults with NF1 filled the study questionnaires. They ranged in age from 11 to 70 years (mean \pm SD, 37.5 \pm 12.7)

Patients with more evident NF1 reported more effects on each aspect of their a specific QoL questionnaire: emotion, symptoms and functional (analysis of variance: P=0.000; P=0.002; P=0.0001 respectively)

Our 121 patients with NF1 were compared to a healthy sample of 2031 subjects representative of general population that had answered the SF-36. For all domains of SF-36 profile, patients with NF1 had lower scores than the control sample; participants with more severe NF1 did not report significantly more effect on the domains of their general health QoL.

Conclusion: Cases were evaluated through a multiperspective protocol by means of clinical assessment (Ricciardi and Ablon scale), and patient-oriented measures of QoL (General Health-Short Form-36 -SF36) and disease-specific questionnaire (Skindex). Both severity (defined as medical complication) and appearance (defined as cosmetic effects) of NF1 could have consequences on patients' QoL.

We emphasize several findings from our study. In general, persons with NF1 reported an effect in all aspects of Skin-disease-specific QoL, but the emotional aspect showed the greatest impact. Patients with more visible NF1 reported more effects on their skin-disease-specific QoL.

These findings suggest that Skindex-29 measures certain skin-disease-related aspects of health more specifically and accurately than other generic tools.

Chemogenomics with Orphan Targets

H. Zehender, L.M. Mayr

Novartis Institutes of Biomedical Research, Discovery Technologies/Lead Discovery Center, Basel - Switzerland

Background: An overview of the Lead Discovery Process at Novartis/Basel is presented.

Objectives: The Lead Discovery Center of Novartis looks for chemical lead structures by means of high-throughput screening (HTS) of disease related genomic targets with libraries of chemical compounds from medicinal and combinatorial chemistry and from natural products. The objective is to support the development of new drugs for preclinical and, later on, for clinical applications. The presentation is focused on disease-linked targets with a yet unknown biological function (orphan) and on targets for which a functional HTS assay is difficult to assess (non-tractable).

Methods: An affinity-selection based, homogeneous, label-free method is presented, which aims in the detection of binder molecules with an affinity to the biological target. Using a pool of compounds for screening, the binder-target complex is separated from unbound molecules by rapid size exclusion chromatography. Binders are identified by their molecular mass (m/z) using mass spectrometry measurements and data evaluation with a special software.

Results: The SpeedScreen HTS method is described and results of a case study with a biological target are shown. At Novartis, affinity-selection based HTS is successfully applied to orphan and non-tractable targets.



**PATIENTS' ASSOCIATION
ABSTRACTS**



**Istituto Superiore di Sanità
Aula Pocchiari
Viale Regina Elena, 299 – Rome, Italy**

Sindrome di Ehlers – Danlos e GH

Cinzia Sacchetti – Presidente

A.Fa.D.O.C. onlus – Associazione Famiglie Soggetti con Deficit Ormone della Crescita e Sindrome di Turner

Background: Una ricerca del 2005 di EURORDIS, che metteva in luce i ritardi nella diagnosi delle malattie rare, ha evidenziato che per la sindrome di Ehlers-Danlos, 1 paziente su 4 ha aspettato per più di 30 anni prima di giungere alla diagnosi corretta. E ottenuta la diagnosi, comunque, non esiste ancora un trattamento specifico e i pazienti devono limitarsi a curare di volta in volta i sintomi che si presentano.

Prendendo spunto dall'esperienza di mio figlio vorrei proporre un progetto sperimentale per curare la sindrome di Ehlers-Danlos nel suo insieme con l'ormone della crescita.

Tra i sintomi più frequenti della sindrome di Ehlers-Danlos abbiamo: iperestensibilità cutanea; cicatrici allargate atrofiche, papiracee (manifestazioni di fragilità cutanea); ipermobilità articolare, legamentosa generalizzata; grave ipotonia muscolare già alla nascita; acrogeria (invecchiamento prematuro della pelle delle mani e dei piedi); ipermobilità delle piccole articolazioni (mani e piedi); rotture muscolari e tendinee; fistola arteriovenosa; piede equinovaro; vene varicose precoci; pneumotorace; fragilità tissutale con cicatrici atrofiche; facilità di contusioni; aspetto marfanoide; microcornea; grave osteopenia; ecc.

Allo stato attuale della conoscenza del GH sappiamo che questo ormone serve per ottenere un aumento della statura in età pediatrica e agisce in maniera benefica anche nell'adulto sulla composizione corporea, sulla funzione cardiaca, sulla funzione renale, sul metabolismo lipidico, protidico e glucidico, sulla capacità fisica e lavorativa e sulla qualità della vita, oltre a ciò ha anche indicazioni terapeutiche non "convenzionali", cioè farmacologiche (vedi sindrome di Turner e di Prader-Willy). Tra queste possiamo considerare anche: gli stati catabolici gravi, le ustioni estese, l'osteoporosi, l'infertilità, l'obesità, la sindrome da immunodeficienza acquisita.

Conclusioni: lo vorrei aggiungere a questo elenco la sindrome di EHLERS-DANLOS, dando a questi pazienti un'opportunità di cura. A tal proposito porto l'attenzione soltanto su quanto è dimostrato finora riguardo alle ustioni estese:

Herdan e coll. in 80 pazienti pediatrici, ustionati per più del 40%, trattati con rhGH hanno evidenziato tra i vari effetti anche un aumento della velocità di guarigione delle ferite.

Inoltre il GH risulta coinvolto nella realizzazione del "picco di massa ossea" e quindi utile nel trattamento dell'osteoporosi.

Proposta: Progetto di ricerca – Cura per la sindrome di EHLERS-DANLOS

Fibrosi cistica

P. Nofi

Associazione Fibrosicisticaitalia.it

Ringrazio gli organizzatori di questa conferenza internazionale ed in particolare la Dott.ssa Taruscio alla quale rivolgo un personale ringraziamento per il concreto impegno che dedica continuamente alle problematiche di noi tutti.

Molti sono gli aspetti che coinvolgono un genitore quando al proprio figlio viene diagnosticata una malattia rara ed io, come madre di una bambina di 13 anni affetta da Fibrosi Cistica, desidero approfondire l'aspetto riguardante la sensazione di dolore e solitudine che sin dal momento della diagnosi, ci pervade e ci proietta in una dimensione a noi del tutto sconosciuta. Dopo una prima fase, inizia un percorso alla continua ricerca di notizie, cure e terapie esistenti; in pochi istanti si vorrebbe avere la consapevolezza totale di tutto. Non è sufficiente una semplice parola di conforto da amici e familiari, desideriamo ascoltare esperienze di persone nella nostra medesima situazione, che diano la possibilità di confrontarsi; questo accade spesso ad esempio, durante un ricovero in ospedale dove cerchi altri genitori come te. Parli con medici, infermieri psicologi, assistenti di reparto ma li senti estranei e la sete è immensa e non è sufficiente.

13 anni fa, enciclopedie, libri e riviste parlavano della FC ma con pochissime righe e le notizie che avevo non corrispondevano a ciò che io cercavo.

Dopo sei anni, accadde che una persona speciale mi prese per mano e mi condusse in un mondo a me sconosciuto: la rete internet. Mi fece comprendere che avrei potuto dialogare con chiunque e cercare tutto quello che esisteva sulla FC. Con il suo aiuto, iniziai a costruire il mio sogno divenuto realtà. Un luogo dove genitori e pazienti potessero ritrovarsi, scambiare esperienze, notizie, sostenersi a vicenda. Nacque così, nel 2000, il forum di discussione: fibrosicisticaitalia.it.

Ritrovarmi a scambiare messaggi, condivisibili e fruibili a tutti, con una donna adulta affetta da fibrosi cistica e sposata, con un suo lavoro, una sua vita e dialogare con famiglie nel mondo condividendo lo stesso mio problema, mi ha trasmesso una carica che prima di allora non avevo avuto. Vedevo un futuro, la mia sensazione di solitudine è divenuta voglia di combattere e di spingere altre persone a farlo e soprattutto intorno a me c'erano persone che comprendevano esattamente il mio "tutto".

Oggi il forum visitato da migliaia di persone italiane e non ogni giorno, è un grande gruppo di amici. Condividiamo e confrontiamo ogni giorno le nostre esperienze e questo è meraviglioso. E' radicata in me la consapevolezza che condividere, scambiarsi anche le esperienze più insignificanti, aiuti i genitori e anche i pazienti a sopportare meglio il peso di una malattia rara. Io come altri frequentatori del forum non ringrazieremo mai abbastanza questo grande strumento che ci permette di continuare a combattere sostenuti da una grande energia derivante dal "non sentirsi soli" e dal "magico" filo di internet.

Volendo condividere con Voi questa mia esperienza per invitare le autorità politiche, i manager sanitari, le istituzioni, i ricercatori, i medici e tutte le associazioni presenti ad utilizzare molto questi strumenti di dialogo, auspicando ad un confronto e ad una condivisione continua delle esperienze perché a mio modesto parere, in un sano e costruttivo confronto possano venire identificate le soluzioni ai problemi.

Il diritto alla salute:dalla Costituzione italiana alla Carta Europea dei diritti del malato

O. Fumagalli Carulli

Il tema del diritto alla salute è particolarmente complesso, intrecciando diversi livelli di tutela e diverse epoche storiche. Accennerò in questa sede a due livelli, oggi oggetto di particolare attenzione e discussione: quello costituzionale italiano e quello europeo. Lo farò cercando di segnalare con estrema sintesi gli aspetti di maggiore attualità, che si collegano al tema delle malattie rare.

- La salute come diritto fondamentale dell'uomo e della società è stata sempre considerata segno di progresso nelle carte internazionali uscite dalla Seconda Guerra Mondiale.

