



Volume 25
Numero 9 - Supplemento 1 - 2012
ISSN 0394-9303

SUPPLEMENTO AL

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

Malattie rare e farmaci orfani

a cura del Centro Nazionale Malattie Rare

Numero 14

Centro Nazionale Malattie Rare



CNMR

Editoriale

Exposanità 2012: "Un corto per uscire dal silenzio"

Il CNMR al SANIT 2012 fa il bis

La sindrome X fragile

Centro di Ascolto Malattie Rare della Regione Toscana

Quel divario tra aspettativa e realtà

Progetto EPIRARE: risultati raggiunti e prospettive future

Inserto *La voce delle Associazioni*

SOMMARIO

Editoriale	3
Focus	
Exposanità 2012: "Un corto per uscire dal silenzio"	4
Centro Nazionale Malattie Rare	
Il CNMR al SANIT 2012 fa il bis: la prevenzione delle malattie congenite e le emergenze mediche nelle malattie rare	6
Ricerca scientifica	
La sindrome X fragile: aspetti clinico-molecolari e prospettive di terapia farmacologica	9
Rete nazionale malattie rare	
Centro di Ascolto Malattie Rare della Regione Toscana.....	13
Raccontare la rarità	
Quel divario tra aspettativa e realtà	16
Esperienze internazionali	19
Appuntamenti & News	25
La voce delle Associazioni (Inserito)	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 (Settore Attività Editoriali)

Marta De Santis, Amalia Egle Gentile (Centro Nazionale Malattie Rare); Francesca Scapinelli (Ufficio Stampa)

Distribuzione: Patrizia Mochi, Sara Modigliani, Giorgio Vincenti

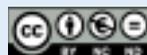
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità

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 31 ottobre 2012 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.

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 Notificato per i Dispositivi Medici e la Valutazione dei Cosmetici
- 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 2012



Parlare di patologie rare e rarissime non solo tra specialisti, ma anche tra non addetti ai lavori è possibile. Proprio alle potenzialità del linguaggio cinematografico, infatti, era dedicato il seminario "Un corto per uscire dal silenzio", organizzato dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) nella cornice di Exposanità a Bologna. Come descritto nella sezione "Focus", muovendo dalla proiezione di alcuni cortometraggi prodotti dalle Associazioni di pazienti, abbiamo riflettuto con registi, giornalisti e sociologi sulla forza di una comunicazione in grado di rompere gli schemi, e di rendere il malato protagonista a tutti gli effetti di un prodotto che mostri cosa significa costruire una vita "con" la malattia e "intorno" alla malattia. Nella sezione attività del CNMR, si raccontano i due convegni presentati quest'anno al SANIT: uno sulla prevenzione di malattie congenite attraverso l'assunzione di acido folico, l'altro sulle emergenze mediche nelle malattie rare. Segue un interessante articolo di colleghi dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, che indaga gli aspetti clinico-molecolari della sindrome X fragile e le attuali prospettive di terapia farmacologica. Spazio, poi, alla prossima apertura del Centro di Ascolto Malattie Rare della Regione Toscana rivolto a pazienti, familiari e operatori socio-sanitari. Nuova veste per "La voce delle Associazioni": le attività svolte sono raccontate direttamente dai protagonisti. La sezione sulla medicina narrativa riporta la testimonianza di una mamma, seguita da un approfondimento di uno dei nostri esperti sul valore di una buona comunicazione medico-paziente. Infine, l'articolo sul progetto EPIRARE, coordinato dal CNMR, si sofferma sulle attività dei registri di patologie rare in Europa, emerse da un'indagine che tra ottobre 2011 e gennaio 2012 ha coinvolto oltre la metà dei registri europei. ■

Domenica Taruscio
Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare

The role of movies in communicating rare diseases: this was the main topic of the meeting organized by the National Centre for Rare Diseases (CNMR) at the Exposanità in Bologna. Together with directors, journalists, sociologists and representatives of the patients' Associations, we discussed the cinema capabilities to create awareness on diseases, in particular rare pathologies as, for instance, the Hanefeld syndrome. In fact short movies can be a powerful and unconventional tool to convey the patient's point of view. This year CNMR organized two meetings at the International Forum SANIT in Rome: one congress on folates, pregnancy and prevention of congenital diseases and a second meeting dealing with medical emergencies and rare diseases. Moreover, this issue of the Supplement of *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* contains a work by researchers from the Cattolica Sacro Cuore University in Rome on clinical-molecular aspects and perspectives of a drug-based therapy in Fragile X syndrome. You can also find a description of the new Counselling Centre for Rare Diseases of the Tuscany Region - a service aimed at patients, family members and health workers. New look for "Patients' Associations speaking": activities are told directly by the protagonists. Besides, the section concerning Narrative Medicine includes the story of the mother of a child suffering from a rare disease and the analysis of the crucial function of the doctor-patient relationship. Finally, we describe the EPIRARE Project, aimed to know the main activities and needs of rare-diseases registries in Europe. A survey has been conducted between October 2011 and January 2012 and more than half of the existing European registries answered. ■

Domenica Taruscio
Director of the National Centre for Rare Diseases

EXPOSANITÀ 2012: “UN CORTO PER USCIRE DAL SILENZIO”



Francesca Scapinelli
Ufficio Stampa, ISS

RIASSUNTO - Il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità ha promosso un convegno per esplorare le potenzialità comunicative del cortometraggio rispetto alla malattia rara. Rappresentanti delle Associazioni di pazienti, registi ed esperti di comunicazione e sociologia si sono confrontati partendo dalla visione di quattro cortometraggi, capaci di veicolare il punto di vista del malato o dei suoi familiari: “L'agnellino con le trecce”, che racconta di un bambino affetto da sclerosi tuberosa; “Il respiro sommerso”, sulla fibrosi cistica; “Lo sguardo di Elena”, sulla CDKL5; “Alessandra, la forza di un sorriso”. Inoltre, è stato proiettato il film “The dark side of the sun”, sulla vita di chi soffre di xeroderma pigmentosum.

Parole chiave: cortometraggio; malattie rare; comunicazione

SUMMARY (*Exposanità 2012: “A short film to break the silence”*) - The National Centre for Rare Diseases of the Italian National Institute of Health organized a meeting on the role of short movies in communicating rare diseases. Journalists, sociologists and representatives of patients Associations commented on four short movies: “L'agnellino con le trecce”, dealing with tuberous sclerosis; “Il respiro sommerso”, about cystic fibrosis; “Lo sguardo di Elena”, about CDKL5; “Alessandra, la forza di un sorriso”. The movie “The dark side of the sun”, dealing with xeroderma pigmentosum, was discussed too. Each of these works succeeded in giving the patient's point of view and represented an unconventional tool to communicate rare diseases.

Key words: short movie; rare diseases; communication

francesca.scapinelli@guest.iss.it

Parlare di malattie rare attraverso il linguaggio cinematografico e, in particolare, attraverso le tecniche del cortometraggio è una sfida sempre più importante. Di questo si è discusso nel seminario “Un corto per uscire dal silenzio”, organizzato dal Centro Nazionale Malattie Rare in collaborazione con l'Ufficio Stampa dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e tenutosi il 16 maggio 2012 presso il Palazzo dei Congressi di Bologna, nell'ambito della mostra internazionale Exposanità.

L'incontro ha evidenziato il ruolo del corto come strumento efficace di comunicazione e sensibilizzazione sulle patologie rare. Ma questo “strumento” può essere usato e interpretato in molti modi diversi, come è chiaramente emerso dalla proiezione di una selezione di film brevi voluti e prodotti dalle Associazioni di pazienti, che ha dato l'avvio ai lavori.

A rompere il ghiaccio è stata Velia Lapadula, presidente dell'Associazione Sclerosi Tuberosa Onlus, (www.sclerosituberosa.com) che, con il supporto del regista e sceneggiatore Maurizio Rigatti, ha presentato il cortometraggio “L'agnellino con le trecce”, interpretato da attori professionisti fra cui Nino Frassica. La pellicola racconta la storia di Luca (Gianluca Grecchi), un quattordicenne affetto da sclerosi tuberosa, che si deve scontrare con i pregiudizi e gli atteggiamenti aggressivi e discriminatori dei compagni di scuola. Ma un gesto di denuncia, un'amicizia speciale e un'associazione possono far tornare a sorridere.

Brunella Bonazzi, presidente dell'Associazione Emiliana Fibrosi Cistica (in questa sede quale rappresentante della Lega Italiana Fibrosi Cistica Onlus - www.fibrosicistica.it), ha poi introdotto “Il respiro sommerso”, diretto da Davide Rinaldi e realizzato

in collaborazione con la Federazione Italiana Pesca Sportiva e Attività Subacquee (FIPSAS). Nel breve documentario il primatista mondiale di apnea, Gianluca Genoni, presta la sua esperienza di “maestro di respiro” a Tiziana, Giulia e Alessandro, tre giovani affetti da fibrosi cistica.

Molto diverso dai precedenti, il terzo cortometraggio proiettato, “Lo sguardo di Elena”, che trascina con grande e toccante emozione lo spettatore direttamente nella vita della protagonista. La pellicola mostra la quotidianità della piccola Elena, una bambina affetta dalla sindrome di Hanefeld, patologia assai rara causata dall’alterazione del gene CDKL5. Nel video, come nella vita, Elena è affiancata da una mamma che, con costanza, lotta a favore della ricerca attraverso l’Associazione da lei fondata, nella speranza che si possa presto giungere a una cura per Elena e per tutti i bambini colpiti dalla stessa malattia. Con Emanuela Defranceschi, madre di Elena e presidente dell’Associazione CDKL5 (www.cdkl5.org), è intervenuto il regista del corto, Massimiliano Valli.

Ultima proiezione è stata quella dedicata al video “Alessandra, la forza di un sorriso” di Francesca Muci, presentato da Raffaella Restaino, vicepresidente della Fondazione Alessandra Bisceglia “W Ale” Onlus (www.fondazionealessandrabisceglia.it) e mamma di Alessandra. In pochi minuti vengono ripercorse le tappe più significative della storia di questa giovane donna che ha combattuto contro una spietata malattia, contro assurde barriere architettoniche e contro una morte imminente, per seguire il suo sogno di diventare giornalista.

In coda alle proiezioni è seguita una Tavola rotonda, introdotta dalla visione delle prime scene di un lungometraggio, “The dark side of the sun” di Carlo Hintermann. Si tratta di una produzione indipendente presentata lo scorso anno al Festival Internazionale del Film di Roma e nata dall’esperienza di Camp Sundown (www.xps.org/campsundown.htm), un campo estivo che nello Stato di New York accoglie i malati di xeroderma pigmentosum (XP). “Lo sforzo che abbiamo cercato di fare - ha spiegato il regista italo-svizzero - è stato quello di rompere gli schemi di una comunicazione basata sulla concezione del malato come “oggetto” di cui qualcuno parla, in genere un testimonial, allo scopo

di ottenere fondi. I malati possono invece essere protagonisti a tutti gli effetti di un tipo di prodotto che mostri cosa significa costruire una vita “con” la malattia e “intorno” alla malattia. Ora la sfida da portare avanti insieme con le Associazioni è quella di perforare il mercato cinematografico tradizionale e uscire in sala”.

Al dibattito, moderato dal giornalista Marco Michelli, hanno preso parte anche il sociologo Guido Giarelli, il giornalista Alessandro Malpelo, Laura Zardi dell’Associazione “Gli anni in tasca” ed Elisa Rozzi, responsabile del Coordinamento Malattie Rare della Regione Emilia-Romagna. “I filmati che abbiamo visto - ha osservato Giarelli - sfuggono ai due principali rischi di questo genere di operazione: da un lato la banalizzazione del problema e della malattia, dall’altro la propensione a uno sguardo calato dall’alto e a un atteggiamento di pietismo e carità. Al contrario, gli autori di cui abbiamo visto le opere sanno esprimere il punto di vista del malato e dei suoi familiari, facendo sì che lo spettatore entri nel mondo delle malattie rare con uno spirito di condivisione ed empatia”.

“Il tema della malattia - ha aggiunto Mirella Taranto, Capo Ufficio Stampa dell’ISS, che ha introdotto i lavori - spesso allontana da un prodotto artistico, sia esso film o libro o spettacolo: a volte è sufficiente la parola “malattia” in un titolo o sottotitolo. Le tecniche adottate nei cortometraggi di cui discutiamo oggi, invece, non tengono a distanza il pubblico e riescono anzi a coniugare i contenuti informativi con lo stimolo alla partecipazione emotiva”.

Infine, a proposito del sovvertimento che la patologia provoca nella vita del malato e dei suoi familiari, Giarelli ha sottolineato come i protagonisti dei corti scelti per il convegno siano un esempio della capacità di “riappropriazione” di spazi e valori da parte del malato. “La malattia produce un ridimensionamento dell’io e una riduzione della progettualità - ha spiegato il sociologo. - Alessandra Bisceglia, al contrario, ha saputo riaffermare la propria identità e trasformare il tempo presente del dolore in un tempo futuro, pieno di sogni e progetti che con passione è riuscita a realizzare; i ragazzi affetti da fibrosi cistica, poi, hanno riscoperto il rapporto con il corpo attraverso l’immersione in uno spazio nuovo, quello marino”.



IL CNMR AL SANIT 2012 FA IL BIS: LA PREVENZIONE DELLE MALATTIE CONGENITE E LE EMERGENZE MEDICHE NELLE MALATTIE RARE

Francesca Scapinelli
Ufficio Stampa, ISS

RIASSUNTO - Al SANIT 2012 - Forum internazionale della salute di Roma, il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) ha organizzato un doppio appuntamento: una mattinata di studio su "Alimentazione, folati e gravidanza", per approfondire i corretti stili di vita, l'alimentazione bilanciata e la prevenzione delle malattie congenite attraverso l'assunzione dell'acido folico, e il convegno "Emergenze mediche nelle malattie rare", che ha riunito medici, esponenti delle istituzioni e Associazioni di pazienti per una riflessione sugli strumenti necessari a garantire il trattamento in condizioni d'urgenza delle persone affette da sindromi malformative complesse o patologie metaboliche. È emersa, forte, la necessità di una condivisione delle metodologie dell'Evidence-Based Medicine appropriate alle malattie rare.

