



Volume 25  
Numero 3 - Supplemento 2 - 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 13**



Editoriale

**Storie comuni di malattie rare**

Linee guida per le malattie rare. Il corso residenziale

**Interfenti endocrini come fattori di rischio per malattie rare**

Percorsi diagnostici, terapeutici e assistenziali (PDTA)  
per i malati rari: l'esperienza della Rete lombarda

**Il Progetto "Medicina narrativa" dell'ASS n. 5 "Bassa Friulana"**

Lo screening neonatale in Europa

**I Registri regionali**

Insero *La voce delle Associazioni*

## SOMMARIO

<b>Editoriale</b> .....	3
<b>Focus</b>	
Storie comuni di malattie rare .....	4
<b>Centro Nazionale Malattie Rare</b>	
Linee guida per le malattie rare. Il corso residenziale .....	6
<b>Ricerca scientifica</b>	
Interferenti endocrini come fattori di rischio per le malattie rare: un legame da esplorare .....	8
<b>Rete nazionale malattie rare</b>	
Percorsi diagnostici, terapeutici e assistenziali (PDTA) per i malati rari: l'esperienza della Rete lombarda .....	11
<b>Raccontare la rarità</b>	
Il Progetto "Medicina narrativa" dell'Azienda per i Servizi Sanitari n. 5 "Bassa Friulana" .....	15
<b>Esperienze internazionali</b> .....	19
<b>Appuntamenti &amp; News</b> .....	23
<b>I Registri regionali</b> .....	24
<b>La voce delle Associazioni (Inserito)</b> .....	i



Attività, iniziative, progetti del Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) sono disponibili sul portale del CNMR ([www.iss.it/cnmr](http://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, Francesca Scapinelli (Centro Nazionale Malattie Rare)

**Distribuzione:** Patrizia Mochi, Sara Modigliani, Giorgio Vincenti

Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 - Roma

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

Per richiedere questo supplemento inviare una mail a: [notiziario.rare@iss.it](mailto:notiziario.rare@iss.it)

Numero chiuso in redazione il 30 marzo 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

**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](mailto:pubblicazioni@iss.it)

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

Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 2012



**P**revenzione, innanzitutto. Il tema portante del presente numero del Supplemento del *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, riguarda le misure di sanità pubblica atte a intervenire prima di una possibile comparsa di patologie o a effettuare una diagnosi precoce. Si pensi a un Progetto, finanziato dall'Unione Europea e coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR), che intende fotografare lo stato dello screening neonatale negli Stati Membri e individuare strategie per ridurre le differenze tra programmi nazionali. Parola chiave, cooperazione: ovvero creare una rete di centri di competenza e specialisti e definire criteri condivisi per una diagnosi più veloce e un accesso a cure più agevole, anche nei Paesi con meno esperienza. Lo scambio di informazioni tra gli attori del sistema, inoltre, implica una riduzione dei costi e un'accelerazione dell'accumulo di conoscenze sul trattamento delle patologie sottoposte a screening. Prevenzione anche nella sezione "Ricerca scientifica", quella dei difetti dello sviluppo fetale mediante una ridotta esposizione a specifici contaminanti diffusi nell'ambiente e nelle catene alimentari. Lo studio, infatti, sottolinea il ruolo della componente ambientale nell'interazione geni-ambiente. Viene riportata, poi, la virtuosa esperienza della Rete Malattie Rare della Lombardia, che dal 2009 ha redatto 71 Piani Diagnostici, Terapeutici e Assistenziali (PDTA) per un primo gruppo di malattie rare. Completano il Supplemento l'articolo sulle attività del CNMR relative alle linee guida per la gestione clinica di specifiche patologie rare, la sezione riservata alle Associazioni dei pazienti e familiari, e la presentazione del volume "Storie comuni di malattie rare". Il libro, frutto della collaborazione tra CNMR e Istituto Psicanalitico per le Ricerche Sociali, offre informazioni su normative, percorsi della Rete Nazionale Malattie Rare e aspetti socio-sanitari. Infine, un inserto speciale è dedicato al Convegno "Il Registro Nazionale e i Registri Regionali ed Interregionali delle malattie rare", svoltosi il 22 febbraio 2012. ■

**Domenica Taruscio**  
Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare

**P**revention is one of the main themes of this issue of the Supplement of *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. Preventing the pathology before its insurgence and making an early diagnosis represent one of the most important public health measures, therefore a section illustrates a Project, financed by the European Union (EU) to map the neonatal screening programmes run by EU Member States and to reduce the existing differences. Cooperation is the key-word: a network can lead to the systematic assessment and the improvement of neonatal screening in the less experienced Countries, too. The exchange of information also means cost reduction and accumulation of clinical knowledge for the benefit of patients. The scientific section includes an article on prevention, focusing on the role of exposure to endocrine disruptors in the pathogenesis of multifactorial rare diseases; the results of toxicological studies carried out by the ISS Food and Veterinary Toxicology Unit are described. A chapter reports the experience of the Regional Network for Rare Diseases of Lombardy Region, which since 2009 has been working on 71 diagnostic, treatment and care guidelines for a first group of rare diseases. An article is then dedicated to the Guidelines on rare diseases and a section is related to the Associations of patients and their family members. The book "Storie comuni di malattie rare" (Common stories of rare diseases) is then described, born from the cooperation between the National Centre for Rare Diseases (CNMR) and the Istituto Psicanalitico per le Ricerche Sociali: it is a tool to get information about regulations, activities of the National Network for Rare Diseases and social health assistance. Finally, a special insert is dedicated to the Conference "The National Registry and Regional and Interregional Registers of rare diseases" (February 22, 2012). ■

**Domenica Taruscio**  
Director of the National Centre for Rare Diseases

## STORIE COMUNI DI MALATTIE RARE



Marta De Santis e Amalia Egle Gentile  
Centro Nazionale Malattie Rare, ISS

**RIASSUNTO** - Le storie di quanti hanno a che fare con una malattia rara, che siano essi pazienti, familiari od operatori, evidenziano tutte - o quasi - un senso di disorientamento e scoramento. Per superare quest'impasse è necessaria una ri-umanizzazione del rapporto di cura e del rapporto sociale. Lo scopo del manuale "Storie comuni di malattie rare. Come orientarsi nel mondo dei nomi strani" - nato dalla collaborazione del Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con l'Istituto Psicoanalitico per le Ricerche Sociali (IPRS) è quello di riaffermare l'importanza della persona nella sua globalità e completezza, e di fornire informazioni utili a tutti gli attori coinvolti nelle malattie rare per una migliore qualità della vita.

**Parole chiave:** malattia rara; qualità della vita; operatori sociali

**SUMMARY** (*Common stories of rare diseases*) - All the stories, or almost all, of those who are dealing with a rare disease - patients, family members or professionals - highlight a sense of confusion and discouragement. To avoid this, a re-humanization of care and social relationship is needed. The purpose of the manual "Common stories of rare diseases. How to navigate the world of strange names", born from the collaboration between the National Centre for Rare Diseases of the Italian National Institute of Health and the Psychoanalytic Institute for Social Research, is to reaffirm the importance of the person as a whole, and to provide useful information to all actors involved in rare diseases for a better quality of life.

**Key words:** rare disease; life quality; social workers

notiziario.rare@iss.it

Il periodo che stiamo vivendo è caratterizzato da una radicale sensazione di alterità dal mondo e dagli altri, da una sostanziale solitudine per la quale si cerca disperatamente rimedio. Il destino dei malati di malattie rare (MR), che quotidianamente s'imbattono nel disagio e nelle difficoltà, sembra proprio peculiare di questa epoca. Le storie di quanti hanno a che fare con una malattia rara, che siano essi pazienti, familiari o operatori, evidenziano tutte - o quasi - un senso di disorientamento e scoramento: malati e famiglie provano un sentimento di esclusione dal consesso della maggioranza, perché la loro sindrome è rara, poco conosciuta e per questo, nonostante i passi avanti della medicina, spesso le tecniche diagnostiche e le nuove terapie sono ancora inadatte o insufficienti. Gli operatori socio-sanitari, d'altro canto, devono prendersi cura di malati "fuori dall'ordinario", che li costringono spesso a confrontarsi con l'esperienza d'impotenza, con l'impossibilità di fornire risposte adeguate ai molti quesiti avanzati dal paziente.

Per superare quest'impasse è necessaria una ri-umanizzazione del rapporto di cura e del rapporto sociale, che da un lato restituisca umanità al malato,

non circoscrivendo la sua esistenza solo a una serie di visite specialistiche e rituali igienico-sanitari; dall'altro, offra all'operatore socio-sanitario la possibilità di riflettere sul proprio modo di procedere, rivalutando risposte non tecniche, non tecnologiche eppure scientifiche.

Lo scopo del manuale "Storie comuni di malattie rare. Come orientarsi nel mondo dei nomi strani" - nato dalla collaborazione del Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con l'Istituto Psicoanalitico per le Ricerche Sociali (IPRS) - è dunque quello di riaffermare l'importanza della persona nella sua globalità e completezza, e di fornire informazioni utili a tutti gli attori coinvolti nelle MR per una migliore qualità della vita. Il volume è rivolto in particolar modo agli assistenti sociali, ma gli spunti di riflessione vogliono essere uno stimolo anche per le altre professioni che prestano opera di assistenza e supporto ai pazienti e ai loro familiari.

Per gli assistenti sociali, come in generale per i professionisti dell'ambito sociale e sanitario, non è semplice immaginare quali siano i reali bisogni delle

persone con MR; la formazione universitaria di rado si sofferma su queste patologie e sulle conseguenti difficoltà che comportano.