Già nel 1948 l'art. 25 della Dichiarazione Universale dei Diritti Umani affermava il diritto per ogni individuo ad un tenore di vita sufficiente a garantire la salute e il benessere.

Successivamente -negli anni '60 dello scorso secolo- il Patto Internazionale sui Diritti Economici Sociali e Culturali all'art. 12 sosterrà il riconoscimento del diritto di ogni individuo a godere delle migliori condizioni di salute fisica e mentale.

- Ma è stata la Costituzione Italiana del 1948 a considerare la salute come un diritto costituzionalmente tutelato e protetto. In discontinuità sia con la legislazione liberale sia con la legislazione fascista, lo Stato democratico afferma con l'art. 32 Cost.: "La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività; e garantisce cure gratuite agli indigenti". Per lungo tempo la nostra è stata l'unica Costituzione del dopo-guerra che contenesse una norma esplicitamente dedicata agli interessi collegati con la salute dei cittadini. Solo successivamente disposizioni analoghe saranno contenute nelle Costituzioni di Spagna, Portogallo, Irlanda. Affermare che la salute è interesse della collettività e non solo diritto dell'individuo è stato come porre un sigillo nei confronti di qualunque provvedimento postumo che ne potesse snaturare il reale significato.

Il Sistema Sanitario Nazionale ancora oggi, nello sviluppo regionale realizzatosi negli ultimi decenni, garantisce a tutti i cittadini livelli di assistenza sanitaria e di standard qualitativi tra i più alti al mondo. Esso è frutto dell'art. 32, che in maniera lungimirante i Padri della Costituzione hanno saputo inserire nella Carta quale essenziale aspetto dei "Rapporti etico-sociali" considerati nel titolo II.

- Con l'Unione Europea, poi, si è pervenuti nel 2000 alla Carta dei diritti fondamentali (Carta di Nizza). Il suo Capo I detta il principio del rispetto della dignità di ogni individuo: "la dignità umana è inviolabile". Ne deriva un ampio ventaglio di diritti individuali: il diritto alla vita, la condanna della pena di morte, il diritto all'integrità della persona, con la conseguente introduzione dei nuovi diritti della genetica, che impediscono ogni esperimento sugli esseri umani ai quali si garantisce integrità fisica, genetica e psichica, rispettando il "consenso libero e informato" del paziente. Si pone anche il divieto di fare del corpo umano una fonte di lucro. Ai diritti personali la Carta di Nizza aggiunge i diritti sociali, anche se, tutto sommato, ancora timidamente. Così, il diritto alla salute come diritto sociale è configurato dall'art. 53 della Carta di Nizza come "diritto di accedere alla prevenzione sanitaria e di ottenere cure mediche alle condizioni stabilite dalle legislazioni e prassi nazionali". Il timore di mettere in crisi delicati equilibri politici raggiunti nei singoli Paesi europei è trasparente nel rinvio alle legislazioni e prassi nazionali. Un Welfare europeo insomma fatica ad affermarsi, anche se lo stesso art. 53 stabilisce che l'Unione deve garantire "un alto livello di protezione della salute umana", intendendo la salute come un bene sia individuale che sociale. Se dunque i Governi nazionali europei devono comunque non fermarsi alle soglie di "standard minimi garantiti" ma predisporre ogni mezzo affinché la persona sia garantita nella sua integrità psico-fisica, per il nostro Governo vi è un vincolo in più in favore della tutela della salute: la norma costituzionale dell'art. 32.

- Partendo dalla Carta dei diritti fondamentali è stato possibile elaborare a Bruxelles una Carta Europea dei Diritti del Malato. Essi, in sintesi, possono così riassumersi: diritto alla prevenzione, diritto all'accesso, diritto all'informazione, diritto al consenso, diritto alla libera scelta, diritto alla privacy, diritto al rispetto del tempo, diritto al rispetto di standard di qualità, diritto alla sicurezza, diritto alla innovazione, diritto ad evitare sofferenze inutili, diritto ad un trattamento personalizzato, diritto al reclamo, diritto al risarcimento.

La Carta Europea dei Diritti del Malato rappresenta un importante mattone dell'edificio dell'Europa dei Diritti alla Persona, che, insieme all'Unione Monetaria, è un grande servizio a popoli diversi, che vedono messi a rischio quei diritti fondamentali senza i quali il disegno europeo sarebbe una costruzione senza anima.

Liste d'attesa fuori di ogni sopportazione, o scandali nella sanità che molti ritengono ancora terreno di conquista finanziaria e politica, sono fenomeni deteriori che purtroppo continuano a caratterizzare negativamente molti Paesi, il nostro compreso. Essi urtano frontalmente contro i principi contenuti nelle

Carte fondanti la nostra comunità civile, che mettono il cittadino e la sua dignità al centro del sistema sanitario.

Certamente una concezione che veda nella sanità solo affari o potere non potrà ammettere che l'Europa dei Diritti si costruisca, aprendo gli spazi alla tutela della persona di ogni età e cultura.

- Anche i cittadini affetti da malattie rare hanno il diritto non solo alle cure ma alla ricerca di ogni terapia medica che possa rimediare ai danni più profondi causati dall'insorgenza di patologie non diffuse.

Da sempre l'Associazione "Giuseppe Dossetti" ha sensibilizzato l'opinione pubblica, le istituzioni, i mass media a prendere nella dovuta attenzione il tema delle malattie rare, della ricerca farmacologica, dello scambio d'informazioni per rendere effettivo quello che spesso è solo sancito sulla carta. A muoverci non è solo la solidarietà sociale; è anche il rispetto dei diritti. Abbiamo, infatti, tutto il corpo delle norme costituzionali e di quelle europee che ci danno la forza per chiedere l'estensione del diritto alla salute anche alle malattie scoperte da poco ed a quelle che si potranno scoprire in futuro.

- Un'ultima e più generale osservazione oggi di specifica attualità: è iniquo pensare di poter assestare il bilancio dello Stato colpendo, direttamente o indirettamente, il diritto alla salute dei cittadini. Ticket sui ricoveri e sul Pronto Soccorso o anche sulle cure farmacologiche colpirebbero soprattutto i cittadini delle fasce sociali deboli (anziani, disoccupati, bambini). Dobbiamo sempre ricordare che, proprio grazie all'art. 32 Cost., le fasce sociali deboli nel nostro Paese hanno avuto la possibilità di ottenere pienamente una tutela della loro dignità, che altrove, anche in società più avanzate come quella americana, non sono neanche immaginabili.

In conclusione: la dignità della persona al centro di ogni sistema è il nucleo del nostro ordinamento sanitario. Esso è frutto anche delle radici cristiane della nostra Europa. La salute e la vita sono per il Cristianesimo dei doni di Dio che la società deve difendere e tutelare a difesa delle persone, senza distinzione di condizioni economiche o culturali.

Queste garanzie valgono per tutti gli uomini e le donne senza distinzione di fedi religiose o appartenenze etniche. L'art. 32 della Costituzione è un valore prioritario su cui fondare il nostro impegno civile e sociale.

Partendo da tutto ciò l'Associazione Dossetti da anni è impegnata nella tutela di una particolare categoria di cittadini malati: quella delle malattie rare.

Attraverso convegni e manifestazioni abbiamo sensibilizzato le istituzioni sanitarie a guardare con maggiore attenzione gli oltre due milioni di persone che in Italia sono colpite da patologie rare.

Grazie anche al nostro impulso è stato varato nel 2001 il Regolamento di Istituzione della Rete Nazionale delle Malattie Rare che contempla parte delle 5.000 malattie riconosciute come rare.

Noi ci battiamo affinché l'accesso ai farmaci, che vorremmo non fossero più chiamati orfani, sia reso possibile senza ulteriori barriere sia di tipo amministrativo sia di tipo sanitario.

Auspichiamo che il Governo ed il Parlamento possano al più presto varare attesi provvedimenti legislativi e regolamentari che mettano i malati di patologie rare sullo stesso piano degli altri cittadini nella tutela del loro diritto alla salute.

Sindrome da Ipersensibilità ai campi elettromagnetici

A. Zuccherò

Associazione Italiana Elettrosensibili

L'Associazione Italiana Elettrosensibili è stata fondata nel 2005; vuole essere un riferimento per le persone che esponendosi ai campi elettromagnetici lamentano una sintomatologia che viene comunemente chiamata Sindrome da Ipersensibilità ai campi elettromagnetici (Electromagnetic hypersensitivity, EHS). L'OMS nel progetto di studio sui campi elettromagnetici sostiene che il problema è reale, la considera con la MCS tra le Intolleranze Idiopatiche Ambientali; non è ancora entrata nella Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD). Non si sa se si può ritenere rara poiché manca una stima precisa della prevalenza non esistendo dei criteri standardizzati di diagnosi, certamente si può definire "orfana". L'EHS è stata descritta negli anni '60 in lavoratori esposti a radar da autori russi che la denominarono "sindrome da microonde", successivamente in esposti lavorativi e residenziali a basse frequenze (ferrovia, industria, elettrodotti, app. elettrici) e più recentemente è stata descritta con sempre maggiore frequenza una relazione spaziale e temporale con l'esposizione individuale, lavorativa, residenziale, a tecnologie che utilizzano le alte frequenze (telefonia mobile, sistemi wireless, stazioni radio-base).

Colpisce ogni età, più gli adulti, e sesso, più le donne, ogni razza; particolarmente predisposto è chi porta protesi metalliche o ha avuto traumi cerebro-midollari o shock elettrico; può associarsi, precedere o seguire la sensibilità chimica multipla (MCS). Può portare a grave disabilità, sono stati descritti casi di morte. Non è nota la terapia se non l'evitamento dei c.e.m.