Parole chiave: prevenzione; acido folico; malattie rare

SUMMARY (SANIT 2012: CNMR makes an encore) - The National Centre for Rare Diseases organized two meetings at the International Health Forum SANIT 2012 in Rome: the first one concerning diet, folates and pregnancy, in order to delve into topics such as healthy lifestyles, balanced eating and prevention of congenital diseases by periconceptual consumption of folic acid. The second meeting dealt with medical emergencies and rare diseases and got together physicians, institutional representatives, patients' Associations. They discussed the tools that are needed to guarantee the best possible emergency care of patients with rare diseases. The need for shared methods of Evidence-Based Medicine applied to rare diseases emerged.

Key words: prevention; folates; rare diseases

francesca.scapinelli@guest.iss.it

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) non ha mancato di essere presente anche quest'anno al SANIT, il Forum internazionale della salute che si è tenuto al Palazzo dei Congressi di Roma dal 12 al 15 giugno 2012. In particolare, il CNMR ha organizzato due eventi, entrambi svoltisi nella giornata di mercoledì 13: "Alimentazione, folati e gravidanza", una mattinata di studio incentrata sui corretti stili di vita, l'alimentazione bilanciata e la prevenzione delle malattie congenite attraverso l'uso dell'acido folico, e il convegno "Emergenze mediche nelle malattie rare", che ha riunito medici, esponenti delle istituzioni e Associazioni di pazienti per una riflessione sulle metodologie e gli strumenti necessari a garantire il trattamento in condizioni d'urgenza delle persone affette da sindromi malformative complesse o patologie metaboliche.

Il primo convegno: dieta, ristorazione e gravidanza

Il primo convegno - moderato dal Direttore del CNMR, Domenico Taruscio, con Agostino Macrì dell'Unione Nazionale Consumatori e già Direttore del Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (SPVSA) dell'ISS - si è aperto con un intervento di Stefania Ruggeri dell'Istituto Nazionale Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, che ha evidenziato l'importante ruolo della dieta mediterranea nel miglioramento dello stato di nutrizione in folati. Dai nuovi dati elaborati e illustrati da Stefania Ruggeri è emerso come l'alimentazione - contrassegnata tra il 1994 e il 2006 da una diminuzione nei consumi medi di cereali, verdura e legumi - ancora non risponda al fabbisogno in folati e acido folico nelle



donne adulte italiane (i livelli raccomandati FAO sono di 400 mcg/die, 600 mcg per le donne in gravidanza). Invece, una dieta equilibrata che privilegi alimenti fonti di folati e la supplementazione con acido folico in epoca preconcezionale (e il pattern mediterraneo, appunto, è ricco in frutta, verdura, olio vegetale, pesce, legumi e cereali) è la migliore per la prevenzione dei difetti congeniti.

L'aspetto della ristorazione collettiva è stato poi affrontato da Giuseppe Ugolini dei Servizi di Igiene degli Alimenti e la Nutrizione (SIAN), ASL Roma C. La lotta alle carenze nutrizionali prioritarie in Italia - iodio e folati - rientra tra i temi dedicati e la progettazione per obiettivi SIAN del 2012-2013. Negli anni, la Rete nazionale dei Servizi di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione (SIANET) ha preso parte a numerosi progetti nell'area dell'educazione alimentare e della sorveglianza nutrizionale (tra gli altri, "OKkio alla Salute", coordinato dal Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute insieme con l'ISS) e ha contribuito alla realizzazione di opuscoli e materiali informativi, progetti nelle scuole, corsi di formazione in tema di prevenzione e folati. "Occorre ricordare che in Italia, ogni anno, circa 2 miliardi di pasti vengono consumati fuori casa - ha sottolineato Ugolini -. È quindi fondamentale la collaborazione con le società di gestione della

ristorazione collettiva e il monitoraggio delle mense aziendali, per migliorare la qualità del servizio, divulgare la raccomandazione elaborata dal Network Italiano Promozione Acido Folico e diffondere così i principi di un'alimentazione sana ed equilibrata".

Nel suo intervento sull'alimentazione in gravidanza, Claudia Savina del Dipartimento di Medicina Sperimentale dell'Università Sapienza di Roma ha approfondito i principi del *fetal programming*, che coinvolge la plasticità dello sviluppo fetale: un vasto corpo di dati epidemiologici suggerisce che influenze avverse durante lo sviluppo precoce, in particolare durante la vita fetale, aumentano il rischio di sviluppare patologie in età adulta. Tra tali influenze, ad esempio, un'alterata alimentazione materna in gravidanza, che può perturbare l'ambiente intrauterino. "L'organo modulatore del *fetal programming* - ha spiegato Claudia Savina - è la placenta, un sensore metabolico che regola i cambiamenti fisiologici materni e la crescita fetale".

Di "Strategie di sanità pubblica per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite: acido folico e non solo" ha parlato Pietro Carbone, ricercatore del CNMR. "Diversi studi - ha ricordato Carbone - hanno mostrato come la corretta assunzione di acido folico in epoca periconcezionale possa ridurre l'occorrenza dei difetti del tubo neurale fino all'80%". Riguardo ai possibili effetti avversi dell'acido folico e al rapporto rischio/beneficio dell'arricchimento degli alimenti con folico, Carbone ha illustrato le conclusioni di un progetto condotto dal Gruppo di lavoro per la cooperazione scientifica dell'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) (ESCO WG), che ha ribadito l'importanza della raccomandazione per le donne in procinto di iniziare una gravidanza (0,4 mg di acido folico al giorno) ma, al contempo, ha assunto una posizione di cautela nei confronti dell'uso di integratori negli alimenti dal momento che i rischi da eccessiva assunzione sono ancora da studiare e valutare. "Le assunzioni alimentari di acido folico non devono superare la dose superiore tollerata stabilita dalla Scientific Committee on Food della Commissione dell'Unione Europea (UE) nel 2000, pari a 1 mg al giorno per gli adulti" - ha spiegato Pietro Carbone.

Le indicazioni nutrizionali o sulla salute da apporre sui prodotti alimentari sulla base di profili nutrizionali sono invece state al centro della relazione tenuta da Stefano Lorenzetti del Dipartimento SPVSA dell'ISS ("Health claims: la valutazione degli effetti salutistici, ►

principali criticità ed errori”). Dal ruolo dell’EFSA fino al quadro legislativo dell’UE, incluso il Regolamento 432/2012 adottato lo scorso maggio dalla Commissione Europea sulle diciture ammesse sulle etichette di prodotti alimentari, l’intervento ha offerto anche una rassegna di sostanze autorizzate e non autorizzate, tra cui acido folico e forme sintetiche di vitamina B9.

Degli “Strumenti di comunicazione per la prevenzione primaria di malformazioni congenite” si sono occupate Orietta Granata e Fabiola Gnessi del CNMR che, a partire dai risultati emersi da un corso FAD per operatori sanitari tenuto dal CNMR nel 2010, hanno presentato una fotografia dell’assunzione di acido folico nel territorio italiano. I dati rivelano che negli anni vi è stato un incremento sostanziale nell’uso corretto di acido folico, ma occorre raggiungere numeri più elevati e, per questo, diffondere una corretta informazione. La relazione ha permesso di conoscere e approfondire come sono stati ideati e strutturati i principali strumenti di divulgazione promossi dal CNMR, quali poster, brochure e dépliant multilingue e il nuovo sito istituzionale e tematico www.iss.it/acid. “Dalla sua attivazione, avvenuta lo scorso marzo - hanno reso noto Granata e Gnessi - il sito è passato da una media mensile di 1.700 visite a 5.876 visite registrate nel mese di maggio”.

Infine, “La voce delle Associazioni” è stata rappresentata da Cristina Dieci, presidente dell’Associazione Spina Bifida Italia Onlus (ASBI), che ha riepilogato le più importanti campagne e gli eventi promossi dall’Associazione per informare e sensibilizzare sulla patologia e sulla prevenzione e ha annunciato per ottobre 2012 la prima edizione del Mese Nazionale della Spina Bifida.

Il secondo convegno: protocolli comuni o help line 24 ore su 24?

La necessità di costruire strategie e strumenti conoscitivi e di consultazione immediati per il trattamento d’urgenza dei pazienti con malattia rara è emersa con chiarezza dal convegno pomeridiano sulle “Emergenze mediche nelle malattie rare”. Angelo Selicorni, Presidente della Società Italiana Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità congenite (SIMGePeD), ha moderato con il Direttore del CNMR i lavori, aperti da Lucia Santoro della Clinica Pediatrica dell’Università Politecnica delle Marche, che ha sottolineato come “i bambini con patologia complessa, pazienti delicati, hanno accesso ai pronto soccorso pediatrici molto più dei bambini nor-

modotati e occorre quindi individuare i metodi utili a gestire questo momento assistenziale nel miglior modo possibile”. “Quando un malato raro arriva al pronto soccorso - è intervenuto Bruno Dallapiccola, Direttore scientifico dell’Ospedale Bambino Gesù di Roma - il medico deve tenere presenti le misure complementari al ricovero, le interazioni tra farmaci, l’anestesia, le indicazioni su eventuali donazioni d’organo e risulta perciò fondamentale lavorare coralmente per integrare un database come Orphanet”.

Roberto Cerone, Presidente della Società Italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale (SIMMESN), ha evidenziato il bisogno di “adottare protocolli di emergenza comuni” per questo tipo di patologie, mentre Angelo Selicorni ha ipotizzato uno o più centri nazionali di consulenza telefonica per urgenze, attivi 24 ore su 24, oltre a database aggiornati e condivisi. Sui database è intervenuto anche il coordinatore del Gruppo di studio nazionale sulle malattie rare per la Società Italiana di Anestesia, Analgesia e Terapia Intensiva Pediatrica (SIAATIP), Salvatore Meola, che ha ribadito l’importanza di una banca dati online contenente informazioni organizzate per patologia rara e tipo di trattamento, con l’individuazione dei medici esperti in ciascun campo.

“Disponiamo oggi di svariati strumenti, informative e attività in corso - ha osservato Domenica Taruscio - si pensi solo a siti di associazioni, società scientifiche, Orphanet, National Institutes of Health (NIH), ma si deve puntare a una metodologia condivisa per utilizzare tali strumenti, altrimenti il rischio è che restino passivi e che non servano a produrre cambiamenti. In altre parole, occorre condividere i percorsi e le metodologie dell’Evidence Based Medicine appropriate alle malattie rare”.

Altri temi discussi nel corso del convegno sono stati il problema della disomogeneità nell’erogazione dei servizi, l’importanza di linee guida condivise, la necessità di superare la frammentazione attuale (ad esempio, riscontrabile nei criteri di identificazione dei Centri di *expertise*, che secondo l’ultimo conteggio sono 210-211).

Infine, lavorare affinché i malati rari abbiano pieno “diritto di cittadinanza”, impegnarsi per una “pediatria della disabilità” (ovvero una “pediatria con la p maiuscola”) puntando anche alla formazione e all’aggiornamento di medici di base e pediatri, sono alcune tra le istanze toccate nel dibattito con i rappresentanti delle Associazioni, tra cui Parent Project, Mitocon Onlus, ELA Italia, XLPDR, il coordinamento Cogemar. ■

LA SINDROME X FRAGILE: ASPETTI CLINICO-MOLECOLARI E PROSPETTIVE DI TERAPIA FARMACOLOGICA



Elisabetta Tabolacci e Giovanni Neri
Istituto di Genetica Medica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

RIASSUNTO - La sindrome X fragile (FXS, OMIM #300624) è la causa più frequente di ritardo mentale ereditario, dovuto all'espansione (> 200 ripetizioni, mutazione completa) di una sequenza CGG nella regione 5' UTR del gene FMR1 e successiva metilazione delle citosine. Le due modifiche, una strutturale e una epigenetica, portano il blocco trascrizionale e la conseguente assenza della proteina FMRP, responsabile delle manifestazioni della sindrome. L'esistenza di rari pazienti maschi, portatori di una mutazione completa non metilata, dimostra che solo l'espansione CGG è compatibile con la produzione di FMRP (RNA-binding protein). L'assenza di FMRP causa una sovraregolazione del recettore di glutammato metabotropico 5-mediato, che è parzialmente causa dei disturbi comportamentali e cognitivi. Un recente studio ha mostrato un effetto benefico sul comportamento dei pazienti FXS completamente metilati del farmaco AFQ056, un inibitore di mGluR5.

Parole chiave: sindrome X fragile; ritardo mentale; AFQ056

SUMMARY (*Fragile X syndrome: clinical-molecular aspects and perspectives of a drug-based therapy*) - Fragile X syndrome (FXS, OMIM #300624), the most common cause of inherited mental retardation, is due to expansion (>200 repeats, full mutation) of a CGG sequence in the 5' UTR of the FMR1 gene, followed by methylation of cytosines. The two changes, one structural and one epigenetic, lead to transcriptional silencing and consequent absence of the FMRP protein, responsible for the manifestations of the syndrome. The existence of rare unaffected males, carrying an unmethylated full mutation, proves that CGG expansion alone is compatible with FMRP (RNA-binding protein) production. The absence of FMRP causes an upregulation of metabotropic glutamate receptor 5-mediated signaling pathways, which is partially cause of the behavioral and cognitive impairments observed in FXS. A recent trial demonstrated a beneficial effect of AFQ056, an inhibitor of mGluR5, on the behavior of fully methylated FXS patients.

Key words: Fragile X syndrome; mental retardation; AFQ056

gneri@rm.unicatt.it

La sindrome X fragile (FXS, OMIM #300624), nota in passato anche come sindrome di Martin-Bell, rappresenta la seconda causa più frequente di ritardo mentale dopo la sindrome di Down, e la prima tra quelle ereditarie, con una prevalenza di circa 1 su 3.000. La sindrome è trasmessa come carattere X-linked semidominante, a maggiore penetranza ed espressività nei maschi emizigoti. La prevalenza delle femmine portatrici sane, a rischio di avere figli affetti, è di circa 1 su 250.

