



Volume 22
Numero 6 - Supplemento 1 - 2009
ISSN 0394-9303

Notiziario

SUPPLEMENTO AL

del Istituto Superiore di Sanità

Malattie rare e farmaci orfani

a cura del Centro Nazionale Malattie Rare

Numero 8

Centro Nazionale Malattie Rare



Editoriale

Lo stato di salute nell'Unione Europea

Gruppo di Lavoro sulla codifica e classificazione delle MR

Distrofie muscolari congenite e dei cingoli

La Rete per le malattie rare nella Regione Puglia

Due storie dal database del CNMR

SOMMARIO

Editoriale	3
Focus	
Lo stato di salute nell'Unione Europea: dati raccolti in un Rapporto finanziato dalla Commissione Europea	4
Centro Nazionale Malattie Rare	
Attività del Gruppo di Lavoro sulla codifica e la classificazione delle malattie rare	8
Ricerca scientifica	
Ruolo del complesso di proteine associate alla distrofina nelle distrofie muscolari congenite e dei cingoli	10
Rete nazionale malattie rare	
La Rete per le malattie rare nella Regione Puglia	14
Medicina narrativa	
Due storie dal database del Centro Nazionale Malattie Rare	19
Esperienze internazionali	21
Appuntamenti & News	24
Per saperne di più...	26
La voce delle Associazioni (Inserto)	i



Attività, iniziative, progetti del Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) sono disponibili sul portale del CNMR (www.iss.it/cnmr) e sui siti in esso contenuti

Malattie rare e farmaci orfani. Supplemento al Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità

Comitato Scientifico:

Responsabile: Domenica Taruscio, Centro Nazionale Malattie Rare

Fabrizio Bianchi - Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa

Elisa Calzolari - Università di Ferrara

Silvio Garattini - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

Steven Groft - Office for Rare Diseases, National Institute of Health, Bethesda, USA

Walter Marrocco - Federazione Italiana Medici di Famiglia, Roma

Gaia Marsico - Università di Padova

Dario Roccatello - Centro Multidisciplinare di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare, Torino

Giorgio Tamburlini - Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico "Burlo Garofolo", Trieste

Gianfranco Tarsitani - Università degli Studi "Sapienza", Roma

Con la collaborazione del Ministero della Salute e dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Coordinamento redazionale: Paola De Castro

Redazione, impaginazione e grafica:

Anna Maria Rossi, Giovanna Morini, Alessandro Spurio (Settore Attività Editoriali)

Giulia Bertagnolio, Fabiola Gnessi, Tania Lopez, Davide Vari (Centro Nazionale Malattie Rare)

Distribuzione: Patrizia Mochi, Sara Modigliani, Giorgio Vincenti

Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 - Roma

Tel: +39-0649904017 - Fax +39-0649904370

Per richiedere questo supplemento inviare una mail a: notiziario.rare@iss.it

Numero chiuso in redazione il 24 luglio 2009 Stampa: Tipografia Facciotti s.r.l. Roma

L'Istituto Superiore di Sanità

è il principale ente di ricerca italiano per la tutela della salute pubblica.

È organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale e svolge attività di ricerca, sperimentazione, controllo, consulenza, documentazione e formazione in materia di salute pubblica.

L'organizzazione tecnico-scientifica dell'Istituto si articola in Dipartimenti, Centri nazionali e Servizi tecnico-scientifici

Dipartimenti

- Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria
- Biologia Cellulare e Neuroscienze
- Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare
- Farmaco
- Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate
- Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare
- Tecnologie e Salute

Centri nazionali

- AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro HIV/AIDS
- Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
- Malattie Rare
- Organismo di Valutazione ed Accreditamento
- Ricerca e Valutazione dei Prodotti Immunobiologici
- Sostanze Chimiche
- Sangue
- Trapianti

Servizi tecnico-scientifici

- Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale
- Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca ed Attività Editoriali

Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: Enrico Garaci

Redattore capo: Paola De Castro

Redazione: Anna Maria Rossi, Giovanna Morini

Progetto grafico: Alessandro Spurio

Impaginazione e grafici: Giovanna Morini

Distribuzione: Patrizia Mochi, Sara Modigliani

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

Redazione del Notiziario

Settore Attività Editoriali

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel: +39-0649902260-2427

Fax +39-0649902253

e-mail: pubblicazioni@iss.it

Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988.

Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 2009



"Il livello di civiltà di un Paese si misura osservando la condizione delle sue carceri", diceva Feodor Dostoevskij. Più in generale esso emerge in modo chiaro anche dallo stato di salute che il Paese è in grado di garantire ai propri cittadini. Per valutare questo importantissimo parametro la Commissione Europea ha finanziato l'elaborazione del "Rapporto sullo stato di salute dell'Unione Europea". E quello che emerge dal Rapporto dà la misura degli obiettivi che sono stati raggiunti e delle sfide che devono ancora essere affrontate. Il Rapporto, realizzato con il contributo di oltre 170 esperti e coordinato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), ha messo in evidenza una situazione a macchia di leopardo. I dati, nonostante differenze evidenti fra diversi Stati, indicano un significativo aumento dell'aspettativa di vita nell'Unione Europea negli ultimi decenni. E quando si parla di salute, di aspettativa di vita e di livelli di assistenza sanitaria, non si può non pensare ai milioni di persone con malattia rara (MR) che vivono in Europa e nel nostro Paese. Proprio per dare visibilità alle persone con MR, è importante che queste numerose patologie siano adeguatamente codificate e considerate nei flussi sanitari correnti, una fonte informativa cruciale sui bisogni assistenziali delle persone con MR.

In questo senso, il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'ISS ha avviato varie attività funzionali alla codifica e classificazione delle MR, identificando e focalizzando le aree problematiche di pertinenza. È, infatti, fondamentale garantire che queste malattie siano rintracciabili in tutti i sistemi di informazione sanitaria. Altro punto di riferimento fondamentale per il CNMR è la ricerca scientifica. In questo numero del Supplemento del *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* si parlerà degli studi relativi alle distrofie muscolari.

Infine, continuiamo il nostro viaggio nell'Italia delle MR con la presentazione della Rete pugliese e di quattro realtà associative nazionali.

Spazio poi alla medicina narrativa, alla voce di chi vive la malattia rara in modo diretto: alle persone con malattia e ai loro familiari.

Domenica Taruscio
Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare

"The level of a country's civilization is measured by observing the conditions of its jails" (Feodor Dostoevskij). In general, the degree of civilization and welfare of a country or of a continent is clearly identified also by the health status that can be ensured to the citizens. In order to assess such an important parameter of development, the European Commission has funded the elaboration of a report with the self-explanatory title "The Status of Health in the European Union". Through the contribution of more than 170 experts and the co-ordination of the Italian Ministry of Health and the Italian National Institute of Health, the report outlines the objectives that have been achieved and the challenges to be tackled, putting into evidence a "leopard skin" situation. Notwithstanding significant differences among EU States, the data indicate an increase of life expectancy in the last decades.

The assessment of health, life expectancy and/or health care has to consider the millions of citizens with rare diseases living in Europe and Italy. To make them truly visible, the numerous rare diseases have to be also adequately coded and considered in the standard health information flows. Such flows are essential sources for the healthcare needs of persons with rare diseases.

In line with this requirement, the National Center for Rare Diseases is implementing activities on coding and classification of rare diseases, in order to ensure traceability of patients in all components of the health system.

As for our research update section, this issue deals with studies on muscular dystrophies.

The journey through the rare diseases networks in Italy continues with the presentation of the Regional Health System's Network in the Apulia Region and of four national Patients' Associations.

Finally, our section on narrative medicine presents two experiences of children's relatives: the sister of a child with Down's syndrome and the mother of a child with anorectal atresia. The two experiences tell us about the disease's impact on the emotionality and organization of family's life.

Domenica Taruscio
Director of the National Centre for Rare Diseases

Focus

LO STATO DI SALUTE NELL'UNIONE EUROPEA: DATI RACCOLTI IN UN RAPPORTO FINANZIATO DALLA COMMISSIONE EUROPEA



IN BRIEF

Focus. The Report on the Status of Health in the European Union.

The "Report on the Status of Health in the European Union" is the main deliverable of a joint undertaking (the EUGLOREH project) of health authorities or institutions from all European Union (EU) Member States, Croatia, Turkey, Iceland and Norway, and major intergovernmental, international and European Organizations and Agencies. It was financially supported by the European Commission. The Report involved more than 170 experts from a number of countries and Organizations. The dissemination of the Report is ensured by its free availability in the web (www.eugloreh.it) and by two summaries: an extended one (about 100 pages) and a synthetic one (about 40 pages), the latter translated in 21 EU national languages. The Report, dealing with the whole EU, provides a sound synthesis of: (i) the status of health; (ii) the factors affecting human health; (iii) the main policies relevant to health adopted to-date at Community or Member State level. It covers a wide range of pathologies, agents and risk factors and a remarkable number of analyses regarding the public health policies. Several key trends relevant to the present time were taken into consideration, i.e. demographic trends, migration, globalisation, urbanisation, innovation, work organization and climate changes.

Il "Rapporto sullo stato di salute nell'Unione Europea" tratta, con puntuali riferimenti bibliografici alle fonti dei dati, delle principali condizioni di salute, della natura dei determinanti che impattano su di essa, nonché dell'adeguatezza dei servizi sanitari e delle principali politiche e strumenti di controllo adottati finora. Si tratta di un panorama unico, che copre una grande varietà di patologie, una moltitudine di fattori di rischio e analisi concernenti le diverse politiche di sanità pubblica a livello comunitario e degli Stati membri dell'Unione Europea (UE). Questa trattazione, concernente l'intera UE, è inquadrata nell'attuale contesto demografico, tecnologico e socio-economico.

Il Rapporto è stato preparato con il contributo di più di 170 esperti, provenienti da diversi Stati dell'UE e da diverse organizzazioni europee, intergovernative e internazionali, ed è il risultato di un'iniziativa congiunta (il Progetto EUGLOREH) dei Ministeri della Salute (o da istituzioni scientifiche da essi designate) di tutti gli Stati dell'UE nonché della Croazia, Turchia, Islanda e Norvegia, la cui attività è stata coordinata dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali italiano e dall'Istituto Superiore di Sanità attraverso un intenso lavoro durato tre anni.

Il Rapporto completo è ricco di dati e informazioni anche dettagliate. Per facilitarne la lettura e la diffusione sono stati predisposti due riassunti, uno esteso (circa 80 pagine in inglese) e uno sintetico (circa 40 pagine, tradotto in 21 lingue nazionali dell'UE). Tutti i documenti sono disponibili sul sito web: www.eugloreh.it

I dati del Rapporto, nonostante differenze evidenti fra diversi Stati dell'UE, indicano un significativo aumento dell'aspettativa di vita negli ultimi decenni, specialmente a causa dell'efficace controllo delle malattie infettive e della riduzione della mortalità associata alle malattie cardiovascolari e respiratorie sin dagli anni '70, e della maggior parte dei tipi di cancro (eccetto il cancro al polmone) sin dagli anni '90. Insieme al diffondersi di efficaci pratiche per il controllo delle nascite, questa tendenza determina un generale invecchiamento della popolazione. L'aumento dell'aspettativa di vita in salute segna successi più limitati. Circa un quinto dell'aspettativa di vita alla nascita sarà vissuta con qualche tipo di limitazione di attività, mettendo in evidenza come le malattie croniche e le disabilità abbiano ancora un impatto notevole sulla salute. Lo stato di salute è presentato descrivendo le condizioni di salute caratteristiche nei principali gruppi di popolazione (vedi Riquadro 1).

Riquadro 1 - Le caratteristiche della salute nei principali gruppi di popolazione

La mortalità infantile sta continuando a diminuire. Il miglioramento della salute di bambini e adolescenti è evidente nei tempi più recenti se si pone attenzione ad HIV/AIDS, incidenti e traumi fisici, mentre sindrome metabolica, sovrappeso e obesità stanno diventando più comuni. Tuttavia, è necessario migliorare le informazioni sanitarie in questo gruppo di popolazione.

Per quanto riguarda le persone in età lavorativa (meno di 65 anni), le principali cause di morte sono le malattie cardiovascolari, i tumori, i traumi e gli avvelenamenti; inoltre, fra il 15 e il 20% degli adulti ha sofferto di qualche problema cerebrale o mentale, da lievi forme di depressione a complessi disturbi neuropsichiatrici, che rappresentano quattro delle sei maggiori cause di anni vissuti con disabilità. La percentuale delle persone affette dal diabete è in aumento. Sovrappeso e obesità causano circa un milione di morti l'anno.

Negli anziani, la depressione colpisce il 10-15% delle persone oltre i 65 anni di età ed è la principale causa di suicidio. Gli incidenti, essenzialmente dovuti a cadute, permangono molto elevati in questa fascia di popolazione.

Per quanto riguarda le differenze fra uomini e donne dopo i 15 anni, gli uomini hanno un tasso di mortalità prematura molto più alto di quello delle donne per tutte le principali cause di morte. Il divario arriva fino a quattro volte per gli incidenti associati al trasporto. Sopra i 50 anni, una donna su tre e un uomo su otto mostrano una maggiore fragilità ossea e un aumentato rischio di frattura. Le donne vanno incontro a rapporti sessuali a rischio più frequentemente degli uomini e subiscono maggiormente episodi di violenza fisica, sessuale e psicologica.

Numerose condizioni di salute sono trattate in modo analitico. Tra queste, le malattie rare (MR) vengono trattate affrontando tutte le loro peculiari problematiche con informazioni aggiornate sugli sviluppi degli strumenti sanitari che si stanno predisponendo a livello comunitario e nazionale.

Valutazioni del “peso della malattia”, che tengono conto non solo del numero di persone affette dalle malattie, ma anche della loro durata, gravità e associate disabilità, hanno permesso di stabilire che, mediamente, solo un terzo del peso sulla salute nell'UE può essere attribuito a fattori di rischio identificati. Tra questi, i più importanti sono il fumo, l'alcol, il sovrappeso e l'obesità e livelli elevati di colesterolo nel sangue. Altri fattori di rischio identificati sono l'inattività fisica, scarso consumo di frutta e verdura e uso di droghe. Questo quadro evidenzia come le azioni di prevenzione e la promozione e l'adozione di stili di vita più sani possano ancora produrre notevoli benefici per la salute (vedi Riquadro 2). Altri determinanti individuali sono i fattori genetici (come, ad esempio, nel caso del diabete), quelli evolutivi (ad esempio, disturbi dello sviluppo neuronale durante la vita fetale, le disfunzioni placentari, come anche il fumo e il diabete gestazionale della madre) e caratteristiche fisiologiche.