La clinica, le indagini strumentali, elettrofisiologiche ed istologiche inducono a ipotizzare si tratti di una patologia sostenuta dall'infiammazione con conseguente danno delle fibre sensitive sottili cutanee (diametro di pochi micron); sono colpite anche le fibre C afferenti del sistema nervoso autonomo che inviano impulsi ai centri ipotalamici e limbici, stimolando una risposta efferente autonoma che può spiegare il polimorfismo del quadro clinico: sintomi neurologici, psichici cardiovascolari, respiratori, digestivi, urogenitali, visivi, uditivi, endocrino-metabolici.

Scopi dell'Associazione:

1. Il riconoscimento scientifico dell'EHS. Riteniamo che l'impostazione della ricerca seguita fino ad ora, focalizzata sul rapporto causa-effetto tra c.e.m e sindrome (tra sostanze chimiche e sindrome nella MCS), abbia determinato pesanti interferenze di interessi economico-politici sugli studi scientifici per l'importanza della chimica e dei campi elettromagnetici nel mercato mondiale; pensiamo invece sia urgente focalizzare l'attenzione degli studi sulla ricerca delle alterazioni anatomico-funzionali che sostengono EHS ed MCS.

2. La definizione di criteri di diagnosi clinici e/o strumentali; è urgente e indispensabile per avviare un'adeguata gestione clinica e socio-previdenziale.

3. Il riconoscimento dell'EHS come disabilità secondo il "Regolamento standard per la parificazione delle opportunità delle persone disabili", risoluzione 48/96, 20/12/1993 dell'ONU. Ciò è possibile prima ancora che la scienza definisca con maggior precisione l'EHS; esso permette provvedimenti volti all'abbattimento delle "barriere elettriche e chimiche" che impediscono una vita individuale, familiare, sociale, all'elettrosensibile e/o chemiosensibile. La Svezia ha già seguito tale strada.

In questo primo anno di attività in cui l'Associazione non ha ancora potuto accedere a finanziamenti pubblici:

- 1) Sono stati instaurati rapporti con Associazioni di elettrosensibili, Istituzioni e studiosi italiani ed esteri;
- 2) Si è fornito supporto a persone elettrosensibili italiane;
- 3) È stata raccolta una ricca e aggiornata bibliografia scientifica sull'argomento;
- 4) Sono state valutate le diverse metodiche schermanti i c.e.m nonché possibili soluzioni farmacologiche;
- 5) Sono state fatti interventi pubblici e radio-televisivi.

Ci auguriamo che qualcuno "adotti" queste patologie "orfane".

Esperienze genitoriali in rapporto a ricerca scientifica e sanità pubblica.

I. Valanzuolo

AIMAR - Associazione Italiana Malformazioni Ano-Rettali

La nostra Associazione si è costituita nel settembre del 1994 tra genitori, professionisti e volontari per condividere obiettivi comuni: aiutare a risolvere problemi collegati ad una malformazione congenita, ano-rettale, risultato di difetti congeniti che colpiscono in Italia ogni anno dai 110 ai 130 bambini e che si sviluppa fin dalla VI-X settimana della vita embrionale. Queste malformazioni coinvolgono non soltanto l'apparato intestinale ma anche il vicino apparato urinario e genitale. Si associano frequentemente ad altri difetti congeniti presenti, con incidenze variabili a seconda degli organi e apparati interessati. I bambini, infatti, possono presentare anomalie riguardanti l'apparato genitale e urinario, difetti alla colonna vertebrale, malformazioni degli arti inferiori e superiori, malformazioni cardiache, esofagee.

La compromissione dell'apparato sfinteriale ano-rettale, talvolta di quello vescicale, comporta conseguenze funzionali, psicologiche e sociali facilmente immaginabili. Il bambino e, in seguito, l'adulto possono risultare più o meno incontinenti. Qualsiasi diagnosi di tipo prenatale non risulta affidabile, non consentendo ad oggi alcun grado di prevedibilità.

Ad un neonato che nasce con MAR, se ha una malformazione bassa, questa viene corretta con un unico intervento, se ha una malformazione alta, alla nascita viene praticata una colostomia per consentire l'evacuazione delle feci; dopo questo intervento l'impegno dei genitori è diretto alla gestione della colostomia a domicilio; ad un'età variabile da tre a dodici mesi viene eseguito l'intervento di anorettoplastica, la colostomia viene lasciata aperta allo scopo di deviare le feci proteggendo in tal modo l'intestino a valle.

Nel periodo post-operatorio i genitori continuano a gestire la colostomia, contemporaneamente a domicilio praticano le calibrature rettali iniziate in ospedale dopo l'intervento. Tre mesi dopo si può praticare l'ultimo intervento: la chiusura della colostomia e la ricostruzione della continuità dell'intestino.

Quindi il bambino è colostomizzato per un periodo limitato ma fondamentale, sia per il suo sviluppo psico-fisico che per l'equilibrio dei familiari che si trovano, in una situazione di completa ignoranza, a gestire un problema imprevisto. La nostra associazione intende quindi intervenire sia in questo momento iniziale che in seguito e si è associata all'AISTOM per trovare in sinergia possibilità di interventi efficaci, finalizzati alla soluzione, a breve e a lungo termine, delle problematiche descritte. L'AIMAR riunisce 800 iscritti; è in relazione con 15 chirurgie pediatriche su 52 esistenti a livello nazionale. Non si hanno dati epidemiologici precisi ma se mettiamo in relazione la situazione da noi conosciuta con quella sconosciuta delle altre chirurgie pediatriche nazionali, probabilmente esistono altri 2500 bambini e altrettante famiglie di cui non sappiamo niente, senza poi considerare i casi che vengono risolti all'estero. Non esiste un registro nazionale da cui possa derivare una corretta impostazione degli interventi. Come associazione di genitori non intendiamo fare né pietismo né rivendicazionismo nei confronti delle istituzioni; non ne giustifichiamo però né l'assenza né le scelte sanitarie in base ai numeri (siete pochi? non contate!). Abbiamo le idee chiare su ciò che dobbiamo fare noi e ciò che spetta alla comunità.

Da parte nostra abbiamo cercato di metterci in relazione con centri nazionali ed internazionali qualificati circa le problematiche attinenti alle MAR; abbiamo organizzato incontri seminariali tra genitori, medici del Bambin Gesù, infermieri; abbiamo fatto in modo che venissero dagli Stati Uniti il dott. re Alberto Pena e la Dott.ssa Kathleen Guardino O Condor del Children Hospital di Long Island di New York che hanno incontrato genitori e fatto corsi di formazione per medici e infermieri su sperimentate tecniche chirurgiche ma soprattutto su pratiche idonee ad una corretta gestione e riabilitazione intestinale; abbiamo istituito borse di studio per medici laureandi che hanno affrontato il problema genetico ereditario; ci siamo messi in contatto con parallele organizzazioni americane, svedesi, tedesche, olandesi; abbiamo dato informazioni, trasmesso esperienze, indirizzi, approfondito conoscenze, problematiche socio-culturali, legislative attraverso un periodico quadrimestrale "AIMARNEWS"; ci siamo associati con l'AISTOM, per determinare la sinergia necessaria, tra gruppi diversi per problematiche e numero di associati, a superare il senso di impotenza di fronte alle istituzioni e sostenere il disegno di legge n 5663 che risolverebbe numerosi problemi, soprattutto nel momento dell'inserimento sociale dell'incontinente e nel riconoscimento della sua invalidità.

Conclusioni: I genitori che devono affrontare con i loro figli i problemi relativi alle MAR e alla conseguente incontinenza si sentono spesso soli, non sanno come permettere loro di avere una vita sociale alla pari dei coetanei. L'AIMAR fornisce loro una rete di solidarietà che li aiuti a confrontare i loro problemi con l'esperienza di chi li ha già affrontati. Ogni nostra iniziativa, determinata dalla necessità e dalla esperienza, è realizzata con il volontariato e l'impegno personale, senza alcun sostegno istituzionale.

Proposte:

- rendere effettivamente operante il registro nazionale delle malattie rare ed in particolare per quanto riguarda la raccolta di tutti i dati relativi alle MAR.
- finanziamenti per la ricerca in campo genetico
- creazione di un centro nazionale ad alta specializzazione con personale medico e paramedico adeguatamente formato, in grado di seguire il portatore di MAR non solo nella fase pediatrica ma per tutta la vita.
- informazioni adeguate nelle chirurgie pediatriche per i genitori in casi di nascita di bambini portatori di MAR
- assistenza domiciliare nella fase post – partum
- assistenza nell'inserimento scolastico, sia a livello igienico che alimentare (dieta adeguata nelle mense) e psicologico
- sburocratizzazione nel riconoscimento della invalidità a fini lavorativi, assistenziali

Obbligatorietà, nella Commissione di accertamento di invalidità, di presenza medica a conoscenza delle MAR e delle conseguenze della incontinenza fecale/orinaria, persistente e spesso accentuata con l'età.

Narcolessia

I. Ceretelli

A.I.N. Associazione Italiana Narcolettici

Background: Il nostro intervento vuole portare all'attenzione delle Istituzioni la grave situazione che si è venuta a creare nei confronti delle malattie rare e dell' informazioni sulle stesse.

Nonostante ci si impegni a trovare risorse private per effettuare campagne di informazioni con eventuali spot video, oggi tutto può essere vanificato (come è accaduto alla nostra associazione) dal mancato patrocinio da parte di Pubblicità Progresso che viene richiesto per la trasmissione degli spot.

Conclusioni: chiediamo un impegno da parte dello Ministero della Salute e del ISS a far si che ciò non avvenga e che le malattie rare non siano considerate di scarso interesse sociale tanto da definire esagerato il mezzo televisivo per informare su la malattia.