La sindrome è causata dalla mutazione del gene FMR1, localizzato sulla banda cromosomica Xq27.3, in corrispondenza del sito fragile FRAXA, descritto originariamente da Lubs nel 1969 in una famiglia

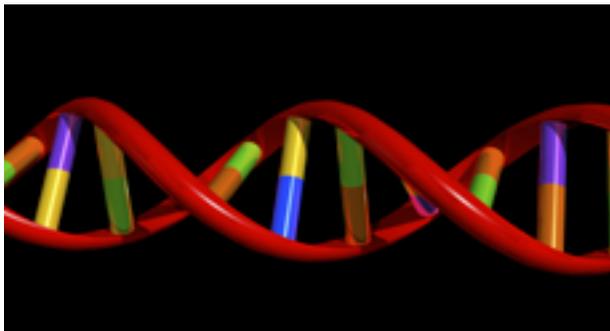
con ritardo mentale X-linked. Nella regione 5' UTR del gene FMR1 è presente una sequenza polimorfica di triplette CGG, la cui espansione e successiva metilazione, estesa alle citosine dell'adiacente isola CpG del promotore, causa un blocco della trascrizione e la conseguente assenza della proteina FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein). Questa mutazione si riscontra in più del 95% dei soggetti con FXS. La restante percentuale dei casi è dovuta a mutazioni puntiformi o delezioni di FMR1. L'identificazione di queste mutazioni porta alla conclusione che FMR1 sia il solo gene coinvolto nell'eziologia della FXS e che l'assenza o la perdita di funzione della proteina FMRP ne sia il principale fattore patogenetico. Recentemente, ►

sono state identificate 130 nuove varianti di sequenza del gene FMR1 in una popolazione di circa 1.000 individui maschi affetti da ritardo mentale e privi della tipica espansione della sequenza CGG. Benché il significato patogenetico di queste varianti sia incerto, la loro esistenza suggerisce tuttavia un ruolo causativo importante del gene FMR1 nella patogenesi del ritardo mentale, non strettamente limitato a FXS (1).

Come si manifesta

FXS si manifesta con ritardo psicomotorio di grado medio-grave. Gli individui affetti manifestano inoltre un deficit di attenzione e iperattività, associato a stato di ansia e umore instabile e nei casi più gravi ad autismo. Durante l'infanzia può presentarsi epilessia che generalmente tende a scomparire prima della pubertà. Sotto il profilo fisico i maschi affetti presentano alta statura, macrocefalia relativa, viso stretto e allungato, fronte e mandibola prominenti, ipotelorismo, orecchie grandi, palato ogivale, macrorchidismo, iperestensibilità delle articolazioni, piedi piatti e persistente ipotonia muscolare. Più raro è il riscontro di un prollasso della valvola mitrale. Queste manifestazioni sono in parte riconducibili all'ipotonia muscolare generalizzata, ma probabilmente anche a una displasia connettivale. Un dato interessante viene dagli studi sui cervelli *post-mortem* di individui affetti da FXS e consiste nella presenza, a livello neuronale, di spine dendritiche allungate, sottili e più dense rispetto ai controlli normali, compatibili con un'immaturità di sviluppo. Le femmine affette mostrano in generale un fenotipo più lieve e la gravità del quadro clinico è correlata al grado di inattivazione del cromosoma X mutato.

Il gene FMR1 è costituito da 17 esoni e 16 introni che si espandono lungo un tratto genomico di circa 38 kb. Il gene è trascritto in un mRNA di circa 4,4 kb con una open reading frame (ORF) di 1,9 kb. Nel



promotore del gene è presente un'isola CpG e nella regione 5' UTR a monte del primo esone è localizzata la sequenza polimorfica di triplette CGG. In base all'ampiezza della sequenza espansa, è possibile definire 4 classi di alleli: wild type (WT), con un numero di triplette variabile fra 5 e 55, premutazione (PM) con 56-200 triplette, mutazione completa (FM) e mutazione completa non metilata (UFM, unmethylated full mutation) con più di 200 triplette.

Nella mutazione completa l'alterazione strutturale (espansione) è accompagnata da modificazioni epigenetiche a carico sia del DNA (metilazione delle citosine della sequenza espansa e dell'isola CpG del promotore) (2), che degli istoni (deacetilazione degli istoni H3 e H4, metilazione della lisina 9 dell'istone H3 (H3K9), demetilazione della lisina 4 dell'istone H3 (H3K4) e aumento della forma trimetilata della lisina 27 dell'istone H3 (H3K27me3)). Queste modificazioni conferiscono al gene FMR1 una conformazione eterocromatica che ne determina il silenziamento trascrizionale e la conseguente assenza della proteina FMRP, nonostante la sequenza codificante del gene rimanga intatta.

Come si trasmette

Le diverse classi di alleli sopra indicate presentano una stabilità di trasmissione differente: gli alleli normali (5-55 CGG) sono trasmessi in modo stabile da una generazione a quella successiva; gli alleli premutati (56-200 CGG) sono instabili e possono espandersi a mutazione completa. L'amplificazione avviene esclusivamente in caso di trasmissione materna. I momenti critici per il passaggio da premutazione a mutazione completa sono due: la gametogenesi femminile e la fase precoce dello sviluppo embrionale. Nelle famiglie FXS non è mai stata dimostrata l'espansione diretta di un allele normale a uno con mutazione completa. Il rischio che nella meiosi materna si verifichi un'espansione da premutazione a mutazione completa è proporzionale al numero di ripetizioni. Quindi, le mutazioni complete non possono originare da un allele normale, ma solo da premutazioni. Per quanto riguarda lo sviluppo embrionale, le amplificazioni post-zigotiche potrebbero essere responsabili dei mosaicismi somatici tra alleli premutati e alleli con mutazione completa. Poiché il numero delle triplette tende ad aumentare a ogni generazione, la penetranza della sindrome, ovvero il rischio di manifestazioni cliniche, aumenta nelle

generazioni successive. L'espansione della sequenza di triplette spiega il paradosso di Sherman, che si manifesta clinicamente come un aumento del numero di individui con FXS col passare delle generazioni.

Studi compiuti negli ultimi anni hanno evidenziato la presenza di fenotipi patologici anche negli individui portatori di premutazione del gene FMR1, ritenuti in precedenza portatori clinicamente sani di FXS. La premutazione è caratterizzata da livelli trascrizionali più alti e livelli di proteina più bassi rispetto ai soggetti con alleli normali. In individui premutati di età superiore ai 50 anni sia maschi che, più raramente, femmine, è stata descritta una patologia neurodegenerativa caratterizzata da tremore intenzionale progressivo, atassia cerebellare, parkinsonismo, demenza e disfunzioni autonome, indicata come sindrome tremore e atassia associata all'X fragile (Fragile X Tremor Ataxia Syndrome, FXTAS) (3). La penetranza e l'espressività dei disturbi neurologici sono maggiori in presenza di alleli con un elevato numero di ripetizioni CGG. La FXTAS è causata da un eccesso di FMR1-mRNA, che precipita formando inclusioni intranucleari nei neuroni e negli astrociti degli individui premutati con conseguente degenerazione neuronale e manifestazioni cliniche correlate. Nelle donne la premutazione del gene FMR1 si associa, inoltre, a disfunzione ovarica e ad aumentato rischio di menopausa precoce (Premature Ovarian Insufficiency, POI), definita come cessazione completa dei cicli mestruali prima dei 40 anni (4). Il meccanismo responsabile della POI non è ancora noto. Analogamente a quanto proposto per la patogenesi di FXTAS, anche nella POI si può ipotizzare un meccanismo di tossicità dell'mRNA. La penetranza e l'età di esordio sono correlate con le dimensioni della premutazione, con un picco nell'intervallo fra 80 e 100 ripetizioni, mentre premutazioni più grandi sembrerebbero correlate a un rischio inferiore.

Complessivamente, si può quindi parlare di "sindromi da mutazioni del gene FMR1" o di "FRAXopatie" (5), sebbene i meccanismi molecolari e il quadro clinico di ogni condizione siano completamente diversi l'uno dall'altro.

Va ancora segnalato che sono stati descritti rari individui portatori della mutazione completa del gene ma con un'intelligenza pressoché normale, i quali hanno mostrato una completa mancanza di metilazione del gene FMR1 e modificazioni istoniche analoghe

a quelle degli alleli normali, con livelli di trascrizione aumentati ed espressione di FMRP leggermente ridotta. Questi individui dimostrano, in modo inequivocabile, che l'espansione della sequenza di triplette CGG è necessaria ma non sufficiente a determinare il blocco trascrizionale di FMR1 con la conseguente assenza di FMRP e quindi la manifestazione clinica di FXS che ne deriva (6).

La proteina

La proteina FMRP è costituita da 632 aminoacidi e ha un peso molecolare di 70-80 kDa. Lo splicing alternativo al 3 del gene produce più di 20 diversi trascritti, ma solo 4-5 isoforme della proteina sono state realmente osservate nei vari tessuti. L'isoforma 7 (ISO7) è la più cospicua ed è particolarmente espressa nel soma e nelle spine dendritiche delle cellule nervose e negli spermatozoni, in accordo con il quadro clinico che si riscontra nella sindrome. Si tratta di una proteina legante RNA e altre proteine, formando un grosso complesso ribonucleoproteico, che agisce soprattutto a livello delle vescicole post-sinaptiche delle spine dendritiche inibendo la traduzione di mRNA. Oltre a domini comuni ad altre proteine leganti l'RNA, FMRP possiede un dominio di localizzazione nucleare, NLS (Nuclear Localization Signal) ed uno di esportazione dal nucleo, NES (Nuclear Export Signal), che ne facilitano il traffico fra nucleo e citoplasma. Molti degli mRNA legati da FMRP codificano per proteine coinvolte nella funzione sinaptica e nello sviluppo neuronale.

Recenti studi hanno evidenziato il coinvolgimento di FMRP nell'induzione di una depressione post-sinaptica a lungo termine (LTD) in risposta all'attivazione dei recettori metabotropici del glutammato di gruppo I (mGluR1 e 5). Questa forma di LTD richiede la rapida sintesi di proteine a livello della sinapsi, a sua volta controllata dall'effetto inibitore esercitato da FMRP sulla traduzione di mRNA legati ai polisomi. Da studi effettuati su topi knock-out per FMR1 è emerso che in assenza di FMRP l'attivazione dei mGluR si associa a un eccesso di sintesi proteica nelle vescicole post-sinaptiche delle spine dendritiche, con conseguente aumento della LTD. L'esacerbazione della LTD potrebbe spiegare alcune delle anomalie neurologiche della FXS, quali epilessia, alterazioni comportamentali e anomalie morfologiche delle spine dendritiche.





Il trattamento

Questo modello, definito “teoria dei mGluR” (7), è supportato anche dal fatto che il trattamento con antagonisti selettivi di mGluR (ad esempio, 2-methyl-6-(phenylethynyl)pyridine o MPEP) riporta alla norma i difetti comportamentali e neurologici in topi knock-out per FMR1. Recentemente, nei topi l’uso del farmaco AFQ056, inibitore selettivo di mGluR5, ha dimostrato un recupero del fenotipo comportamentale. Questo studio ha supportato l’uso *in vivo* di AFQ056 in un trial clinico su 30 individui affetti da FXS. In 7 di questi pazienti, portatori di una mutazione di FMR1 completamente metilata e totale assenza di trascrizione, si è osservato un miglioramento significativo del comportamento dopo trattamento (8). Questi risultati hanno posto le basi per un trial clinico su più ampia scala, al momento in corso.

In generale, questo approccio terapeutico cerca di “recuperare” il fenotipo neurologico dei pazienti affetti da FXS bypassando l’assenza della proteina FMRP. Un secondo possibile approccio terapeutico è quello che tenta di “riaccendere” il gene FMR1, che nei pazienti affetti non è assente o mutato strutturalmente, ma solo “spento”. Studi effettuati *in vitro*, trattando linee cellulari di pazienti FXS con un agente demetilante il DNA, la 5-azadeossicitidina (5-azadC), hanno dimostrato il ripristino della trascrizione del gene con recupero parziale della proteina FMRP (9). Studi successivi hanno dimostrato che la regolazione dell’attività del gene FMR1 dipende non solo dalla metilazione del DNA, ma anche da modificazioni epigenetiche della

struttura degli istoni, cioè delle proteine sulle quali si avvolge la doppia elica del DNA. In un trial clinico la somministrazione dell’acetil-L-carnitina (ALC), un composto che ha un effetto iperacetilante sugli istoni, ha ridotto l’iperattività in bambini affetti da FXS (10).

L’obiettivo di questi studi è quello di trasferire *in vivo* i risultati ottenuti *in vitro*, secondo il modello della medicina traslazionale, nella speranza che ciò possa portare a una cura farmacologica efficace della sindrome. ■

Ringraziamenti

Questo lavoro è supportato in parte dalla Fondazione Telethon Onlus (GGP10150) e dalla Fondazione FRAXA.

Riferimenti bibliografici

- Collins SC, Bray SM, Suhl JA, *et al.* Identification of novel FMR1 variants by massively parallel sequencing in developmentally delayed males. *Am J Med Genet* 2010;152A(10):2512-20.
- Pietrobono R, Pomponi MG, Tabolacci E, *et al.* Quantitative analysis of DNA demethylation and transcriptional reactivation of the FMR1 gene in fragile X cells treated with 5-azadeoxycytidine. *Nucleic Acids Res* 2002;30(14):3278-85.
- Hagerman RJ, Leehey M, Heinrichs W, *et al.* Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology* 2001;57:127-30.
- Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, *et al.* Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study-preliminary data. *Am J Med Genet* 1999;83:322-25.
- Pirozzi F, Tabolacci E, Neri G. The FRAXopathies: definition, overview and update. *Am J Med Genet* 2011;155A(8):1803-16.
- Tabolacci E, Moscato U, Zalfa F, *et al.* Epigenetic analysis reveals a euchromatic configuration in the FMR1 unmethylated full mutations. *Eur J Hum Genet* 2008;16:1487-98.
- Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends Neurosci* 2004;27:370-7.
- Jacquemont S, Curie A, des Portes V, *et al.* Epigenetic modification of the FMR1 gene in fragile X syndrome is associated with differential response to the mGluR5 antagonist AFQ056. *Sci Transl Med* 2011;3:64ra1.
- Chiurazzi P, Pomponi MG, Willemsen R, *et al.* In vitro reactivation of the FMR1 gene involved in fragile X syndrome. *Hum Mol Genet* 1998;7(1):109-13.
- Torrioli MG, Vernacotola S, Peruzzi L, *et al.* A double-blind, parallel, multicenter comparison of L-acetylcarnitine with placebo on the attention deficit hyperactivity disorder in fragile X syndrome boys. *Am J Med Genet* 2008;146A(7):803-12.