Tuttavia, è chiaro come professionisti adeguatamente preparati, o almeno in grado di orientarsi nella rete delle MR, possano supportare in modo migliore pazienti e famiglie nella gestione di un'articolata quotidianità. Poiché i malati rari e le loro famiglie si confrontano, come e più di altri, con i servizi socio-sanitari, si è ritenuto utile fornire uno strumento da cui trarre informazioni su normative, soggetti, percorsi della Rete Nazionale Malattie Rare, problematiche socio-sanitarie. La struttura e gli argomenti di questo breve manuale traggono spunto proprio dalle storie raccontate dai pazienti e dai loro familiari al Telefono Verde Malattie Rare (TVMR) dell'ISS e al Polo Provinciale per le Malattie Rare (PPMR) gestito dall'IPRS. Dopo un'essenziale descrizione della Rete dedicata alle MR, in cui si tratteggiano la realtà nazionale e quelle regionali in ambito sanitario, la prima parte del manuale è dedicata proprio a queste "storie comuni": brevi racconti esemplificativi utili a tracciare, seppure in modo non completamente esaustivo, le problematiche e i disagi che persone con MR vivono quotidianamente. Il paragrafo "La bussola", nato da testimonianze dirette pervenute al TVMR, affronta alcune specifiche aree tematiche: scuola, famiglia e lavoro, a cui si aggiungono trasversalmente questioni di carattere sociale e relazionale più generali. Ogni racconto, inoltre, è arricchito da qualche indicazione su possibili percorsi, normative di riferimento (ove esistenti) e questioni ancora aperte. Come già anticipato, infatti, la complessità di problematiche e situazioni "non conformi" impedisce spesso un'immediata soluzione.

L'esperienza del PPMR, invece, che è testimone privilegiato e diretto dei territori della provincia di Roma, offre differenti letture di disagio, che hanno dato luogo a "incontri" felici e infelici tra servizi sociali e malati rari.

La seconda parte del volume prevede la sezione "Come orientarsi", nella quale si affrontano più nel dettaglio i compiti del servizio sociale, con alcune riflessioni generali sulla teoria del servizio sociale e sull'urgenza di formulare nuove risposte ai bisogni dei cittadini, ancor più di quelli con MR. L'attuale organizzazione del lavoro nei servizi sociali, infatti, sembra sprecare alcune competenze, non agevolando lo studio e la documentazione a discapito della ricerca e dell'innovazione. Da qui la conclusione della necessità di promuovere assetti di servizi dinamici e flessibili, centrati sulla sostenibilità

orizzontale, in cui cittadini si preoccupano di altri cittadini e servizi sociali incoraggiano forme di cooperazione e di solidarietà informale od organizzata. Queste ultime comprendono l'associazionismo e il mutuo-aiuto, cui è dedicato ampio spazio nella parte finale del manuale. Volontariato e mutuo-aiuto rispondono sovente al bisogno di comprensione, solidarietà e affetto che nelle situazioni di disagio e di malattia è imperante. Nel caso delle persone con MR, spesso emarginate in mondi surreali, queste forme di auto-supporto e "fratellanza" diventano addirittura fondamentali, come evidenziato anche dalle esperienze del CNMR e del PPMR.

Chiudono il manuale due appendici, utili e di facile consultazione, a cura del CNMR: la prima propone un breve *excursus* delle normative europee in tema di MR; la seconda, "Abbecedario", riporta l'elenco in ordine alfabetico di tutte le risposte fornite per le singole storie e altre su temi inerenti le MR e la disabilità in generale. Nelle ultime pagine di questa sezione sono presentate in ordine cronologico le leggi a cui si è fatto riferimento. ■

Indice del volume, edito da EDUP nel maggio 2011:

*Prefazione* di Claudio Cecchini

*Presentazione* di Domenica Taruscio

*Introduzione* di Raffaele Bracalenti

**Dalla definizione alla Rete nazionale**

Dalla definizione al contesto europeo; Dalle normative alla Rete Nazionale: la realtà italiana; Uno sguardo alle realtà regionali; Il Centro Nazionale Malattie Rare; Riferimenti

**Un problema sociale di vaste proporzioni**

Telefono Verde Malattie Rare: fotografie dei bisogni emergenti; "La bussola": storie per orientarsi; Polo Provinciale per le Malattie Rare: lungometraggi dei bisogni emergenti; Riferimenti

**Come orientarsi?**

Qualche riflessione sulla teoria del servizio sociale; Sfide a cui deve rispondere l'assistente sociale; Riferimenti; Volontariato e malattie rare: l'eccezione fa sistema

**La risorsa dell'auto-mutuo aiuto**

Auto-mutuo aiuto: l'esperienza del Centro Nazionale Malattie Rare; Gruppi di auto-mutuo aiuto e servizi sociali; Conclusioni; Riferimenti

**Appendici**

Breve *excursus* sulle normative europee in tema di malattie rare; "L'Abbecedario": risposte dalla A alla Z; Le leggi "anno per anno"; Numeri verdi & Website

**Note biografiche sugli autori**

Raffaele Bracalenti, Pietro De Santis (IPRS); Francesca Danese (Centro Servizi per il Volontariato); Marta De Santis, Amalia Egle Gentile, Agata Polizzi, Domenica Taruscio (CNMR-ISS); Isabella Mastropasqua (Ordine Assistenti Sociali)



## LINEE GUIDA PER LE MALATTIE RARE. IL CORSO RESIDENZIALE

Cristina Morciano  
Centro Nazionale Malattie Rare, ISS

**RIASSUNTO** - Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) sviluppa le linee guida di pratica clinica su specifiche malattie rare. Secondo una recente definizione dell'Institute of Medicine, "Clinical Practice Guidelines" sono "i documenti che includono raccomandazioni per migliorare l'assistenza dei pazienti". Per descrivere il processo che porta allo sviluppo di una linea guida, il CNMR ha organizzato il Workshop "Linee guida per le malattie rare: introduzione ai metodi di sviluppo", tenutosi presso l'ISS il 21-23 novembre 2011. I temi principali sono stati: metodo per formulare quesiti clinici; studi clinici (RCT-controllo randomizzati e caso); interpretazione della letteratura scientifica, dei risultati clinici e dei dati epidemiologici.

**Parole chiave:** linee guida; malattie rare, multidisciplinarietà

**SUMMARY** (*Guidelines - The residential course*) - The National Center for Rare Diseases (CNMR) of the Italian National Institute of Health (ISS) develops clinical practice guidelines on specific rare diseases. According to a recent definition by the Institute of Medicine (1), Clinical Practice Guidelines are "statements that include recommendations intended to optimize patient care". To describe the process that leads to the development of a Guideline, the CNMR organized the Workshop "Guidelines on rare diseases: introduction to the development", held at the ISS on November 21-23, 2011. The main themes were: the method to formulate clinical questions, clinical studies (RCT- randomised controlled trials and case control), evaluation of the relevant studies, clinical results and epidemiological data.

**Key words:** guideline; rare diseases; multidisciplinary approach

cristina.morciano@iss.it

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha elaborato ed elabora linee guida per la gestione clinica di specifiche patologie rare, riconoscendone l'efficacia nella promozione dell'appropriatezza degli interventi.

Le linee guida per la pratica clinica, secondo una recente definizione proposta dall'Institute of Medicine (1), sono *documenti che includono raccomandazioni per migliorare l'assistenza dei pazienti basate sulle prove di efficacia (evidence) e su una valutazione dei benefici e dei danni delle diverse opzioni terapeutiche disponibili.*

Linee guida valide sono quelle basate su stabilite pratiche metodologiche che si articolano secondo un processo di sviluppo esplicito volto a minimizzare distorsioni e conflitti di interesse. Sinteticamente, elementi distintivi di una linea guida "di qualità" sono:

- gruppo di lavoro multidisciplinare composto da clinici esperti dell'argomento preso in esame ed epidemiologi, metodologi, documentalisti, pazienti/rappresentanti dei pazienti, manager sanitari;
- trasparente e rigorosa revisione sistematica e critica degli studi;
- dichiarazione di assenza o presenza di conflitto di interessi dei partecipanti al gruppo di lavoro multidisciplinare per lo sviluppo della linea guida.

Proprio con lo scopo di far conoscere le problematiche legate al processo di elaborazione di una linea guida valida e discuterne con i professionisti sanitari, i pazienti e i loro familiari, il CNMR ha organizzato presso la sede ISS il corso residenziale "Linee guida per le malattie rare: introduzione ai metodi di sviluppo". Il corso si è svolto il 21-23 novembre 2011 e ha avuto

come obiettivo sia l'apprendimento dei principi della metodologia di elaborazione di documenti basati sulle prove di efficacia sia degli strumenti per la valutazione dei documenti già pubblicati.

I discenti hanno potuto acquisire conoscenze riguardo l'importanza e le metodiche di formulazione di un quesito clinico, il disegno degli studi clinici (RCT e caso-controllo), l'interpretazione della letteratura scientifica, del dato clinico-epidemiologico, e lo sviluppo di strategie di ricerca per l'interrogazione di banche biomediche di letteratura scientifica. Nel corso delle lezioni sono state anche approfondite tematiche quali il significato del *grading* delle raccomandazioni (con particolare attenzione al GRADE) e l'individuazione e la gestione del conflitto di interessi di coloro che compongono il gruppo multidisciplinare di una linea guida.

L'attività del CNMR in quest'ambito si è poi concentrata nei mesi successivi nell'organizzazione di un workshop internazionale di approfondimento delle problematiche di sviluppo specifiche delle linee guida per le malattie rare.