Proposte: a tal proposito sarebbe opportuno che Il Ministero della Salute e L'ISS fossero i primi a concedere il proprio patrocinio per campagne d'informazione che non costano nulla alla Sanità.

Neoplasie Endocrine Multiple di tipo 1 & 2 – AIMEN 1 & 2

Associazione Italiana Neoplasie Endocrine Multiple di tipo 1 & 2 – AIMEN 1 & 2

In una società che si vuole sempre più attenta al benessere di tutti i suoi cittadini, il ruolo delle Associazioni di Malattie Rare è diventato ormai fondamentale, nel rapporto con le Istituzioni, il personale medico e infermieristico, e soprattutto con i pazienti affetti da questo tipo di patologie.

L'Associazione AIMEN 1 & 2, Associazione Italiana Neoplasie Endocrine Multiple di tipo 1 & 2, si sta impegnando proprio in questa direzione, per garantire una migliore qualità della vita a tutti i malati affetti da Neoplasie Endocrine Multiple (MEN), sindromi rare, caratterizzate dalla presenza di iperplasie/neoplasie di numerose ghiandole endocrine, trasmissibili geneticamente. La rarità della patologia e la peculiarità di essere trasmissibile geneticamente ha suscitato il nostro interesse e impegno. Impegno rivolto soprattutto a garantire l'applicazione del diritto alla salute sancito dalla Costituzione, garantendo pari opportunità di trattamento socio-sanitario a tutti i soggetti malati.

Nostro attuale e primario obiettivo è infatti quello di veder riconosciute istituzionalmente le patologie MEN, attraverso il loro inserimento nell'Elenco delle Malattie Rare, garantendo stesso trattamento sanitario anche ad un soggetto affetto da malattia rara.

Altro nostro importante ed ambizioso progetto è relativo alla "Campagna di Informazione e Sensibilizzazione". Per noi, per la nostra Associazione, questo progetto si muove su due fronti: da un lato informare i medici di base, gli specialisti del settore e il personale infermieristico, per garantire l'assistenza e le cure più adeguate ai malati, attraverso programmi di educazione sanitaria; questa necessità sorge dalla scarsa conoscenza di questa malattia, con le implicite complicità che ne derivano: errata o ritardata diagnosi, il che comporta spesso un aggravamento della malattia, con conseguenze patologiche e psicologiche molto spesso devastanti; dall'altro lato sensibilizzare l'opinione pubblica in merito all'esistenza di tali sindromi, anche per il loro elevato tasso di trasmissibilità alla prole.

Pensiamo oggi che sia probabile l'esistenza tra la popolazione di un numero di persone affette da patologie MEN superiore a quante effettivamente riscontrate, ma che, per ignoranza e disinformazione, sono trattate come portatrici di altre malattie. Questa considerazione non è arbitraria, ma nasce da quanto abbiamo potuto constatare nella nostra se pur breve esperienza, non solo come Associazione, ma anche e soprattutto come malati.

La nostra attività ci vede sempre più impegnati come "filtro" tra, da una parte, gli specialisti che da anni si occupano a livello clinico e mediante ricerca scientifica dei malati MEN, dall'altra i pazienti: non solo fornendo indicazioni sulle varie attività dell'associazione, ma informando sugli ultimi risultati della ricerca scientifica e sui laboratori che effettuano analisi genetiche.

Conclusioni: Siamo consapevoli che l'interesse per questo tipo di problematiche sia scarso, anche per l'incidenza di "nicchia" che hanno sulla cittadinanza, ma siamo anche molto convinti che sia giunta ora di ampliare i nostri orizzonti, per garantire il diritto alla salute a tutti i cittadini, a prescindere dal tipo di patologia di cui affetti: riteniamo essere questo nostro dovere civile e morale, e segno di una nuova civiltà attenta ad ogni singola vita, perché ogni singola vita è un tesoro.

Proposte:

- aggiornamento elenco malattie rare,
- istituire un documento contenente tutti gli estremi dei centri di riferimento per malattia rara

Mille modi di raccontarsi

D.A. Zarri

Dept. Of pediatric Surgeon and AISP – Associazione Italiana Sindrome di Poland, G. Gaslini Children's Hospital, Genova

Background: Da diversi anni all'Istituto G. Gaslini di Genova, nei dipartimenti di Oncoematologia Pediatrica e di Chirurgia Pediatrica, la narrazione viene utilizzata come forma di comunicazione prioritaria con i piccoli pazienti. Il bambino, infatti, utilizza un linguaggio spontaneo che consente di entrare in relazione con il suo mondo più profondo e di avere così accesso ad emozioni e sentimenti che verrebbero negati o celati qualora fossero poste domande troppo dirette. Ciò che la malattia significa, nel presente e nella proiezione futura della vita del piccolo paziente, viene meglio rappresentato quando il bambino o l'adolescente ha la possibilità di esprimerlo attraverso modalità narrative, che possono essere verbali, grafiche, pittoriche, plastiche e drammatiche. Per estensione, ciò che abbiamo visto possibile e conveniente, è applicabile anche all'adulto che, stimolato a cimentarsi nella dimensione narrativa e di drammatizzazione, spesso esprime ciò che ritiene altrimenti vergognoso o inefficace. Per questo motivo, come AISP, abbiamo incrementato, nei nostri convegni annuali dedicati alle famiglie, una modalità di comunicazione che permettesse ai piccoli, ma anche agli adulti ed ai genitori, una libertà di espressione metaforica attraverso la conduzione di laboratori nei quali ogni possibile forma narrativa è stata sperimentata.

Objectives: Per quest'anno abbiamo pensato di affiancare, accanto ai laboratori già collaudati, anche un nuovo laboratorio di narrazione fotografica, pensando in tal modo di ottenere una sequenza emotiva più completa, che abbracci passato, presente e futuro, attraverso la quale fornire un messaggio stimolante e rassicurante sulle capacità e possibilità di buona qualità di vita per il singolo paziente e per l'intero gruppo familiare.

Methods: I laboratori proposti saranno quelli narrativi, di animazione musicale a terra ed in acqua termale, di costruzione di oggetti dinamici a partire da materiale di recupero e di psicomotricità. Tutti i laboratori sono condotti da educatori esperti nel campo e che hanno già partecipato alle precedenti edizioni, per le quali abbiamo potuto contare su oltre 200 tra pazienti pediatrici ed adulti. Il laboratorio di narrazione fotografica si avvarrà di un nuovo esperto che avrà l'incarico di stimolare l'elaborazione digitale di ritratti ed autoritratti tanto eseguiti sul momento che ricavati da vecchie foto. Ogni elaborazione sarà seguita da un racconto che illustri i motivi della scelta dell'elaborazione stessa. Analogamente, sarà condotto un laboratorio grafico nel quale l'educatore stimolerà l'autore del disegno alla narrazione che accompagna il segno grafico.

Results: Gli elaborati verranno discussi in gruppo alla fine di ogni giornata congressuale e verranno successivamente raccolti e valutati da uno psicologo supervisore.

Conclusions and Proposals: Le attività di cui abbiamo parlato ci hanno concesso finora di rispondere a quesiti altrimenti inespressi; ci hanno consentito di rassicurare, rinforzare, ridare speranza. Basta veramente poco per far sentire nuovamente "persona" chi si è sentito tradito dalla sorte, dal proprio corpo, dai medici e dalla società. Grazie alla narrazione, a volte non occorre neppure che sia un altro a fornire una risposta; chi racconta, che lo faccia con una penna o con un pennello, espone a se stesso ancor prima che agli altri i propri pensieri e la chiarezza che ne può derivare rende meno drammaticamente necessaria una risposta che, comunque, non c'è.

Sindrome di Sjogren

L. Marotta

Associazione A.N.I.Ma.S.S. (Associazione Italiana Malati Sindrome di Sjogren)

L'associazione A.N.I.Ma.S.S. (Associazione Italiana Malati Sindrome di Sjogren) è rappresentata dalla presidente d.ssa Lucia Marotta, che chiede cortesemente, come da accordi telefonici intercorsi con Lei i data odierna di poter intervenire durante gli interventi preordinati del 19 settembre 2006.

L'argomento riguarderà la sindrome di Sjogren con le sue complicanze.

Dopo una breve illustrazione della grave patologia verranno proposte soluzioni ed interventi utili per tutelare i malati, per prevenire la degenerazione e monitorare la stessa; ma anche corsi di aggiornamento, convegni per sensibilizzare ma soprattutto informare e formare i medici su questa complessa e subdola malattia, oltre a coinvolgere le case farmaceutiche, i ricercatori, e la stessa Teleton su questa malattia rara ed orfana.

In attesa di avere l'onore ed il piacere di incontrarLa la scrivente la saluta con grande cordialità.

Compiti delle associazioni di pazienti e familiari

D. Sessa

AISAC onlus – Associazione per l'Informazione e lo Studio dell'Acondroplasia

Compito principale delle Associazioni è promuovere cultura, sia nei riguardi dello specifico della patologia, in quanto riferimento competente ed esperto per famiglie e medici, ma anche di una cultura volta al sociale a difesa del **diritto** alla diversità/malattia dei propri ed altrui Soci contro le pesanti tentazioni di un onnipotente controllo di ogni aspetto della vita, che caratterizza il mondo di oggi.