CENTRO DI ASCOLTO MALATTIE RARE DELLA REGIONE TOSCANA

Luca Pianigiani¹, Cecilia Berni², Silvia Bonini¹, Olivia Stanzani¹ e Francesca Micalizzi²

¹Centro di Ascolto Regionale, Direzione Generale Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale della Regione Toscana, Firenze

²Settore Diritti e servizi socio-sanitari della persona in ospedale, Direzione Generale Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale della Regione Toscana, Firenze

RIASSUNTO - A ottobre 2012, presso la Regione Toscana, nasce il Centro di Ascolto Malattie Rare, per rispondere alle richieste di informazione, orientamento e supporto psico-sociale poste dall'utenza in tale ambito. Il Servizio, rivolto a pazienti, familiari e operatori socio-sanitari, vuole aiutare a orientare nel percorso di cura e a superare difficoltà assistenziali anche di tipo psicologico e sociale; inoltre, esso dà informazioni sui servizi di diagnosi e cura della Rete Regionale per le Malattie Rare, sostenendo gli utenti durante l'intero percorso. Il Centro dispone di operatori con competenze specifiche e psicologi appositamente formati per accogliere, analizzare e rispondere ai bisogni dell'utente. Il servizio telefonico è accessibile attraverso il Numero Verde **800880101**, attivo dalle 8.00 alle 20.00 tutti i giorni della settimana.

Parole chiave: informazione; orientamento; supporto psicologico telefonico

SUMMARY (*Counselling Centre for Rare Diseases of the Tuscany Region*) - The Counselling Centre for Rare Diseases was established in 2012 at the Tuscany Region to respond to requests for information, guidance and psycho-social support posed by users in this area. The service is aimed at patients, family members and health workers and helps to guide in the care pathway and to overcome welfare difficulties also for psychological care and social services. It provides information on diagnosis and treatment services offered by the Regional Network for Rare Diseases and it supports users during the entire path. The Centre has professionals with specific expertises and psychologists trained to receive, analyze and respond to user needs. The Centre is a telephone service accessible through a toll free **800880101** open from 8.00 to 20.00 every day of the week.

Key words: information; orientation; telephone counselling

ascolto.rare@regione.toscana.it

La Regione Toscana fin dal 2001, firmando un protocollo di intesa con il Forum delle Associazioni Toscane per le Malattie Rare, ha di fatto sancito che l'ascolto e il confronto con le esigenze dei pazienti affetti da malattie rare fosse fondamentale per l'adeguata programmazione degli interventi finalizzati a migliorare l'offerta assistenziale.

Il Centro di Ascolto Malattie Rare (CAMR) nasce nel 2012 presso la Direzione Generale Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale della Regione Toscana, in collaborazione con il Gruppo di Coordinamento

Regionale delle Malattie Rare dove sono rappresentate le Strutture di Coordinamento della Rete dei Presidi dedicati all'assistenza per le malattie rare, con il Forum delle Associazioni Toscane Malattie Rare, con il Consiglio Sanitario Regionale e con il Registro Toscano Malattie Rare.

Il Gruppo di Coordinamento Regionale ha promosso negli anni varie iniziative di tipo formativo, informativo e convegnistico per favorire il confronto tra la rete assistenziale e i pazienti con i loro familiari. L'istituzione del Centro consente di strutturare un'ulteriore attività che gli uffici dei ►

settori competenti della Regione Toscana avevano già iniziato a svolgere, su richiesta diretta di utenti con una personale o familiare situazione di disagio, spesso di tipo psico-sociale e/o con necessità di ri-orientamento ai servizi.

Il CAMR è un'esperienza innovativa del Servizio Sanitario Regionale, finalizzata a un incremento della centralità del paziente nei percorsi assistenziali per le patologie rare. Risponde a pazienti, familiari e operatori socio-sanitari attraverso un servizio informativo e di problem-solving e un servizio di ascolto e sostegno psicologico.

L'iniziativa ha come obiettivo quello di fornire un punto di ascolto e di supporto nei percorsi assistenziali, aiutando gli utenti nella "navigazione interna al sistema di cure" a partire dall'accesso alle informazioni, senza trascurare le difficoltà psicologiche e sociali legate alla patologia rara.

Il Centro è in stretto collegamento con i servizi per le patologie rare già esistenti sul territorio, attraverso un'importante rete multidisciplinare di referenti esterni. Per qualsiasi necessità di tipo clinico, psicologico o sociale, il Centro si avvale, infatti, della collaborazione delle strutture di coordinamento della Rete dei Presidi e dei referenti psicologi e assistenti sociali individuati in ogni Azienda USL della Regione. Per altri bisogni informativi specifici, quali, ad esempio, riferimenti di Associazioni di pazienti e familiari, informazioni sui livelli di esenzione/erogazione farmaci, vengono coinvolti il Referente del Forum delle Associazioni Toscane Malattie Rare e gli specifici settori di competenza presso la Regione Toscana. Tra i referenti esterni del Centro sono stati previsti anche le Strutture

di Genetica Medica delle Aziende Ospedaliero-Universitarie della Regione Toscana e i referenti regionali della medicina generale e della pediatria di famiglia per le malattie rare.

Una collaborazione fondamentale è anche quella attivata con il Telefono Verde Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, con il quale vengono gestite le richieste dell'utente relativamente a sperimentazioni cliniche a livello nazionale e internazionale, riferimenti su centri accreditati e associazioni a livello nazionale, norme a livello nazionale e regionale extra-Toscana, ulteriori specifiche sui livelli di esenzione.

Questo modello operativo consente di lavorare in sinergia con tutte le Aziende Sanitarie Toscane e con altri Servizi, al fine di contribuire a una presa in carico integrata e globale dell'utente e delle richieste poste dallo stesso.

Il Servizio, in linea con le *best practices* organizzative e tecnologiche per la gestione di servizi di counselling e sostegno, favorisce a livello nazionale un sistema condiviso di comunicazione e di lavoro, efficace per la gestione delle richieste. L'utente può contattare il Centro sia attraverso il numero verde regionale gratuito **800880101**, sia attraverso l'indirizzo e-mail dedicato ascolto.rare@regione.toscana.it, attivi dal lunedì al sabato dalle 8.00 alle 20.00. Al numero verde rispondono operatori con competenze specifiche all'ascolto e all'orientamento e psicologi con esperienza nel campo delle malattie rare. Il servizio agisce nel totale rispetto della normativa vigente sulla privacy (DLvo 196/2003).

Il Centro si caratterizza come un Servizio di counselling e supporto psicologico telefonico, che permette una forma "altra" e integrativa ai servizi territoriali già esistenti per le patologie rare, i cui punti innovativi e di forza sono individuabili prevalentemente in:

- accesso facilitato (ad esempio, impossibilità a muoversi, ma anche facilitazione emotiva);
- disponibilità immediata (punto di riferimento accessibile in ogni momento della giornata);
- informazioni sui servizi e le risorse presenti sul territorio (che il soggetto potrà utilizzare in qualsiasi momento);
- comodità e funzionalità del colloquio telefonico in quanto contesto non medicalizzato.



segue

La voce delle Associazioni/Patients' Associations speaking

Per 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 "qualitativi" delle Associazioni stesse.



a cura di Marta De Santis e Agata Polizzi
Centro Nazionale Malattie Rare, ISS

IN BRIEF

Patients' Associations speaking.

To give more visibility to the Italian Associations this section will present profiles of patients and relatives Associations included in the Italian National Centre for Rare Diseases database. Each information sheet will include a section, written by our editorial staff and focused on a specific disease, and a brief description of the activities carried out by or in collaboration with the Association. Associations will be selected by extraction, to guarantee transparency. No "qualitative" criterion or evaluation of the Associations will be considered.

Associazione Italiana Vivere la Paraparesi Spastica (AIViPS) - Onlus

Paraplegie spastiche ereditarie

Le Paraplegie spastiche ereditarie (PSE) rappresentano un gruppo di malattie rare clinicamente e geneticamente molto eterogenee, caratterizzate da progressiva spasticità e debolezza agli arti inferiori con degenerazione retrograda degli assoni dei neuroni corticali motori. Si stima che in Europa circa 1 persona su 20.000 sia affetta da una forma di PSE. Le PSE possono trasmettersi come carattere autosomico dominante, autosomico recessivo o recessivo legato all'X, e sono distinte a loro volta in diverse varianti. Nella maggior parte delle famiglie si osserva un'ereditarietà di tipo dominante, circa il 20% si trasmette in maniera recessiva, sebbene esistano anche casi sporadici. Le PSE sono classificate in relazione ai geni o ai loci identificati e a oggi sono noti circa 48 loci indicati con le sigle SPG1-SPG48. Si conoscono 10 geni per le forme dominanti (SPG4 è il sottotipo più comune con mutazioni delle gene SPAST) e 12 geni per le forme recessive (SPG7 e SPG5 sono i loci più frequentemente coinvolti). Diverse proteine, incluse quelle di origine mitocondriale, sembrano essere coinvolte nel meccanismo patogenetico responsabile della malattia. Le



Home page del sito web dell'Associazione Italiana Vivere la Paraparesi Spastica (AIViPS) - Onlus

continue acquisizioni in campo genetico-molecolare hanno notevolmente affinato le possibilità diagnostiche, le valutazioni prognostiche e di follow-up con importanti implicazioni per la consulenza genetica, determinando anche un ampliamento dello spettro delle condizioni cliniche che rientrano in questo gruppo di

malattie come, ad esempio, le leucodistrofie e le atassie. L'età di comparsa delle PSE è variabile ed è compresa tra l'età prescolare e i 70 anni. Clinicamente, si distinguono forme pure e forme complicate. Le prime sono caratterizzate da una sintomatologia pressoché esclusivamente neurologica con progressiva debolezza agli arti inferiori, spasticità, disturbi della sensibilità e vescica neurogena. Nelle forme complicate sono presenti manifestazioni neurologiche e non, come ad esempio: ritardo mentale, leucodistrofia, epilessia, distonie, polineuropatie, anomalie corpo calloso, dismorfie, sordità, degenerazione retinica, nefropatie e lesioni cutanee. La

diagnosi delle PSE è formulata in relazione al quadro clinico e alle indagini di laboratorio e strumentali. Il trattamento è esclusivamente sintomatico, indispensabile è la terapia riabilitativa di supporto. ■

**Associazione Italiana Vivere
la Paraparesi Spastica (AIViPS) - Onlus**

Per maggiori informazioni:

Sede: c/o abitazione privata
Via dei Gelsi, 20 - 20040 Busnago (MB)
Telefono: 039 6823670
E-mail: info@vipsonlus.it

www.vipsonlus.it

Intervista a Tiziana Mareo, Presidente dell'AIViPS

Quando la Signora Tiziana ha saputo la diagnosi del figlio Marco, ragazzo di 15 anni, ha avuto bisogno di parecchie settimane per metabolizzarla. Poi ha iniziato a cercare in rete qualcun altro che avesse avuto questa stessa diagnosi. Si sentiva sola e con un peso troppo grande da portare, con un sacco di domande in testa ma soprattutto di perché. Ha pensato che da qualche parte ci doveva essere qualcuno che avesse le sue stesse sensazioni, le sue stesse paure e domande e forse, insieme, il peso di questa similitudine sarebbe stato più sopportabile. L'Associazione nasce ufficialmente il 3 ottobre 2009 presso la sede di Telethon a Roma. L'idea matura alcuni mesi prima, quando la signora Tiziana mette nella bacheca Telethon un annuncio: cercava dei contatti con altre persone affette da paraparesi spastica. Dopo qualche giorno arrivarono le prime adesioni alla sua richiesta. Le diverse famiglie si misero in contatto tra loro. Fu una cosa incredibile... mamma Tiziana parlava con persone che la capivano, ancora prima di esprimere cosa provasse. Per la prima volta c'era sintonia. Dal giorno dopo quel contatto, grazie alla collaborazione degli amici di Telethon, è nata AIViPS (Associazione Italiana Vivere la Paraparesi Spastica Ereditaria).

Quali sono i maggiori disagi che le persone con paraparesi spastica ereditaria devono affrontare?

Trattandosi di malattia rara, le persone con paraplegie spastiche ereditarie (PSE) hanno tutti i disagi che un portatore di malattia rara ha. Lo dice già l'aggettivo, rara:

questo implica che poche persone ce l'hanno e pochi medici sanno di cosa si tratti. Difficoltà di diagnosi, nessun medicinale *ad hoc*, poche terapie e non specifiche, pochi Centri che conoscano approfonditamente la patologia e possano dare delle indicazioni ai pazienti a 360°.

Il paziente non viene informato dal suo medico di base o altro specialista di quali siano i supporti, le attrezzature che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) può offrirgli gratuitamente, in funzione del suo grado di disabilità. Al portatore di PSE, prima che venga diagnosticata la malattia, vengono proposti esami e visite mediche che non sono pertinenti, le quali comportano disagi psichici e abbattimento del morale e sfiducia verso l'SSN; a ciò si aggiungono le spese, molte volte non sostenibili.

Cosa sta facendo la sua Associazione per dare voce ai bisogni delle persone con PSE?

L'AIViPS ha solo due anni e mezzo. In questo tempo ha cercato di raccogliere adesioni, di far sapere alle persone malate che non erano più sole, che potevano aiutarsi a vicenda, condividendo le proprie esperienze. Infatti, a partire dal numero sempre crescente delle adesioni e dal passaparola sulla nostra attività, derivante dalle diverse manifestazioni pubbliche e sociali di divulgazione della malattia sul territorio nazionale, siamo stati in grado di svolgere uno scambio di informazioni e altro tra medici, ricercatori e un alto numero di pazienti, anche per aiutare la ricerca sulle PSE.