Un altro gruppo di importanti determinanti della salute è quello degli agenti fisici, biologici e chimici presenti nell'ambiente. L'impatto sulla salute

attribuibile alle cause ambientali è molto più alto nell'Europa dell'Est rispetto all'Europa Occidentale. Fra gli agenti fisici con maggiore impatto sulla salute vi sono agenti cancerogeni quali il radon e le radiazioni ultraviolette nonché il rumore, che è associato a impatti negativi sulla salute quali irritazione ►



Riquadro 2 - I principali tipi di comportamento o stili di vita capaci di nuocere alla salute e indurre malattie

I principali tipi di comportamento o stili di vita capaci di nuocere alla salute e indurre malattie sono sette. Il fumo diretto del tabacco è un fattore di rischio per sei delle otto cause di morte prevalenti nel mondo, ivi incluse le malattie cardiovascolari, i tumori e la broncopneumatia cronica ostruttiva. Un grande impatto sulla salute è stato associato anche al fumo passivo. L'Europa ha la più alta incidenza nel mondo di fumatori fra i 13 e 15 anni, pari al 18%, valore doppio rispetto alla media globale. I problemi di salute correlati all'alcol (principalmente condizioni neuro-psichiatriche e incidenti) colpiscono circa 42 milioni di europei e molti altri milioni di europei soffrono per qualcun altro che beve. Il bere smodato è aumentato grandemente tra i giovani ed è in crescita fra gli adulti. Per quanto riguarda l'uso di droghe (sostanze illecite), la situazione è caratterizzata in Europa da una diminuzione dei nuovi clienti in cerca di un trattamento a base di eroina e da un aumento di quelli in cerca di cannabis e cocaina. Un'accresciuta prevalenza dell'uso di cocaina è stata registrata in giovani adulti (fra 15 e 34 anni) in tutti gli Stati dell'Unione Europea (UE) che dispongono di dati.

In diversi Stati Membri dell'UE si osserva una crescente prevalenza di comportamenti sessuali ad alto rischio, quali quelli con partner occasionali senza uso di profilattico. Nell'Europa Centrale e Occidentale circa 15.000 persone si infettano ogni anno con HIV/AIDS e in diversi Stati si è osservata, nel periodo 1995-2004, una drammatica tendenza all'aumento dell'infezione da *Chlamydia* così come la persistenza di gonorrea e sifilide. In materia di squilibri dietetici, l'UE mostra un eccessivo consumo cibo e di calorie (nel 1999 nell'UE con 15 Stati venivano consumate 300 kcal al giorno e a persona, più che nel 1970) con un associato aumento di sovrappeso e obesità, con tassi allarmanti tra bambini e adolescenti. Nonostante ciò, diverse patologie sono osservate frequentemente in associazione con carenze di particolari nutrienti; questo è il caso delle anemie (associate con la carenza di ferro) e l'osteoporosi (associata con la carenza di calcio). La situazione derivante dagli squilibri alimentari osservati nell'UE è ulteriormente aggravata dalla mancanza di attività fisica. Infatti, nell'UE, due adulti su tre non raggiungono il livello di esercizio fisico raccomandato. Per quanto riguarda, infine, l'igiene orale, l'uso di dentifrici fluorurati è risultato fortemente associato con il declino della carie dentaria; negli adulti è ancora molto frequente il sanguinamento gengivale e la paradontosi.



e perdita di sonno. In Europa circa il 40% della popolazione è esposto a livelli di rumore da traffico automobilistico pari a 55dB e, nella maggior parte dei Paesi, il 10% o più soffre per un'esposizione a livelli di rumore di almeno 65 dB.

L'inquinamento atmosferico, specialmente se associato alle particelle fini e ad altri contaminanti, è in Europa il fattore ambientale responsabile dell'impatto più gravoso in termini di malattie correlate all'ambiente di vita o di lavoro. Stime recenti indicano che circa 20 milioni di cittadini ogni giorno soffrono di problemi respiratori, prevalentemente associati con l'inquinamento derivante dal traffico urbano e dagli impianti di riscaldamento. Benché ampiamente sotto controllo in generale, grazie alle sofisticate politiche adottate dall'UE, i problemi connessi alla sicurezza degli alimenti e dell'acqua potabile sono, tuttora, responsabili di significativi effetti sulla salute. Nell'uomo la gravità di queste malattie può variare da sintomi lievi e di breve durata, come è il caso della maggior parte delle tossinfezioni alimentari, a malattie croniche. In generale si può dire che circa il 10% dei cittadini dell'UE sia servito con acqua potabile non conforme ai criteri di qualità previsti dalle norme

vigenti. Inoltre, la qualità dell'acqua potabile non è in genere adeguatamente controllata nelle zone rurali non servite da acquedotti.

L'impatto dell'ambiente di vita sulla salute può essere notevolmente accresciuto da una qualità scadente degli alloggi domestici. Ad esempio, in Europa, l'esposizione a umidità e muffe, una delle principali cause di infezioni respiratorie e reazioni allergiche nei bambini e in altre persone sensibili, varia fortemente nei vari Paesi con una media del 16% di case colpite. Quanti vivono in ambienti rurali possono avere alcuni vantaggi di salute rispetto a chi vive in centri urbani o industriali, ma sono più soggetti a incidenti e a ridotta accessibilità ai servizi sanitari. D'altra parte, gli ambienti urbani e industriali sono spesso afflitti da problemi di non idoneo smaltimento dei rifiuti e dalla scarsità di aree destinate ad attività sociali o ricreative. Molto importante risulta, in particolari ambienti urbani, l'impatto dei trasporti sulla salute, in relazione, in particolare, con il rumore e l'inquinamento dell'aria.

Per quanto riguarda l'impatto dell'ambiente di lavoro sulla salute, mentre l'occupazione è di per sé un importante fattore per la promozione della salute, non mancano evidenze di danni sulla salute associati a particolari attività lavorative. Nell'UE ogni anno vi sono circa 165.000 decessi correlati al lavoro, dei quali 160.000 dovuti a malattie professionali e la restante parte a incidenti.



Un'ulteriore categoria di determinanti della salute umana è quella dei fattori socio-economici. In tutti gli Stati Membri dell'UE, i tassi di mortalità prematura e di morbosità sono più elevati fra le persone con più basso livello d'istruzione, classe occupazionale o reddito. Queste disuguaglianze esistono dall'età più giovane a quella più anziana e per entrambi i sessi, ma tendono a essere minori tra le donne rispetto agli uomini. Inoltre, le relazioni sociali sia nei luoghi di lavoro che nel privato, hanno un'influenza importante sullo stato di salute mentale e, in particolare, quale contrasto alla depressione.

Un certo numero di indicatori messi in evidenza in questo Rapporto indica chiaramente che lo stato di salute nell'UE sta migliorando rapidamente e che, nonostante persistano difficoltà e sfide, è possibile procedere verso un'UE più sana. Mantenere gli alti livelli di salute già raggiunti e migliorarli ulteriormente nel futuro dipenderà dall'evoluzione della situazione economica, oltre che da una programmazione accurata e da un forte impegno dei Governi e dei cittadini. Saranno anche molto importanti il ruolo della Commissione Europea e la collaborazione tra gli Stati Membri.

Questo Rapporto fornisce una descrizione dettagliata delle attuali politiche comunitarie nei settori trattati e offre anche qualche riferimento sulle politiche nazionali. L'analisi di questa estesa raccolta di informazioni consente di identificare le aree in cui sono state sviluppate azioni molto efficaci e altre per le quali sarebbe desiderabile un'intensificazione delle attività. ■



ATTIVITÀ DEL GRUPPO DI LAVORO SULLA CODIFICA E LA CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE RARE

IN BRIEF

The National Centre for Rare Diseases (CNMR). Activity of the Italian Working Group on Rare Diseases coding and classification.

The coding process is the translation of medical terminology into a code and it is necessary for case storage, retrieval and statistical analysis. Problems with coding have a major impact on Rare Diseases (RD). Only a few inappropriate coded cases can greatly influence rate. Coding a disease becomes more difficult when the medical term used is different from that of the diseases classification. It is important to have an efficient system for coding and classification of RD in an era in which hospitals use computer-based records extensively, researchers use databases and politicians require evidence before they make decisions on public health issues. For RD the current system is very unsatisfactory. In order to improve the classification of RD and to codify them to the highest degree of accuracy, completeness and consistency, an Italian Working Group (WG), coordinated by the National Centre for Rare Diseases (CNMR) has been instituted. The aims of the WG are: to evaluate the accuracy of code of RD on the ICD 10 and ICD 9CM classification system; to harmonize the terminology of RD; to develop coding procedures; to identify problem areas regarding coding process of RD. This WG is constituted by different members, that are: national experts on coding of mortality data (ISTAT), hospital discharge data (Ministry of Health), rare tumours data, and of congenital malformation data; regional representatives involved on activities related to RD: Lombardy, Piedmont, Apulia and Latium. A web-based system, elaborated by the CNMR, is designed to facilitate the exchange within the experts WG. For each RD, members can make proposals in a structured and organized manner.

Per dare visibilità alle persone con malattie rare (MR) e per far sì che queste possano accedere ai benefici assistenziali, laddove previsti per legge, è certamente importante che questi soggetti siano inclusi nei flussi sanitari correnti (ad esempio, nelle schede di dimissione ospedaliera - SDO).

Tali flussi rappresentano una fonte informativa importante sui bisogni assistenziali, costituiscono una delle base dati per la produzione di statistiche dei dati di morbosità e sono uno strumento indispensabile per mappare i percorsi dei malati all'interno della rete dei servizi sanitari.

Alla base della produzione di tali statistiche vi è il sistema di classificazione e codifica delle malattie. La classificazione e la codifica delle malattie sono processi di traduzione della diagnosi della malattia in codici e rappresentano un'operazione difficile, nella misura in cui la terminologia medica utilizzata è diversa da quella contenuta nella classificazione adoperata.

In modo particolare per le MR, i problemi riguardanti la codifica hanno un impatto ancora maggiore. Pochi codici inappropriati possono, infatti, influenzare in maniera significativa le statistiche di queste malattie.

L'attuale riferimento internazionale per la classificazione delle malattie è l'ICD (International Classification of Diseases), coordinato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Tale sistema attualmente non è soddisfacente per molte MR: in molti casi le MR non possiedono codici specifici, in altri sfuggono completamente al sistema di classificazione. Le MR pongono, infatti, problemi peculiari nella logica classificatoria da utilizzare. In particolare, il dibattito riguarda l'alternativa tra una logica basata sul criterio topografico di organo o apparato di interesse (la maggior parte delle MR sono sistemiche) e una logica basata sul criterio eziopatogenetico (molte MR hanno un'eziologia e un meccanismo patogenetico sconosciuto).

Per adottare misure idonee di sanità pubblica è indispensabile riconoscere e individuare in modo univoco e condiviso le MR. Per questa ragione, il miglioramento della codifica e della classificazione delle MR è un obiettivo prioritario.

Con tale consapevolezza, nel 2004, la Commissione Europea ha istituito un apposito Gruppo di Lavoro (GdL), designato dall'OMS, con funzioni consultive relativamente al processo di revisione dell'ICD in atto. Uno degli obiettivi principali di questo GdL è quello

di creare un forum di discussione e di scambio tra vari operatori interessati alla classificazione e codifica (clinici, epidemiologi, statistici, ecc.) e costruire una strategia di azione comune per contribuire nel miglior modo possibile al processo di revisione dell'ICD.

In linea con le iniziative europee, il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità ha avviato varie attività funzionali alla codifica e classificazione delle MR, identificando e focalizzando le aree problematiche di pertinenza.

Tra le attività intraprese, di particolare rilievo è la creazione di una Community italiana, formata da esperti del settore, con lo scopo di contribuire al processo di revisione dell'ICD 10. Nello specifico, è stato istituito un GdL nazionale, coordinato dal CNMR, con funzioni di coordinamento operativo e di condivisione di strategie comuni per la classificazione e codifica delle MR a livello nazionale. Il GdL è composto da:

- esperti nazionali coinvolti nelle attività di codifica e classificazione (rappresentanti del GdL "Aggiornamento dei sistemi di classifica ICD-9CM e DRG", dell'ex-Ministero della Salute, dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) e del Centro Collaboratore OMS Italiano sulle Classificazioni);
- esperti regionali coinvolti, in particolare, nelle attività di codifica delle MR (rappresentanti delle Regioni Lombardia, Piemonte e Puglia);
- esperti per la codifica dei tumori rari, malformazioni congenite e per la classificazione relativa alle degenze ospedaliere.

Il GdL ha concordato di lavorare sulla codifica delle MR dell'Allegato 1 del DM 279/2001 e del DPCM 21 marzo 2008, con i sistemi di classificazione ICD 9CM e ICD 10.

Una piattaforma web, elaborata dal CNMR, è stata messa a disposizione come strumento per condividere il lavoro tra tutti i partecipanti.

La metodologia concordata prevede che, per ogni patologia, i diversi componenti del GdL esprimano via web, quindi in maniera indipendente uno dall'altro, il codice più appropriato secondo ICD 9CM e ICD 10, aggiungendo anche commenti in cui siano riportati i passaggi logici di assegnazione e identificazione del codice appropriato.

Si è concordato che la classificazione della malattia debba seguire in primo luogo l'asse dell'eziologia e in secondo luogo l'asse topografico.

La valutazione finale della codifica con l'ICD 10 e con l'ICD 9CM sarà effettuata insieme agli esperti nazionali di codifica (ISTAT per l'ICD 10 e l'ex Ministero della Salute per l'ICD 9CM).



Inoltre, visto l'ampio uso del sistema di codifica ICD 9CM da parte delle Regioni (ad esempio, nella programmazione sanitaria è utile per l'analisi delle prescrizioni farmaceutiche, della mobilità e dei ricoveri ospedalieri) e vista la prossima pubblicazione delle nuove Linee Guida per la compilazione delle schede SDO, si è ritenuto fondamentale finalizzare al più presto la condivisione della codifica delle MR dell'Allegato 1 del DM 279/2001 con l'ICD 9CM.

Il risultato finale di questa attività è già in fase di valutazione da parte del GdL "Aggiornamento dei sistemi di classifica ICD-9CM e DRG", istituito presso il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali per la valutazione finale. In seguito sarà pubblicato un elenco delle MR del DM 279/2001 codificate con l'ICD 9CM al fine di diffondere alla comunità scientifica una lista di codici condivisi fra i vari esperti.

Le attività correlate alla classificazione dell'ICD 10 saranno condivise a livello europeo con il GdL Europeo sulla Classificazione e Codifica delle Malattie Rare, di cui il CNMR fa parte come membro ufficiale. Questo Gruppo sta collaborando strettamente con l'OMS, e sta partecipando attivamente al processo di aggiornamento e revisione dell'ICD 11.

Le attività principali di questo Gruppo saranno:

- lo sviluppo di proposte di modifica e di integrazione delle MR, elaborate all'interno del sistema di codifica ICD 10;
- il miglioramento delle terminologie delle MR, al fine dell'armonizzazione con la terminologia SNOMED, MedRA, MESH.