Questo compito si realizza nel: **TUTELARE** (DAI BISOGNI AI DIRITTI)...

il bambino, **ammalato e quindi più indifeso**, che ha diritto a:

- ✓ crescere in una **famiglia sana** → *che ha bisogno di essere aiutata*
- ✓ **migliore qualità della vita** possibile → *massimo impegno della rete dei servizi*
- ✓ **buona "assistenza"** → *ad-sistere = stare accanto*
- ✓ **speranza** → *"nulla deve più essere considerato incurabile"*

Tutelare, nel concreto:

FARE	Aiutare	le famiglie sostenendole nel percorso di accettazione e cura del figlio
	Diffondere	il proprio sapere sulla specifica patologia
	Promuovere	<ul style="list-style-type: none"> ➤ lo studio di protocolli clinici e di reti di cura e di assistenza per una efficace presa in carico multidisciplinare integrata ➤ la ricerca non solo scientifica ma anche antropologica, psicologica e sociale. ➤ l'integrazione sociale
	Sostenere	il diritto alla diversità/malattia

PENSARE	Aiutare	le istituzioni preposte a dare risposte adeguate ai bisogni delle persone
	Diffondere	ai tavoli di pensiero ed etici la necessità della ricerca non solo medico, genetica e scientifica, ma anche psicologica e sociale per migliorare la qualità di vita delle persone colpite da Malattie Rare
	Promuovere	l'idea di una Società maggiormente volta ai diritti dei deboli ed alla integrazione delle diversità
	Sostenere	la necessità di una buona presa in carico multidisciplinare integrata

PARTECIPARE

MANIFESTO	Le Associazioni per il Diritto ad una Buona Assistenza	solo se uniamo le forze potremo garantire a tutti i nostri Soci e a tutte le persone con malattie genetiche complesse il diritto ad una buona presa in carico
------------------	--	---

Le Istituzioni hanno il sapere dato loro dal ruolo e dalle Leggi
I Medici hanno il sapere dato dalla loro scienza e sapienza

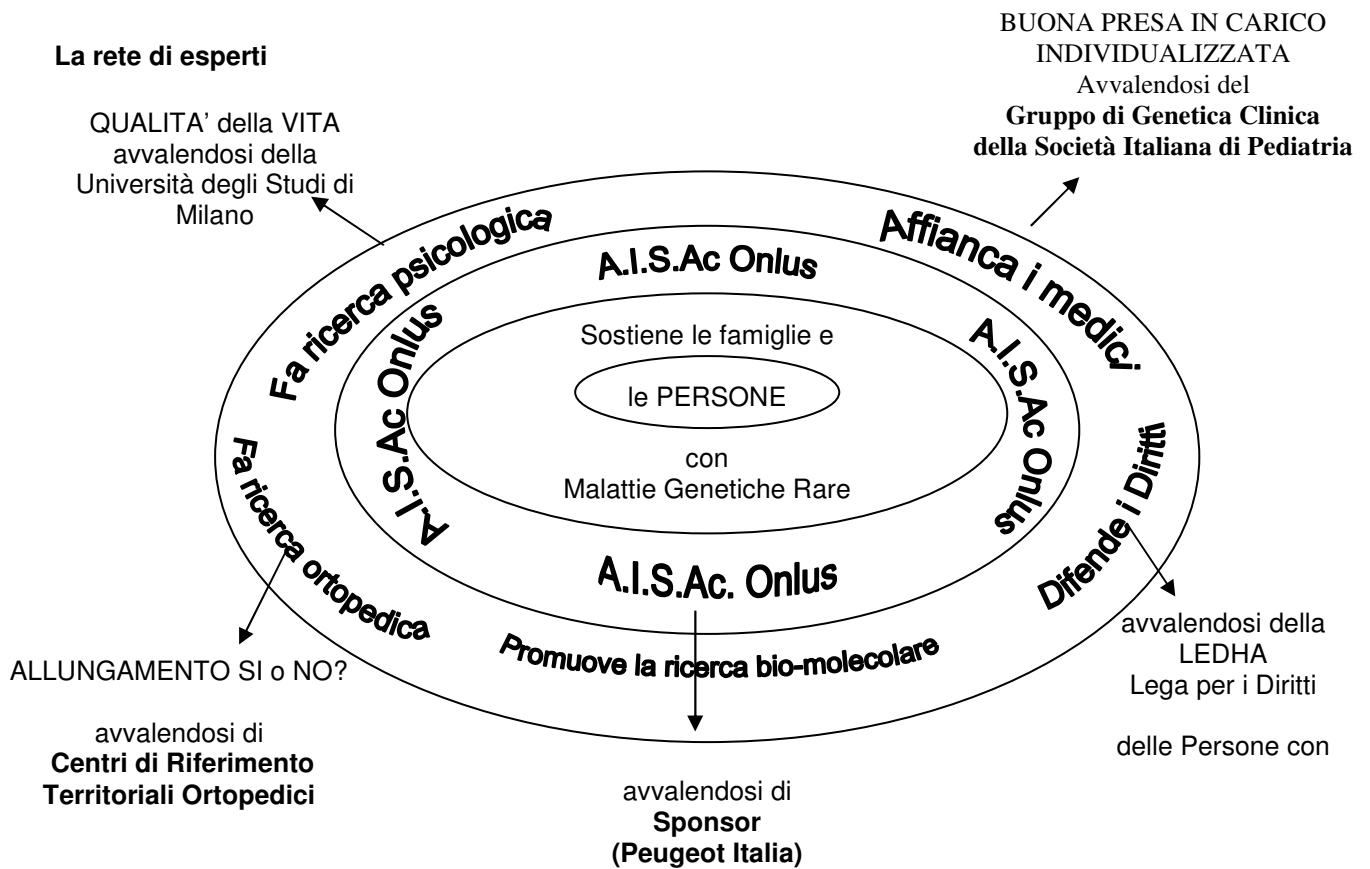
Le Associazioni hanno il sapere dato dalle tante storie di vita



Le Associazioni devono essere un anello della rete di assistenza volta alla presa in carico multidisciplinare integrata.

PROPOSTE: Una BUONA ASSISTENZA MULTIDISCIPLINARE INTEGRATA,

→ Una Rete di Esperti (medici, psicologi, servizi, associazioni...)



Sindrome di Emiplegia Alternante

R. Vavassori

A.I.S.EA Onlus – Associazione Italiana per la Sindrome di Emiplegia Alternante

L'Emiplegia Alternante (EA) è una malattia neurologica con manifestazioni non solo croniche ma soprattutto parossistiche molto invalidanti, sovente interpretate come disturbi di origine epilettica o emicranica. I primi sintomi si manifestano entro il primo anno di età, nella maggior parte dei casi nei primi giorni di vita e continuano nell'età adulta. L'EA è una malattia molto rara: meno di 500 sono i casi attualmente conosciuti nel mondo; di questi, circa 40 pazienti vivono in Italia.

Si tratta di una malattia multisistemica, cronica ed altamente invalidante, che provoca disabilità motoria, sensoriale e psico-intelletiva e limita pesantemente l'autonomia e la qualità di vita delle persone che ne sono affette.

Le cause dell'Emiplegia Alternante sono tuttora sconosciute, non esistono farmaci efficaci né metodi riabilitativi specifici e non è possibile avere indicazioni certe sull'evoluzione della malattia con l'età.

A causa della sua estrema rarità e della sua definizione molto recente, l'Emiplegia Alternante è ancora molto poco conosciuta dal mondo medico e scientifico, ed è ufficialmente ignorata anche dalle istituzioni pubbliche.

In Italia, questa malattia non è ancora inserita nell'Elenco delle Malattie Rare e non le è stato ancora assegnato un codice di esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie, secondo quanto stabilito dal Decreto per le Malattie Rare N. 279/2001. Non esistono per essa protocolli diagnostici, terapeutici e assistenziali ufficialmente adottati né investimenti specifici per la ricerca.

La nostra richiesta primaria è quindi la seguente: rapido completamento della procedura di revisione dell'elenco MR e assegnazione del Codice di Esenzione per l'Emiplegia Alternante.

Chiediamo inoltre maggiori investimenti per la ricerca per le malattie rare, con particolare attenzione a quelle malattie per le quali vi è ancora poca conoscenza e minore sensibilità da parte dei soggetti privati.

Proponiamo infine una maggiore collaborazione tra le associazioni dei pazienti e le istituzioni (Ministero della Sanità e Regioni), anche attraverso il CNMR, con particolare riferimento alle seguenti aree:

1. partecipazione attiva e istituzionalizzata delle associazioni nella definizione e gestione della Rete Nazionale MR
2. informazione, ai pazienti e al pubblico in genere; formazione degli operatori del SSN
3. censimenti e indagini conoscitive sulla situazione dei pazienti e le loro richieste, con maggiore condivisione delle informazioni così ottenute
4. sviluppo di linee guida e protocolli diagnostici e di assistenza socio-sanitaria da adottarsi ufficialmente da parte del SSN
5. supporto, anche economico, alle associazioni

Concludiamo, ringraziando in particolare il CNMR per l'impegno attivo in tutte queste aree.

La ricerca: un bisogno del paziente? Qual è il ruolo dell'Associazione?

M. Melazzini

Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica (AISLA Onlus)

Nel campo della ricerca il paziente è visto come materia prima, ma siamo ormai passati a una fase in cui il paziente non ha più solo un atteggiamento di sudditanza nei confronti dei medici, ma di persona correttamente informata.

Perché la ricerca può essere considerata un bisogno del paziente? Uno dei motivi è sicuramente rappresentato dal fatto che il paziente possa usufruire di un'assistenza di elevato livello, di controlli e di esami diagnostici più assidui e di una presa in carico più efficiente, con un ruolo, del paziente stesso e delle associazioni che lo rappresentano, propositivo e partecipativo.

Conclusioni: L'obiettivo futuro è che i diversi attori coinvolti nel processo di ricerca (ricercatori, istituzioni, industria e associazioni di pazienti) devono trovare un nuovo modo di lavorare insieme nel rispetto dei singoli ruoli evitando di includere o escludere le associazioni dei pazienti per un cinico esercizio di opportunità politica.

Proposte: Creare un network per ottimizzare la ricerca su malattie rare e farmaci orfani, tra associazioni di pazienti, istituzioni, istituti di ricerca, società scientifiche e industrie farmaceutiche.