Attualmente, abbiamo in corso un progetto per la qualità della vita dei malati di PSE e stiamo cercando finanziamenti per un progetto di fisioterapia congiunto ad agopuntura, per una migliore qualità della vita. Lo stesso dicasi per un progetto di riabilitazione posturale globale, sempre per cercare di ottenere dei buoni risultati nella riabilitazione, che nel caso della PSE deve essere continua, trattandosi di malattia degenerativa.

Nel novembre 2011 abbiamo realizzato a Milano il primo Congresso dell'AIViPS; in quell'occasione ci siamo incontrati tra associati, abbiamo cercato di definire le problematiche comuni e come risolverle

insieme. Essendo molto difficile per i pazienti partecipare ai congressi, li informiamo dei risultati e delle novità emersi/e tramite il nostro sito www.vipsonlus.it (a cui rimandiamo il lettore), oppure tramite le tv nazionali o locali, tramite i quotidiani (a diffusione locale), tramite i social network (ad esempio, Internet-Facebook).

L'AIViPS fa sapere ai suoi iscritti quali sono le novità delle altre nazioni, essendo l'Associazione membro di Euro Hsp (Associazione europea per le PSE), tramite cui siamo inseriti in EURORDIS, e quelle della Federazione italiana di UNIAMO. ■

Crigler-Najjar Italia Associazione Malati Iperbilirubinemici (CIAMI) - Onlus

La sindrome di Crigler-Najjar

La sindrome di Crigler-Najjar è una rara malattia genetica dovuta al malfunzionamento di un gene che comporta, a valle, un accumulo eccessivo nell'organismo di bilirubina non-coniugata, una sostanza di scarto che, in quantità eccessiva, è particolarmente tossica per il sistema nervoso. Esistono due forme della malattia (tipo I e tipo II): generalmente la sindrome di Crigler-Najjar di tipo I è più grave. Si manifesta già in età neonatale e tra le complicanze più gravi e pericolose vi è l'accumulo della bilirubina in alcune aree del cervello (si tratta del cosiddetto kernittero), che può portare a morte durante le prime settimane di vita o a gravi conseguenze neurologiche. Il trattamento della sindrome di Crigler-Najjar prevede cicli di fototerapia e di exanguinotrasfusione (cioè una sostituzione pressoché completa del sangue). Benché il trapianto di fegato sia risolutivo non è scevro di complicanze. La ricerca sta lavorando su altre possibilità terapeutiche: la terapia genica, il trapianto di cellule epatiche e la terapia con cellule staminali si sono dimostrate strategie promettenti. Occorrerà ancora del tempo prima che queste terapie possano essere routinariamente impiegate nella pratica clinica.

L'attività dell'Associazione

Nata nel 2001, CIAMI Onlus riunisce genitori e, in generale, famiglie di persone affette dalla Sindrome di Crigler-Najjar. La finalità principale dell'Asso-



Home page del sito web dell'Associazione Malati Iperbilirubinemici (CIAMI)

ciazione è di garantire un'adeguata assistenza socio-sanitaria ai pazienti su tutto il territorio nazionale.

Si propone, inoltre, i seguenti obiettivi:

- individuare i progetti di ricerca più avanzati finalizzati alla sindrome di Crigler-Najjar e sostenerli finanziariamente;
- organizzare corsi, convegni, seminari per l'aggiornamento dei medici e per lo scambio e la diffusione delle conoscenze; ogni anno, ad esempio, è organizzato un meeting per coinvolgere simpatizzanti e diffondere le novità scientifico-assistenziali;
- sensibilizzare l'opinione pubblica, le istituzioni nazionali e internazionali affinché siano tutelati i diritti dei malati e dei loro familiari. ■

Crigler-Najjar Italia Associazione Malati Iperbilirubinemici (CIAMI) - Onlus

Per maggiori informazioni:

Sede: Via Ivo Peli, 21 - 40033 Casalecchio di Reno (BO)

Telefono: 051 575835

E-mail: info@ciami.it - segreteria@ciami.it

www.ciami.it

Associazione Italiana per la Sindrome di Emiplegia Alternante (AISEA) - Onlus

L'emiplegia alternante

L'emiplegia alternante (EA) è una rara malattia neurologica di cui sono stati finora descritti circa 500 casi nel mondo e circa 40 in Italia. È caratterizzata da attacchi transitori di emiparesi o emiplegia, cioè di perdita parziale o completa della capacità di movimento di un singolo arto o di metà del corpo, accompagnati da diversi altri sintomi neurologici. La malattia compare in tenera età: prima dei 18 mesi e, a volte, anche nel periodo neonatale. Gli attacchi emiplegici caratteristici possono durare da pochi minuti a diversi giorni, ma scompaiono con il sonno. In rari casi gli attacchi possono presentarsi in maniera particolarmente grave e associarsi a insufficienza cardiorespiratoria. A oggi, non esistono marcatori biologici che consentano di identificare univocamente la patologia, pertanto la diagnosi di emiplegia alternante è prevalentemente clinica. Il trattamento della malattia è sintomatico.

L'attività dell'Associazione

L'Associazione ha visto la luce nel 1999 per opera di un gruppo di famiglie di persone con Emiplegia Alternante (EA). Oggi vanta anni di esperienza ed è parte integrante della Rete Europea per la Ricerca sull'Emiplegia Alternante (www.enrah.net).

Gli obiettivi dell'organizzazione sono:

- informare e sostenere le persone affette da EA e i loro familiari;
- diffondere la conoscenza della malattia tramite un bollettino semestrale, il sito Internet, un blog e numerose altre iniziative;



Home page del sito web dell'Associazione Italiana per la Sindrome di Emiplegia Alternante (AISEA) - Onlus

- promuovere la ricerca di una cura e una migliore presa in carico delle persone colpite. Proprio perseguendo questo scopo, l'Associazione ha collaborato con il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità nella stesura delle Linee Guida per l'Emiplegia Alternante. Inoltre, organizza un incontro annuale tra le famiglie, i bambini e i professionisti del settore medico, riabilitativo e socio-assistenziale, allo scopo di favorire gli scambi di esperienze e la conoscenza della malattia. ■

Associazione Italiana per la Sindrome di Emiplegia Alternante (AISEA) - Onlus

Per maggiori informazioni:

Sede: c/o abitazione privata
Via Sernovella, 37- 23878 Verderio Superiore (LC)
Telefono: 039 9518046
E-mail: info@aiseaonlus.org

www.aiseaonlus.org

"Cerca contatti"

Il Centro Nazionale Malattie Rare ha attivato il servizio "Cerca contatti", rivolto a persone con malattia rara e/o loro familiari che non dispongono di un'Associazione specifica di riferimento sul territorio nazionale. Per maggiori informazioni consultare il sito www.iss.it/cnmr alla sezione Associazioni.

segue

Il Servizio risulta essere uno strumento fondamentale ed efficace nel:

- fornire informazioni valide, aggiornate e personalizzate sulle patologie rare a 360 gradi (*informative counselling*);
- offrire uno spazio in cui la persona possa sentirsi accolta, ascoltata e rassicurata nei vari momenti di difficoltà (*crisis counselling*);
- favorire, attraverso il colloquio, l'individuazione del reale problema della persona prospettando possibili soluzioni (analisi della domanda e *problem-solving counselling*);
- garantire la possibilità di un supporto emotivo-psicologico volto ad "accogliere" gli aspetti più "intimi" (emotivo-relazionali, cognitivi e comportamentali) connessi all'attuale percorso di vita della persona e all'attivazione/riattivazione di risorse personali e strategie di *coping*, utili a favorire la consapevolezza rispetto alle attuali difficoltà e, conseguentemente, il fronteggiamento del problema attraverso la definizione di obiettivi condivisi nel "qui e ora".



Le potenzialità di un Servizio come questo, in grado di rispondere a molteplici bisogni distribuiti su gradi diversi di complessità (dal bisogno di informazioni alla gestione di una presa in carico complessa, dalla gestione di una emergenza psicologica a quella di un processo di accompagnamento alle cure), sono molteplici.

La sua strutturazione consente una certa flessibilità nell'allargare la rete di referenti anche a livello extraregionale. Nell'ambito delle malattie rare, infatti, è quanto mai doveroso facilitare le connessioni tra Centri di Coordinamento di livello regionale e interregionale.

Inoltre, le modalità di registrazione della casistica consentono una rilettura dei dati che, sia in forma aggregata sia entrando nel merito di specifiche problematiche, si rivela estremamente funzionale a programmare azioni di feed-back informativo/formativo ai servizi aziendali e all'utenza, nonché a strutturare eventuali progetti/interventi dedicati a rendere più appropriata l'offerta assistenziale. ■

Bibliografia consigliata

Il Contact Center per l'oncologia. Un anno di attività del Centro di Counseling Oncologico Regionale. Firenze: Regione Toscana; 2010.

Carli R, Paniccia RM. *Analisi della domanda. Teoria e intervento in psicologia clinica.* Bologna: Il Mulino; 2004.

Carricaburu D, Menoret M. *Sociologia della salute.* Bologna: Il Mulino; 2007.

De Santis M, Gentile AE, Polizzi A, et al. Telefono Verde Malattie Rare. In: Centro Nazionale Malattie Rare Istituto Superiore di Sanità, Istituto Psicoanalitico per le Ricerche Sociali (Ed.). *Storie comuni di malattie rare. Come orientarsi nel mondo dei nomi strani.* Roma: EDUP; 2011. p. 33-81.

Klikovac T. National telephone for the psychological support to oncological patients and their family members. *Psycho-Oncology* 2011;20(Suppl. 2):209-10.

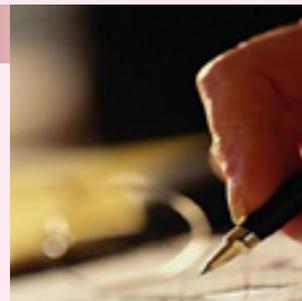
Mucchielli R. *Apprendere il Counseling.* Trento: Edizioni Erickson; 1996.

Pianigiani L, Bartolozzi F, Biancucci F, et al. The Regional Cancer Counseling Center: Teleconferencing for Terminal Patients and Family. *Psycho-Oncology* 2011;20(Suppl. 2): 231-2.

Trotti E, Bellani ML. In: Bellotti GG, Bellani ML (Ed.). *Il counseling nell'Infezione da HIV.* Milano: McGraw Hill; 1997.

Watson M, Hopwood P, White C, et al. Problem-Focussed Interactive Telephone Therapy [ProFITT®]: Results of a feasibility study. *Psycho-Oncology* 2011;20(Suppl. 2): 201-2.

QUEL DIVARIO TRA ASPETTATIVA E REALTÀ



A cura di Antonella Sanseverino
Centro Nazionale Malattie Rare, ISS

The section includes stories of personal experiences and Narrative Medicine projects in research, training and quality of life.

You can send stories of your experience to: medicina.narrativa@iss.it

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

“La nostra esperienza è iniziata quando è nato il nostro secondogenito. Lo shock è stato enorme, perché durante la gravidanza nessuno ci aveva mai detto che sarebbe nato senza le dita della mano destra. Al momento dell'ecografia morfologica è stata forse visualizzata due volte la mano sinistra, o forse la mano destra è stata ritenuta normale e chiusa a pugno. I giorni successivi al parto sono stati tremendi, stavamo in mezzo a tutti gli altri genitori felicissimi e non riuscivamo a esserlo altrettanto: io tentavo di tenere la manica della tutina del bimbo sulla mano, preda di un senso di colpa che razionalmente non riuscivo a giustificare: in ospedale non avevano alcuna spiegazione, mi dissero che forse avevo preso un farmaco in gravidanza, magari quando non sapevo ancora di essere incinta, ma io ero certissima di non averlo fatto, avevo consultato il mio medico persino prima di prendere il germe di grano!

Ho pianto così tanto in quei giorni e in quelli successivi a casa, non riuscivo a smettere, se non quando mi sforzavo di pensare ad altro o di non farmi vedere dall'altro mio figlio; ma bastava che mi trovassi sola a riflettere un momento e non vedevo altro che tutti i problemi che avremmo dovuto affrontare. Mio padre era quello che l'aveva presa peggio di tutti, non riusciva nemmeno a prenderlo in braccio. Mio marito non piangeva mai e quando gli dicevo che sfogarsi

gli avrebbe fatto bene mi diceva che non capiva perché bisognasse per forza piangere e lasciarsi andare, sebbene fosse distrutto anche lui, e mi ripeteva che bisognava essere forti, soprattutto per il piccolo e che da noi avrebbe dipeso la sua serenità.

Nel frattempo avevamo fatto alcuni accertamenti (radiografie ed ecografie) per assicurarci che non ci fossero altre patologie connesse e siamo andati dal primo specialista che ci avevano indicato, un ortopedico dell'ospedale locale: l'incontro è stato tremendo, ci ha detto che nella sua esperienza spessissimo questi casi capitavano a madri che si erano sottoposte all'amniocentesi, così il mio senso di colpa è diventato un macigno. Comunque ci ha indirizzato ad un altro ospedale, dove con nostro grande stupore, il medico ci ha chiesto di spogliare mio figlio per visitarlo; io stavo per dirgli che non serviva, la mano si vedeva benissimo lo stesso, ma lui ha iniziato a esaminare il torace e ci ha fatto la diagnosi, spiegandoci che c'era anche un'atrasi del gran pettorale destro, una questione soltanto estetica, ma che sarebbe diventata sempre più visibile col passare del tempo (mio figlio aveva 10 giorni). Siamo rimasti d'accordo di rivederci un anno dopo (poco più di un mese), per valutare gli esami eco-radiografici che avremmo rifatto per controllo e parlare di eventuali possibili soluzioni (quasi sicuramente protesi da mettere dopo alcuni anni).