Il workshop "Clinical practice guidelines for Rare Disease" si è tenuto il 23-24 febbraio 2012 presso l'ISS. A esso hanno partecipato numerosi rappresentanti di organizzazioni con esperienza in sviluppo



di linee guida e revisioni sistematiche, Associazioni di pazienti e decisori politici a livello nazionale ed europeo.

Nelle due giornate si sono alternati portavoce di organizzazioni nazionali e di network, impegnati nella elaborazione di linee guida (tra gli altri: Aute Hautorité de Santé - HAS, Scotland Quality Health Care Improvement, Guidelines International Network, Institute of Medicine of the National Academies).

Il workshop si è posto l'obiettivo di fare chiarezza su aspetti metodologici che possono riguardare specificamente il processo di sviluppo delle linee guida per la malattie rare. Si è voluto valutare non solo la possibilità di applicare gli standard esistenti per l'elaborazione di linee guida valide, ma anche la necessità di introdurre eventuali deroghe o cambiamenti. Si è discusso, inoltre, sul concetto e sul ruolo della medicina narrativa e sulla sua possibile integrazione con la medicina basata sulle evidenze.

Alcuni interventi programmati, infine, hanno esplorato il ruolo delle linee guida nel miglioramento della qualità dell'assistenza per i pazienti colpiti da malattie rare non solo nell'ambito dei servizi sanitari nazionali, ma anche a livello europeo. ■

#### Riferimenti bibliografici

1. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, et al. *Clinical practice guidelines we can trust*. Institute of Medicine of the National Academies. Washington (DC); 2011.



## INTERFERENTI ENDOCRINI COME FATTORI DI RISCHIO PER LE MALATTIE RARE: UN LEGAME DA ESPLORARE



Alberto Mantovani, Francesca Baldi, Chiara Frazzoli, Cinzia La Rocca, Stefano Lorenzetti, Francesca Maranghi, Gabriele Moracci, Sabrina Tait e Roberta Tassinari  
*Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, ISS*

**RIASSUNTO** - Gli interferenti endocrini (IE, [www.iss.it/inte](http://www.iss.it/inte)) sono contaminanti diffusi in grado di alterare l'equilibrio ormonale. Poiché l'organismo in via di sviluppo è particolarmente suscettibile, la valutazione del rischio degli IE è una componente importante del paradigma della sicurezza alimentare sostenibile, cioè l'insieme delle azioni volte a minimizzare le conseguenze avverse sulla salute anche della generazione futura. Le prove scientifiche, inoltre, suggeriscono l'importanza di ulteriori indagini sul ruolo dell'esposizione agli IE nella patogenesi delle malattie multifattoriali rare (ad esempio, difetti congeniti, tumori infantili). Il presente articolo illustra i risultati degli studi tossicologici effettuati dalla nostra unità.

**Parole chiave:** interferenti endocrini; prevenzione; malattie rare

**SUMMARY** (*Endocrine disruptors as risk factors for rare diseases: a link worth exploring*) - Endocrine Disruptors (ED, [www.iss.it/inte](http://www.iss.it/inte)) are widespread contaminants able to alter the hormonal balance: the developing organism is particularly susceptible, thus, ED risk assessment is important in the sustainable food safety paradigm, pivoting on actions to protect future generations. Scientific evidence suggest that the role of ED exposure in the pathogenesis of multifactorial rare diseases (e.g., birth defects, childhood tumours) is well worth further investigation. This article describes the results of toxicological studies carried out by our unit.

**Key words:** endocrine disruptors; prevention; rare diseases

[alberto.mantovani@iss.it](mailto:alberto.mantovani@iss.it)

**G**li interferenti endocrini (IE, [www.iss.it/inte](http://www.iss.it/inte)) sono un eterogeneo gruppo di contaminanti diffusi nelle catene alimentari e nell'ambiente, accomunati dalla capacità di alterare l'equilibrio ormonale. Gli IE comprendono contaminanti persistenti come i policlobifenili (PCB), alcuni pesticidi e composti tuttora utilizzati in materiali a contatto con gli alimenti e prodotti di consumo, come il bisfenolo A e diversi ftalati.

Per la particolare suscettibilità dell'organismo in via di sviluppo, la valutazione del rischio degli IE è una componente importante del paradigma della sicurezza alimentare sostenibile, cioè l'insieme delle azioni volte a minimizzare le conseguenze avverse sulla salute anche della generazione futura associate alla presente sicurezza e qualità nutrizionale dell'alimento (1). Il passaggio transplacentare e la potenzialmente significativa esposizione del nascituro agli IE sono

evidenziati anche dai dati preliminari, recentemente presentati, del progetto PREVIENI, finanziato dal Ministero dell'Ambiente e coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità ([www.iss.it/prvn](http://www.iss.it/prvn)). In gravidanze a termine e prive di problemi, i dati indicano una presenza di mono(2-etilesil)ftalato (MEHP) nel sangue di cordone ombelicale, diffusa e a livelli comparabili a quelli negli adulti: il MEHP è il metabolita attivo e biomarcatore di esposizione del DEHP (di(2-etilesil)ftalato), tuttora largamente usato come additivo per plastiche in PVC. È da rilevare che gli ftalati - al contrario, ad esempio, dei PCB - non bioaccumulano, pertanto la presenza diffusa in campioni biologici umani suggerisce un'esposizione ripetuta e continua della popolazione generale (2).

Il legame fra contaminanti diffusi e malattie rare (MR) può non apparire immediatamente evidente: in realtà, gruppi importanti di MR riconoscono

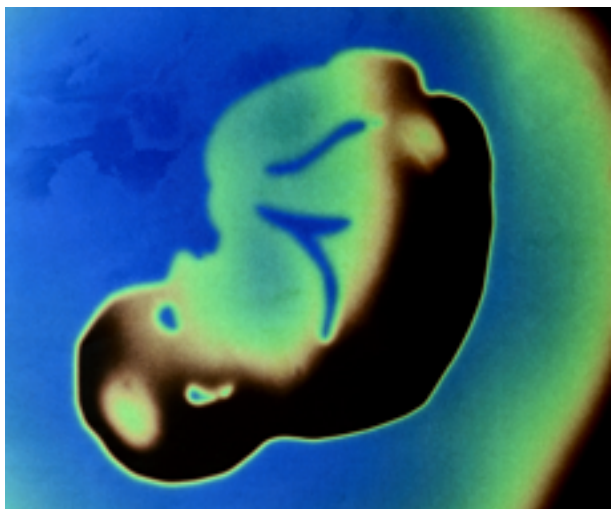


un'origine multifattoriale, ad esempio malformazioni congenite e tumori infantili. Sovente, nell'interazione "geni-ambiente" delle MR multifattoriali, è proprio la componente "ambiente" (cioè i fattori di rischio prevenibili) a non essere sufficientemente caratterizzata. Gli IE in massima parte non preoccupano tanto per la diretta tossicità su cellule e tessuti, quanto per la capacità di alterare a lungo termine vie e reti metaboliche, in particolare quelle regolate da recettori nucleari.

Alcuni studi sperimentali, effettuati dal nostro reparto, indicano che il legame IE-MR potrebbe meritare molta più attenzione.

Un primo studio ha riguardato gli effetti sulla maturazione tissutale epatica del DEHP. Il composto è il più abbondante ftalato presente nell'ambiente e nelle catene alimentari, utilizzato in numerosi prodotti di consumo (ad esempio, vernici) e per rendere flessibili le plastiche in PVC, comprese quelle usate nei dispositivi medici: infatti, i neonati (ad esempio, i prematuri), ricoverati nelle unità di terapia intensiva con uso prolungato di dispositivi medici, rappresentano il gruppo con più elevata esposizione. Il DEHP altera la sintesi e il metabolismo di lipidi e steroidi interagendo con alcuni recettori nucleari (PPARs, PXR) di particolare importanza nel fegato; i dati epidemiologici umani sono limitati, mentre gli studi tossicologici sperimentali disponibili indicano effetti sulla fertilità nell'animale adulto e sullo sviluppo del sistema riproduttivo in utero.

Lo studio ha visto l'esposizione orale di topi CD-1 durante la gravidanza a livelli di dose con minimi effetti riproduttivi ed epatici nell'adulto (25 e 100 mg/kg peso corporeo/die): la prole è stata analizzata



allo svezzamento e all'inizio della pubertà. Il trattamento non ha indotto alcuna tossicità evidente, come previsto; per contro, gli animali allo svezzamento e - in misura minore - alla pubertà mostravano una chiara alterazione della maturazione e del metabolismo degli epatociti. In particolare, si osservavano un alterato bilancio glucidi-lipidi (riduzione dell'accumulo di glicogeno, steatosi) e un ritardo dei processi differenziali a favore dei marker di proliferazione (aumentata localizzazione citoplasmatica della  $\beta$ -catenina, aumentata  $\alpha$ -fetoproteina).

Lo studio ha fornito dati inediti sugli effetti del DEHP nell'organismo in via di sviluppo; soprattutto, le alterazioni sono anche compatibili con una maggiore vulnerabilità all'insorgenza di tumori quali l'epatoblastoma, uno dei più gravi e importanti tumori rari infantili (3). L'eziopatogenesi dell'epatoblastoma è tuttora ignota anche se il rischio è decisamente maggiore nei piccoli prematuri; è, pertanto, molto importante raccogliere dati utili per impostare una strategia di prevenzione primaria.