Le proposte di modifica e d'integrazione delle MR all'interno dell'ICD 10 verranno effettuate capitolo per capitolo e dovranno essere in linea con l'intero processo di revisione e aggiornamento, coordinato dall'OMS.

In conclusione, è fondamentale sottolineare che migliorare il sistema di codifica, e quindi di classificazione delle MR, significa contribuire a renderle rintracciabili nei sistemi informativi sanitari e dare loro un riconoscimento adeguato nei sistemi di assistenza e rimborso nazionali. ■

RUOLO DEL COMPLESSO DI PROTEINE ASSOCIATE ALLA DISTROFINA NELLE DISTROFIE MUSCOLARI CONGENITE E DEI CINGOLI



IN BRIEF

Scientific research. Role of the dystrophin-associated glycoprotein complex in limb-girdle and congenital muscular dystrophies.

Muscular dystrophies are a heterogeneous group of genetic disorders characterized by the progressive loss of strength and integrity of the muscle tissue. Duchenne muscular dystrophy is the most frequent lethal X-linked recessive disorder, due to mutation in the gene coding dystrophin. Different forms of muscular dystrophy are caused by mutations in genes coding components of the dystrophin associated-glycoprotein complex, the multimeric transmembrane protein complex that links the cytoskeleton to the extracellular matrix. First isolated from skeletal muscle membrane it is widely expressed in non-muscle tissues including brain. The identification of a high number of genes, which gives rise to various forms of congenital muscular dystrophy (CMD) that differ in age onset, severity and muscle groups affected, has allowed a better understanding and has revealed the overall complexity of the pathogenesis of these diseases. A subgroup of CMD caused by defects in the glycosylation of α -dystroglycan are named dystroglycanopathies. The clinical course is wide variable and in addition to muscle can compromise brain and eyes. Although the molecular mechanisms underlying the pathophysiology of CMD are still poorly understood, the advances in the field of molecular genetic, cell biology and biochemistry have opened new avenues in diagnosis and potential therapeutic strategies.

Tra le malattie rare e orfane le distrofie muscolari sono un gruppo eterogeneo di malattie genetiche caratterizzate dalla progressiva perdita di forza e di integrità muscolare. L'identificazione di un elevato numero di geni responsabili di varie forme di distrofia muscolare, che differiscono per età d'insorgenza, severità e gruppo di muscoli colpiti, ha permesso una migliore comprensione della patologia e ne ha messo in evidenza la complessità patogenetica.

La forma più comune di distrofia muscolare è la Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) - descritta da Duchenne nel 1861 - una forma severa, recessiva, associata al cromosoma X, che colpisce 1/3.500 bambini nati e che si manifesta nella prima decade di vita con progressiva perdita di forza muscolare e riduzione delle abilità motorie, complicanze cardiache e respiratorie con ridotta aspettativa di vita.

L'identificazione del gene alterato nella DMD e del suo prodotto proteico, la distrofina, una proteina che lega l'actina, non solo ha migliorato la diagnosi molecolare della DMD, e della sua forma meno grave, la distrofia muscolare di Becker, ma è stato un punto di svolta nella ricerca focalizzata a chiarire la patogenesi delle distrofie muscolari.

Il complesso di glicoproteine associato alla distrofia (Dystrophin-associated Glycoprotein Complex, DGC)

La caratterizzazione biochimica della distrofina ha portato all'isolamento di un complesso multiproteico conosciuto come Dystrophin-associated Glycoprotein Complex (DGC), che lega il citoscheletro intracellulare a proteine della matrice extracellulare (Figura). Differenti forme di distrofia muscolare, clinicamente distinte, sono associate a mutazioni in geni che codificano alcuni componenti del DGC. Isolato e caratterizzato biochimicamente per la prima volta dalle membrane muscolari scheletriche, il DGC è espresso in molti tessuti non muscolari incluso polmone, rene e cervello. Le distrofie muscolari sono infatti malattie multisistemiche che, oltre a colpire la muscolatura scheletrica, cardiaca e liscia, possono interessare il sistema endocrino e il sistema nervoso centrale. In alcune distrofie muscolari, come nella DMD, difetti cognitivi e ritardo mentale sono caratteristiche spesso associate all'atrofia muscolare.

I componenti del DGC, oltre alla distrofina possono essere suddivisi in tre sub-complessi: il complesso del distroglicano, il complesso dei sorcoglicani-sarcospano

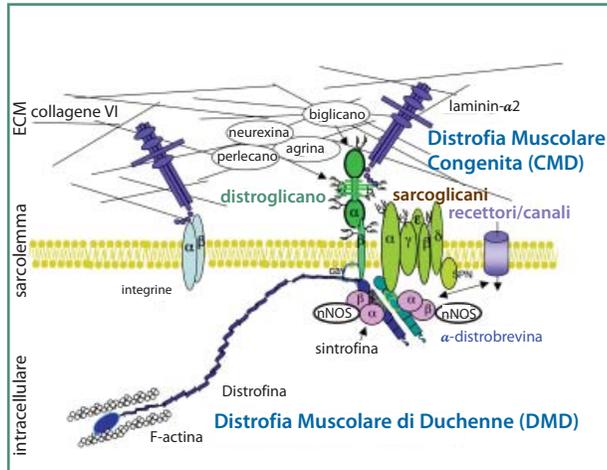


Figura - Rappresentazione schematica del complesso di proteine associate alla distrofina (Dystrophin-associated Glycoprotein Complex, DGC). Mutazioni nel gene, localizzato sul cromosoma X che codifica la distrofina, causano la forma più frequente di distrofia muscolare (la forma letale recessiva o Distrofia Muscolare di Duchenne - Duchenne Muscular Dystrophy, DMD) e la variante meno grave, la Distrofia Muscolare di Becker (DMB). Sono indicate le principali proteine coinvolte nelle distrofie muscolari congenite (Congenital Muscular Dystrophy, CMD) e nelle distrofie muscolari dei cingoli (Limb-Girdle Muscular Dystrophy, LGMD), la loro localizzazione e interazioni: laminina α -2, integrina α -7, collagene VI, distroglicano e il complesso sarcoglicano-sarcospano. Sono inoltre indicate le componenti del complesso citoplasmatico del DGC, sintrofina e distrobrevina

e il complesso di proteine citoplasmatiche, distrobrevina e sintrofina (Figura). In molti casi la mancanza di un componente determina l'assenza dell'intero complesso suggerendo che tutti i membri del DGC sono richiesti per la sua stabilità. Sebbene la funzione del DGC non sia ancora completamente compresa, si ritiene che esso svolga una funzione meccanica e che il legame fisico (via DGC) tra citoscheletro di actina e la matrice extracellulare fornisca protezione al sarcolemma durante la contrazione muscolare. Infatti, la caratteristica delle distrofie muscolari associate alla perdita del DGC è la fragilità della membrana muscolare. Quindi l'identificazione degli elementi che conferiscono stabilità al DGC e la comprensione dei meccanismi molecolari coinvolti rappresentano un passo importante per disegnare potenziali terapie volte a stabilizzare il DGC al sarcolemma.

Distrofie muscolari congenite

Dai progressi compiuti nell'identificazione di più geni e nella comprensione delle funzioni dei componenti il DGC risulta evidente che anche i processi di segna-

zione intracellulare sono cruciali per la normale funzione muscolare. Recenti studi, compresi quelli del nostro gruppo, indicano un coinvolgimento nei processi di trasduzione del segnale del complesso del distroglicano e delle componenti citoplasmatiche quale la distrobrevina. Chiarire l'esatta natura di questi processi potrebbe aiutare lo sviluppo di nuovi strumenti diagnostici e possibili approcci terapeutici per distrofie muscolari come quella dei cingoli (Limb-Girdle Muscular Dystrophy - LGMD) e le distrofie muscolari congenite (Congenital Muscular Dystrophy, CMD) che, a differenza della DMD, sono malattie genetiche eterogenee che differiscono per gravità clinica ed età d'esordio. Queste distrofie muscolari sono causate da alterazioni delle principali proteine coinvolte nella corretta interazione tra sarcolemma e matrice extracellulare come avviene per l'integrina α 7, Collagene VI e glicosilazione dell' α -distroglicano.

Le LGMD sono causate da mutazioni primarie in geni che codificano proteine sarcoplasmatiche, in particolare i sarcoglicani, caveolina-3 e disferlina. I sarcoglicani, insieme al sarcospano (Figura), formano un complesso proteico transmembrana che lega nella parte extracellulare un piccolo proteoglicano, il biglicano, e sia direttamente o indirettamente attraverso il biglicano, l' α -distroglicano, così da stabilizzare il DGC. Sebbene la precisa funzione del complesso del sarcoglicano non sia stata chiarita, il legame delle subunità del sarcoglicano con il distroglicano, con le integrine e all'interno della cellula con la nNOS (neuronal NO Synthetase) indica un suo ruolo potenziale nella trasduzione del segnale. Studi *in vitro* hanno dimostrato che prima della maturazione e localizzazione a membrana le subunità del sarcoglicano devono essere assemblate insieme, interagire con il distroglicano ed essere trasportate al sarcolemma. Disfunzioni nel processo di trasporto intracellulare potrebbero essere quindi importanti per la corretta localizzazione del DGC. In questo contesto, un ruolo importante potrebbero svolgerlo le componenti citoplasmatiche del DGC come la distrobrevina che, oltre a svolgere una funzione di adattatore molecolare in grado di localizzare proteine segnale nel DGC, interagisce con proteine deputate al trasporto come la chinesina.

Esistono diverse forme di LGMD e di CMD, tuttavia studi recenti hanno sottolineato l'esistenza di una sovrapposizione tra queste distrofie muscolari. Le CMD sono miopatie ereditarie geneticamente e clinicamente eterogenee, con predominante trasmissione autosoma recessiva, caratterizzate da ipotonia con- ►

genita, ritardo sviluppo motorio e insorgenza precoce di progressiva debolezza muscolare. Il decorso clinico della malattia è molto variabile e può interessare, oltre al tessuto muscolare, il cervello e gli occhi. I recenti sviluppi nella comprensione delle basi molecolari delle CMD hanno permesso di classificarle in accordo ai difetti biochimici e genetici primari, ma questa classificazione, con lo sviluppo della ricerca e l'identificazione di nuovi geni, è continuamente aggiornata. La maggior parte dei differenti geni coinvolti nella patogenesi delle CMD sono correlati alla funzione del DGC nella membrana muscolare, che portano ad alterazioni delle proteine della matrice extracellulare (laminina- α 2, collagene VI, a difetti della glicosilazione dell' α -dystroglicano o a deficienza primaria o secondaria dell'integrina α 7 (Figura). Non c'è correlazione genotipo-fenotipo in quanto un singolo gene può essere associato a più fenotipi differenti. Quindi, per ottenere un'accurata diagnosi, ogni sottotipo deve essere descritto in base all'analisi clinica, biochimica e genetica molecolare.

Dystroglicanopatie

Un sottogruppo di CMD, clinicamente e geneticamente eterogeneo, a trasmissione autosomica recessiva con coinvolgimento variabile neurologico e oculare, caratterizzate da una ridotta glicosilazione dell' α -dystroglicano sono collettivamente identificate come dystroglicanopatie. L'alterata glicosilazione dell' α -dystroglicano è responsabile della conseguente distruzione del legame tra α -dystroglicano e i suoi ligandi extracellulari (Figura) e con conseguente destabilizzazione del DGC. Il gene del dystroglicano codifica un singolo precursore proteico, che è processato in due subunità α e β a opera di una proteasi ancora sconosciuta o per autoproteolisi durante o subito dopo la traduzione.



L' α -dystroglicano è una proteina periferica di membrana altamente glicosilata che stabilisce un network d'interazioni con altre proteine della matrice extracellulare quali laminina-2, agrina, biglicano, perlecano, neurexina e picaturina (un nuovo ligando recentemente identificato nei fotorecettori della retina). Il β -dystroglicano è invece una proteina transmembrana che attraverso il dominio extracellulare amino terminale lega in modo non covalente il dominio carbossiterminale dell' α -dystroglicano. Il dominio citosolico del β -dystroglicano è ancorato ai filamenti di actina attraverso la sua interazione con la dystrofina o con l'utrofina, una proteina omologa alla dystrofina presente nel complesso DGC-simile alla giunzione neuromuscolare e alle membrane di cellule non muscolari. Il dominio citoplasmatico lega inoltre altre proteine come la rapsina, proteina coinvolta nell'organizzazione dei recettori colinergici, la caveolina-3 e Grb2, una proteina che partecipa a diverse vie di trasduzione del segnale. Il dystroglicano svolge un ruolo centrale nel DGC rappresentando l'asse di legame tra matrice extracellulare e, via dystrofina, citoscheletro intracellulare. Quindi, le alterazioni che modificano questo legame possono compromettere la stabilità della membrana muscolare.

Se la mancanza o l'alterazione delle principali proteine del complesso determinano forme ereditarie di dystrofie muscolari, a oggi nessuna patologia è stata associata a mutazione nel gene del dystroglicano (DAG1), ma alterazioni nel suo processo di maturazione e/o localizzazione a membrana sono state osservate in molte patologie neuromuscolari. Topi geneticamente mutati che non esprimono DAG1 muoiono allo stadio embrionale suggerendo che la funzione del dystroglicano è essenziale nella formazione della membrana basale durante l'embriogenesi. La selettiva delezione del dystroglicano nel cervello produce rilevanti difetti strutturali simili a quelli osservate in alcune CMD, come le dystroglicanopatie, che sono quindi dovute a difetti secondari del dystroglicano.

A oggi l'alterata glicosilazione del dystroglicano è stata correlata a mutazioni identificate in sette geni che codificano per proteine ad attività nota o ipotizzata di glicosiltransferasi. La Proteina-O-Mannosil transferasi 1 (POMT1), la Proteina-O-Mannosil transferasi 2 (POMT2), la Proteina-O-Mannosio beta 1,2-N-acetilglucosamino transferasi 1 (POMGnT1), la proteina denominata "fukutina", la proteina correlata alla fukutina (FKRP), LARGE e LARGE2. Questi enzimi sono

coinvolti nel legame di residui carboidratici allo scheletro dell' α -dystroglicano sia attraverso un processo di O-mannosilazione (POMT1, POMT2 e POMGnT1) sia attraverso dei meccanismi ancora non completamente chiariti. Fukutina, FKR1 e LARGE sono putative glicosiltransferasi ma la loro esatta funzione e relazione con le altre glicosiltransferasi non sono state completamente chiarite. Sei sottotipi di CMD e due sottotipi di LGMD sono causati da deficit nella glicosilazione dell' α -dystroglicano.