CFS e Fibromialgia

R. Ghiringhelli

Associazione per conto ammalati di CFS e Fibromialgia

Questo intervento è l'esperienza di chi non può raccontare perché la vita è soffocata da un grido di dolore che non gode di benefici terapeutici. E' un grido di dolore lasciato vivere nella solitudine della propria casa, diventata una sorta di ospedale invisibile. Molto semplice le coordinate dei fatti: dal 1981 al 1998...in cerca di diagnosi. Nel 1998 diagnosi di CFS con sperimentazioni di farmaco costosissimo ed inutile. Nel 2003 complicazione di carattere oncologica con relativo intervento chirurgico ma nessuna terapia di sollievo per una malattia il cui enigma si chiama CFS – Fibromialgia. In questa occasione dai contorni formali vorrei chiedere alle autorità competenti, a nome mio e di tutti gli ammalati, che sono tanti, troppi, di intervenire là dove nessuno ha mai osato per scoprire perché tante vite (ancor troppo giovani per morire) vengono sacrificate sull'altare dell'indifferenza. Chiedo alle autorità competenti, alle quali mi sono rivolta già troppe volte, di osare, di essere coraggiosi nell'intraprendere la strada della verità di cui noi ammalati siamo inconsapevolmente portatori.

Proposte: codifica della malattia, con conseguente coordinamento delle ricerche in atto anche a livello internazionale, al fine di poter adottare una metodologia di intervento terapeutico che renda sostenibile la vita agli ammalati. Grazie.

Malattie da Intossicazione Cronica e/o Ambientale

M. De Santis

AMICA - Associazione per le Malattie da Intossicazione Cronica e/o Ambientale

Siamo qui a rappresentare i malati di Sensibilità Chimica Multipla o MCS, una patologia che comporta reazioni multiorgano quando si è esposti a sostanze chimiche anche in minime tracce. Alcuni malati hanno reazioni occasionali e modificano solo parzialmente il proprio stile di vita, altri sono fortemente invalidi e vivono praticamente isolati in casa, con enormi difficoltà. In realtà, la MCS è solo l'espressione più grave della Sensibilità Chimica ai prodotti d'uso comune che colpisce, secondo dati danesi e statunitensi il 10-15% della popolazione.

Attualmente la MCS è riconosciuta in quattro regioni. In particolare l'Emilia Romagna e la Toscana hanno avviato delle Commissioni Mediche e hanno individuato dei Centri Regionali di riferimento, che sono però rimasti solo sulla carta. Questo significa che anche in queste regioni, come nel resto d'Italia, i malati non riescono ancora ad accedere alle strutture sanitarie pubbliche, neanche al Pronto Soccorso, a causa della totale assenza di ambulatori adeguatamente decontaminati e della mancanza di personale medico esperto nel trattare questa patologia. Intanto diversi malati hanno ottenuto dalle ASL il rimborso per curarsi nei centri di alta specializzazione in Germania.

Ad aggravare la situazione c'è l'attuale blocco delle diagnosi in queste regioni, in attesa dei risultati di uno studio osservazionale che però deve ancora essere avviato. Le regioni ci dicono che sono in attesa del parere del Consiglio Superiore di Sanità e speriamo che questo avvenga al più presto perché siamo letteralmente subissati di richieste di aiuto da parte di malati che, per esempio, hanno patologie gravi come tumori o cardiopatie e poi ci sono i malati che non hanno nemmeno la diagnosi e si sottopongono a percorsi diagnostici e trattamenti terapeutici spesso inutili e purtroppo a volte dannosi al punto di farli peggiorare. Questo stato di cose danneggia i malati ma anche le casse dello Stato.

Chiediamo, infine, al Ministro per la Salute di fare tutto il possibile affinché venga approvata la Proposta di Legge dell'Onorevole Paolo Cento per il riconoscimento della MCS come malattia sociale.

Una riconciliazione tra il sistema sanitario nazionale e i malati rari

N. Spinelli

A.S.C.E. Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

L'Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici riconosce l'importanza del momento storico che attraversa il sistema sanitario nazionale. Le linee guida di governo della sanità italiana presentate dal ministro Livia Turco parlano della necessità di rilanciare il sistema con un vero New Deal sanitario basato su di un supremo e globale patto d'intesa e programmatico.

Noi pensiamo che nel marcare profondamente il passaggio tra una vecchia e nuova *era sanitaria* in Italia, ci debba essere anche il prerequisito di una riconciliazione tra il sistema, inteso statalmente, e i pazienti rari e loro familiari. La riconciliazione deve pervenire all'assunzione morale e politica di soddisfazione giuridica nelle grandi controversie legali che vedono contrapporsi i pazienti da una parte e il sistema, con i suoi vari apparati a partire dal ministero, dall'altra. Ancora oggi, dopo molte vicende e sentenze favorevoli, non è stato chiuso il "caso infezioni da uso di emoderivati", che notoriamente coinvolgono tantissimi malati gravi superstiti e familiari di deceduti.

CONCLUSIONI: Noi dell'A.S.C.E. chiediamo di stipulare un patto programmatico tra i vari attori coinvolti che sfoci in una intesa definitiva di chiusura del contenzioso. La legge di riforma 229/05 attualmente aperta ai soli vaccinati offre una interessante piattaforma giuridica e politica d'intesa su cui lavorare per raggiungere una sorta di condono tombale sulla vicenda che soddisfi la richiesta di giustizia dalle vittime e riconcili il sistema con i cittadini.

Il New Deal della Salute e il New Deal delle associazioni

N. Spinelli

A.S.C.E. Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici

Come A.S.C.E. abbiamo letto le linee programmatiche governative che il ministro della salute Livia Turco vorrebbe realizzare. Siamo sostanzialmente d'accordo con l'impianto delle linee guida e nell'intervento vogliamo fare alcune riflessioni sugli aspetti generali del programma e in particolare sulla parte dedicata alle malattie rare.

Conclusioni: Proponiamo che alle linee guida del governo si aggiunga una sorta di New Deal della associazioni riguardanti le malattie rare affinché operino secondo le esigenze di un nuovo e ancora più elevato e corretto impegno.

Sindrome Nefrosica

Associazione Sindrome Nefrosica Italia onlus

Associazione nata (anagraficamente) solo da alcuni mesi, ma già attiva attraverso internet da alcuni anni; raccoglie intorno a se alcune decine di famiglie con bambini affetti da Sindrome Nefrosica Idiopatica, una patologia renale correlata alla risposta autoimmune individuale, più alcuni adulti.

La Sindrome Nefrosica presenta le caratteristiche di incidenza e prevalenza ritenute necessarie per l'inserimento nel sistema di tutela delle malattie rare come riportato dal DM 279/2001.

Il razionale di questo riconoscimento si basa principalmente sul fattore dell'incidenza della malattia nella popolazione in età pediatrica:

La definizione data dall'Unione Europea di malattia rara, prevede una incidenza minima di 5 nuovi casi l'anno su 10.000.

Fonte: http://www.europa.eu.int/comm/health/ph_threats/non_com/rare_diseases_en.htm

L'incidenza stimata della Sindrome Nefrosica idiopatica in età pediatrica è pari a 16 nuovi casi l'anno su 100.000. Fonte: Eddy and Symons THE LANCET • Vol 362 • August 23, 2003 • www.thelancet.com (a questo link l'articolo di Eddy and Symons a cui si fa riferimento: www.asnit.org/lancet.zip).

La prevalenza della malattia nell'intera popolazione non è superiore a quella pediatrica. Il Levamisolo, farmaco tuttora utilizzato per la terapia della malattia, è un farmaco c.d. "orfano" inserito nell'elenco dei farmaci orfani:

<http://pharmacos.eudra.org/F2/register/alforphreg.htm>

La Sindrome Nefrosica Idiopatica stabilizzata anche con "farmaci orfani" ha generalmente negli anni una buona prognosi, tuttavia è anche ritenuta una delle cause principali dello sviluppo dell'insufficienza renale cronica, soprattutto per quella percentuale di piccoli pazienti che non rispondono alle terapie attualmente a disposizione, vi è inoltre un'alta probabilità di recidiva della malattia post-trapianto e anche nelle sue forme "benigne" lascia degli strascichi di notevole entità, relativamente ai medicinali assunti nel corso dell'infanzia. Al momento non abbiamo notizia (a parte pochi casi) di ricerche di buon livello in Italia, ne altri studi di settore.

L'ASNIT onlus ha in programma (nei propri limiti) di favorire e dove possibile raccogliere fondi per la ricerca e lo studio della SN.

Fibrodipiasia Ossificante Progressiva

FOP ITALIA (fibrodipiasia ossificante progressiva)

La nostra associazione è costituita da genitori e parenti di persone, principalmente bambini, malati di FOP. Il nostro intento è quello di dare un aiuto a tutte quelle persone che come noi si trovano ad affrontare questo problema, attraverso lo scambio di informazioni ed esperienze.

Obiettivi: Poiché FOP è una malattia rarissima (1 caso ogni 2.000.000) e di conseguenza quasi sconosciuta, vogliamo suscitare e mantenere l'interesse pubblico sui problemi dei soggetti affetti da F.O.P. promuovendo e sostenendo la ricerca scientifica, attraverso la raccolta di fondi da destinare alla stessa. Per una persona colpita da FOP è estremamente importante poter parlare con qualcuno che capisca le difficoltà che deve affrontare; cerchiamo di porre fine all'isolamento del passato mettendo in contatto tra di loro le persone con FOP.

Contribuiamo inoltre al miglioramento del patrimonio informativo esistente in Italia circa le necessità e i supporti indispensabili per i malati di F.O.P. e le loro famiglie, in particolare informandoli sulle possibilità di cura, terapie, luoghi di assistenza e primo intervento.