Gli IE non sono, in generale, considerati importanti fattori teratogeni; tuttavia, l'esposizione prenatale a IE con effetti estrogeni e/o antiandrogeni può essere un fattore di rischio per specifiche malformazioni congenite dell'apparato urogenitale maschile (ipospadia, criptorchidismo). Per contro, i dati sono ancora insufficienti per valutare l'impatto su malformazioni più rare ma più gravi, come il complesso epispadia-estrofia vescicale.

I PCB sono un gruppo complesso (209 congeneri) di IE, che alcuni studi associano a disturbi della fertilità e a livello riproduttivo, anche se i meccanismi non sono ancora chiari. La produzione di PCB è cessata negli anni '80; tuttavia, date le caratteristiche di persistenza e bioaccumulo, l'esposizione continua, associata particolarmente all'elevato consumo di alcuni alimenti (ad esempio, latticini, pesce). Inoltre, l'esposizione a PCB avviene in forma di miscela di congeneri, presenti in rapporto alla loro passata immissione nell'ambiente e alla persistenza.

Un nostro studio ha indagato se concentrazioni di PCB rilevate nella popolazione generale (tessuto adiposo) possono modulare l'espressione genica in un modello *in vitro* di cellule fetali di corpo cavernoso umano. Le cellule sono state esposte a tre diverse miscele, una con congeneri "diossina-simili" e due contenenti differenti congeneri non diossina-simili. ►

I risultati hanno mostrato che i congeneri presenti come “carico corporeo” nella popolazione possono agire come tre miscele distinte. Ciascuna miscela, senza indurre citotossicità, modula specifici bersagli molecolari importanti per lo sviluppo urogenitale: sviluppo e contrattilità della muscolatura liscia; comunicazione intercellulare e citoscheletro; sintesi degli steroidi. È interessante notare che alcune alterazioni dell'espressione genica indotte dalle miscele di PCB a concentrazioni realistiche erano analoghe a quelle riscontrate in pazienti affetti da ipospadia e/o epispadia-estrofua vescicale (4). I dati, pertanto, contribuiscono a chiarire i meccanismi alla base del possibile ruolo di IE nell'induzione di malformazioni riproduttive.

L'esposizione a PCB, tipicamente associata ad alcuni alimenti, sottolinea il ruolo della dieta, nonché la necessità di proteggere le filiere produttive alimentari a rischio. La moderna sicurezza alimentare, tuttavia, deve sviluppare una valutazione integrata dell'alimento *in toto*, contaminanti insieme a nutrienti e sostanze naturali bioattive. La riduzione dell'incidenza di difetti del tubo neurale ottenibile mediante la supplementazione periconcezionale con acido folico è solo l'aspetto maggiormente indagato del ruolo che un corretto apporto di nutrienti può avere nella prevenzione primaria delle malformazioni congenite (5). Un numero crescente di dati scientifici mostra come diversi IE (ad esempio, diossine, bisfenolo A, pesticidi) possano agire anche come fattori antinutrizionali, alterando il metabolismo di nutrienti essenziali per lo sviluppo intrauterino, quali vitamina A, iodio, zinco (6). Il database EDC-Diet Interactions Database (EDID), presente all'interno dell'area tematica sugli IE ([www.iss.it/inte/](http://www.iss.it/inte/)) offre un contributo per stimolare la ricerca sulle interazioni IE-nutrienti.

I nostri dati portano con sé i *caueat* degli studi sperimentali, ma certamente indicano una strada per ulteriori studi, anche epidemiologici. Tuttavia, il complesso delle evidenze scientifiche attualmente disponibili indica che ridurre l'esposizione a specifici IE può avere un ruolo significativo nella prevenzione primaria dei difetti dello sviluppo, anche a comparsa ritardata come i tumori infantili. Occorre integrare l'attenzione a specifici contaminanti “critici” nella più generale tutela della sicurezza e qualità nutrizionale degli alimenti e dell'alimentazione con

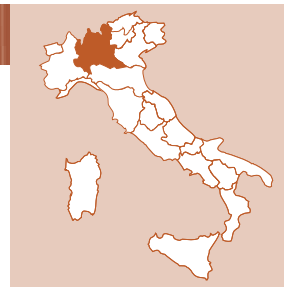


particolare attenzione a chi è più vulnerabile, sviluppando le strategie della sicurezza alimentare sostenibile. Più in generale, una tempestiva acquisizione e valutazione dei nuovi dati scientifici sul ruolo di fattori alimentari e ambientali nell'eziopatogenesi delle MR potrà porre le basi per nuove strategie di prevenzione primaria. ■

### Riferimenti bibliografici

1. Frazzoli C, Petrini C, Mantovani A. Sustainable development and next generation's health: a long-term perspective about the consequences of today's activities for food safety. *Ann Ist Super Sanità* 2009; 45(1):65-75.
2. La Rocca C, Alessi E, Bergamasco B, et al. Esposizione in utero a interferenti endocrini: risultati preliminari del progetto PREVIENI. In: Taruscio D, Granata O, Carbone P (Ed.). *Convegno. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite. Network Italiano Promozione Acido Folico. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 24 novembre 2011. Riassunti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (ISTISAN Congressi 11/C6). p. 17-8.
3. Maranghi F, Lorenzetti S, Tassinari R, et al. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate affects liver morphology and metabolism in post-natal CD-1 mice. *Reproductive Toxicology* 2010; 29(4):427-32.
4. Tait S, La Rocca C, Mantovani A. Exposure of human fetal penile cells to different PCB mixtures: transcriptome analysis points to diverse modes of interference on external genitalia programming. *Reproductive Toxicology* 2011; 32(1):1-14.
5. Taruscio D, Carbone P, Granata O, et al. Folic acid and primary prevention of birth defects. *Biofactors* 2011; 37(4):280-4.
6. Baldi F, Mantovani A. A new database for food safety: EDID (Endocrine disrupting chemicals - Diet Interaction Database). *Ann Ist Super Sanità* 2008; 44(1): 57-63.

# PERCORSI DIAGNOSTICI, TERAPEUTICI E ASSISTENZIALI (PDTA) PER I MALATI RARI: L'ESPERIENZA DELLA RETE LOMBARDA



Sara Gamba e Paola Carrara  
Centro di Coordinamento Rete Regionale Malattie Rare, Istituto Mario Negri, Ranica (BG)

**RIASSUNTO** - La Rete per le malattie rare (MR) della Lombardia, attiva dal 2002, è attualmente costituita da 31 Presidi di riferimento, da un Centro di Coordinamento e dalle 15 Aziende Sanitarie Locali (ASL) presenti sul territorio. Si avvale inoltre di un organismo trasversale ai cui lavori partecipano anche i rappresentanti delle Associazioni di pazienti. Le attuali linee di sviluppo della rete prevedono: 1) potenziamento del Registro Regionale, in collegamento con il Registro Nazionale presso l'Istituto Superiore di Sanità; 2) maggiore coinvolgimento delle ASL e delle strutture territoriali; 3) redazione di Percorsi Diagnostici, Terapeutici e Assistenziali (PDTA) per un primo gruppo di MR. Le attività di redazione dei PDTA sono iniziate nel luglio 2009 e termineranno nel 2012. Tutte le informazioni pertinenti sono visualizzabili all'indirizzo: <http://malattierare.marionegri.it>

**Parole chiave:** percorsi diagnostici, terapeutici e assistenziali; malattie rare; Lombardia

**SUMMARY** (*Diagnostic treatment and care for people with rare diseases: the experience of Lombardy Region*) - The regional network for rare diseases of Lombardy Region, active since 2002, currently consists of 31 Centers of reference, a Coordinating Centre and the 15 Local Health Units (ASL) in the area. As an important support of the regional network activities, a working group involves, among others, representatives of patients' associations. The current lines of development of the regional network include: 1) strengthening of the Regional Register, in conjunction with the Registry at the Italian National Institute of Health; 2) greater involvement of local health and local structures; 3) preparation of the diagnostic, treatment and care guidelines (PDTA) for a first group of rare diseases. The activities about PDTA started in July 2009 and will end in 2012. All relevant information can be consulted at the address: <http://malattierare.marionegri.it>

**Key words:** diagnostic treatment and care; rare diseases; Lombardy

[raredis@marionegri.it](mailto:raredis@marionegri.it)

L'Italia ha adottato il concetto di "rete per le malattie rare" con il DM n. 279 del 2001 (1). Il Regolamento prevede la creazione di una Rete nazionale mediante la quale sviluppare azioni di prevenzione, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e alla terapia, promuovere l'informazione e la formazione. La Rete nazionale si compone di Presidi di riferimento e di Centri di Coordinamento identificati dalle Regioni - o da gruppi di Regioni associate - per il corrispettivo territorio di competenza, risultando così composta da più Reti regionali o interregionali.

La Rete per le malattie rare (MR) della Lombardia, attiva dal 2002, è attualmente costituita da 31 Presidi di riferimento (d'ora in avanti indicati come Presidi), da un Centro di Coordinamento e dalle 15 Aziende Sanitarie Locali (ASL) presenti sul territorio. I Presidi

sono individuati tra quelli in possesso di documentata esperienza diagnostica e terapeutica, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari (ad esempio, di diagnosi genetica). Il ruolo di Centro di Coordinamento è stato affidato al Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò dell'Istituto Mario Negri, attivo già dai primi anni '90 nella ricerca, informazione e formazione per le MR. Le ASL rappresentano i punti di contatto tra la Rete regionale, i medici di assistenza primaria, i servizi territoriali e il cittadino. La Rete regionale si avvale, inoltre, di un organismo trasversale con funzioni di coordinamento operativo, discussione e condivisione di strategie comuni denominato Gruppo di Coordinamento Regionale, ai cui lavori partecipano i rappresentanti di Regione, Centro di Coordinamento, Presidi, ASL e delle Associazioni di pazienti. ►

La popolazione residente in Lombardia è di oltre 9,5 milioni di abitanti (2). La popolazione assistita, ossia iscritta al Servizio Sanitario Regionale, ammonta a quasi 10 milioni e comprende anche i residenti in altre regioni, domiciliati in Lombardia, che hanno fatto richiesta di tessera sanitaria a una ASL lombarda.