La severità fenotipica di pazienti affetti da distroglicanopatia è estremamente variabile. In questo spettro di variabilità le forme più severe sono la Walker-Warburg Syndrome (WWS), la malattia Muscle-Eye-Brain (MEB) e la distrofia muscolare congenita Fukuiama (FCMD). Queste patologie sono caratterizzate da distrofia muscolare congenita e presentano diversi gradi di alterazioni strutturali del cervello e degli occhi, che nella WWS portano a precoce morte infantile. Nelle forme più lievi di distroglicanopatie i pazienti possono presentare nella vita adulta una LGMD con nessun coinvolgimento oculare e cerebrale. Tra questi fenotipi estremi sono state descritte varianti di distrofie, in cui il cervello è normale, e varianti che presentano microcefalia e ritardo mentale ma hanno un fenotipo simile a LGMD relativamente leggero.

In uno studio recente, volto a ridefinire le correlazioni genotipo-fenotipo, l'analisi su circa un centinaio di pazienti affetti da distroglicanopatia, da cui erano stati esclusi pazienti con mutazioni in FKR1, ha evidenziato che solo il 34% presentavano mutazioni in geni che codificano per le glicosiltransferasi. Per la maggior parte dei pazienti con distroglicanopatia la causa potrebbe essere, quindi, dovuta a mutazioni in geni ancora da identificare, o la ridotta glicosilazione del dystroglicano osservata potrebbe dipendere da alterati meccanismi di processamento del dystroglicano e/o alterazione del legame tra le due subunità (α e β) come è stato osservato mediante esperimenti di mutagenesi sito specifica nei domini di legame tra le due subunità.

Diagnosi

Per un'adeguata diagnosi clinica delle CMD la caratterizzazione fenotipica, l'analisi immunocitochimica mediante anticorpi specifici per il dystroglicano glicosilato e non-glicosilato, per la laminina α -2 e per altre proteine nelle biopsie muscolari, eventuali



saggi enzimatici e la ricerca di nuovi geni candidati sono strumenti molto utili, e una corretta diagnosi è preliminare per poter disegnare un possibile specifico intervento terapeutico.

Malgrado l'identificazione di alcuni difetti genetici primari alla base delle CMD i meccanismi patogenetici che determinano il progressivo deterioramento muscolare non sono stati ancora chiariti. Sebbene siano disponibili modelli animali, come ad esempio topi che presentano mutazioni spontanee o indotte geneticamente in geni che codificano per componenti del DGC e che possono presentare delle caratteristiche delle CMD, vi sono dei limiti nell'estrapolare le informazioni ottenute in modelli animali e trasferirle alla patologia umana, anche in considerazione della complessità dell'essere umano.

L'utilizzazione dei *microarrays* per caratterizzare il profilo d'espressione genica in biopsie di pazienti con diverse distrofie muscolari rispetto a controlli sani, hanno mostrato che questo approccio è molto promettente per ottenere delle informazioni riguardo i complessi eventi molecolari che sono alla base della patofisiologia della distrofia muscolare. La caratterizzazione del profilo genico potrebbe inoltre permettere l'identificazione di specifici processi come potenziali bersagli farmacologici per il trattamento delle distrofie muscolari. Studi recenti, infatti, hanno identificato nel muscolo scheletrico bersagli terapeutici che possono, quando sono sovraespressi, diminuire la severità della malattia anche se queste molecole non sostituiscono il difetto genetico. ■

I riferimenti bibliografici relativi a questo articolo sono consultabili alle pagine 26-27

LA RETE PER LE MALATTIE RARE NELLA REGIONE PUGLIA



IN BRIEF

Italian National Network for Rare Diseases. The Network for Rare Diseases in the Apulia Region.

In the early 2000s, several laws and regulations were adopted to implement healthcare for people with rare diseases. In the Apulia Region the Regional Act no. 2238/2003 established the Regional Network for Rare Diseases as fixed in the Ministerial Decree no. 279/2001. Regional centres provide patients with the diagnosis and treatment of rare diseases. In 2005, the Regional Healthcare Agency (ARES) issued instructions to implement the Regional Act no. 2238/2003 and to provide patients and healthcare professionals with operative information on rare diseases pathways, such as diagnosis centres and useful contacts. The overall aim was to put at the heart of the healthcare network the patients and their families. In 2007, ARES presented the results of the project "Protocols of care and diagnostic procedures on rare diseases in Apulia Region", funded by the Ministry of Health. The main objectives were the collection, development and publication of information on the Regional Network and healthcare pathways provided at the Regional Centres. In 2007, the regional centres started the transmission of data to the National Registry for Rare Diseases. It was created a search engine in the Apulia Region website, which enables citizens to see the updated list of network centres.

La Regione Puglia ha sempre considerato un proprio obiettivo prioritario quello di promuovere iniziative e percorsi a favore delle persone con malattie rare (MR).

In questo senso sono stati avviati, nell'ultimo decennio, percorsi di programmazione e approvate normative che hanno consentito di realizzare i principali obiettivi introdotti dagli ultimi Piani Sanitari Nazionali (PSN) e dalla normativa sanitaria nazionale di riferimento.

Con la Legge Regionale 22 dicembre 2000, n. 28, viene sancito, in attuazione di quanto stabilito dal DLvo 30 dicembre 1992, n. 502, e dal DLvo 19 giugno 1999, n. 229, che la realizzazione del programma regionale di assistenza alle MR sia oggetto di remunerazione in base ai costi standard di produzione dell'assistenza. L'attività è pertanto finanziata a funzione e non solo in base ai DRG (*Diagnosis-related group*, Raggruppamenti omogenei di diagnosi).

Con il DIEF (Documento Economico e di Indirizzo Funzionale della Sanità pugliese) del Servizio Sanitario Regionale (SSR) per l'anno 2001,

l'assistenza per le MR viene individuata tra le azioni di rilevanza regionale da finanziarsi a costo standard, e con il DIEF del 2002 viene disposto, in approvazione ai contenuti del Piano Sanitario Regionale 2002-04, uno specifico fondo regionale per la remunerazione per costi standard e viene stabilito che il modello organizzativo da adottare, ai fini dell'ottimizzazione delle risorse e del miglioramento della qualità dell'assistenza, sia di tipo dipartimentale interaziendale anche al fine di garantire, per gli stessi gruppi di MR, l'unitarietà dell'approccio assistenziale nell'ottica della tanto auspicata integrazione ospedale-territorio.

L'Agenzia Regionale Sanitaria della Puglia (ARES), ai fini della determinazione dei criteri generali di acquisizione dei dati di costo per il finanziamento dei programmi di assistenza alle MR, ha approvato i modelli di rilevazione dei costi e delle attività dei Centri Interregionali di Riferimento (CIR) e ha introdotto le linee guida per la compilazione dei modelli di rilevazione dei costi. Verrà successivamente ►

segue

La voce delle Associazioni/Patients' Associations speaking

Per poter dare maggiore visibilità alle Associazioni presenti sul territorio, questa sezione presenta le schede informative dedicate alle Associazioni di pazienti e familiari iscritte presso il Centro Nazionale Malattie Rare. Ogni scheda è corredata da una parte relativa a una specifica malattia, a cura della nostra redazione, e da una breve descrizione sulle attività svolte dall'Associazione elaborata in collaborazione con l'Associazione stessa. Il metodo di selezione adottato è l'estrazione, preferito per una scelta di trasparenza, non rispondendo a nessun criterio o valutazione "qualitativo" delle Associazioni stesse.



SCUDO AMICO - La forza dell'Associazione pratese per i fibromialgici - Onlus

La fibromialgia reumatica

Si tratta di un'affezione che colpisce prevalentemente donne giovani o di mezza età la cui causa permane oscura. Il quadro clinico è caratterizzato da dolore cronico diffuso, spessatezza, disturbi del sonno, rigidità muscolare, diminuzione della capacità della memoria a breve termine e sintomi somatici multipli. È frequentemente associata ad ansia e/o depressione. Altri sintomi frequentemente riscontrati sono: fluttuazioni del peso corporeo, allergie, dolori toracici non cardiaci, dispepsia, cefalea, sindrome del colon irritabile, dolore all'articolazione temporo-mandibolare, dolori cronici in sede pelvica, vertigini, dispnea, tendenza a urinare frequentemente o minzione imperiosa (sensazione di dover urinare con urgenza). Negli USA si calcola che tale sindrome colpisca fino all'1% della popolazione. La proporzione femmine/maschi è di 9 a 1. La fibromialgia può essere associata ad altre patologie quali l'artrite reumatoide, il Lupus Eritematoso Sistemico ed epatite cronica da virus C. Alcuni medici non riconoscono la fibromialgia reumatica come entità clinica e la considerano piuttosto un disordine di natura psicosomatica. Per quanto le origini della malattia restino sconosciute, varie ipotesi sono state formulate dai ricercatori. Fra le più accreditate vi è la Sindrome della Sensibilità Centrale. Secondo tale ipotesi il problema risiederebbe nell'alterata elaborazione degli stimoli dolorosi a livello del Sistema Nervoso Centrale. Tale alterazione avrebbe come conseguenza una "amplificazione" di stimoli che normalmente non risulterebbero dolorosi. Al momento non vi sono trattamenti farmacologici raccomandati. Sono in corso ulteriori ricerche per delucidare i meccanismi patogenetici della malattia e ottenere terapie efficaci.

Attività dell'Associazione

SCUDO AMICO, Associazione senza scopo di lucro, è nata nell'ottobre del 2002 con l'obiettivo di attenuare le sofferenze di persone con malattia reumatica e fibromialgia.



Home page del sito web dell'Associazione SCUDO AMICO - La forza dell'Associazione pratese per i fibromialgici - Onlus

L'Associazione si propone i seguenti scopi:

- riunire tutte le persone affette da fibromialgia e tutti coloro che intendono contribuire alla soluzione delle problematiche che questa malattia comporta;
- sensibilizzare le autorità sanitarie e pubbliche a intervenire con un'attività preventiva, curativa e riabilitativa nonché, laddove ve ne sia la necessità, a garantire il sostegno economico per le cure relative;
- promuovere studi, ricerche, campagne educative e informative per la conoscenza della fibromialgia e delle esigenze a essa collegate;
- istituire centri di ascolto, di auto-aiuto e di assistenza per le persone interessate;
- mantenere le relazioni e collaborare con Comuni, Province, Regioni, ASL e con enti, istituzioni, associazioni che condividono le finalità dell'Associazione con spirito di solidarietà, nel rispetto delle entità e autonomie di ognuno.

SCUDO AMICO ONLUS

La forza dell'Associazione pratese per i fibromialgici - Onlus

Per maggiori informazioni:

Via Alessandria 7/A - 59100 Prato (PO)

Telefono: 039 0574 405824; Fax: 039 0574 38696

Recapito diretto: 338 1609694

E-mail: fibromialgiascudoamico@associazioni.prato.it

<http://www.associazioni.prato.it/scudoamico/>

Associazione Malattie Metaboliche Congenite (AMMeC)

Malattie Metaboliche Congenite

Le Malattie Metaboliche Congenite (MMC) comprendono un esteso gruppo di affezioni causate da uno specifico difetto in una delle diverse vie metaboliche. Molte MMC si ereditano con modalità autosomica recessiva. Le forme a esordio neonatale si manifestano con difficoltà nell'alimentazione, vomito ricorrente, acidosi metabolica, disturbi del tono muscolare, convulsioni ed encefalopatia. In età successive, si osservano ritardo di crescita, epatomegalia, anomalie scheletriche e manifestazioni neurologiche (ritardo psicomotorio, neuropatia ottica, alterazioni del tono, miopatie e convulsioni). È presente una storia di progressivo deterioramento clinico. Il decorso clinico si differenzia da altre malattie genetiche o da quelle da danno perinatale, le cui manifestazioni cliniche sono presenti sin dalla nascita e hanno un decorso stabile. La diagnosi richiede specifici esami di laboratorio. Per diverse MMC è disponibile la diagnosi molecolare: si ricorre a tale indagine specie per le correlazioni genotipo-fenotipo, per la diagnosi degli eterozigoti e per la diagnosi prenatale. Per quanto riguarda la terapia delle MMC, molte affezioni neonatali hanno un decorso fatale se lo specifico trattamento non è iniziato immediatamente. Per alcune forme di encefalopatia acuta si ricorre all'emodialisi, al sodio-benzoato o fenilbutirrato, mentre per altre malattie si ricorre al trapianto di midollo osseo e all'impiego di cellule staminali. La terapia enzimatica sostitutiva risulta efficace nel trattamento della mucopolisaccaridosi I e IV, malattia di Gaucher tipo I e malattia di Fabry. Esiste poi l'apporto o la deplezione di alcuni metaboliti specifici come l'impiego della penicillamina nella malattia di Wilson, o l'inibizione della sintesi dei metaboliti tossici come nella tirosinemia tipo I o la sospensione di alcune sostanze dall'alimentazione.

Attività dell'Associazione

L'Associazione Malattie Metaboliche Congenite (AMMeC) è nata nel gennaio del 1995, ha sede presso la Sezione di Malattie Neurometaboliche dell'Ospedale Meyer di Firenze e opera soprattutto in tre Regioni del Centro Italia (Toscana, Emilia-Romagna e Umbria).

Assiste bambini, ragazzi e adulti con malattie metaboliche e le loro famiglie, dando loro voce a livello istituzionale e facendosi carico delle molteplici proble-



Home page del sito web dell'Associazione Malattie Metaboliche Congenite (AMMeC)

matiche che queste patologie comportano, cercando di creare comunicazione e solidarietà tra i vari pazienti. Obiettivi principali dell'Associazione sono:

- favorire una maggiore conoscenza delle malattie metaboliche, al fine di superare l'attuale disinformazione e disinteresse delle autorità sanitarie competenti;
- promuovere il riconoscimento di queste patologie considerate "orfane", perché prive di una normativa omogenea su tutto il territorio nazionale;
- stimolare la ricerca medico-scientifica e la prevenzione, la formazione e specializzazione dei medici e il potenziamento delle strutture specialistiche già esistenti.

Le malattie metaboliche congenite sono malattie che colpiscono i bambini, generalmente nei primissimi giorni o nei primi anni di vita.