L'incontro con questo medico è stato molto positivo per me, prima di tutto perché mi ha sollevato dal senso di colpa legato alla paura di aver fatto qualcosa, seppure in buona fede, che potesse aver causato o favorito l'insorgere del problema; in secondo luogo, perché ci ha fatto un quadro chiaro della situazione, puntando decisamente sul fatto che gli altri pazienti in queste condizioni fanno una vita più che normale e che in gran parte dei casi non vogliono nemmeno mettere protesi, si abituano a usare l'arto così com'è e vivono tranquillamente. Comunque non ci siamo fermati e siamo andati anche in un ospedale del Nord: anche lì un medico ci ha detto che era presto per valutare il da farsi (mio figlio aveva 35 giorni) e che ne avremmo riparlato al compimento di 1 anno di età. Anche questo medico è stato molto umano, ha affrontato la cosa dal punto di vista psicologico, è partito dicendo: "Chiariamo bene una cosa: non è che con un eventuale intervento gli salveremmo la vita. Andrea sta benissimo così".

Adesso so che i medici avevano ragione a proposito del fare una vita completamente normale, perché l'ho provato sulla mia pelle in quasi un anno: Andrea non cerca aiuto per fare le cose che non riesce a fare con la mano destra, ma si arrangia aiutandosi con la sinistra e non vuole che lo si soccorra; d'altronde, per lui è normale, è nato così e impara a fare tutto così. Inoltre, per noi vedere i progressi che fa giorno per giorno, e non solo dal punto di vista motorio, la sua serenità e l'allegria che trasmette è la più grande iniezione di ottimismo che potremmo ricevere: credevamo che avrebbe avuto qualche problema a gattonare e a camminare aggrappandosi ai mobili o ad afferrare e a usare certi giocattoli, invece ci stupiamo tutte le volte

di come lo faccia in modo naturale. Questo rafforza la nostra convinzione che se non saremo noi a creargli apprensioni inutili, potrà vivere serenamente una vita che comunque gli riserverà qualche complicazione, più che altro psicologica, nel rapporto con gli altri. In questo momento mi accorgo che sono io a mettere in imbarazzo chi ha il coraggio di chiedere che cosa gli sia successo, perché la mia risposta è: "Perché? Dove?", non mi rendo conto che parlano della mano, per me è tutto a posto.

A una cosa, tuttavia, non mi rassegno: il fatto che abbiamo dovuto aspettare dieci giorni (dieci giorni di inferno, e ci è andata ancora bene) e andare in ospedale per sapere il nome della patologia, quando avremmo potuto saperlo in sede di ecografia al sesto mese di gravidanza. Io non avrei certo interrotto la gravidanza per un problema a una mano (comunque a quell'epoca gestazionale non sarebbe nemmeno consentito dalla legge), ma è diritto di ogni madre che si sottoponga a un esame sapere quel che ne risulta. Per questa ragione ritengo fondamentale il ruolo dell'Associazione, punto di riferimento per tutti coloro che sbattono all'improvviso contro il muro di una malattia rara, di cui si sa pochissimo e di cui su Internet si trova scritto di tutto: noi ci siamo buttati sulla rete immediatamente dopo la diagnosi e, oltre al sito dell'Associazione, ne abbiamo trovati altri che davano per lo più informazioni mediche, anche sui possibili rimedi.

Uno dei siti americani spiegava che in alcuni rarissimi casi è stata riscontrata la presenza sui casi di SdP anche di leucemia e linfoma non-Hodgkin. Ci siamo spaventati a morte e precipitati a scrivere un messaggio a Eva e a telefonare al medico per delucidazioni e per essere tranquillizzati, cosa che fortunatamente hanno fatto. Sia le informazioni generali, sia quelle in tempo reale, sia la possibilità di una giornata di *day hospital* gratuito con un'équipe specializzata, sono veramente fondamentali per chi, come noi, si trova a dover affrontare esperienze nuove a cui non si è mai preparati.

Sono passati ormai dieci mesi, il bimbo è stupendo come il primo giorno, e i problemi che prima sembravano insormontabili sono diventati situazioni da gestire con serenità nel modo migliore, consapevoli che avrà una vita normale e felice come tutti gli altri bambini. A tutte le famiglie che dovessero trovarsi nelle nostre stesse condizioni auguro di rimanere uniti come lo siamo stati noi e di essere forti anche e soprattutto per i propri figli. »

Il commento

Talvolta, trovarsi tra le braccia un bambino, diverso dal neonato che si era immaginato, può scatenare uno stato emotivo di grande turbamento e smarrimento, come emerge dal racconto della mamma: *“lo shock è stato enorme, perché durante la gravidanza nessuno ci aveva mai detto che sarebbe nato senza le dita della mano destra”*. Questo evento inatteso può cogliere una madre impreparata ad assumere il proprio ruolo e dinanzi al divario tra aspettativa e realtà si può sperimentare un vissuto di inadeguatezza nel rapporto con gli altri *“stavamo in mezzo a tutti gli altri genitori felicissimi e non riuscivamo a esserlo altrettanto”*, che può portare a un temporaneo diniego della realtà stessa, con un vissuto di amarezza generalizzata verso un destino avverso *“tentavo di tenere la manica della tutina del bimbo sulla mano, preda di un senso di colpa che razionalmente non riuscivo a giustificare”*.

In simili circostanze, una comunicazione medico-paziente poco attenta ai vissuti e alla dimensione relazionale, può amplificare un senso di colpa, esasperando oltremodo ansie legate a scelte e comportamenti precedenti *“spessissimo questi casi capitavano a madri che si erano sottoposte all'amniocentesi, così il mio senso di colpa è diventato un macigno”*; al contrario,



una comunicazione efficace (cioè attenta al proprio interlocutore) da parte dell'operatore sanitario può ridurre l'incertezza e la confusione, lasciando spazio a una maggiore consapevolezza e capacità di recepire le informazioni più utili a far fronte alla situazione problematica.

Disorientamento, confusione, ansia, senso di inadeguatezza, variamente combinati tra loro, sono vissuti che tutti i genitori al momento della nascita di un figlio possono provare, ma che talvolta si acquisiscono dinanzi alla nascita di un bambino con una malattia rara *“ho pianto così tanto in quei giorni e in quelli successivi a casa, non riuscivo a smettere, se non quando mi sforzavo di pensare ad altro o di non farmi vedere dall'altro mio figlio; ma bastava che mi trovassi sola a riflettere un momento e non vedevo altro che tutti i problemi che avremmo dovuto affrontare”*.

Non solo i genitori ma anche gli altri familiari (fratelli, nonni, zii, ecc.) possono sperimentare differenti reazioni emotive, come ad esempio una iniziale difficoltà nello stabilire una relazione con il bambino, ritraendosi emotivamente e fisicamente dal rapporto *“mio padre era quello che l'aveva presa peggio di tutti, non riusciva nemmeno a prenderlo in braccio”*, prima di trovare le risorse necessarie per far fronte alla situazione inattesa.

In altri termini, reazioni quali negazione, rabbia, senso di colpa, se non si cristallizzano, cioè se non diventano l'unico modo di affrontare una situazione problematica e stressante, possono svolgere un ruolo importante in quanto danno il tempo per assorbire l'evento traumatico in piccole dosi, più facilmente gestibili.

Si tratta, come la storia pubblicata ci dimostra, di reazioni cui talvolta si ricorre prima di adattarsi alla situazione con un atteggiamento costruttivo *“i problemi che prima sembravano insormontabili sono diventati situazioni da gestire con serenità nel modo migliore, consapevoli che avrà una vita normale e felice come tutti gli altri bambini”*.

Un ringraziamento a questa mamma per aver condiviso la sua esperienza e alcuni dei momenti fondamentali che le hanno consentito di far fronte a un evento inatteso, quale la nascita di un bambino con una malattia rara. ■



IL PROGETTO EPIRARE: RISULTATI RAGGIUNTI E PROSPETTIVE FUTURE

Sabina Gainotti, Luciano Vittozzi, Emanuela Mollo e Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, ISS

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.

RIASSUNTO - EPIRARE è un progetto coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), della durata di 30 mesi (aprile 2011-ottobre 2013), co-finanziato dalla Commissione Europea (DG SANCO). Il progetto è dedicato a conoscere le principali attività e bisogni dei registri di malattie rare e proporre una piattaforma di servizi per favorire la buona conduzione e l'interoperabilità dei registri esistenti e la creazione di nuovi registri ove necessario. Inoltre, EPIRARE mira a raccogliere un set minimo di informazioni dai registri che parteciperanno alla piattaforma per condurre studi di sanità pubblica sulle malattie rare in Europa. Tra ottobre 2011 e gennaio 2012 è stata condotta una survey sulle attività e i bisogni dei registri di malattie rare in Europa a cui hanno risposto 220 registri "attivi", che raccolgono dati, e 25 registri "non attivi", che ancora non raccolgono o non raccolgono più dati. I risultati mostrano una generale mancanza di standardizzazione delle attività svolte a livello tecnico e legale. Anche per questo, EPIRARE sta preparando un *position paper* sulla revisione della Direttiva Europea 95/46/EC sulla tutela dei dati personali, in corso presso la Commissione Europea. L'8 e il 9 ottobre 2012 si è svolto presso l'ISS un Workshop internazionale dove si discuterà dei risultati raggiunti.

Parole chiave: malattie rare; registri; sanità pubblica

SUMMARY (*EPIRARE Project: outcomes and future perspectives*) - EPIRARE is a 30-month project (lasting from April 2011 until October 2013), coordinated by the National Centre for Rare Diseases of the Italian National Institute of Health (ISS) and co-financed by the European Commission (DG SANCO). The project aims to know the main activities and needs of rare diseases registries and to suggest the services needed to achieve the interoperability and good management of the registries themselves and the creation of new ones if necessary. Moreover, EPIRARE is aimed to collect registries minimum dataset in order to conduct public health studies on rare diseases in Europe. A survey on the European registries has been conducted between October 2011 and January 2012 and 220 "active" registries answered (those collecting data) plus 25 "non active" (that still don't collect data or no longer do it). Survey results reveal a lack of standardization in technical and legal activities. This is why EPIRARE is now working on a position paper on the revision of the EU directive 95/46/EC on the protection of personal data which has been proposed by the European Commission. On October 8 and 9, 2012 an international workshop on EPIRARE was held at the Italian National Institute of Health.

Key words: rare diseases; registries; public health

epirare@iss.it

Un registro di patologia è una raccolta di informazioni su persone affette da una particolare patologia in una determinata popolazione. Un registro di patologia può avere diversi obiettivi, tra cui la sorveglianza e il controllo di una patologia, la descrizione della sua storia naturale, la valutazione costo/efficacia di determinati farmaci o interventi, la

valutazione di sicurezza degli stessi, la valutazione e il miglioramento della qualità delle cure (1). Il registro di patologia è lo strumento che meglio permette di raccogliere dati su campioni sufficientemente ampi di popolazione, facilitando la conduzione di studi clinici ed epidemiologici. Nelle malattie rare i registri sono strumenti di ricerca fondamentali. ▶



Generalmente, i registri si caratterizzano per la popolazione di riferimento e si dividono in registri “di popolazione” (2, 3) e “ospedalieri” (4). I primi valutano l’impatto di una patologia attraverso la misurazione di prevalenza, incidenza e mortalità, i secondi raccolgono più spesso dati di follow up e informazioni cliniche delle persone affette, tra cui la prognosi e la partecipazione a trial clinici (5-7). Ultimamente si parla di “registri di pazienti” (*patient-specific RD outcome registry*) (8-12), per indicare la raccolta sistematica di informazioni uniformi con obiettivi specifici. I registri di pazienti spesso offrono una base per lo sviluppo di reti di supporto e Associazioni di pazienti a livello regionale o nazionale e di reti di esperti a livello nazionale, europeo e internazionale.

In molti casi la costituzione di un registro con standard elevati di qualità ha contribuito alla qualità e durata di vita dei malati coinvolti (ad esempio, il registro della European Cystic Fibrosis Society (13) o il registro di TREAT-NMD Neuromuscular Network) (14).

Nelle malattie rare i benefici derivanti dalla costituzione dei registri e dalla condivisione di informazioni sono più evidenti, per via della loro bassa prevalenza e per la mancanza di informazioni, spesso concentrate in pochi centri specializzati.

I registri di malattie rare in Europa

Secondo un recente rapporto Orphanet esistono più di 500 registri di malattie rare in Europa. Tuttavia, i registri esistenti coprono solo il 20% delle malattie rare e spesso sono attivi diversi registri indipendenti per la stessa patologia, con una conseguente dispersione di informazioni.

A oggi, non esistono standard di qualità comuni per la raccolta, conservazione e gestione dei dati e questo non facilita le attività di condivisione e scambio di informazioni. Inoltre, non esistono meccanismi di controllo e garanzia per tutelare gli interessi dei ricercatori che decidono di condividere i propri dati.

A livello europeo, le difficoltà di condurre ricerche basate sui registri è complicata dalle diverse applicazioni della Direttiva 95/46/EC sulla tutela dei dati personali nei Paesi Membri dell’Unione Europea.

Il progetto EPIRARE

Il progetto EPIRARE (www.epirare.eu/) è uno studio di fattibilità, finalizzato alla definizione delle condizioni ideali da un punto di vista tecnico, etico, regolatorio e finanziario per la creazione, conduzione e gestione di registri di patologie rare. Le informazioni raccolte per il progetto EPIRARE serviranno alla progettazione di una piattaforma europea che offra servizi di supporto (tecnico, scientifico, gestionale, legale, della *governance*) alla creazione e conduzione dei registri stessi. La piattaforma di servizi EPIRARE si propone inoltre di raccogliere dai registri partecipanti un set minimo di dati di persone con malattie rare per compiere studi epidemiologici e di sanità pubblica sulle malattie rare in Europa.

Il requisito principale di fattibilità della piattaforma riguarda la sua sostenibilità economica di lungo periodo, che impone di creare sinergie tra i diversi interessi in gioco e i potenziali finanziatori: mondo della ricerca, industria, associazioni di pazienti, *policy maker* e altri.

Il progetto EPIRARE è articolato in 8 workpackage (WP), di cui 5 principali:

- **WP4.** Legal basis (WP Leader: Angela Brand e David Townend, University of Maastricht, Olanda). **Obiettivo:** valutare il contesto attuale e gli strumenti legali idonei a favorire le attività di registrazione sulle malattie rare a livello europeo.