Al 31 dicembre 2010 sono state rilasciate 38.518 certificazioni di esenzione per MR (3) appartenenti a tutti i gruppi individuati dal DM (Tabella). Dal conteggio sono escluse le 21.168 esenzioni per Sprue Celiaca, patologia la cui prevalenza è oggi riconosciuta essere maggiore di 1 caso ogni 2.000 abitanti.

Le attuali linee di sviluppo della Rete per le MR in Lombardia prevedono il concentrarsi degli sforzi in tre direzioni principali:

- potenziamento del Registro Regionale, in collegamento con il Registro Nazionale istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità;
- maggiore coinvolgimento delle ASL e delle strutture territoriali;
- redazione di Percorsi Diagnostici, Terapeutici e Assistenziali (PDTA) per un primo gruppo di MR (4).

## Obiettivi e metodologia

Il PDTA è una descrizione dettagliata degli interventi medico-sanitari messi in atto per una determinata patologia nella loro sequenza cronologica, necessari per conseguire il massimo livello di qualità con i minori costi e ritardi, nel rispetto del contesto organizzativo

in cui si opera. Tale descrizione, condivisa dagli operatori identificati a livello regionale per ciascuna MR considerata, è stata redatta con lo scopo di:

- adottare comuni criteri di sospetto della malattia;
- adottare comuni criteri di diagnosi, terapia e follow-up;
- applicare il protocollo clinico in modo omogeneo in tutto il territorio regionale;
- fornire strumenti di monitoraggio del processo.

Le attività volte alla stesura e alla condivisione di PDTA sono formalmente iniziate nel luglio 2009 e termineranno nel 2012. Le patologie per le quali sviluppare i percorsi sono state selezionate tra le MR esenti (1) tenendo conto dei seguenti aspetti: numero degli assistiti (dati amministrativi relativi agli attestati di esenzione rilasciati in Lombardia al 31 dicembre 2009); grado di complessità della patologia; espressioni di interesse da parte degli specialisti; numero di Presidi coinvolti; carico di lavoro necessario per lo svolgimento del progetto.

Per ogni malattia oggetto di PDTA sono stati in particolare esplicitati:

- definizione;
- criteri d'ingresso, ovvero criteri per l'individuazione dei pazienti potenzialmente affetti dalla patologia. In altre parole, condizioni da rispettare per l'applicazione del codice R99 previsto per l'esenzione in fase diagnostica;
- criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per MR, suddivisi in elementi clinici, dati laboratoristici, elementi strumentali, elementi genetici/biologia molecolare;

**Tabella** - Distribuzione degli attestati di esenzione (al 31 dicembre 2010) in base alla categoria della condizione rara esentata

CAT	Categoria di appartenenza della condizione rara	Codice ICD9-CM	n. di attestati di esenzione emessi
RA	Malattie infettive e parassitarie	1-139	94
RB	Tumori	140-239	1.407
RC	Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	240-279	8.253
RD	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	280-289	6.111
RF	Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	320-389	7.507
RG	Malattie del sistema circolatorio	390-459	2.091
RI	Malattie dell'apparato digerente	520-579	525
RJ	Malattie dell'apparato genito-urinario	580-629	286
RL	Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	680-709	1.794
RM	Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	710-739	5.445
RN	Malformazioni congenite	740-759	4.975
RP	Alcune condizioni morbose di origine perinatale	760-779	24
RQ	Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	780-799	6
<b>Totale attestati emessi</b>			<b>38.518</b>

- terapie mediche con l'indicazione, laddove possibile, dei criteri di inizio e di interruzione del trattamento;
- eventuali interventi chirurgici e piano riabilitativo;
- aspetti assistenziali;
- elenco degli esami e delle visite specialistiche da eseguire alla diagnosi e durante il follow-up;
- puntualizzazione, laddove indicato, di un data set minimo da raccogliere al fine di sviluppare programmi di ricerca e controllo dedicati, oltre che di monitorare l'efficacia clinica del PDTA proposto.

A ogni gruppo di lavoro (GDL) hanno aderito 1 o 2 specialisti di ciascun Presidio accreditato in Lombardia per la specifica MR (5) e, qualora disponibili, i rappresentanti delle Associazioni di pazienti e famiglie. Per ogni GDL è stato identificato un Presidio "capofila" con il compito di assicurare il coinvolgimento di tutti gli specialisti, individuare e comunicare la metodologia di lavoro, predisporre un testo-base per la discussione e consegnare il testo definitivo dopo aver ottenuto la sottoscrizione da parte di tutti i componenti del gruppo stesso. Con l'obiettivo di rendere il più completo e uniforme possibile ogni contributo, è stato fornito a tutti i GDL un formato condiviso per la stesura dei documenti (Allegato 2 alla DGR VIII/9459/2009), disponibile all'indirizzo: <http://malattierare.marionegri.it>



**Figura 1** - Sezione dedicata ai Percorsi Diagnostici Terapeutici e Assistenziali (PDTA). Sito web Rete Regionale per le malattie rare della Lombardia (<http://malattierare.marionegri.it>)

Il Centro di Coordinamento si è occupato della revisione e dell'inserimento dei PDTA in un database relazionale e della successiva pubblicazione sul sito della Rete regionale in una sezione dedicata (Figura 1).

## Risultati

Quattrocentottantotto operatori, appartenenti a tutti i Presidi regionali, sono stati coinvolti in almeno uno dei 52 GDL, che hanno complessivamente realizzato 71 PDTA.

Tenendo conto dei dati amministrativi relativi alle esenzioni rilasciate in Lombardia al 31 dicembre 2010 (3), è possibile stimare che i PDTA attualmente disponibili si rivolgono a una popolazione variabile tra il 50% e il 70% dei malati rari. Tale range potrà sensibilmente aumentare con la conclusione del progetto e la stesura di 32 ulteriori PDTA.

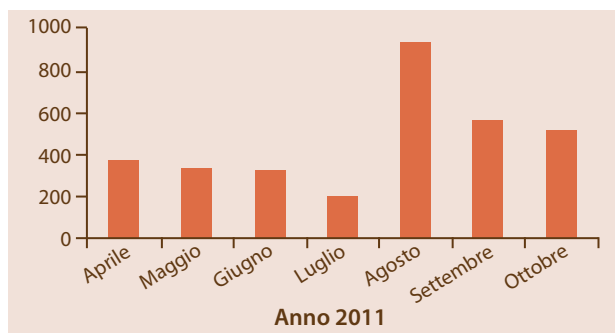
Rilevante il ruolo svolto dalle Associazioni di pazienti e familiari che, grazie anche al supporto delle Federazioni Lombarda (FLMR) e Italiana (UNIAMO-FIMR) per le Malattie Rare, sono state attivamente coinvolte in 33 GDL. Facendosi portavoce delle esigenze dei malati e delle loro dirette esperienze, le Associazioni hanno apportato un contributo originale al lavoro degli specialisti regionali. Nell'ambito del progetto è stato inoltre redatto un documento che affronta gli aspetti comuni e trasversali a tutte le MR, fornendo indicazioni preziose per i malati, le loro famiglie e gli operatori sanitari.

Tutte le informazioni relative, così come i risultati della prima fase e i documenti integrativi (composizione del gruppo di lavoro; tutele sociali per i pazienti affetti da MR) sono disponibili all'indirizzo: <http://malattierare.marionegri.it/content/view/111>

Nella Figura 2 è rappresentato il numero di accessi con download di PDTA registrati da reti esterne a partire dall'aprile 2011. Nel mese di agosto, attraverso una segnalazione del Centro di Coordinamento, operatori del settore e altri contatti della Rete regionale, sono stati informati dell'avvenuta pubblicazione di tutti i PDTA sviluppati.

Un link alla sezione PDTA è presente sul sito italiano di ORPHANET (6).

L'iniziativa è inoltre citata nel Rapporto sullo stato dell'arte delle attività in tema di malattie rare in Europa, preparato dall'European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) nel 2011 (7). ▶



**Figura 2** - Numero di accessi con download del file Percorsi Diagnostici Terapeutici e Assistenziali (PDTA). Sito web Rete regionale per le malattie rare della Lombardia (<http://malattie.rare.marionegri.it>)

## Conclusioni

A partire dal luglio 2009, la Rete regionale della Lombardia ha avviato i lavori di sviluppo e condivisione di PDTA per le MR. Una prima fase si è conclusa nel dicembre 2010 e ha visto la realizzazione di 71 PDTA. La Rete è attualmente impegnata nella stesura di ulteriori 32 PDTA, in stretta collaborazione con il Gruppo di Coordinamento Regionale, ai cui lavori partecipano i rappresentanti di Regione, Centro di Coordinamento, Presidi, ASL e delle Associazioni di pazienti. Si prevede che i documenti realizzati possano diventare uno strumento utile per rinforzare la collaborazione tra specialisti dei Presidi, pediatri di libera scelta, medici di medicina generale e tutti gli operatori sanitari coinvolti nell'assistenza ai malati rari.