L'AMMeC ha promosso lo screening neonatale per le malattie metaboliche, finanziando l'acquisto della metodica Tandem-Massa, in Toscana. ■

Associazione Italiana Malattie Metaboliche Congenite (AMMeC)

Per maggiori informazioni:

c/o Dipartimento Malattie Neurometaboliche - Ospedale Meyer
Via Luca Giordano, 13 - 50100 Firenze

Telefono: 039 055 5662409

Recapito diretto 349 7656574

Email ammec@ammec.it

www.ammec.it/

Associazione di volontariato Il Cigno

Craniosinostosi

Le craniosinostosi sono un gruppo di affezioni congenite caratterizzate da una precoce chiusura delle suture craniche. Possono manifestarsi come difetti isolati o presentarsi, più raramente, in associazione ad altre anomalie congenite, definendo diversi tipi di sindromi malformative. Per diverse forme di craniosinostosi, sia isolate che sindromiche, sono noti i difetti genetici che le causano; si tratta di mutazioni di geni della famiglia FGFR e TWIST coinvolti nella differenziazione del tessuto mesenchimale durante la formazione del tubo neurale. Le manifestazioni cliniche delle craniosinostosi sono già rilevabili alla nascita. La malformazione del cranio è la conseguenza del tipo di sutura coinvolta: così, nella scafocefalia, la chiusura prematura della sutura sagittale, produce un cranio stretto e allungato, nella plagiocefalia si ha la precoce fusione della sutura coronale e sfenoidale con conseguente asimmetria cranica e fronte piatta. La trigonocefalia è legata a una prematura fusione delle suture metopiche, mentre il termine turricefalia indica un cranio di forma conica per la precoce chiusura delle suture coronale, frontosfenoidale e frontoetmoidale. Tra le forme sindromiche più comuni vi sono: la sindrome di Crouzon, Apert, Carpenter, Saethre-Chotzen e Pleiffer. La maggior parte di queste si ereditano con modalità autosomica dominante e, per alcune di loro, è stato evidenziato una correlazione con l'età paterna avanzata. Oltre alla craniosinostosi, in questi casi, possono osservarsi sindattilia, proptosi, varie anomalie facciali, cardiache e ritardo psicomotorio di grado variabile. Le craniosinostosi - specialmente le forme non-sindromiche - possono essere corrette chirurgicamente con buoni risultati estetici. Alcune complicanze neurologiche possono richiedere l'intervento del neurochirurgo. La diagnosi prenatale strumentale si avvale della translucenza nucale e della risonanza magnetica fetale.

Attività dell'Associazione

L'Associazione Il Cigno persegue il fine della solidarietà sociale e umana per la tutela, le cure e gli interventi per i vari tipi di craniosinostosi sia di tipo semplice sia di tipo complesso.

ASSOCIAZIONE ONLUS il Cigno PER LE CURE E LA TUTELA DEI BAMBINI AFFETTI DA CRANIOSINOSTOSI

SINDROMI MALFORMATIVE

Le Craniosinostosi

Le craniosinostosi fanno parte delle cosiddette malattie rare: sono patologie poco frequenti e, quindi, poco studiate e conosciute.

Le craniosinostosi possono essere semplici o complesse ma tutte causano un'anomala forma della testa, una malformazione cranio-facciale e/o degli arti.

La nascita di un bambino affetto da craniosinostosi è un evento traumatico e le necessità terapeutiche che il piccolo e la famiglia devono affrontare sono varie e molteplici.

Il bambino che nasce con questa patologia ha bisogno di interventi chirurgici e terapie da effettuarsi entro il primo anno di vita.

un grande aiuto che non costa nulla

Sostieni l'Associazione con il tuo 5 x 1000. Inserisci sul CUD oppure sui modelli 730 o 740 nello spazio riservato alle Organizzazioni non lucrative di utilità sociale il numero codice fiscale n.97467940587, e metti in tua firma a fianco. Per te questo non comporterà nessun onere aggiuntivo. Grazie.

L'ASSOCIAZIONE IL CIGNO E' AFFILIATA A TELETHON

Home page del sito web dell'Associazione di volontariato Il Cigno

Gli scopi dell'Associazione sono:

- fornire assistenza e cure ai bambini nati con asimmetrie e malformazioni cranio-facciali, durante tutte le fasi dalla diagnosi della malattia rara agli interventi chirurgici;
- offrire ai bimbi e alle loro famiglie una consulenza medica e psicologica attenta e qualificata.

L'Associazione Il Cigno vuole aiutare le famiglie anche attraverso il riconoscimento, da parte del Servizio Sanitario Nazionale, della craniosinostosi come "patologia cronica". A questo scopo può fornire ai propri associati i seguenti servizi:

- fornire informazioni sui Centri d'eccellenza per la diagnosi e il conseguente intervento chirurgico;
- garantire assistenza legale per il riconoscimento della patologia quali l'esenzione dal ticket, il riconoscimento dell'invalidità o l'assegno di frequenza scolastica, ecc. ■

Associazione di volontariato Il Cigno

Per maggiori informazioni:

c/o studio Dr. Petruzzi

Via Francesco dall'Ongaro, 94 - 00152 Roma

Telefono: 039 06 5815419; Fax: 06 5883714

Segreteria 333 5276634

Email: flilla@fastwebnet.it; pierluigi.zoccolotti@uniroma1.it

www.craniosinostosi-ilcigno.org/

Comitato Italiano Progetto Mielina (CIPM)

Mielina

La mielina è una guaina che avvolge gli assoni dei neuroni, permettendo la trasmissione dell'impulso nervoso. Le malattie della mielina possono essere genético-metaboliche o acquisite. Nel primo caso, si parla di malattie dismielinizzanti, poiché la mielina non è andata incontro a un adeguato processo maturativo. Le forme acquisite sono invece malattie demielinizzanti, in quanto la mielina è danneggiata dopo la sua formazione. Tra le malattie dismielinizzanti, vi sono le leucodistrofie, malattie degenerative a decorso progressivo. Le principali manifestazioni sono neurologiche e il quadro neuroradiologico è alquanto specifico. La terapia è sintomatica, il trapianto di midollo e l'utilizzo delle cellule staminali costituisce una strategia terapeutica molto promettente. Le malattie demielinizzanti sono caratterizzate da un danno prevalente della sostanza bianca del sistema nervoso con lesioni a carattere infiammatorio. La malattia più frequente è la sclerosi multipla, causata dall'interdipendenza tra geni, ambiente e sistema immunitario. Il quadro clinico è variabile. La terapia è distinta in sintomatica e patogenetica. Il trattamento sintomatico riguarda soprattutto la spasticità, la disfunzione degli sfinteri e i disturbi parossistici. La terapia patogenetica utilizza farmaci come metilprednisone, interferon- β , immunoglobuline, glatimero acetato, natalizumab, mitoxantrone, ciclofosfamide, metotrexate e azatioprina. Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche ha dato buoni risultati mentre il trapianto di cellule staminali mesenchimali è utilizzato in fase sperimentale.

Attività dell'Associazione

Il Comitato Italiano Progetto Mielina (CIPM) è un'Associazione senza fini di lucro, che fa parte della fondazione internazionale The Myelin Project (www.myelin.org) e ha lo scopo di finanziare la ricerca nell'ambito delle malattie rare, neurologiche e demielinizzanti.

L'obiettivo prioritario del CIPM è sostenere e accelerare la ricerca medico-scientifica per la cura di queste malattie e la ricostruzione della guaina mielinica del sistema nervoso, persa a causa di patologie ereditarie, come le leucodistrofie, o acquisite come la sclerosi multipla.



Home page del sito web del Comitato Italiano Progetto Mielina (CIPM)

Il CIPM, proprio per dare risposte concrete alle famiglie che quotidianamente combattono con queste malattie, ha voluto configurarsi come un partenariato tra medici ed esperti da una parte, e pazienti e loro familiari dall'altra. Ha dato così vita a un gruppo di lavoro costituito dai ricercatori di punta in materia di rimielinizzazione, per favorire la messa in cantiere di nuovi esperimenti indirizzati verso il conseguimento di risultati concreti.

Ulteriori attività del CIPM sono l'assistenza sanitaria e socio-assistenziale alle famiglie e ai piccoli malati, la sensibilizzazione dell'opinione pubblica sugli aspetti delle malattie demielinizzanti e la relativa divulgazione dello sviluppo e dei risultati delle ricerche internazionali sul campo.

Il Progetto Mielina ha la sua sede principale a Washington (USA). Altre sedi si trovano in Austria, Francia, Canada, Germania, Gran Bretagna, Svizzera, Dubai e in Italia. ■

Comitato Italiano Progetto Mielina (CIPM)

Per maggiori informazioni:

Sede legale c/o Ospedale Bambino Gesù
Piazza S. Onofrio, 4 - 00165 Roma
Sede operativa: Via Machiavelli, 60 - 00185 Roma
Telefono: 039 06 4440991 - Fax: 039 06 49382791
Recapito diretto 335 7903392 - 393 6013422
Email: info@progettomielinea.it
www.progettomielinea.it/

segue

deliberato, a livello regionale, di includere le MR, al pari di altre malattie croniche e invalidanti, tra le patologie che possono godere dell'esenzione dalla compartecipazione alla spesa (ticket) limitatamente ai farmaci necessari alla cura della specifica malattia riconosciuta.

L'indagine conoscitiva

All'indomani della pubblicazione del DM n. 279/2001 è stato promosso un censimento delle attività svolte dai servizi e dalle unità operative delle aziende sanitarie e ospedaliere, degli enti ecclesiastici, degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) dedicati alla diagnosi e alla terapia delle malattie rare già attivi sul nostro territorio regionale.

Tale indagine conoscitiva, resa possibile grazie all'attività di un gruppo di lavoro costituitosi in seno all'ARES Puglia, ha permesso di realizzare l'obiettivo stabilito dal Decreto ovvero di individuare le unità operative in possesso di documentata esperienza specifica per le MR e di idonea dotazione di strutture e di servizi, e di creare un elenco regionale di Presidi della Rete.

È stata così istituita, con DGR 23 dicembre 2003, n. 2238, la "Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del Decreto Ministeriale n. 279/01". La Rete si avvale di 84 Presidi, tra cui 15 CIR dislocati in 11 ospedali, di cui due policlinici universitari, l'IRCCS, 2 enti ecclesiastici. La Rete assicura l'assistenza per 54 differenti gruppi di MR e, complessivamente, per 180 patologie dell'elenco di cui al DM 279/01.

Nel 2005 l'ARES ha prodotto un documento contenente le istruzioni operative, in applicazione della succitata DGR n. 2238 del 2003, ai fini di facilitare il percorso diagnostico terapeutico dei pazienti affetti da MR e di garantire adeguati livelli di qualità delle risorse impegnate, facilitando il tempestivo accesso ai programmi assistenziali e alle risorse messe a disposizione.

In particolare, con questo documento si intende:

- individuare tutti i soggetti coinvolti e le risorse messe a disposizione;
- definire ruoli, compiti e responsabilità;
- delineare percorsi organizzati e interdisciplinari;
- fornire informazioni capillari sulle risorse disponibili a tutti gli attori del sistema.

Lo scopo generale è quello di porre al centro dell'assistenza il malato e la sua famiglia e non la malattia, individuando per ciascun paziente un punto di riferimento unico per tutto il percorso assistenziale quanto più vicino al proprio domicilio.

I soggetti e le strutture coinvolti nell'attuazione delle suddette istruzioni operative sono i pazienti, i loro familiari, i medici di medicina generale, i pediatri di libera scelta, i Presidi della Rete, i CIR, le Aziende ospedaliere e le altre strutture ospedaliere e territoriali regionali, le Associazioni dei malati e quelle di volontariato. Vengono individuati ruoli e fasi del percorso assistenziale: dall'accertamento e attestazione del diritto all'esenzione, all'assistenza e al suo monitoraggio.

Alla fine del 2005, a 3-4 anni dall'istituzione della Rete Regionale, viene promossa un'indagine conoscitiva sull'attività dei Presidi della Rete al fine di acquisire ogni elemento per verificare e apportare eventuali modifiche e integrazioni.

Attraverso questa iniziativa è stato possibile ottenere un primo capillare riscontro del numero complessivo di pazienti in carico fino al 2005, che ammontava a quasi 15.000 tra casi osservati e casi diagnosticati. Si rileva come circa l'80% dell'attività di prima diagnosi sia erogata presso le Aziende ospedaliere universitarie e gli IRCCS (Figura 1). ▶

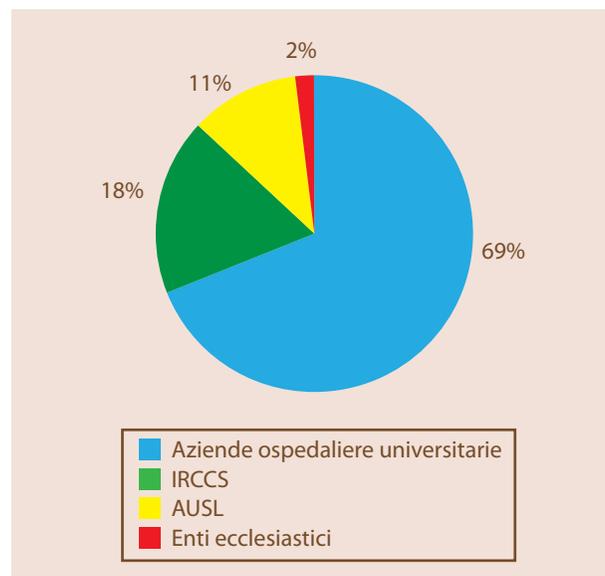


Figura 1 - Distribuzione delle prime diagnosi nel triennio 2002-04

Questa indagine conoscitiva ha consentito anche di registrare le istanze di inserimento da parte di nuove unità operative all'interno della Rete Regionale per le MR.

Il Progetto di ricerca sui protocolli di assistenza e le procedure diagnostiche

Nell'anno 2007 sono stati prodotti i risultati di un Progetto di ricerca finalizzata, approvato dal Ministero della Salute, intitolato "Protocolli di assistenza e procedure diagnostiche sulle malattie rare in Puglia".

Gli obiettivi principali di questo Progetto sono stati l'acquisizione, l'elaborazione e la messa in rete di dati concernenti le MR in Puglia e la raccolta dei percorsi diagnostico-terapeutici praticati presso i CIR. Nell'ambito del Progetto è stata effettuata anche una rilevazione sulle attività di ricerca in atto nella Regione e un censimento delle reti associative a supporto dei pazienti e dei familiari.

Sono state coinvolte diverse unità operative (CIR, IRCCS, Unità Operativa di Farmacia del Policlinico Universitario di Bari col coordinamento dell'ARES) e

differenti figure professionali (epidemiologi, statistici, economisti sanitari, pediatri) comprese le Associazioni dei pazienti.

La ricerca ha consentito di verificare che le patologie più studiate nella Regione sono le anemie ereditarie, i difetti ereditari della coagulazione, le distrofie retiniche ereditarie e la neurofibromatosi. È stata rilevata, peraltro, una correlazione positiva tra la prevalenza delle malattie e il numero di pubblicazioni a esse relative, a conferma del focalizzarsi dell'interesse della letteratura scientifica e della ricerca sulle malattie più diffuse.

Sono stati realizzati sia rilevamenti presso i CIR, sia un'approfondita analisi dei flussi di dati sanitari correnti (Registro Regionale esenti, Registro Schede di Dimissione Ospedaliera-SDO, Anagrafe associazioni).