Promuoviamo e favoriamo attraverso incontri, dibattiti, conferenze, manifestazioni il sorgere di gruppi di lavoro, associazioni, progetti scientifici medici per lo studio della F.O.P, sollecitando anche l'emanazione di specifici provvedimenti legislativi.

CHE COSA È FOP?

Fibrodipiasia Ossificante Progressiva (FOP) è una rara malattia genetica nella quale dei frammenti di ossa si manifestano nei muscoli, nei tendini, nei legamenti e in altri tessuti connettivi.

I bambini colpiti da FOP hanno un aspetto del tutto normale alla nascita, eccezione fatta per una deformazione congenita dell'alluce (ci sono casi simili che non presentano tale malformazione). Entro i 20 anni, dolenti noduli fibrosi si sviluppano nel collo, nel dorso, e nelle spalle. Questi noduli poi diventano ossa con un processo biochimico chiamato ossificazione eterotopica.

In seguito FOP progredisce lungo il tronco e gli arti, rimpiazzando i muscoli sani con frammenti di ossa dell'aspetto normale. Questi frammenti o ponti bloccano gravemente la mobilità delle articolazioni. Se si cerca di rimuoverli chirurgicamente si scatena un'ulteriore e ancora più aggressiva ossificazione poiché ogni tipo di trauma quale la chirurgia (e perfino una botta, una caduta, o una puntura intramuscolare) accelerano il decorso di FOP.

Il decorso di FOP è altamente variabile e imprevedibile. In alcune persone, la malattia si sviluppa velocemente, mentre in altri il processo è più graduale. Alcune persone possono passare dei mesi, perfino degli anni, senza subire una crisi di ossificazione; per altre persone il processo di ossificazione non dà tregua. Per tutte le persone, l'ossificazione può avvenire improvvisamente o a seguito di un trauma, colpendo qualsiasi muscolo.

FOP non solo causa la produzione di osso eccessivo, ma porta alla formazione di un secondo scheletro che avvolge i muscoli. Il paziente si trova rinchiuso in una gabbia di ossa senza possibilità di uscirne.

Si stima che nel mondo vi siano 2.500 persone affette da FOP, ovvero una ogni 2 milioni.

Nonostante la rarità di casi, la ricerca ha fatto importanti scoperte per quello che riguarda le tappe fondamentali della formazione scheletrica.

Finalmente dopo molti anni di dure ricerche, alla University of Pennsylvania School of Medicine di Filadelfia, è stato scoperto (maggio 2006) il gene che causa la malattia della fibrodipiasia ossificante progressiva. La scoperta di questo gene chiave, annunciata sulla rivista *Nature Genetics* da Frederick Kaplan e Eileen Shore, è importante per poter far fronte a questa rarissima quanto devastante malattia che imprigiona il corpo del paziente in un secondo scheletro, ma potrebbe essere utile anche per patologie ossee comuni. Gli esperti hanno lavorato anni su famiglie multigenerazionali sparse in tutto il mondo trovando alla fine il colpevole, il gene per il recettore "Activin Receptor Type IA" ACVR1 sul cromosoma 2. Questo recettore ha un ruolo chiave nel meccanismo di morfogenesi dell'osso e partecipa dunque al funzionamento del sistema di segnalazione delle cosiddette proteine della morfogenesi ossea. I genetisti hanno scoperto che nei pazienti vi è un piccolissimo difetto del gene, difetto che causa un difetto di funzionamento di ACVR1 che porta alla malattia. Adesso gli esperti stanno lavorando alla creazione di un "topo modificato", ossia un modello sperimentale della malattia per capire cosa succede a livello molecolare per la mutazione del gene ACVR1. Una volta compreso ciò, hanno concluso i genetisti, si potrà pensare a cure per questa devastante malattia. "Il primo risultato - commenta Frederick Kaplan, ricercatore-capo - sarà quello di arrivare a rallentare la formazione 'ribelle' di materiale osseo".

Conclusioni: La malattia Fop è molto rara ha bisogno urgentemente del riconoscimento da parte del Ministero della salute, oltre alla costituzione di un centro specialistico in Italia sia di diagnosi che di cura.

Proposte: Si propone un intervento urgente per il riconoscimento della malattia e un supporto organizzativo, logistico e finanziario per “costruire” il centro specialistico sopra accennato presso la struttura dell’ ospedale Gaslini di Genova, che tramite il Prof. Ravazzolo e la dott.ssa Di Rocco, ha già dato la propria disponibilità iniziando diagnosi certe sul gene, inoltre nel marzo 2007 verrà organizzato il primo Seminario, sempre presso il Gaslini, sulla FOP. Da inserire nelle proposte per Roma
Crediamo sia utile provvedere all’istituzione di un fondo, organo o comunque porre un’attenzione particolare a tutte le patologie rare o rarissime come la FOP, organismo che dovrà essere promosso, gestito, tutelato e garantito dal Ministero della Salute Sappiamo bene che esistono altri morbi molto rari, verso i quali bisogna provvedere e prevedere anche in un’ ottica di grande solidarietà.

Distrofia Muscolare di Duchenne e Becker

S. Starita

Parent Project Onlus

I genitori del Parent Project da 10 anni sono impegnati contro una malattia rara, la Distrofia Muscolare Duchenne e Becker, contribuendo con tutti i fondi disponibili al finanziamento della ricerca scientifica per trovare una cura. Promuove incontri scientifici con lo scopo di eliminare le interferenze che nascono dalla distanza che separa i protagonisti della ricerca seria e rigorosa dai pazienti ed i loro familiari. Da anni Parent Project e' impegnato per ridurre questa distanza e favorire l'interazione tra i ricercatori, i clinici, i terapisti, pazienti e le famiglie. Questo lavoro continua ancora oggi, nella certezza che da questa interazione tutti traggano beneficio ed i risultati non sono mancati, segno che la strada e' quella giusta.

Conclusioni: Conosciamo l'impegno personale del Ministro L. Turco in ambito sociale e condividiamo completamente quanto indicato nelle Linee di Programma presentate alla Commissione Aff. Soc. della Camera dei Deputati in particolare per quanto riguarda le malattie rare con l'Istituzione del Comitato Nazionale per il quale vorremmo dare tutta la nostra disponibilità perché, insieme, si riesca a sviluppare politiche assistenziali adeguate alla gravità di tante malattie rare.

Proposte: Chiediamo sostegno economico da parte del Ministero della Salute e dell'ISS, alla stesura di protocolli di trattamento per la DMD/DMB al quale lavoriamo da anni, che possano essere riconosciuti, divulgati ed applicati nei centri di riferimento per le malattie rare.

Cystic Fibrosis (CF) Rare Disease

F. Noli

Pr.A.Na.R.C.E.M.-ONLUS [privata associazione nazionale per la ricerca di cure efficaci contro la mucoviscidosi (o fibrosi cistica)]

Description: Cystic Fibrosis is an inherited disorder that affects the exocrine glands. The main consequences are related to the mucus-producing glands. The secreted mucus is thick and sticky, clogging and obstructing air passages in the lungs and pancreatic bile ducts. Cystic Fibrosis also causes dysfunction of the salivary and sweat glands.

Sinonyms:

- <u>CYSTIC FIBROSIS</u>
- <u>FIBROCYSTIC DISEASE OF THE PANCREAS</u>
- <u>MUCOVISCIDOSIS</u>
- <u>MUCOSIS</u>
- <u>PANCREATIC FIBROSIS</u>

In Italia:

- <u>FIBROSI CISTICA</u>	<u>0% INV.</u>
- <u>FIBROSI CISTICA DEL PANCREAS</u>	<u>100% INV.</u>
- <u>MUCOVISCIDOSI</u>	<u>80% INV.</u>
- <u>MUCOSI</u>	<u>INESIST.</u>
- <u>FIBROSI PANCREATICA</u>	<u>INESIST.</u>

PROPOSTE:

Adeguare la legge 548/93 (on. Fumagalli Carulli) alla realtà odierna. Riconoscimento della patologia con tutti i suoi sinonimi equipollenti; applicazione della normativa esistente ed adeguamento della stessa in linea con il riconoscimento dei diritti socio-sanitari dei singoli e delle rispettive famiglie e dell'essenzialità dell'assistenza domiciliare ed in ambienti sociali (scuola, lavoro, altro) anche utilizzando adeguati collegamenti telematici anche per assicurare la frequenza scolastica ed il lavoro; attivazione della tessera sanitaria; assicurare l'assistenza sanitaria impiegando idoneo personale ed ambienti adeguati per assicurare assoluta impossibilità di letali infezioni nosocomiali.