La metodologia di lavoro sviluppata ha permesso di evidenziare eventuali differenze fra le varie realtà clinico-assistenziali e di considerare l'importanza di un approccio specifico nelle diverse fasce di età, favorendo l'analisi dei comportamenti clinici adottati. Dal punto di vista pratico, l'implementazione di specifici PDTA ha contribuito a migliorare la sensibilità degli operatori nei confronti delle malattie considerate e a facilitare l'utilizzo dei codici di esenzione in modo univoco. L'applicazione omogenea a livello regionale delle indicazioni inserite nei documenti PDTA permetterà, inoltre, agli operatori di utilizzare comuni e riconosciuti criteri di diagnosi, terapia e percorsi di follow-up. I PDTA potranno quindi rappresentare per i malati e le loro famiglie uno strumento di rafforzamento del rapporto di fiducia nei confronti dei professionisti ai quali si sono rivolti, oltre che contribuire a una migliore percezione della qualità di tutto il percorso diagnostico, clinico e assistenziale.

I PDTA contengono inoltre una rivalutazione delle possibilità di presa in carico multidisciplinare dei pazienti differenziando, quando indicato, le esigenze legate alle varie fasce di età. Questo aspetto è particolarmente delicato se si pensa a quelle condizioni che insorgono in epoca neonatale/pediatria e necessitano della transizione del piano di cura complessivo da specialisti pediatri a specialisti dell'età adulta.

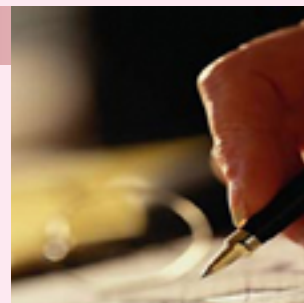
I criteri individuati in modo condiviso per ogni singola malattia oggetto di PDTA potranno essere utilizzati come indici di un corretto inserimento dei casi e del loro monitoraggio all'interno del Registro Regionale per le MR.

Quale evoluzione del progetto potrà essere interessante valutare se e in che modo si sia diffusa, fra gli specialisti regionali, l'aderenza a quanto indicato e condiviso negli specifici PDTA. L'indagine potrà essere condotta attraverso un'analisi comparativa dei criteri di diagnosi e dei piani terapeutici inseriti dagli specialisti nel Registro Regionale, valutando eventuali differenze rispetto al periodo antecedente lo sviluppo di questi percorsi. ■

## Riferimenti bibliografici

1. Italia. Decreto Ministeriale 18 maggio 2001, n. 279. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124. *Gazzetta Ufficiale* n. 160, 12 luglio 2001, Supplemento Ordinario n. 180/L.
2. Italia. Decreto Ministeriale 18 maggio 2001, n. 279. *Gazzetta Ufficiale* n. 160, 12 luglio 2001. Supplemento Ordinario n. 180/L Istituto Nazionale di Statistica - ISTAT. Bilancio per Regione della popolazione residente al 31 dicembre 2010 ([www.istat.it](http://www.istat.it)).
3. Esenzioni per malattia rara in Lombardia al 31 dicembre 2010 (<http://malattierare.marionegri.it/content/view/80/93/>).
4. Delibera della Giunta Regionale Lombardia n. VIII/8884, Seduta del 20/01/2009.
5. Deliberazione della Giunta Regionale (DGR) della Lombardia n. 7/7328, 11 dicembre 2001. Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia, 1° Supplemento Straordinario al n. 1, 3 gennaio 2002 e successive deliberazioni di aggiornamento della Rete: DGR n. 7/10125, 6 agosto 2002; DGR n. 7/20784, 16 febbraio 2005; DGR n. 8/3069, 1° agosto 2006; DGR n. 8/8884, 20 gennaio 2009; Decreto della Direzione Generale Sanità n. 4978, 1° giugno 2011.
6. ORPHANET Italia ([www.orphanet-italia.it/](http://www.orphanet-italia.it/)).
7. European Union Committee of Experts on Rare Diseases - EUCERD ([www.eucerd.eu](http://www.eucerd.eu)).

# IL PROGETTO "MEDICINA NARRATIVA" DELL'AZIENDA PER I SERVIZI SANITARI N. 5 "BASSA FRIULANA"



Claudia Giuliani<sup>1</sup>, Enza Beltrame<sup>1</sup>, Filadelfo La Ferla<sup>1</sup>, Lucia Martimbianco<sup>1</sup>, Linda Napolitano<sup>2</sup>, Romano Paduano<sup>1</sup>, Manuela Puntin<sup>1</sup>, Paola Virgolini<sup>1</sup> e Paola Zanus<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Azienda per i Servizi Sanitari n. 5 "Bassa Friulana", Palmanova (UD)

<sup>2</sup>Università degli Studi di Verona, Verona

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](mailto:medicina.narrativa@iss.it)

Potete inviare le vostre storie all'indirizzo: [medicina.narrativa@iss.it](mailto:medicina.narrativa@iss.it)

**RIASSUNTO** - La valorizzazione del vissuto di malattia, enfatizzato dalla "co-costruzione" da parte del sanitario e del paziente della "storia" di malattia, non solo fornisce al sanitario uno strumento raffinato per sviluppare un corretto piano diagnostico-assistenziale, ma mette anche a disposizione del paziente gli strumenti necessari per essere parte attiva di questo processo di cura personalizzato, consentendogli una migliore comprensione della situazione e una maggiore aderenza al successivo percorso assistenziale. Il Progetto "Medicina Narrativa" dell'Azienda per i Servizi Sanitari n. 5 "Bassa Friulana" si rivolge sia agli operatori sanitari, che potranno offrire una migliore assistenza ai pazienti attraverso il rilievo del vissuto soggettivo, sia ai cittadini, che saranno invitati a scoprire l'utilità della narrazione costruita assieme.

**Parole chiave:** medicina narrativa; malattie croniche; Friuli-Venezia Giulia

**SUMMARY** ("Narrative Medicine", a project of the Health Services Agency no. 5 "Lower Friuli") - The enhancement of the experience of illness, emphasized by the "co-construction" by patients and health personnel of the "history" of the disease, not only provides health personnel a means of developing a plan to provide diagnostic and support care, but it also provides patients the tools to be active and aware in the process of care. The "Narrative Medicine" project by the Health Services Agency no. 5 "Lower Friuli" is aimed at both health professionals, who can deliver better care to patients through their subjective experience, and both to citizens, who will be invited to explore the usefulness of histories built together.

**Key words:** narrative medicine; chronic diseases; Friuli-Venezia Giulia

[romano.paduano@tin.it](mailto:romano.paduano@tin.it)

L'Azienda per i Servizi Sanitari n. 5 "Bassa Friulana" della Regione Autonoma Friuli-Venezia Giulia, nel 2009, ha avviato un Progetto triennale di diffusione della *Narrative Medicine* (NM) o *Novel Based Medicine* (NBM).

La medicina narrativa non è una disciplina, ma un atteggiamento mentale dell'operatore sanitario, che valorizza la storia del paziente e diventa un fondamentale strumento di conoscenza della malattia, essenziale per costruire un efficace progetto terapeutico. Non va intesa, quindi, come contrap-

posizione alla medicina *disease-centered* o a quella *patient-centered*, ma come ulteriore ampliamento di quest'ultima.

È necessario che ogni operatore sanitario (medico, infermiere, psicologo, ecc.) impari a leggere le narrazioni dell'altro e a scoprire il mondo di significati, convinzioni e miti che fanno del paziente (come di ogni persona) un'entità unica e irripetibile. Sia chiaro, tuttavia, che la NBM (basata sull'analisi qualitativa) e la *Evidence-Based Medicine* (EBM) - basata, invece, sull'analisi quantitativa - non sono due appro- ►

ci alternativi, bensì complementari, che possono e devono integrarsi e interagire nella pratica clinica. Naturalmente, tali affermazioni sono valide anche nell'integrazione tra *Evidence-Based Nursery* e *Novel-Based Nursery*.

È opinione comune che la medicina narrativa possa essere utilizzata principalmente nell'ambito delle malattie croniche, caratterizzate da rapporti interpersonali ripetitivi e cadenzati nel tempo.

La dimensione longitudinale del tempo, dedicato alla cura dei pazienti affetti da patologie croniche, permette all'operatore sanitario una decodifica della storia sanitaria espressa dal paziente, senza l'assillo dell'urgenza o dell'incontro occasionale; si giunge, infine, a una costruzione condivisa di una "buona storia" di malattia, con ricadute positive non solo sulla pratica clinica (soprattutto in quelle aree grigie non coperte dalla EBM), ma anche sui rapporti interpersonali, evitando quanto più possibile incomprensioni e tensioni.

La valorizzazione del vissuto di malattia, enfatizzato dalla "co-costruzione" da parte del sanitario e del paziente della "storia" di malattia, non solo fornisce al sanitario uno strumento raffinato per sviluppare un corretto piano diagnostico-assistenziale, ma mette anche a disposizione del paziente gli strumenti necessari per essere parte attiva di questo processo di cura personalizzato, consentendogli una migliore comprensione della situazione e una maggiore aderenza al successivo percorso assistenziale. Questo percorso, nel caso delle malattie croniche, vede il paziente come protagonista, come decisore, attribuendo al sanitario il ruolo di supporto, di "consigliere esperto"; la forte alleanza tra i due soggetti riduce il rischio di fraintendimenti, portando da un lato a un migliore esito clinico e dall'altro a una diminuzione dei contenziosi medico-legali.