L'analisi dei dati ottenuti dalla rilevazione presso i CIR evidenzia una grossa attività di prima diagnosi, specie nelle classi d'età fino a 10 anni, e una provenienza dei pazienti soprattutto dalle Regioni limitrofe (Basilicata, Calabria, Campania, Sicilia), ma con una copertura al 95% di tutte le regioni italiane e anche una provenienza da 21 differenti nazioni (Figura 2).

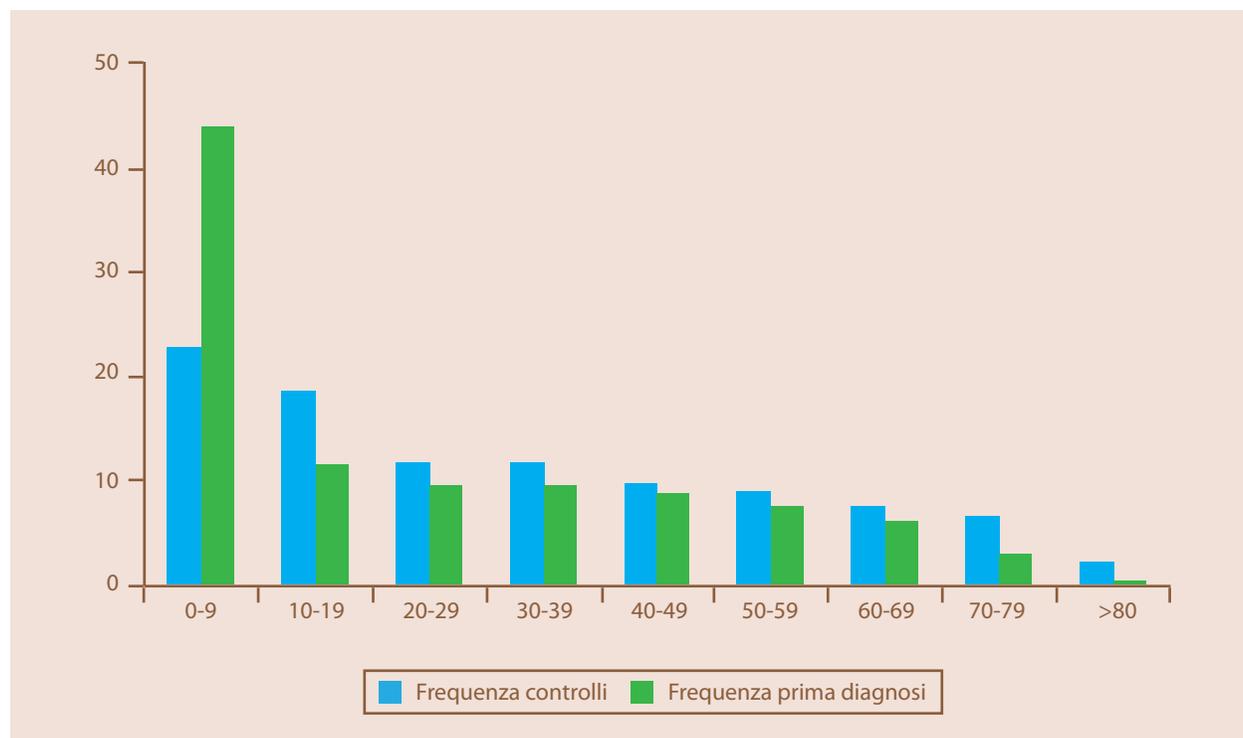


Figura 2 - Centri Interregionali di Riferimento. Distribuzione dell'attività di diagnosi e follow-up per classi d'età

I gruppi di patologie più rappresentati sono risultati quello delle malattie del sangue e degli organi emopoietici, il gruppo delle malattie endocrine, metaboliche e immunitarie e quelli relativi alle malformazioni congenite e alle malformazioni osteomuscolari e del tessuto connettivo.

La prevalenza di casi ricavata dall'analisi del Registro esenti appare leggermente sottostimata anche rispetto a quella calcolata con il censimento del 2005, in quanto risulta un numero complessivo di pazienti esenti pari a 12.463. Sono rappresentate quasi tutte le fasce d'età, con una leggera prevalenza delle classi d'età inferiori ai 20 anni. Tra i gruppi di malattie maggiormente rappresentati spicca quello delle affezioni dell'apparato digerente, che tuttavia risente sicuramente dell'eccesso di esenzioni per Sprue celiaca (oltre 4.800 esenzioni pari a circa 1 caso su 800 abitanti).

I dati più discordanti provengono, invece, dall'analisi del Registro delle SDO. L'analisi ha evidenziato oltre 80.000 persone con diagnosi di MR e una distribuzione per età più concentrata nelle classi d'età dai 50 anni e oltre. Si riscontra un'elevata prevalenza nel gruppo delle malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari, in particolare il codice di esenzione che ricorre con maggiore frequenza è l'RCG070 (alterazioni congenite del metabolismo delle lipoproteine escluso alcune forme di ipercolesterolemia e iperlipoproteinemia).

Da una stima complessiva derivante dall'incrocio dei dati ottenuti dal rilevamento presso i CIR, dai registri delle associazioni, dalle banche dati SDO ed esenzioni, si ottiene un numero di casi attesi nella regione Puglia intorno a 52.000.

Molto stimolante è risultata la raccolta dei percorsi diagnostico-terapeutici seguiti dai CIR pugliesi. I protocolli, ricchi di dettagli, omogenei e schematici, sono relativi a 15 gruppi differenti per un totale di circa 180 MR. Dall'analisi dei documenti emergono la multidisciplinarietà degli interventi, l'esigenza di un'attività di eccellenza almeno per l'85% delle MR considerate, la possibilità di ricorrere alla diagnosi molecolare nel 50% dei casi e alla diagnosi prenatale nel 40% delle patologie considerate.

L'adozione di protocolli diagnostico-terapeutici condivisi, che costituisce un'opportunità di uniformare la qualità e l'appropriatezza delle prestazioni,

implica l'esigenza di avviare un confronto fra tutte le diverse realtà assistenziali presenti nell'ambito della rete delle MR.

La Rete pugliese per le Malattie Rare

Con l'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 viene richiesto alle Regioni di individuare i Presidi per le patologie rare a bassa prevalenza (1/1.000.000). È stata quindi effettuata un'accurata analisi epidemiologica, a partire dai dati regionali già disponibili grazie ai censimenti e ai progetti di ricerca, che ha consentito di individuare Centri regionali per circa 40 malattie rarissime. Tali Centri sono stati inseriti nell'elenco di cui al DM del 15 aprile 2008 (Individuazione dei centri interregionali per le malattie rare a bassa prevalenza) ove la Puglia è risultata l'unica tra le Regioni del Centro-Sud.

Tra la fine del 2007 e l'inizio del 2008, grazie anche a un Progetto regionale attuativo del PSN, che ha consentito l'assunzione di personale amministrativo dedicato presso i CIR, viene avviata la trasmissione dei dati al Registro Nazionale, istituito presso il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, che vede attualmente la Puglia tra le Regioni più attivamente coinvolte.

È stato creato un motore di ricerca nel portale web del Call Center Informativo Sanitario della Regione Puglia, che consente ai cittadini di consultare l'elenco aggiornato dei Presidi della Rete pugliese attraverso due modalità differenti: selezionando il nome della MR ricercata o specificando il nome del Centro (Figura 3). Tale informazione è ricavabile anche contattando il numero verde regionale **800 955155**.

Nel 2008 è stato anche pubblicato il Piano Regionale di Salute 2008-10, che include uno specifico capitolo dedicato alla Rete per le MR. Nel documento viene sottolineata l'esigenza di fornire subito un'assistenza specialistica sempre più di eccellenza, ma per il periodo strettamente necessario, per poi passare a un piano di cure decentrato più a lungo termine, sostenuto da un costante monitoraggio, mediante un'efficace raccordo con i singoli Presidi più vicini al domicilio del paziente. È inoltre auspicato l'avvio di processi di aggiornamento dei percorsi assistenziali preventivi, diagnostici e terapeutici condivisi da tutti gli attori ►



Figura 3 - Il sito web della Regione Puglia dedicato ai Centri di diagnosi e cura per le malattie rare

del sistema. Si rileva l'esigenza di promuovere a livello regionale il collegamento funzionale con tutti i Presidi della Rete soprattutto al fine di raccogliere le proposte dei pazienti e dei medici e rendere disponibili efficaci reti operative di comunicazione. Appare strategica l'opportunità di affiancare al previsto coordinamento regionale un Comitato delle Associazioni dei pazienti con la funzione di integrazione e supporto alle attività, anche al fine di monitorare i bisogni effettivi rilevati dai cittadini.

Le numerose attività svolte in questi anni a livello regionale hanno avviato un percorso virtuoso e hanno permesso di far emergere alcune criticità da cui partire per migliorare. In altri termini, sarà necessario:

- sostenere concretamente le attività di ricerca diagnostico-clinica finalizzate all'adozione di protocolli terapeutici condivisi e potenziare l'indagine

epidemiologica attraverso l'implementazione dei Registri;

- rendere sempre più tempestiva e rapida la diagnosi;
- migliorare la conoscenza specifica delle problematiche socio-sanitarie da parte degli operatori;
- perfezionare il livello di integrazione dei servizi nella Rete;
- sviluppare percorsi di verifica dei protocolli assistenziali adottati.

Appare, infine, sempre più evidente l'importanza di favorire un approccio multidisciplinare integrato fra tutti gli attori del sistema, le istituzioni e le Associazioni dei pazienti, che agevoli la presa in carico globale del malato raro non solo per fini squisitamente diagnostici e terapeutici ma anche con lo scopo di elevarne complessivamente la qualità di vita. ■

DUE STORIE DAL DATABASE DEL CENTRO NAZIONALE MALATTIE RARE



IN BRIEF

Narrative-based medicine. Two stories from the National Centre for Rare Diseases (CNMR) database

These stories are, respectively, the narrative description of the sister and the mother of two children with a rare disease. By reading the two touching stories, we can understand how an initially painful event can become a constructive opportunity. You can send stories of your experience to: medicina.narrativa@iss.it

La voce dei familiari

Di seguito due storie, entrambe narrate da familiari di bambini con malattia rara: la sorella di una bambina con Sindrome Down e la madre di un bambino con Atresia ano-rettale. Ciò che accomuna le due narrazioni è la riflessione sulla necessità di riorganizzare la propria vita di fronte a un evento doloroso: riorganizzazione necessaria non solo per la persona con malattia rara, ma anche per i familiari che condividono tale realtà. Nella prima storia emerge il tema della diversità: "diversità spesso mal spiegata" che i bambini, talvolta prima degli adulti, sanno cogliere come risorsa, come "possibilità" in più. La seconda storia è, invece, il racconto di una madre che dà voce al suo "bambino straordinario": alle difficoltà incontrate nel percorso di cura, difficoltà a cui si affianca la ricompensa di poter veder crescere il proprio bambino. Le storie che seguono sono, pertanto, la testimonianza di come sia possibile ripensare un'esperienza drammatica, quali la mancanza di un sorriso davanti alla culla o la comunicazione di una diagnosi e/o della necessità di un intervento, come un'opportunità di crescita.

Potete inviare le vostre storie all'indirizzo: medicina.narrativa@iss.it

Per la consultazione dei testi integrali è possibile visitare l'indirizzo:

www.iss.it/cnmr/medi/espe/index.php?lang=1&tipo=18&anno=2009

L'assenza di un sorriso davanti alla culla

“ In questi giorni ho pensato molto a una frase, comune all'infanzia di molti fratelli e sorelle di persone disabili: "io sono una di quelle che non hanno visto sorrisi davanti alla culla" e rivedo me [...] a sei anni. Mia sorella è nata a novembre ma [...] passò almeno un mese prima che [...] fosse dimessa dall'ospedale [...]. Per quale motivo [...] aveva bisogno di tante cure? [...] Forse non stava bene? Forse era successo qualche cosa? Nessuno mi spiegava che cosa fosse accaduto e ricordo davvero con molta confusione quel mese [...]. Invece ricordo benissimo il giorno in cui [...] arrivò a casa, ricordo benissimo l'atmosfera che io avevo addosso per quell'evento: una felicità straordinaria [...]. La culla con i manici era appoggiata sul lettone dei miei genitori, che era un lettone altissimo [...] e per noi era impossibile riuscire a vedere qualcosa perché nessuno ci aiutava a salire [...]. Nessuno aveva voglia di

“ Solo nell'età adulta ho imparato a mettermi al centro della mia vita e a non vivere all'ombra di una diversità mal spiegata ”

festeggiare. Nessuno ci veniva a trovare. "La possiamo vedere, la possiamo vedere, la possiamo vedere?", alla fine mia madre cedette. Arrivo sul letto, mi sporgo sulla culla e vedo questo esserino tutto rosa e imbaccuccato. Che carina! Tutto qui? Un mese di attesa, una scalata, mille preghiere per una bambina come tutte le altre? I problemi per me sono arrivati un pochino dopo (per poi finire solo di recente) quando invece a scuola sembrava che tutti sapessero qualcosa su mia sorella che io non sapevo. Quel periodo è stato davvero duro perché io non avevo gli strumenti per difendermi e non avevo quelli per difendere mia sorella. Io non sapevo spiegare perché mia sorella avesse difficoltà, assolutamente evidenti [...], ma allo stesso tempo inspiegabili e misteriose. Solo adesso che sono grande, e ho avuto la fortuna di incontrare altri fratelli e sorelle come me, ho capito quanto sarebbe stato importante per me capire e conoscere la disabilità di mia sorella fin dall'inizio. Parlarne in famiglia apertamente mi avreb- ▶



be aiutato molto a comprendere, mi avrebbe consentito di fronteggiare la realtà con più sicurezza e meno sofferenza. [...] Solo nell'età adulta ho imparato a [...] non vivere all'ombra di una diversità mal spiegata. Sono felice ancora di quella nascita come lo ero quel giorno [...], sono felice di un rapporto paritario conquistato faticosamente da entrambe le parti e infine sono felice che io e mia sorella abbiamo avuto la reciproca pazienza di conoscerci e rispettarci [...].” ■

Un bambino "straordinario"