CYSTIC FIBROSIS (CF) and Sinonyms:

- FIBROSI CISTICA – CYSTIC FIBROSIS (in IT, Inval. 0% - D.M. 329/99 cod. 018.277.0)
- MUCOVISCIDOSI - MUCOVISCIDOSIS (in IT, Inval. 80% fisso - DM 5.2.99, cod. 6.4.06);
- FIBROSI CISTICA DEL PANCREAS - FIBROCYSTIC DISEASE OF THE PANCREAS (in IT, 100% fisso di Invalidità - DM 5.2.99, codice 6.4.30);
- FIBROSI PANCREATICA PANCREATIC FIBROSIS (in IT, non esiste)
- MUCOSI – MUCOSIS (in IT, non esiste);

Ritengo opportuno indicare anche normativa correlata ancora inapplicata:

1. applicazione dei disposti di cui alle modifiche alla disciplina sulle Patologie Rare, originariamente contenuta nel decreto n. 329/1999 (1 paziente su 10.000 abitanti - Vedere n° Pazienti nel successivo punto 6);
2. Aggiornare la legge 549/93 (correlata alla circolare ministeriale attuativa n° 500.4/DM.I-407 del 19 Aprile 1994) ed, in particolare, l'art. 5 della legge 548/93, al fine di assicurare, in Italia ed all'Estero, l'assistenza sanitaria non solo domiciliare ma anche in ambienti scolastici, lavorativi in genere oltre che in regime ospedaliero continuativo con possibilità di acquisizione del supporto farmaceutico necessario anche di farmaci classe H (non imponendo la fornitura di dosi che coprono TRE MESI di terapia acquisibili (Art. 3.1. L.548/93), esclusivamente, presso la USL di Residenza e, esclusivamente, su prescrizione di un Centro Regionale Specializzato!!!);
3. predisporre il ricovero ed, in generale, l'assistenza sanitaria impegnando personale ed ambienti adeguatamente trattati per impedire assolutamente infezioni nosocomiali;
4. Compatibilità tra Tessere Personali (di art. 4 della legge 548/93) e attuali Tessere Sanitarie (TS) definendone la validità delle TS in AMBIENTE EUROPEO nonché su tutto il territorio Nazionale anche visti i disposti di cui agli articoli 3 e 4 della L. 548/93 sulla Fibrosi Cistica nonché agli Art. 4.1., del D.M.S. 329/99 e Art. 4.2, delle MODIFICHE al D.M. n. 329/1999;
5. predisporre adeguate indicazioni riguardanti "codice fiscale" e "dati identificativi personali" da impiegare per le TS riferite a feti e/o neonati ed aggiornamento delle eventuali tessere personali o altre sostitutive (in applicazione dell'art. 4.1. e 4.2. legge. 548/93);
6. controllo sull'impiego del finanziamento (art. 10, L. 548/93) oggi aggiornato con l'art. 3.1 della legge 362/99 [lire 8.500.000.000 a decorrere dall'anno 1999] assegnati, su firma del Presidente Delegato TREMONTI, con quote sotto indicate riferite agli anni 1999-2003 [N° pazienti/ Importo assegnato/Riferimento Periodo]:
 - i. N° 3364 / € 57.612.615 /1999-2000 -/- N° 3274 / € 52.956.181 /2001-2002 -/- N° 3274 / € 52.956.181 /2002-2003;

7. avviare, inderogabilmente, adeguate indagini a tappeto su tutta la popolazione italiana al fine di individuare possibili portatori sani e definizione delle espressioni patologiche riscontrate;
8. informare adeguatamente anche i malati e le rispettive famiglie sui risultati della ricerca sui farmaci nonché sulla disponibilità degli stessi nonché sulle problematiche correlate al trapianto d'organi;
9. verificare l'attuazione delle disposizioni del DM - Min. San. - 8 giugno 2001 (GU 5/7/01 n. 154);
10. disporre l'applicazione dei contenuti dell'ICF - OMS - (presentate al Ministro Sirchia nell'Aprile del 2002 a Trieste e ad altri 191 Partecipanti internazionali), anche ai pazienti affetti da PROBLEMATICHE ANATOMICHE, tra cui quelle determinate dalla FIBROSI CISTICA; a questo proposito, sarebbe anche assolutamente opportuno che venisse adottato l'ICF "International Classification of Functioning, Disability and Health" dell'O.M.S., presentata a Trieste, nell'Aprile del 2002 davanti al Ministro Sirchia ed a 191 Paesi in cui, come punto focale, vengono inglobate nella sfera delle MENOMAZIONI Anatomiche e Corporali (e non più solo quelle della DISABILITÀ afferenti esclusivamente ai sistemi corporali);
11. salvaguardare il diritto all'istruzione ed al lavoro anche nel rispetto delle limitazioni determinate dai frequenti e prolungati tempi di aggravamento della patologia (febbre, terapia, altro);
12. ciò, senza dimenticare l'applicazione punto 1.1.3. ESENZIONI - 1.1.3.1.a) dell'ADR (trasporto di ossigeno "PER USO PROPRIO" su veicoli da trasporto - Direttiva 2001/7/CE della Commissione del 29 gennaio 2001) che riporta: "Esenzioni relative alla natura dell'operazione di trasporto. Le disposizioni dell'ADR (acquisito dall'ITALIA con la Direttiva 2001/CE della Commissione delle Comunità Europee firmato a Bruxelles il 29 genn. 2001) non si applicano ai trasporti di merci pericolose effettuati da privati quando queste merci sono destinate al loro uso personale o domestico o alle 100 attività ricreative o sportive" adeguando, ANCHE, il Nuovo Codice della Strada, la Nuova legge 104 e quanto altro.

Sindrome Del Vomito Ciclico

D. Figliolo

SICVO – Associazione Italiana Sindrome del Vomito Ciclico

La sindrome del vomito ciclico e' una malattia rara che attraverso vari disordini causati da vari neurotrasmettitori e recettori (primo fra tutti il recettore 5ht3 della serotonina), provoca una intensa sofferenza causata da attacchi prolungati e violentissimi che durano da dodici ore fino a cinque giorni, di vomito, nausea ed una serie di altri sintomi tutti accompagnati da continue sincopi vasovagali che fanno precipitare il paziente in uno stato definito "coma cosciente".

Gli attacchi si ripetono nella migliore delle ipotesi ogni mese ed il numero di conati di vomito puo' variare da centoventi a quattrocento in soli due giorni.

La sindrome del vomito ciclico colpisce principalmente in eta' prescolare iniziando talvolta nei primi mesi di vita.

La sua violenza incontenibile e le modalita' di presentazione, mettono a rischio della vita il paziente ogni volta che l'attacco si manifesta.

La nostra associazione e' la prima ed unica in Italia ad occuparsi della sindrome del vomito ciclico ed in collaborazione con la cvs UK (unica ed altra associazione su questa malattia in Europa) stiamo redigendo un primo censimento dei casi conosciuti nel nostro continente.

Tavola rotonda: “Il sistema sanitario nazionale italiano e le malattie rare”

R. Barbon Galluppi

UNIAMO FIMR ONLUS – Federazione Italiana Malattie Rare

“UNIAMO” F.I.M.R. Federazione Italiana Malattie Rare – onlus, conta al suo interno circa 50 associazioni di pazienti affetti da MR. Nonostante le diverse patologie rappresentate, sin dalla sua fondazione (1999) si sono riscontrate le molte problematiche comuni a tutte le associazioni federate: la quasi totale mancanza di fondi per la relativa ricerca, i percorsi diagnostici estremamente lunghi, la scarsa presenza in Italia di esperti su patologie più rare di altre, la difficoltà o addirittura l'impossibilità di reperire i farmaci utili, lo stato di totale abbandono in cui versano le famiglie interessate, il vuoto legislativo sull'argomento. La Federazione UNIAMO FIMR si è sempre impegnata a livello istituzionale per promuovere azioni in difesa dei Malati Rari, ricerca, informazione e formazione sulle problematiche in cui sono coinvolti. Gli obiettivi già raggiunti sono:

- la promozione del DDL 1388 “Incentivi alla ricerca e accesso alle terapie nel settore delle malattie rare” nella precedente legislatura
- l'applicazione dell'art. 9 del Regolamento CE n. 141/2000 del 16/12/99
- la partecipazione come membro della Commissione Ministeriale relativa al DM 06/06/03 nel biennio 2002-2003
- la promozione dell'emendamento “Provvedimenti a favore dei pazienti affetti da MR” della Finanziaria 2004 e in quella 2005
- la promozione del libro “Malattie Rare – Associazioni in Italia” prodotto da Orphanet Italia e Farindustria e dell' “Annuario delle MR” (2005)

Oggi la Federazione sostiene la necessità di un cambio di ruoli nel rapporto medico-paziente: non più medico esperto à paziente passivo, ma una vera e propria alleanza tra le due parti collaborativa, bidirezionale, dinamica e con un approccio diretto alla persona.

E' impegnata per un' efficace co-progettazione delle Politiche Locali con lo sviluppo della cultura della “presa in carico” del progetto globale di vita dei singoli - ai sensi della L.n. 162/98 e dell'art. 14 L.n. 328/99 (Livelli Essenziali di Assistenza, Piani di Zona e progetti individuali).

Più specificatamente sull'attuazione di politiche inclusive e di interventi coordinati e continuativi, capaci di valorizzare le attitudini e le abilità delle persone per il conseguimento di una pari opportunità di condizioni tra i cittadini, eliminando le discriminazioni sociali e culturali, le limitazioni e gli ostacoli alla fruizione dei diritti, consapevole che nello specifico delle malattie rare è richiesta un'assistenza continuativa e specialistica di tale complessità ed intensità, che non può essere sostenuta solo dalla famiglia ed è pertanto essenziale un importante intervento pubblico, non tralasciando quelle prestazioni socio-sanitarie atte a soddisfare, mediante i percorsi assistenziali integrati, azioni di cura e riabilitazione nonché una tempestiva diagnosi, e una giusta indagine sulla duazione dell'eventuale invalidità. I primari progetti nazionali sui quali Uniamo Fimr è attualmente impegnata: Progetto “Insieme” - Il Progetto è stato presentato da UNIAMO in sede ministeriale ed è già passato alla prima revisione del Ministero del Welfare. Si tratta della possibilità di attivare un protocollo comune fra associazioni federate, per contatti transattivi tra pazienti affetti dalle stesse patologie.

Progetto “Pollicino” - Il Progetto è stato presentato da UNIAMO in sede ministeriale ed è già passato alla prima revisione del Ministero del Welfare. Si propone una banca dati dove possano emergere tutte le difficoltà dei pazienti affetti da malattie rare nella totalità dei loro percorsi assistenziali.

Uniamo Fimr è anche impegnata in progetti europei grazie alla sua caratteristica di alleanza nazionale di associazioni di pazienti affetti da patologia rara.