Il progetto aziendale è indirizzato sia agli operatori sanitari, che potranno offrire una migliore assistenza ai pazienti attraverso il rilievo del vissuto soggettivo, sia ai cittadini, che saranno invitati a scoprire l'utilità della narrazione costruita assieme.

Per la progettazione e la realizzazione di questa iniziativa è stata costituita una commissione aziendale di coordinamento, composta da operatori sanitari provenienti da esperienze diverse, ospedaliere e territoriali, e con competenze diversificate e complementari,

mediche e infermieristiche. La commissione è arricchita dall'apporto esterno di un filosofo, tramite una convenzione con il Dipartimento di Filosofia dell'Università di Verona. Si ritiene, infatti, che il "sapere medicalizzato" degli operatori sanitari, preponderante rispetto alle *humanities*, può essere arricchito dalla filosofia, che recupera l'ottica olistica della salute, propria della cultura occidentale delle origini, e cerca di dare senso a eventi che, pur fonte di sofferenza, non sono in sé malattie (invecchiamento, decadimento fisico, morte).

Per individuare i soggetti che potessero utilizzare la medicina narrativa in maniera idonea e utile al miglioramento assistenziale, si è operato secondo due direttive precise: da una parte offrire un'informazione di base a tutti gli interessati, dall'altra individuare e arruolare un gruppo omogeneo di operatori sanitari.

Per l'informazione di base rivolta a tutti gli interessati, si è svolto un Convegno dedicato al personale aziendale, a partecipazione volontaristica, per diffondere i concetti-base della medicina narrativa. Il Convegno, al quale hanno partecipato oltre 150 operatori di tutte le professioni sanitarie (numero limitato per motivi logistici), ha offerto solo una rappresentazione teorica dell'argomento; non sono stati possibili ampi spazi d'interazione a causa dell'elevato numero dei partecipanti, tuttavia si è stimolata la curiosità nei confronti di quest'argomento ancora poco conosciuto. I partecipanti al Convegno "base", infatti, hanno manifestato notevole interesse, chiedendo di poter partecipare a successivi approfondimenti teorico/pratici e a progetti applicativi nell'operato quotidiano.

Come gruppo omogeneo è stato scelto per primo il Reparto di Nefrologia e Dialisi, principalmente per la peculiare dimensione longitudinale della relazione terapeutica che viene offerta sia all'operatore sanitario sia al paziente. Esso offre grandi opportunità di sviluppare e rispondere a narrazioni complesse in incontri relativamente brevi, ma protratti nel tempo. Infatti, l'anzianità dialitica media dei pazienti seguiti dal Reparto supera i sei anni. Tutto il personale medico e infermieristico del Reparto ha partecipato a un iniziale corso di formazione teorico-pratico, con rilevanti momenti di interazione, tenuto da un clinico, uno psichiatra e un filo-



## **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**

### **The Patients' Associations.**

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 Lottiamo Insieme per la Neurofibromatosi (LINFA) - Onlus**

La Neurofibromatosi 1 ha una prevalenza di 1/5.000, si presenta con macchie cutanee caffelatte, freckling ascellare e inguinale, noduli iridei, neurofibromi e complicanze come: glioma vie ottiche, pseudoartrosi, scoliosi e malformazioni vascolari. Si possono osservare difficoltà di apprendimento e deficit di attenzione con iperattività. È possibile, mediante specifici test genetici, analizzare il gene-malattia e ricorrere alla diagnosi prenatale. È opportuno sottoporre i soggetti affetti a controlli clinici e strumentali multispecialistici. Il trattamento è sintomatico. Per quanto la mortalità non sia elevata, le cause principali di decesso sono dovute ai tumori maligni della guaina dei nervi o di altri tessuti. La Neurofibromatosi 2 è caratterizzata da Schwannomi dell'VIII nervo cranico e di altri nervi, meningiomi intracranici e spinali e/o altri tumori del sistema nervoso. Vi è anche cataratta, meningioma della guaina del nervo ottico e amartomi retinici. Può esordire prima dei 15 anni d'età conependimomi, astrocitomi o meningiomi. Alla diagnosi e al follow-up si consigliano controlli clinici e strumentali, come una risonanza cerebrale e spinale con sezioni che comprendano i canali uditivi interni. È causata da mutazioni del gene NF2 il cui prodotto proteico è la schwannomina o merlina che svolge un ruolo nella tumorigenesi. Al controllo di tale processo mirano le recenti terapie (bevacizumab, lapatinib). È possibile la diagnosi prenatale.

### **Attività dell'Associazione**

Lottiamo Insieme per la Neurofibromatosi è nata nel 1993 (Onlus dal 1998) per volontà di familiari di bambini NF1, NF2, e loro medici. L'Associazione ha l'obiettivo di: favorire l'incontro tra i malati e le loro famiglie per lo scambio d'esperienze; migliorare la qualità della vita delle persone ammalate; promuovere lo studio e la ricerca sulle Neurofibromatosi; sensibilizzare l'opinione pubblica; fornire sostegno e informazioni tramite il servizio di LINFALINE, il LINFORUM e il periodico LINFANEWS; favorire contatti nazionali e internazionali con associazioni analoghe.

Dalla sua nascita LINFA finanzia l'attività di ricerca presso il Servizio di Genetica Clinica, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; dal 2000 ha esteso la propria attività di formazione a quanti "lavorano" con i malati di NF, con progetti quali "Informare per conoscere e prevenire" rivolto ai pediatri della Regione Veneto, "Formare informando" per i medici di medicina generale di Padova e provincia, "Giocare crescere imparare... nonostante la malattia" rivolto alle scuole dell'infanzia e primarie di Padova e provincia. ■

### **Associazione Lottiamo Insieme per la Neurofibromatosi (LINFA)**

Per maggiori informazioni:

Sede: c/o Servizio di Genetica Clinica - Azienda Ospedaliera, Università di Padova, Dipartimento di Pediatria

Via Giustiniani, 3 - 35128 Padova

Telefono: 049 8213513 - 049 8213528 - Fax 049 8211425

E-mail: [info@associazionelinfait](mailto:info@associazionelinfait)

[www.associazionelinfait](http://www.associazionelinfait)

## Associazione Nazionale Malattia di Wilson (ANMW)

### Malattia di Wilson

La Malattia di Wilson (MW) è una malattia metabolica ereditaria, la più frequente tra le affezioni congenite del metabolismo del rame. Si trasmette con modalità autosomica recessiva e colpisce un neonato su 30.000. La malattia è causata da un difetto di trasporto biliare del rame e dall'incapacità della ceruloplasmina a incorporare il rame con: 1) conseguente accumulo e danno delle cellule epatiche; 2) sovraccarico di rame extraepatico (cervello, occhio, cuore, ecc.). Il gene della MW (gene ATP7B) codifica per una proteina epatica di trasporto transmembrana necessaria per l'incorporazione del rame nella ceruloplasmina e per l'escrezione del rame a livello della membrana biliare canalicolare. La malattia esordisce in genere in età scolare con una sintomatologia che può coinvolgere insieme al fegato e al cervello anche altri organi. La forma acuta si presenta con un'epatite e talvolta con un'encefalopatia sino a quadri, più rari, di un'insufficienza epatica acuta fulminante. Nella forma cronica prevale una sintomatologia caratterizzata da cirrosi epatica con ascite, ipertensione portale e varice gastroesofagee. Le manifestazioni neurologiche consistono soprattutto in disturbi del linguaggio, del movimento con tremori, distonie, coreoatetosi e, più raramente, convulsioni. Possono anche essere presenti disturbi psichiatrici come turbe comportamentali, depressione, ansia, psicosi e catatonie. All'occhio si possono osservare l'anello di Kaiser-Fleisher e la cataratta. Tra le altre manifestazioni vi sono calcolosi renale, ipoparatiroidismo, osteopatie, lesioni cutanee e malattie cardiache. La sintomatologia così varia rende spesso difficile una diagnosi tempestiva. Le indagini di laboratorio - a supporto della diagnosi - consistono nella determinazione della ceruloplasmina serica e della cupria delle 24 ore. È anche possibile effettuare la determinazione epatica del rame mediante biopsia o valutare la percentuale di incorporazione del rame nella ceruloplasmina. Si ricorre all'indagine molecolare per la diagnosi genetica sia del propositore omozigote che del parente eterozigote. All'imaging del sistema nervoso si evidenziano ipodensità dei gangli della base e atrofia della sostanza bianca (TC) e alterazioni di segnale del caudato, *globus pallidus* e

tronco cerebrale, iperintensità della sostanza bianca e atrofia cerebellare (RM). La terapia si avvale dell'impiego di farmaci chelanti che favoriscono l'escrezione urinaria di rame. La vitamina B6 e i multivitaminici sono una terapia di supporto specie in età pediatrica. Il trapianto di fegato è indicato nei casi di grave insufficienza epatica.

### Attività dell'Associazione

Con Statuto, sottoscritto a febbraio 2010, si è costituita l'Associazione Nazionale Malattia di Wilson. Il nucleo originario è formato da 4 famiglie che si sono "scoperte" e incontrate infrangendo la loro solitudine e il loro isolamento. Poiché, tuttavia, alcuni sono ancora schivi, si nascondono o non sanno che altri vivono la loro stessa condizione, l'Associazione si pone come obiettivo primario quello di unire, informare e supportare malati e loro familiari, ma anche professionisti o enti, che si confrontano con questa rara malattia genetica, promuovendo giornate d'incontro e stimolando l'interesse scientifico e di ricerca sulla patologia. Collabora inoltre con Associazioni e Istituzioni europee che perseguono lo stesso scopo (EUROWILSON). Attraverso il sito Internet, l'ANMW desidera creare una rete di contatti utili e una banca dati virtuale a uso di cittadini e operatori.