“ Sono la mamma di un bambino "straordinario" e spero che questa mia testimonianza sia di aiuto a molti altri genitori che come me vivono questa esperienza. Mio figlio è nato [...] nel 1984. Appena nato il dottore ha diagnosticato [...] l'atresia ano-rettale accompagnata da una malformazione dei glutei e un'ipospadia, quindi è stato trasportato presso l'ospedale di una grande città del centro dopo [...] due ore dalla nascita. Avevo solo 24 anni, mi sentivo ancora una bambina e trovarmi in quell'ospedale con un figlio appena nato che doveva affrontare una serie di interventi mi ha fatto stare molto male. L'intervento di colostomia mi ha spaventato [...]. Questo primo ostacolo l'ho superato dopo un mese quando mio figlio è stato dimesso. Era un bambino molto

gracile, ma dopo solo una settimana che era tra le mie braccia rispondeva già ai miei sorrisi. Ciò mi ha riempito di gioia e mi ha fatto capire che era un bambino speciale, [...] che aveva una gran voglia di vivere. A un anno e mezzo già parlava, [...], correva, era allegro e simpatico [...]. Il giorno in cui il dottore ci ha detto che poteva fare l'abbassamento e chiudere la colostomia abbiamo avuto molta paura ma con l'aiuto del Signore siamo riusciti a superare ogni difficoltà. L'intervento è durato sei ore [...] interminabili. Dopo 15 giorni il mio tesoro è tornato a sorridere. Aveva dimenticato già quei terribili momenti trascorsi in ospedale [...]. È stato così anche per noi ma ben presto ci siamo accorti che il problema non era stato risolto, anzi con il passare del tempo diventava sempre più grande. Inoltre aveva diarree continue e perdeva feci. A quattro anni è stato prima ricoverato presso il reparto di chirurgia plastica per [...] ipospadia, poi di nuovo ricoverato per un'allergia alimentare. Per circa un anno e mezzo è stato alimentato con thé, riso, carne bianca e banana. Non è stato facile [...] rinunciare alle cose "ghiotte", questo ci ha dato molte preoccupazioni. La sua intelligenza comunque ci ha sbalordito. Era un bambino straordinario, a questa età sapeva già leggere e scrivere [...]. Oggi ha 11 anni e mezzo, ha frequentato

“ Sono la mamma di un bambino "straordinario" e spero che questa mia testimonianza sia di aiuto a molti altri genitori che come me vivono questa esperienza ”

la prima media e molti problemi sono stati risolti [...] ma il problema principale è rimasto. Ha un'incontinenza fecale quasi completa e per rimanere pulito deve fare un clistere un giorno sì

e un giorno no [...]. Va in piscina due volte a settimana, è autosufficiente e socializza molto bene con i compagni. È consapevole del suo problema e riesce a gestirlo molto bene. Nel [...] '94 [...] gli è stato diagnosticato un filum terminale ispessito per cui deve essere controllato per un eventuale intervento. Ha fatto una riabilitazione per l'incontinenza mediante il biofeedback per circa un anno ma non si sono avuti risultati incoraggianti [...]. Nonostante tutto noi genitori siamo sereni, affronteremo ogni altra difficoltà perché abbiamo fiducia nella ricerca scientifica e nell'aiuto di Dio. ” ■



THE NEW ZEALAND ORGANISATION FOR RARE DISORDERS (NZORD): L'ASSOCIAZIONE PER LE MALATTIE RARE IN NUOVA ZELANDA



Una sezione in cui sono presentate iniziative internazionali promosse da istituti di ricerca, autorità competenti e altre istituzioni. Una finestra su un mondo di idee in continua evoluzione con cui confrontarsi, interagire e collaborare. Una panoramica sulle molteplici attività relative alle malattie rare (MR) e ai farmaci orfani.

The section presents several initiatives fostered by research institutes, qualified authorities and other institutions. It is meant to be a window on a world of continuously evolving ideas for comparison, interaction and cooperation. An overview on the various activities related to rare diseases and orphan drugs.

IN BRIEF

International experiences. NZORD: the New Zealand Organisation for Rare Disorders.

John Forman is a parent of adult twins with a rare metabolic disease, Alpha-Mannosidosis, born in 1974. For the first few years they had no diagnosis, then a wrong diagnosis, and despite of a correct diagnosis at age 15, there was still a lack of good quality information for the family and the doctors to work with. Finally there were advances in genetic knowledge and research, the arrival of the Internet, and a chance to link with other families around the world and share experiences. In the late 1990s Forman realised the great potential for families with even the rarest diseases to be more organised into groups that could support each other with information and advice, and work with researchers and medical teams to improve information, health care and disability supports. Since that time his work has been focussed on information for individuals, building support groups, helping their voice to be heard in service delivery and health policy, and working in networks with other groups to win improvements to health care. This article describes the work within the Lysosomal disease community in New Zealand, the development of NZORD as an "umbrella" network to promote the interests of all rare diseases, specific strategies worked on by NZORD in the past 10 years, and the links made to international genetic and rare disease organisations.

John Forman, autore di un articolo, di cui si riporta uno stralcio tradotto in italiano, è il padre di due gemelli, nati nel 1974 con una rara malattia metabolica, l'α-Mannosidosi. La diagnosi corretta arriva però soltanto dopo lunghi anni di incertezze, all'età di 15 anni. Verso la fine degli anni '90 Forman si rende conto della grande potenzialità offerta per le famiglie da un'organizzazione articolata in gruppi, all'interno dei quali trovare sostegno emotivo e informazioni utili. L'articolazione in gruppi consente inoltre di lavorare a diretto contatto con i ricercatori e le équipe mediche per migliorare l'informazione, l'assistenza medica e il sostegno per le disabilità. A partire dal 1999, pertanto, a seguito della partecipazione a un congresso internazionale sulle malattie lisosomiali a Vienna, Forman opta per un cambio di carriera lavorativa al fine di promuovere gli interessi legati alle malattie rare (MR).

La motivazione, sottolinea l'autore, fu determinata dai bisogni contingenti dei figli e non dalla ricerca di un trattamento o di una cura risolutivi, come spesso accade per i genitori di bimbi con MR. In questo caso, sia

John che la moglie erano consapevoli che, mentre una migliore informazione indirizzata ai pazienti, ai familiari e ai medici può dare come risultato miglioramenti per la gestione della salute e per la qualità della vita, al contrario, le possibilità di trovare una cura che arrivasse in tempo per i loro figli erano scarse.

L'idea è quella che ogni paziente può diventare un paziente esperto, anche quello con una malattia rarissima e ogni paziente e ogni famiglia esperta, lavorando in collaborazione con il personale sanitario, può migliorare i risultati ragionevolmente ottenibili nell'ambito della salute.

L'expertise che pazienti con affezioni comuni quali asma e diabete possono raggiungere è ora un obiettivo realizzabile anche per coloro con malattie che si riscontrano in un caso su un milione.

Forman ci riporta dunque la testimonianza diretta di come, grazie alla determinazione dei singoli, sia potuta nascere, in Nuova Zelanda, NZORD (The New Zealand Organisation for Rare Disorders), un'Associazione capace di accogliere sotto il suo "ombrello" tutti i gruppi per le MR presenti nel Paese. ▶

Iniziare in piccolo

Il primo passo è consistito nella creazione nel 1999 di Lysosomal Diseases New Zealand (LDNZ) (www.ldnz.org.nz): la struttura di questa organizzazione ha alcune caratteristiche importanti. LDNZ è stato il risultato di molte discussioni con persone, con un'esperienza sia nei sistemi sanitari che nella gestione di gruppi di sostegno, su come ottenere l'organizzazione più efficace e i migliori risultati a lungo termine. Ciò ha portato alla costituzione di gruppi separati di supporto, quali quelli per le mucopolisaccaridosi (MPS), per la malattia di Batten, per la malattia di Gaucher e ha indotto molti altri pazienti con malattie lisosomiali, di cui magari erano gli unici affetti nella nazione, ad amalgamarsi in un unico gruppo per tutte le malattie lisosomiali.

Pensare in maniera alternativa

Obiettivi prioritari dell'Associazione NZORD, fin dall'inizio, sono stati il miglioramento dell'informazione, il supporto per i pazienti e le famiglie e, in particolare, il lavoro in partnership con i ricercatori e gli operatori sanitari per migliorare le conoscenze e le cure e per sviluppare nuove terapie.

È stato possibile così raggiungere il passo successivo consistito nell'identificazione della α -Mannosidosi e di 8 malattie tra di loro collegate da accumulo di glicoproteine, come un piccolo sottogruppo di malattie lisosomiali, che erano spesso trascurate dai ricercatori e ai congressi scientifici.

Il primo Network internazionale è iniziato grazie allo sviluppo di stretti legami con l'ISMRD (International Advocate for Glycoprotein Storage Diseases), organizzazione creata negli Stati Uniti nel 1999. Questi legami sono stati mantenuti e Forman è ora il Presidente di questo gruppo che, nonostante le piccole dimensioni, ha organizzato con successo due congressi scientifici internazionali sulle glicoproteinosi (www.ismrd.org).

Pensare in grande, almeno in Nuova Zelanda

Lo sviluppo di NZORD come una rete "a ombrello" per tutti i gruppi per le MR in Nuova Zelanda, è stato il passo successivo, ufficialmente inaugurato con la conferenza tenutasi a settembre del 2000. La ragione d'essere per NZORD e la chiave del suo successo, con molti obiettivi raggiunti negli ultimi 10 anni, è stata il riconoscimento di problemi comuni a pressoché tutti i gruppi per le MR. È evidente che lavorare insieme su punti di comune interesse può far ottenere risultati sia

a livello di servizi sanitari, sia nel campo delle politiche per la salute, molto più rapidamente che se si lavorasse separatamente su problemi distinti per ogni gruppo. Alcune problematiche rilevanti per singoli gruppi sono state affrontate avendo sempre in mente l'opportunità di imparare come applicare quel principio a gruppi più vasti.

Il successo oltre le aspettative iniziali

Dal 2002 NZORD ha raggiunto un numero significativo di obiettivi, tra cui:

- sviluppo del sito web www.nzord.org.nz per fornire informazioni ai singoli utenti, mettendo a disposizione l'elenco dei gruppi di supporto, notizie sulle politiche e i servizi sanitari, e una guida su una serie di esigenze di natura sanitaria;
- supporto nella creazione di siti web a più di 20 gruppi che non hanno potuto svilupparne uno autonomamente;
- sottomissione di pareri riguardo tutti i provvedimenti legislativi rilevanti e partecipazione attiva alle consultazioni sulle politiche sanitarie;
- numerosi articoli pubblicati dal Consiglio sulla Bioetica, dalla Facoltà di Medicina di Wellington (Nuova Zelanda) e da altre istituzioni;
- patrocinio di un concorso nazionale annuale nelle scuole (a oggi ne sono stati realizzati 5) per i migliori temi sull'etica e la genetica;
- più di 30 interventi a congressi sui servizi sanitari, i bisogni di informazione sulla salute, problemi riguardanti disabilità, bioetica, ricerca medica e politiche sanitarie.

L'Associazione si è inoltre mossa attivamente sul terreno delle collaborazioni con le altre realtà nazionali e internazionali. In particolare:

- ha giocato un ruolo primario nella "Careers Alliance" di 46 organizzazioni no profit, che nel 2008 hanno negoziato con successo con il Governo una "Career strategy" per provvedere ai bisogni di coloro che si prendono cure dei malati, degli anziani e dei disabili;
- ha guidato la "Access to Medicines Coalition", composta da 26 gruppi, che hanno ottenuto l'implementazione di una strategia per i farmaci che faccia da guida alle decisioni da prendere in quest'area controversa;
- ha creato una Fondazione per sviluppare una biobanca delle MR per la ricerca. Questa biobanca raccoglierà materiali di origine animale e umana da soggetti affetti da MR e li preserverà per scopi

di ricerca. La biobanca ha una caratteristica unica: quella di essere stata creata dai pazienti e le loro famiglie, con l'aiuto di medici specialisti e ricercatori per contribuire al miglioramento della salute dei pazienti.

Una mole considerevole di lavoro è stata fatta, inoltre, per il miglioramento delle politiche sanitarie e dei servizi. La pressione esercitata dall'Associazione ha avuto come risultato l'allargamento dei test di screening per le malattie metaboliche del neonato e la pianificazione di miglioramenti nell'ambito dei programmi di screening pre-natali in Nuova Zelanda. Si è, inoltre, ottenuta la diagnosi genetica pre-impianto per i casi a rischio di gravi malattie ereditarie.

Al momento si sta lavorando sulla revisione e il miglioramento nella fornitura di servizi per la genetica in Nuova Zelanda. Questo è un punto su cui si è molto insistito nel corso degli ultimi 10 anni.

Attraverso NZORD è stato possibile ottenere l'istituzione in Nuova Zelanda di un servizio specialistico per le affezioni metaboliche.

NZORD prende parte attivamente ai forum sull'informazione medica, al fine di incoraggiare la collaborazione fra gruppi di pazienti e rappresentanti ministeriali nella pianificazione dell'informazione sanitaria.

Nei prossimi due anni l'Associazione concentrerà il suo impegno soprattutto sulla negoziazione per la riforma delle cure cliniche di coloro che soffrono di MR croniche e complesse. Vogliamo cogliere questa opportunità per migliorare la gestione clinica dei pazienti con MR in un momento cruciale in cui dirigenti ministeriali e politici sono più sensibili alle richieste.

Manca ancora un piano nazionale per le malattie rare

Nonostante i successi conseguiti, ancora forte è la frustrazione per non aver ottenuto dal Governo neozelandese provvedimenti legislativi o politiche sanitarie ufficiali che riconoscessero alle MR lo status di importante problema di sanità pubblica.

Sarebbe utile ottenere che un'équipe di ufficiali sanitari lavorasse costantemente al miglioramento delle politiche sanitarie nazionali. Bisogna, invece, fare pressione per ogni singolo aspetto delle politiche sanitarie.

Si sta lavorando per raggiungere gli obiettivi prefissati e per ottenere quelle politiche sanitarie sulle MR



Homepage del sito www.nzord.org.nz

che esistono negli USA e nell'Unione Europea. Si sta anche sviluppando una strategia per ottenere questo risultato.

Richiedere politiche sanitarie internazionali sulle malattie rare

Per raggiungere gli obiettivi e per agevolare la diffusione dei benefici conseguiti con delle politiche e iniziative legislative specifiche per le MR nel mondo, si lavora a stretto contatto con IGA (International Genetic Alliance) e con ICORD (International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs) per sviluppare una dichiarazione unanime sulle necessità delle persone con MR. L'obiettivo è di presentare tale dichiarazione all'Organizzazione Mondiale della Sanità e ad altre Agenzie incaricate di consigliare i Governi sulle politiche sanitarie per i servizi medici e le priorità sanitarie.

NZORD lavora anche con IAPO (International Alliance of Patients' Organizations) su problemi quali la sicurezza dei pazienti nei servizi sanitari, le indicazioni terapeutiche per i farmaci nei bambini e altri importanti aspetti legati alle politiche sanitarie. La cooperazione a livello internazionale è di estrema importanza per poter imparare dall'esperienza degli altri e fornire le proprie esperienze per il beneficio di tutti. ■

Autore dell'articolo in lingua originale:

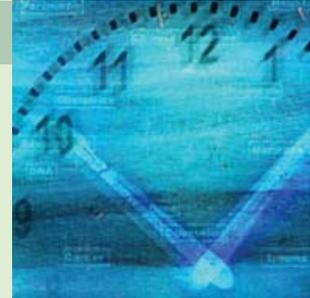
John Forman

Chairperson - Lysosomal Diseases New Zealand (LDNZ) www.ldnz.org.nz

President - The International Advocate for Glycoprotein Storage Diseases (ISMARD) www.ismrd.org

Executive Director - The New Zealand Organisation for Rare Disorders (NZORD) www.nzord.org.nz

Email: exec.director@nzord.org.nz



In questa sezione sono presentate le iniziative nazionali e internazionali che ruotano intorno all'universo delle malattie rare (MR) e dei farmaci orfani. Tali iniziative si collocano principalmente nell'ambito delle normative, della ricerca scientifica, della formazione e dell'informazione. Le iniziative legate alla formazione si avvalgono sia di strumenti tradizionali, quali master di formazione, conferenze e seminari, sia di strumenti interattivi come quelli forniti attraverso il portale web.