- **WP5.** Policy scenarios on scope, aims, governance and long-term sustainability (WP Leader: Yann Le Cam, EURORDIS, Francia).
Obiettivo: definire gli obiettivi e il modello di governance dei registri che rappresentino gli interessi dei diversi stakeholder (autorità di sanità pubblica nazionali e internazionali, ricercatori, industria farmaceutica, Associazioni di pazienti e centri che raccolgono dati) nelle decisioni strategiche.
- **WP6.** Common data set and disease-specific data collection (WP Leader: Fabrizio Bianchi, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa, Italia).
Obiettivo: definire un data set comune, con elementi non specifici per singole patologie per condurre ricerche epidemiologiche sulle malattie rare in Europa.
- **WP7.** Data quality, validation and data sources integration (WP Leader: Manuel Posada de la Paz, Istituto de Salud Carlos III, Spagna).
Obiettivo: definire criteri per la valutazione della qualità dei dati, delle fonti di dati e delle procedure di qualità adottate dai singoli registri.
- **WP8.** Current needs of existing registries on rare diseases (WP Leader: Sabina Gainotti e Luciano Vittozzi, Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Italia).
Obiettivo: condurre un'indagine conoscitiva sui registri di malattie rare esistenti in Europa per identificarne attività, bisogni e aspettative e definire servizi e strumenti di supporto nelle aree di maggiore interesse per gli utenti della piattaforma.

durante il kick off meeting di EPIRARE, tenutosi a Roma il 12 e 13 luglio 2011 presso l'Istituto Superiore di Sanità. Successivamente, il questionario è stato modificato secondo i suggerimenti emersi e diviso in due sezioni dedicate ai registri "attivi" e ai registri "non attivi" (che ancora non raccolgono o non raccolgono più dati).

Il questionario era composto da 12 aree tematiche, dedicate rispettivamente a:

- caratteristiche generali del registro (5 domande);
- obiettivi del registro (4 domande);
- tipo di dati raccolti (6 domande);
- fonti di dati (3 domande);
- qualità dei dati (9 domande);
- problematiche etiche e legali (4 domande);
- consenso informato (4 domande);
- governance (5 domande);
- attività di comunicazione (2 domande);
- accesso ai dati e sicurezza (6 domande);
- sostenibilità finanziaria (5 domande);
- bisogni e aspettative (6 domande).

Tra settembre e ottobre 2011 il questionario è stato messo online e testato da 10 responsabili di registri che sono anche collaborating partner di EPIRARE. Il test ha riguardato la comprensibilità generale del questionario, la sua completezza, l'impegno e il tempo richiesto per rispondere. I responsabili hanno trovato il questionario semplice ed esaustivo, con un tempo di compilazione di circa 25 minuti; alcuni hanno fornito suggerimenti, che sono stati considerati nella stesura della versione finale. ▶

Attività svolte

Indagine su attività e bisogni dei registri di malattie rare in Europa

Per condurre l'indagine conoscitiva è stato preparato un questionario nel periodo tra giugno e ottobre 2011. Prima di sviluppare il questionario sono stati presi in esame alcuni strumenti già presenti in letteratura (15-20). A partire dal materiale disponibile è stata elaborata una prima bozza del questionario dai diversi WP leader, ognuno contribuendo per la propria area di competenza.

Una bozza preliminare è stata diffusa tra i membri dell'Advisory Board e una seconda bozza più elaborata è stata discussa all'interno di tre gruppi di lavoro



Homepage del sito www.epirare.eu



Nella diffusione dell'indagine è stata adottata una doppia strategia:

- link diretto al questionario: ai coordinatori di network di registri (ad esempio, Treat NMD, EUROCAT, ECURSYN, EUROFEVER, EUROWILSON, RARECARE, ENRAH) è stato inviato un link al questionario, con la richiesta di compilare il questionario e inoltrare il link ai registri inclusi nel loro network. Il link è stato anche inviato a persone chiave tra le autorità di sanità pubblica e le Associazioni di pazienti con malattie rare. Anche i membri della European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) hanno ricevuto un messaggio dedicato per renderli partecipi dello svolgimento dell'indagine e invitarli a collaborare nella sua diffusione;
- invito a una lista predefinita di registri: un link personalizzato al questionario è stato inviato a una lista predefinita (n. 512) di registri creata unendo diverse liste disponibili online (Orphanet, Treat NMD, HQIP, DGSanco, DGRResearch, EURORDIS).

Risultati

Attualmente il database contiene le risposte di 282 registri. Di questi, 264 hanno accettato di partecipare. Dei registri partecipanti, 233 sono registri “attivi”, che raccolgono dati, mentre 22 non sono più o non sono ancora attivi e dunque non stanno raccogliendo dati. La maggior parte dei registri rispondenti (60,5%) è attiva da circa 10 anni.

Per quanto riguarda la distribuzione secondo i Paesi, si è registrata un'ottima partecipazione dei registri spagnoli (>20%), seguiti da quelli italiani (13%), francesi (12,3%), tedeschi (9,1%), del Regno Unito (7,3%) belgi (5%), bulgari (3,6%), ungheresi, olandesi e sloveni (3,2% ciascuno).

All'indagine hanno risposto anche alcuni registri non europei, appartenenti principalmente al registro globale del Treat NMD network.

La maggior parte dei registri di malattie rare che hanno risposto all'indagine contano tra i 51 e i 500 casi registrati (39,9%). I registri con un volume di attività molto elevato (> 10.000 casi) sono il 13,3% del totale (Tabella 1).

Per quanto riguarda il numero di nuovi casi registrati ogni anno, circa la metà dei registri riporta tra i 5 e i 50 nuovi pazienti nell'ultimo anno (45,4%) (Tabella 2).

La maggior parte dei registri riguarda una sola malattia rara o un gruppo di malattie rare (80,8%).

I registri hanno indicato di avere diversi obiettivi, di cui i più comuni sono la “ricerca epidemiologica” e la “ricerca clinica” nel senso di contribuire all'arruolamento di pazienti nei trial clinici (Tabella 3).

Tabella 1 - Casi inclusi nei registri

Opzioni di risposta	Quanti casi attivi/pazienti sono inclusi nel registro? (prevalenza)	
	%	n.
10-50	9,2	20
51-200	19,7	43
201-500	20,2	44
501-1.000	13,3	29
1.001-2.000	11,9	26
2.001-5.000	8,7	19
5.001-10.000	3,7	8
> 10.000	13,3	29
Risposte completate	218	
Risposte omesse	2	

Tabella 2 - Casi inseriti nei registri nell'ultimo anno

Quanti nuovi casi sono stati inseriti nell'ultimo anno? (incidenza)		
Opzioni di risposta	%	n.
Nessuno	6,0	13
5-10	17,6	38
11-50	27,8	60
51-100	10,6	23
101-200	10,2	22
> 200	27,8	60
Risposte completate 216		
Risposte omesse	4	

Tabella 3 - Obiettivi dei registri

Quali sono gli obiettivi del registro? (selezionare tutte le risposte pertinenti)		
Obiettivi	%	n.
Storia naturale della malattia	60,7	133
Ricerca epidemiologica	70,8	155
Ricerca clinica (reclutamento del paziente per un trial clinico)	61,2	134
Sorveglianza della malattia	55,7	122
Valutazione del trattamento (efficacia)	42,9	94
Monitoraggio del trattamento (sicurezza)	33,3	73
Base dati delle mutazioni	42,9	94
Correlazione genotipo-fenotipo	53,4	117
Pianificazione sociale	19,2	42
Pianificazione dei servizi sanitari	33,8	74
Altro (specificare)		18
Risposte completate 219		
Risposte omesse	1	

Per quanto riguarda la copertura geografica, la maggior parte dei registri ha una copertura nazionale (61,9%) o regionale (17%). Complessivamente, i registri europei e internazionali costituiscono circa il 18% del totale. La copertura geografica più ampia non sembra comunque collegata a un maggior numero di casi registrati né al numero di casi registrati nell'ultimo anno.

Per quanto riguarda le fonti di dati, le più comuni sono le unità cliniche (83,6%), i pazienti e familiari (48,4%), le unità di genetica clinica (43,8%) e i laboratori o servizi centrali (43,4%). Solo una minoranza di registri prende informazioni direttamente da altri registri (6,8%).

L'indagine di EPIRARE ha messo in evidenza una forte disomogeneità nei sistemi di codifica usati. Il sistema di codifica più comune di fatto è un "Nessun sistema di codifica, solo il nome della malattia" (34,5%), seguito dall'ICD10 (25,9%) e da un "Proprio sistema di codifica" (23,6%) (Tabella 4).

La maggior parte dei registri dichiara di avere adottato una definizione di caso (88,5%) e criteri di inclusione e di esclusione per la propria patologia di interesse (79,4%).

Le caratteristiche generali dei registri corrispondono a pratiche molto eterogenee nella loro conduzione e gestione, sia per quanto riguarda le procedure di qualità adottate (circa il 50% dei registri adotta strategie di controllo di qualità) che per i sistemi di scrutinio etico e legale (il 66% richiede il consenso informato del paziente, il 73% ha richiesto l'approvazione di un Comitato etico) e di *governance* (il 66% dei registri rispondenti ha un *governing body*). Lo scambio di dati con altri registri è ancora molto limitato (il 51% scambia dati con altri registri, il 39,2% rende i propri dati accessibili al di fuori del registro). Un altro dato importante emerso riguarda la sostenibilità finanziaria. Molti registri sostengono di condurre le proprie attività senza fondi specifici (22,3%) e di non avere garanzia di una sostenibilità di lungo periodo (48,7%).

Discussione

I dati presentati, che sintetizzano solo in minima parte i risultati dell'indagine di EPIRARE, indicano una grande eterogeneità di obiettivi e procedure nei registri esistenti e suggeriscono dunque la necessità di adottare sistemi di standardizzazione e coordinamento nella raccolta di dati di pazienti con malattie rare, per agevolare lo scambio di dati di qualità tra ricercatori e conseguire in tempi più rapidi e coordinati conoscenze utili alla ricerca di nuove cure, ma anche ►

Tabella 4 - Sistemi di codifica

Quali sistemi di codifica delle malattie sono utilizzati? (selezionare tutte le risposte pertinenti)		
Opzioni di risposta	%	n.
Codici ORPHA	13,0	27
Codici MIM	13,0	27
ICDO (per l'oncologia)	6,3	13
Codici ICD9	10,1	21
Codici ICD10	27,4	57
Codici SNOMED	1,9	4
Codici MESH (PubMed)	3,4	7
Proprio sistema di codifica	25,0	52
Nessun sistema di codifica, solo il nome della malattia	36,5	76
Altro (specificare)		22
Risposte completate 208		
Risposte omesse	12	

all'assistenza quotidiana e alla qualità della vita delle persone con malattia rara. I dati suggeriscono, inoltre, la necessità di una riflessione urgente in materia di sostenibilità economica dei registri, per evitare che la mancanza di fondi e risorse determini la perdita o la dispersione di sforzi e informazioni utili a tutta la comunità scientifica.

L'indagine di EPIRARE è un punto di partenza in questo senso, e ci auguriamo possa stimolare il dibattito sui registri di malattie rare e incentivare lo scambio di idee e di soluzioni.

A oggi le attività più urgenti di EPIRARE riguardano:

- la partecipazione alla revisione della Direttiva Europea 95/46/EC sulla tutela dei dati personali insieme con altri rappresentanti del mondo della ricerca e con organizzazioni e associazioni di persone con malattia rara, per evidenziare le specificità delle malattie rare e il rischio di impedire la ricerca nel settore con norme troppo restrittive;
- la definizione di un data set comune da adottare nella piattaforma di EPIRARE, da studiare insieme a diversi progetti nazionali attualmente in corso in diversi Paesi europei;
- la sensibilizzazione della società civile e l'allargamento del dibattito sull'importanza dei registri di malattie rare, che è proseguita durante il meeting di EPIRARE di ottobre 2012, organizzato insieme a un workshop internazionale aperto a registri di malattie rare, Associazioni di pazienti e liberi cittadini. ■

Riferimenti bibliografici

1. Gliklich RE, Dreyer NA (Ed.). *Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. Second edition.* Outcome DEClDE Center. AHRQ Publication No.10-EHC049. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; September 2010.
2. Mallbris L, Nordenfelt P, Björkander J, et al. The establishment and utility of Sweha-Reg: a Swedish population-based registry to understand hereditary angioedema. *BMC Dermatology* 2007;7:6.
3. Juliusson G, Lazarevic VL, Hörstedt AS, et al. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood* 2009;113(18):4179-87.
4. Drolet BC, Johnson KB. Categorising the world of registries. *J Biomed Inform* 41(6):1009-20.
5. Hollak C, Aerts J, Aymé S, et al. Limitations of drug registries to evaluate orphan medicinal products for the treatment of lysosomal storage disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011;6:1-16.
6. Sárközy A, Bushby K, Bérout C, et al. 157th ENMC International Workshop: Patient registries for rare, inherited muscular disorders 25-27 January 2008 Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders* 2008;18(12):997-1001.
7. Luisetti M, Campo I, Scabini R, et al. The problems of clinical trials and registries in rare diseases. *Respiratory Medicine* 2010;104:S42-4.
8. Glicklich RE, Leavy MB, Levi D, et al. *Registry of Patient Registries (RoPR) policies and procedures.* Outcome DEClDE Center (EffectiveHealthCareProgramResearchReports;41). AHRQ Publication No. 12-EHC066. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2012 (www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
9. Forrest CB, Bartek RJ, Rubinstein YA, et al. The case for a global rare-diseases registry. *Lancet* 2011; 77:1057-9.
10. Mehta A. The how (and why) of disease registers. *Early Human Development* 2010;86:723-8.
11. Wrobel P, European Platform for Patients' Organisations, Science and Industry (EPPOSI). *Workshop on patients registries for rare disorders. Need for data collection to increase knowledge on rare disorders and optimize disease management and care.* FPS Employment, Labour and Social Dialogue. Brussels (Belgium), March 18-19, 2009.
12. Gupta S, Bayoumi AM, Faughnan ME. *Rare Lung Disease Research Chest* 2011;140(5):1123-9.
13. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (www.ecfs.eu/).
14. TREAT-NMD Neuromuscular Network (www.treat-nmd.eu/).
15. EU Rare Diseases Task Force, 2010. Health indicators for rare diseases: conceptual framework and development of indicators from existing sources. Annex 5. Questionnaire for evaluating registries as sources of health indicators data (<http://nestor.orpha.net/EUCERD/upload/file/RDTFIndicators2010.pdf>).
16. Feltelius N. Experiences from rheumatology registers and outcomes of a Swedish EU presidency project. In: *EUCERD/EMA Workshop Report. Towards a public-private partnership for registries in the field of rare diseases.* London (UK), October 4, 2011. 25 p. (<http://nestor.orpha.net/EUCERD/upload/file/EUCERDWorkshopRegistries2011.pdf>).
17. Newton J, Garner S. *Disease Registers in England.* Institute of Health Sciences. (Ed.). 2002; Oxford, UK.
18. Black N, Barker M, Payne M. Cross sectional survey of multicentre clinical databases in the United Kingdom. *Br Med J* 2004;328(7454):1478.
19. Zurriaga Lloréns O, Martínez García C, Arizo Luque V, et al. Disease registries in the epidemiological researching of rare diseases in Spain. [In Spanish] *Rev Esp Salud Pública* 2006; 80: 249-57.
20. Taruscio D (Ed.). *Il Registro Nazionale e i Registri Regionali/interregionali delle malattie rare. Rapporto anno 2011.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011 (Rapporti ISTISAN 11/20).