Per maggiori informazioni consultare la sezione appuntamenti del sito del Centro Nazionale Malattie Rare (www.iss.it/cnmr).

The section presents national and international initiatives focused on rare diseases and orphan drugs. The initiatives are mainly related to legislation, scientific research, training and information areas. Training initiatives are both traditional (masters, conferences, and seminars) and interactive (web-based tools).

For more information visit the National Centre for Rare Diseases website (www.iss.it/cnmr).

Convegni

Luglio 2009

Brighton (United Kingdom), 23 luglio 2009
Cornelia de Lange Syndrome World Conference
[www.http://www.cdls.org.uk/images/brighton2008/onlineBrochure.pdf](http://www.cdls.org.uk/images/brighton2008/onlineBrochure.pdf)

Agosto 2009

Venue, San Diego, California (USA), 29 agosto 2009
Treatment Options in Phenylketonuria and Related Pediatric Neurotransmitter Disorders
www.biopku.org/sandiego2009/finalprogram.asp

Settembre 2009

Taormina, 11-13 settembre 2009
1° Incontro Nazionale sulle Febbri Periodiche
www.febbriperiodiche.it/1meeting_Set_2009.html

Salt Lake City, Utah (USA), 11-15 settembre 2009
36th Annual Meeting of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR)
www.icbdsr.org/filebank/documents/AnnualMeeting2009_April09.pdf

Vancouver, Canada, 12 settembre 2009
IHA Walker Day 2009

Vancouver, Canada, 12-15 settembre 2009
Congresso Mondiale sulla Malattia di Huntington
www.worldcongress-hd.net/html/2009/intro

Hyannis, MA (USA), 13-16 settembre 2009
Genetics and Genomics of Vascular Disease Workshop
www.navbo.org/event/GGVD

Stresa, 17-18 settembre 2009
European Working Group on Rett Syndrome - 2009 Meeting
www.rettmeeting.org/

Harrogate (England), 29 settembre 2009
British Paediatric Neurology Association: Rare Disorders Symposium
www.bpna.org.uk/epns2009/overview.php

Ottobre 2009

Nuova Dheli (India), 4-7 ottobre 2009
Fourth International Conference on Birth Defects and Disabilities in the Developing World
www.4icbddd2009.com/default.asp

Roma, 9 ottobre 2009
Convegno annuale del Network Italiano Promozione Acido Folico
www.iss.it

Cagliari, 12-14 ottobre 2009
Congresso SIMMESN SIMGePeD
www.biomedica.net

Pforzheim (Germania), 15-18 ottobre 2009

**6° Conferenza Internazionale
del Network Europeo Cromosoma 11**
www.11q.org

Madrid (Spagna), 17-18 ottobre 2009

1° Congresso Iberico sull'Alfa-1

Venue, Sant Feliu de Guixols (Spagna), 25-30 ottobre 2009

**ESF-UB Conference in Biomedicine: Rare Diseases II:
Hearing and Sight Loss**
www.esf.org/activities/esf-conferences/conferences-by-research-areas/medical-sciences-emrc.html

Bruxelles (Belgio), 26-27 ottobre 2009

**EPPOSI: 10th Workshop on Partnering for Rare
Disease Therapy Development**
www.epposi.org/web/events/upcoming-events/Upcoming-events.aspx

Novembre 2009

Bruxelles (Belgio), 17-19 novembre 2009
TREAT-NMD/NIH International Conference
www.treat-nmd.eu/research/events/events/401/

Aprile 2010

Bruxelles (Belgio), 21-24 aprile 2010
18th International Workshop on Vascular Anomalies
www.issva.org/content.aspx?page_id=22&club_id=298433&module_id=34322

Maggio 2010

Cracovia (Polonia), 13-15 maggio 2010
5th European Conference on Rare Diseases 2010
http://img.rarediseaseday.org/polka/polka_brochure_final.pdf

News 2009

Tre Convegni all'Istituto Superiore di Sanità, organizzati dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) 7-9 ottobre 2009

Il **7 ottobre 2009** si terrà il Convegno dedicato alla Rete Nazionale Malattie Rare: il Registro Nazionale e i Registri Regionali. Un'intera giornata per illustrare e discutere le numerose iniziative intraprese a livello centrale e regionale per realizzare il Registro Nazionale e i Registri Regionali dedicati alle malattie rare (MR).

Un incontro di studio e approfondimento in cui, oltre alla presentazione di diversi modelli organizzativi di registri, verranno approfondite tematiche di interesse comune quali, ad esempio, gli aspetti metodologici di supporto alle analisi epidemiologico-statistiche delle MR.

La partecipazione attiva delle Associazioni dei pazienti contribuirà a focalizzare l'attenzione sulle ricadute pratiche delle azioni intraprese, soprattutto in termini di soddisfacimento di bisogni assistenziali.

L'**8 ottobre 2009** si svolgerà il "1° Convegno del Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite". All'incontro sono invitati a partecipare come relatori, oltre ai membri del Coordinamento (CNMR, Responsabili dei Registri delle Malformazioni Congenite in Italia, rappresentanti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e dell'Istituto Nazionale di Statistica), anche numerosi altri ricercatori impegnati in questo settore. Il Convegno intende essere occasione di confronto tra le diverse realtà che operano nella sorveglianza dei difetti congeniti e un momento di condivisione delle attività rivolte alla facilitazione e al supporto di nuove esperienze territoriali, finalizzate alla registrazione e alla sorveglianza delle malformazioni congenite.

Il giorno successivo, **9 ottobre 2009**, è dedicato al "Convegno annuale del Network Italiano Promozione Acido Folico", ormai un appuntamento fisso in autunno per il CNMR.

L'edizione 2009 intende proporre importanti temi del dibattito scientifico sulla prevenzione di difetti congeniti attraverso acido folico e folati e vedrà la partecipazione dei massimi esperti, anche internazionali, in questo settore.

Nella Tavola rotonda "Sinergie per la Prevenzione", i componenti del Network si confronteranno con altri progetti e iniziative nazionali che perseguono obiettivi contigui e affini alla tutela della salute materno-infantile e alla promozione di una corretta e sana alimentazione.

È inoltre prevista una discussione conclusiva, presieduta da tutti i membri del Comitato Scientifico del Network, che sarà incentrata sulle novità più rilevanti della giornata e sulle prospettive future.

I programmi dei tre Convegni sono disponibili sulla homepage del sito del CNMR (www.iss.it/cnmr).

Per saperne di più...



La sezione contiene i riferimenti bibliografici delle fonti utilizzate per i contributi di questo Supplemento del *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, la normativa di riferimento, gli articoli di rivista, le monografie e i siti di interesse per eventuali approfondimenti.

This section includes references used in the papers published in this number of the Newsletter: laws and regulations, journal articles, books and websites.

ARTICOLI DI RIVISTA, MONOGRAFIE, RAPPORTI, LEGGI E REGOLAMENTI

Bibliografia essenziale sulla codifica delle malattie rare

Rasmussen SA, Moore CA. Effective coding in birth defects surveillance. *Teratology* 2001;64:53-7.

Bibliografia essenziale sulla Rete Nazionale malattie rare in Puglia

Italia. Decreto ministeriale 18 maggio 2001, n. 279. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento ordinario* n. 180/L, 12 luglio 2001.

Regione Puglia. Legge regionale 22 dicembre 2000, n. 28. Variazione al bilancio di previsione per l'esercizio finanziario 2000. *Bollettino Ufficiale Regione Puglia - Supplemento* n. 152, 22 dicembre 2000.

Regione Puglia. Deliberazione della Giunta regionale 23 dicembre 2003, n. 2238. Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare, ai sensi del DM 18 maggio 2001, n. 279. *Bollettino Ufficiale Regione Puglia* n. 5, 14 gennaio 2004.

Regione Puglia. Nota Agenzia Regionale Sanitaria 1° aprile 2005, n.1571. Istruzioni operative per l'applicazione della DGR 23 dicembre 2003 n. 2238 in materia di malattie rare. Disponibile all'indirizzo: www.cimedoc.uniba.it/farmacia/malattierare/Istruzioni%20Operative%2026%20GENNAIO%202005.pdf

Battista A, Lerario AM, Papagni AA, et al. Le malattie rare in Puglia: una proposta di metodo per la stima di prevalenza utilizzando i flussi del debito formativo. *Tutto Sanità* 2008;96:34-45.

Papagni AA. Le malattie rare in Puglia: epidemiologia e percorsi diagnostico-terapeutici. *Progetto Sanità* 2008;20:26-32.

Italia. Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del DLvo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul riconoscimento di Centri di coordinamento regionali e/o interregionali, di Presidi assistenziali sovregionali per patologie a bassa prevalenza e sull'attivazione dei registri regionali ed interregionali delle malattie rare. Rep. n. 103/CSR, 10 maggio 2007. Disponibile all'indirizzo: www.governo.it/backoffice/allegati/31625-3778.pdf

Italia. Decreto del Ministero della Salute 15 aprile 2008. Individuazione dei centri interregionali per le malattie rare a bassa prevalenza. *Gazzetta Ufficiale* 27 settembre 2008, n. 227.

Regione Puglia. Legge regionale 19 settembre 2008, n. 23. Piano regionale di salute 2008-2010. *Bollettino Ufficiale Regione Puglia* n. 150, 26 settembre 2008.

Bibliografia essenziale sull'articolo "Il ruolo del complesso delle proteine associate alla distrofina nelle distrofie muscolari congenite e dei cingoli"

Monaco AP, Neve RL, Colletti-Feener C, et al. Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. *Nature* 1986;323(6089):646-50.

Durbeej M, Campbell KP. Muscular dystrophies involving the dystrophin-glycoprotein complex: an overview of current mouse models. *Curr Opin Genet Dev* 2002;12(3):349-61.

Waite A, Tinsley CL, Locke M, et al. The neurobiology of the dystrophin-associated glycoprotein complex. *Ann Med* 2009;41(5):344-59.

Ceccarini M, Torreri P, Lombardi DG, et al. Molecular basis of dystrobrevin interaction with kinesin heavy chain: structural determinants of their binding. *J Mol Biol* 2005;354(4):872-82.

Barresi R, Campbell KP. Dystroglycan: from biosynthesis to pathogenesis of human disease. *J Cell Sci* 2006;119(Pt 2):199-207.

Muntoni F, Torelli S, Brockington M. Muscular dystrophies due to glycosylation defects. *Neurotherapeutic* 2008;5(4):627-32.

Muntoni F, Guicheney P, Voit T. 158th ENMC international workshop on congenital muscular dystrophy (Xth international CMD workshop) 8th-10th February 2008 Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2009;19(3):229-34.

Sciandra F, Bozzi M, Morlacchi S, et al. Mutagenesis at the α/β interface impairs the cleavage of the dystroglycan precursor. *FEBS J* (in press).

Pescatori M, Broccoli A, Minetti C, et al. Gene expression profiling in the early phases of DMD: a constant molecular signature characterizes DMD muscle from early postnatal life throughout disease progression. *FASEB J* 2007;21(4):1210-26.

Xu R, DeVries S, Camboni M, *et al.* Overexpression of Galgt2 reduces dystrophic pathology in the skeletal muscles of alpha sargoclycan-deficient mice. *Am J Pathol* 2009;175(1):235-47.

... anche dal web!

EU Public Health Programme Project. Global Report on the Health Status in the European Union	www.eugloreh.it
Lysosomal Diseases New Zealand (LDNZ)	www.ldnz.org.nz
The International Advocate for Glycoprotein Storage Diseases (ISM RD)	www.ismrd.org
The New Zealand Organisation for Rare Disorders (NZORD)	www.nzord.org.nz
Codifica e classificazione del National Birth Defects Prevention Network	www.nbdpn.org/current/resources/bdsurveillance.html
Codifica e classificazione OMS	www.who.int/classifications/icd/ICDRevision/en/index.html
Gruppo di lavoro europeo su classificazione e codifica delle malattie rare	http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_it.pdf

Il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità ha attivato l'800.89.69.49, un numero verde completamente gratuito che vuol essere un punto di riferimento per le persone con malattia rara, i familiari, i medici e gli operatori che vogliono saperne di più.

All'800.89.69.49 risponde un'equipe di operatori esperti che garantisce un ascolto attivo e personalizzato, volto a dare risposta alle specifiche situazioni.

Attraverso il servizio telefonico gli operatori del **Telefono Verde Malattie Rare** accolgono e orientano la persona verso i centri di diagnosi e cura della rete nazionale e le associazioni di pazienti: una vera e propria rete di sostegno in grado di dare risposta ai diversi bisogni delle persone coinvolte.

Telefono Verde Malattie Rare
800.89.69.49



Le Malattie rare
Sono tante, molto diverse tra loro, spesso croniche ed invalidanti. Ad oggi se ne contano tra le 5000 e le 8000. Colpiscono non più di 5 persone ogni 10000 abitanti interessando milioni di pazienti in tutta Europa. Una realtà molteplice, resa ancora più complessa dalla difficoltà diagnostica ed assistenziale, in cui è difficile orientarsi.



Il servizio a copertura nazionale completamente gratuito è attivo dal lunedì al venerdì dalle ore 9:00 alle ore 13:00

NEWS



Secondo Concorso artistico - letterario

Il Volo di Pègaso

Raccontare le malattie rare: parole e immagini... "Oltre l'ignoto"

Prorogata al **15 ottobre 2009**
la scadenza del Concorso
"Il Volo di Pègaso - Raccontare le malattie rare: parole e immagini... Oltre l'ignoto"

Per ulteriori informazioni consultare il sito
www.iss.it/cnmr

Hanno collaborato a questo numero:

Antonio Battista, Fiorentino Capozzoli, Pietro Carbone, John Forman, Orietta Granata, Yllka Kodra, Tania Lopez, Ilaria Luzi, Antonio Papagni, Tamara Corinna Petrucci, Daniela Pierannunzio, Agata Maria Polizzi, Antonella Sanseverino, Luciano Vittozzi, Domenica Taruscio



www.iss.it/cnmr

Istituto Superiore di Sanità

Presidente: Enrico Garaci

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
Tel. +39-0649901 Fax +39-0649387118

a cura del Settore Attività Editoriali