Appuntamenti & News



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

Novembre 2012

Roma, Acquario Comunale, 28-30 novembre 2012

1st European Congress on paediatric palliative care

www.iss.it/cnmr/appu/cont.php?id=2183&lang=1&tipo=56

Ginevra, Starling Geneva Hotel & Conference Center,
29-30 novembre 2012

World Orphan Drug Congress

www.iss.it/cnmr/appu/cont.php?id=2157&lang=1&tipo=56

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

Al 800.89.69.49 risponde un'equipe di specialisti esperti che garantisce un ascolto attento e personalizzato, volto a dare risposta alle specifiche situazioni.

Attraverso il servizio telefonico gli operatori del **Telefono Verde Malattie Rare** ascoltano e orientano la persona verso i centri di diagnosi e cura della rete nazionale e le associazioni di pazienti rare, sono a propria volta di sostegno e grado di dare risposte a diversi bisogni delle persone coinvolte.

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

Telefono Verde Malattie Rare
800.89.69.49

News 2012

Rare-bestpractices sui blocchi di partenza

Avrà il suo avvio nei primi mesi del 2013 il progetto europeo "Rare-Bestpractices - a platform for sharing best practices for management of rare diseases", coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità.

L'obiettivo del progetto è migliorare la gestione clinica dei pazienti con malattie rare e ridurre il divario esistente - in termini di qualità dei servizi sanitari - tra gli Stati Membri dell'Unione Europea e gli altri Paesi, attraverso la raccolta, la valutazione e la diffusione di raccomandazioni di buone pratiche e la condivisione delle conoscenze a livello globale.

Rare-bestpractices svilupperà una piattaforma di rete globale sostenibile, in cui confluiranno dati standardizzati e validati, che faciliterà lo scambio di conoscenze e informazioni tra 14 Paesi. Il progetto promuove la collaborazione sinergica tra esperti, rappresentanti dei pazienti, agenzie, istituzioni, reti e organizzazioni con esperienza nello sviluppo di *best practices* e linee guida, a livello regionale, nazionale e internazionale.

Quinto concorso artistico-letterario "Il Volo di Pègaso" Istituto Superiore di Sanità, Roma

Ancora una volta il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità desidera parlare di malattie rare e croniche anche attraverso l'arte, bandendo la V edizione del concorso "Il volo di Pègaso". Il tema di quest'anno è l'attesa, argomento che lascia aperte mille interpretazioni diverse. Attesa come pazienza, desiderio, sogno, timore, incertezza, sofferenza, tempo di rassegnazione o di lotta. Raccontaci la tua idea di attesa con una poesia, un disegno o una pittura, una fotografia, una scultura, un video o un pezzo musicale.

La scadenza per l'invio dei contributi è stata prorogata fino al 15 novembre 2012.

Tante le novità previste di questa edizione, a iniziare da alcuni riconoscimenti per i vincitori. I contributi di poesia e narrativa avranno la possibilità di essere pubblicati in un e-book, grazie alla collaborazione con la casa editrice Abelbooks (www.abelbooks.net/). I video vincitori, invece, saranno presentati allo "Youngabout International Film Festival" (www.youngabout.com), che si terrà a Bologna dal 18 al 24 marzo 2013. Per le sezioni di pittura, disegno, scultura e fotografia, si sta organizzando un'esposizione nei locali della cripta della Basilica dei SS. Ambrogio e Carlo in via del Corso a Roma, presso i locali del Centro giovanile GP2, spazio culturale aggregativo dell'Acli di Roma (www.gpdue.it). Per le opere musicali, si sta valutando la possibilità di un concerto in una sala della capitale.

Giuria del concorso

La giuria di questa edizione è composta non solo da professionisti della comunicazione, ma anche da importanti artisti di ogni disciplina in gara. I loro nomi:

Giuseppe Allamprese - Scultore ceramista, ha sul curriculum numerose personali e partecipazioni a grandi eventi come la Biennale di Venezia. Collabora con l'Azienda arte sacra Domus Dei di Albano Laziale. È in questo laboratorio che con Pasquale Nava ha realizzato in bronzo la Via Crucis più grande del mondo: 49 statue e 11 croci, commissionate per la città di Coquimbo (Cile) dalla "Fondazione Croce del III Millennio". Ha realizzato interventi scultorei nella ricostruzione del Teatro Petruzzelli di Bari e ha preparato modelli per il Museo delle Cere di Roma. Dal 2004 si dedica ad attività di volontariato presso il Fondo Ambiente Italiano (FAI).

Raffaella Ammirati - Giornalista, si occupa di salute presso l'agenzia di stampa Adnkrone. È autrice insieme con Federica Iannetti di "Senza Pacs. Storie di coppie senza diritti per amore o per forza" (edizioni Memori), volume che raccoglie testimonianze di unioni di fatto in un'Italia che non ha i Patti civili di solidarietà, i cosiddetti Pacs.

Cristian Carrara - Giovane e brillante compositore. Le sue opere sono trasmesse da Radio Rai, filodiffusione, Radio Vaticana e da numerose altre emittenti radiofoniche e televisive, e edite da Casa Musicale Sonzogno, Curci, Stradivarius. È presidente delle Acli di Roma e direttore della Fondazione Achille Grandi per il bene comune e fondatore del Forum Nazionale dei Giovani.

Il termine ultimo del concorso è il 15 novembre 2012

Istituto Superiore di Sanità
Centro Nazionale Malattie Rare
CNMR

Quinto concorso artistico - letterario

Il Volo di Pègaso

Raccontare le malattie rare: parole e immagini e suoni

L'attesa

Al via il bando del V concorso artistico-letterario "Il Volo di Pègaso", un progetto del Centro Nazionale Malattie Rare che dà voce al mondo sommerso delle malattie rare.

Il tema di quest'anno è "l'attesa".

Di che cosa ... di chi? Tante le letture possibili.

Per un malato raro o un suo familiare, l'attesa è la speranza di guarigione, la lunga pausa prima di una diagnosi o anche la ricerca di nuovi affetti.

Attesa, dunque, come pazienza, desiderio, sogno, timore, incertezza, sofferenza, tempo di rassegnazione o di lotta.

Raccontaci la tua idea di attesa con una poesia, un disegno o una pittura, una fotografia, una scultura, un video o un pezzo musicale.

"Talvolta, qualcosa di incredibile attende di essere conosciuto"
Carl Sagan

Franco Di Mare - Giornalista, dopo vent'anni come inviato di guerra, è passato alla conduzione televisiva (Speciale Tg1, Uno Mattina, Uno Mattina Estate e Sabato domenica e... la tv che fa bene alla salute). Dalle sue esperienze da inviato ha costruito uno spettacolo teatrale, poi divenuto un libro molto apprezzato, "Il cecchino e la bambina". Come scrittore ha pubblicato con Rizzoli. Per l'intensa e qualificata attività professionale ha ricevuto numerosi premi e riconoscimenti. Dal 2011 è membro del Consiglio Direttivo dell'Unicef.

Catena Fiorello - Scrittrice e conduttrice televisiva italiana. Ha collaborato principalmente all'elaborazione dei testi per numerosi programmi, come il Festivalbar nelle edizioni 1997/1998, Buona Domenica nello stesso periodo e a vari programmi radiofonici. Nel 2006 è stata autrice e conduttrice di Blog - reazione a catena su Rai 2 e collabora, inoltre, con giornali nazionali. Nel 2009 ha condotto il programma "L'isola del Gusto" andato in onda su Alice, coadiuvata dall'attrice Alessandra Costanzo, programma che ha ripreso nel 2011.

Alessandro Fontana - Attore e cantante, debutta con la Compagnia del Teatro Eliseo nel "Tito Andronico" di W. Shakespeare, regia di Gabriele Lavia. Ha lavorato con registi come Pietro Garinei, Giancarlo Sepe, Saverio Marconi e Giancarlo Cobelli e accanto ad attori quali Gigi Proietti, Valeria Moriconi, Alida Valli e Massimo Ranieri. Canta anche per musicisti prestigiosi come Ennio Morricone e Nicola Piovani. La conoscenza diretta con il dolore - è guarito da una grave forma di meningite - fa sì che in questi anni Alessandro Fontana decida di dar voce con il suo lavoro all'A-SAMSI (Associazione Studio Atrofie Muscolari Spinali Infantili) fondata dalle famiglie che hanno bambini malati di SMA. È questa la forza che lo fa ritornare sulle scene come protagonista dello spettacolo "Goldoni 1750" di Augusto Zucchi, rappresentato alla Biennale di Venezia ed è sempre per questa ragione che ha realizzato "Mi sei scoppiata dentro al cuore" (Mina. Le canzoni. Un'epoca. Una storia).

Andrea Giannasi - Giornalista e storico, bibliotecario documentalista della Regione Toscana. Negli anni Novanta è stato presidente di Arcadia. È direttore editoriale della Prospettiva Editrice; dirige anche i marchi editoriali Garfagnana Editrice e Abel Books (per editoria in e-book). Ha partecipato a numerose trasmissioni radiofoniche e televisive tra le quali "Atlantis" di Radiodue Rai e "Fahrenheit" di Radiotre Rai. È autore della trasmissione televisiva "Book generation", dedicata al mondo dei libri e in onda su 130 emittenti regionali e 5 canali SKY.

Carlo Hintermann - Regista, sceneggiatore e direttore della fotografia italiano. Come regista, sceneggiatore e direttore della fotografia ha firmato con altri autori il film del 2002 "Rosy-Fingered Dawn - Un film su Terrence Malick", selezionato per la Mostra del Cinema di Venezia. Nella sua filmografia figura anche il film "Chatzer - Volti e storie di ebrei a Venezia", del 2004, presentato in concorso nella sezione Doc2004 al XXII Torino Film Festival. Ha fondato nel 2001 con Luciano Barcaroli, Gerardo Panichi e Daniele Villa, la casa di produzione Citrullo International. Ha lavorato come aiuto regista per Krzysztof Zanussi alla TOR Production di Varsavia. È stato operatore alla steadycam e tecnico del suono dell'emittente televisiva TMC. Nel 2011 ha girato "The Dark Side of the Sun" (94 minuti), documentario sui bambini affetti dalla malattia rara xeroderma pigmentosum.

Angela Mastrolonardo - Fondatrice, insieme a Olga Durano, dell'Associazione Anni in Tasca, che porta avanti due rassegne dedicate ai ragazzi. La prima è "Un film nello zaino", per iniziare ragazze e ragazzi all'amore per il cinema di qualità; l'altra è lo "Youngabout International Film Fest", dedicato ad adolescenti e giovani adulti, che apre finestre su problematiche sociali e di grande attualità.

Paola Pacetti - Insegnante di musica e scrittrice di libri per ragazzi sul tema della musica. Direttrice dell'associazione "Museo dei ragazzi" di Firenze, da tempo collabora con prestigiose istituzioni museali italiane, impegnandosi in particolare per il cambiamento delle modalità di fruizione dei beni culturali. Da anni lavora nel campo della divulgazione scientifica in Italia. Tra le mostre e le manifestazioni da lei ideate e realizzate ricordiamo: Scienza o magia? (1991), Radio: da Marconi alla musica delle stelle (1995), I sensi del mondo (1997), Suoni di luce: percorsi fra arte e scienza (1998). Nel 1990 è stata insignita del Premio Internazionale per un Futuro Creativo. È autrice di saggi e articoli di museografia e divulgazione scientifica e, con Massimo Marcolin, del libro "Che senso ha?", Giunti-Editoriale Scienza, 1997, premio Andersen come miglior libro dell'anno di divulgazione per ragazzi.

Paolo Restuccia - Responsabile, con Enrico Valenzi, della Scuola di Scrittura Creativa "Omero" di Roma. È il direttore responsabile del sito Internet Omero.it e del periodico web settimanale "O" (in tema di narrazione: racconto, poesia, teatro, cinema, sceneggiatura radio-televisiva, ipertesto). È uno degli autori e dei conduttori del programma sui temi del sociale "Permesso di soggiorno". Dal 1995 a tutt'oggi è il regista del programma satirico "Il ruggito del coniglio".

Rocco Rorandelli - È tra i membri fondatori del collettivo TerraProject. Pubblica su riviste italiane e internazionali (Paris Match, Corriere Magazine, Io Donna, L'Hebdo, Time International, Vanity Fair, D di Repubblica, Guardian Review, Sportweek). Conduce campagne di sensibilizzazione con organizzazioni governative e non (Terre des hommes, Amnesty International, Development Gateway Foundation, Unicoop, FAO, Cornell University, Sarah Lawrence University). ■



Istituto Superiore di Sanità

Presidente: Enrico Garaci

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