A tale scopo, l'Associazione si avvale di un Comitato scientifico, formato da un'équipe multidisciplinare di specialisti a disposizione dei soci.

Infine, l'ANMW vuole dar voce a chi convive con la malattia, offrendosi come "contenitore" dove raccontare la propria esperienza e dipanare i propri dubbi.

L'Associazione, inoltre, mette a disposizione dei pazienti con distrofia muscolare facio-scapolo-omeroale un ambulatorio medico-neurologico e polispecialistico presso la sede operativa di Roma, dove è possibile programmare visite mediche con medici esperti e qualificati. ■

Associazione Nazionale Malattia di Wilson (ANMW)

Per maggiori informazioni:

Sede: Viale Medaglie d'Oro 18A - 74024 Manduria (TA)

Telefono: 331 3711254

E-mail: [info@malattiadwilson.it](mailto:info@malattiadwilson.it)

[www.malattiadwilson.org](http://www.malattiadwilson.org)

## Associazione Alessandro Lupoli - Onlus

### Le vasculiti

Il termine vasculite si riferisce a un gruppo di malattie caratterizzate dall'infiammazione e necrosi della parete dei vasi sanguigni con conseguente danno ischemico dei tessuti da questi irrorati. Si tratta di malattie a bassa prevalenza con considerevole morbilità e - per alcune di esse - mortalità. La classificazione delle vasculiti è molto complessa e tuttora controversa a causa dell'eterogeneità degli aspetti epidemiologici, clinici, anatomici (calibro dei vasi coinvolti come arterie, arteriole, capillari, venule e vene) e alle cause che le sottendono. Distinte in primitive e secondarie, la diagnosi è basata sul riconoscimento e inquadramento delle manifestazioni cliniche ed è supportata da specifiche indagini di laboratorio (ad esempio, il dosaggio degli ANCA si è dimostrato di particolare utilità nel definire un sottogruppo di vasculiti dei piccoli vasi), dall'imaging e dai dati istologici. Da un punto di vista patogenetico, molti meccanismi possono stimolare l'infiammazione della parete dei vasi, come l'interazione tra i linfociti T e le cellule endoteliali, la sintesi di autoanticorpi con la formazione di immunocomplessi, l'infezione come fattore scatenante in alcune vasculiti dell'età pediatrica (porpora di Henoch Schonlein e malattia di Kawasaki). Tra le vasculiti primitive si includono l'arterite temporale a cellule giganti, l'arterite di Takayasu, la poliarterite nodosa, la malattia di Kawasaki, la granulomatosi di Wegener, la sindrome di Churg-Strauss, la poliangiite microscopica, la porpora di Henoch Schonlein, le vasculiti da crioglobuline, l'angiite cutanea leucocitoclastica, ecc. Le vasculiti secondarie si manifestano nell'ambito di malattie sistemiche come l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico, la policondrite, la malattia di Sjogren, la malattia di Behcet, ecc. Il trattamento dipende dalla presentazione clinica e dall'organo coinvolto (ad esempio, vasculite di un singolo organo o vasculite sistemica). I glucocorticoidi sono il trattamento più comune per molte vasculiti, a cui possono aggiungersi i farmaci immunosoppressori come il metotrexate e la ciclofosfamide.

Soluzioni terapeutiche più attuali comportano l'impiego di farmaci biologici (anti-TNF, tocilizumab) e immunomodulatori della risposta B cellulare (rituximab); alcuni farmaci sono tuttora in fase di sperimentazione clinica.

### Attività dell'Associazione

L'Associazione Alessandro Lupoli - Onlus nasce con l'intento di creare un movimento consapevole, che focalizzi e amplifichi la lotta alle malattie rare partendo da una piccola comunità fino a raggiungere le istituzioni pubbliche e scientifiche verso obiettivi ambiziosi.

L'Associazione organizza numerose attività che spaziano nei campi più diversi. Da un lato, infatti, promuove la ricerca scientifica finanziando un dottorato di ricerca, e l'educazione sanitaria attraverso congressi e corsi di formazione per medici specialisti e non; dall'altro, incoraggia l'aggregazione sociale e la cultura, patrocinando le attività più disparate, dalla sagra paesana alla rassegna teatrale.

Gli scopi principali dell'organizzazione sono:

- far conoscere e riconoscere le vasculiti sistemiche e favorirne la comprensione dei meccanismi patogenetici al fine di ottimizzare le scelte terapeutiche;
- promuovere la speranza di guarigione sensibilizzando i medici di base per renderli più edotti di queste patologie e dei problemi da esse derivanti;
- migliorare la qualità della vita dei malati e dei loro familiari, offrendo loro un sostegno morale tecnico e materiale con ogni mezzo a disposizione, affinché si realizzino progetti di ricerca, di prevenzione, di cura, di guarigione, di promozione professionale e di inserimento sociale;
- sensibilizzare l'opinione pubblica e tutti gli organismi e istituzioni, sul piano nazionale e internazionale. ■

### Associazione Alessandro Lupoli - Onlus

Per maggiori informazioni:

Sede: Via Sarzanese Valdera, 56030 - 74024 Cascine di Buti (Pi)

Telefono: 0587 725252

E-mail: [info@alessandrolupolionlus.com](mailto:info@alessandrolupolionlus.com)

[www.alessandrolupolionlus.com](http://www.alessandrolupolionlus.com)

## ASSociazione Anomalie Corpo Calloso Italia (ASSACCI)

### Malformazioni del corpo calloso

Il corpo calloso è una struttura anatomica cerebrale di connessione degli strati neuronali, che compongono la corteccia dei due emisferi cerebrali. È la maggiore delle commissure cerebrali (commissura anteriore e commissura ippocampale) ed è composta da 4 parti: il rostrum, il ginocchio, il corpo e lo splenio. Embriologicamente, le varie parti del corpo calloso non si formano simultaneamente, bensì secondo una sequenza di sviluppo compresa tra l'8ª e la 20ª settimana di gravidanza. Alterazioni in una o più fasi di tale sequenza nel periodo embrionale conducono ad anomalie congenite morfo-funzionali del corpo calloso come l'agenesia (completa assenza) o l'ipoagenesia/ipoplasia (assenza parziale). Poiché la formazione del corpo calloso avviene contemporaneamente alla formazione del cervello e del cervelletto, le anomalie del corpo calloso sono spesso associate ad anomalie più complesse del sistema nervoso centrale e presenti in molte sindromi malformative congenite. Ne sono esempio la sindrome di Aicardi, Apert, Cogan, Goltz, Morning glory, Mowat-Wilson, New-Laxova, Rubenstein-Taybi, Shapiro, Smith-Lemli-Opitz, la sindrome feto-alcolica, la malformazione di Chiari II, la malformazione di Dandy-Walker, le sindromi con anomalie di migrazione e organizzazione neuronale e quelle con anomalie faciali della linea mediana. Si tratta, nell'insieme, di sindromi genetiche rare, dal coinvolgimento multisistemico soprattutto neurologico con convulsioni spesso farmacoresistenti e ritardo psicomotorio di grado variabile. Esiste un'agenesia isolata del corpo calloso che può essere asintomatica, oppure presentarsi con macrocefalia, ritardo dello sviluppo e disfunzioni ipotalamiche. L'agenesia del corpo calloso con cisti interemisferiche è, invece, un'entità ben

distinta classificata in differenti tipi, in relazione all'esordio, caratteristiche delle cisti e anomalie associate. Le anomalie del corpo calloso sono diagnosticate al neuroimaging, le indagini genetiche e le terapie di supporto si riferiscono alla diagnosi della specifica sindrome a cui le anomalie callose sono associate.

### Attività dell'Associazione

ASSACCI è un'Associazione di volontariato no profit, creata da un gruppo di genitori di bambini e ragazzi con anomalie del corpo calloso. L'Associazione persegue fini di solidarietà sociale, in particolare si propone di:

- promuovere e favorire l'incontro e lo scambio di esperienze tra genitori, familiari e persone con agenesia del corpo calloso. A questo scopo, l'Associazione ha attivato un forum in cui poter parlare della malattia, ma anche di disabilità, di scuola, di terapie, di ausili, ecc.;
- promuovere in campo sociale e scientifico tutte le iniziative per la diagnosi e la terapia;
- creare una rete di consulenti multidisciplinare (medici, ricercatori, operatori sanitari, docenti e fisioterapisti) per una migliore assistenza generale;
- creare una banca dati delle persone affette dalla malformazione al fine di favorire la ricerca di cure adeguate. ■

### ASSociazione Anomalie Corpo Calloso Italia (ASSACCI)

#### Per maggiori informazioni:

Sede: c/o abitazione privata  
Salita Belvedere, 16/7 - 16149 Genova (GE)  
Telefono: 010 6445777 - cellulare: 329 9306793  
E-mail: [agenesiacorpocalloso@hotmail.it](mailto:agenesiacorpocalloso@hotmail.it)

[www.agenesiacorpocalloso.org](http://www.agenesiacorpocalloso.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](http://www.iss.it/cnmr) alla sezione Associazioni.

segue

sofo; quest'ultimo ha problematizzato la narratività soprattutto come verosimile competenza umana di specie e, quindi, come capacità relazionale basilare nei rapporti fra pazienti, operatori e familiari, in particolare nella cronicità.

Dall'analisi di un questionario dedicato sono emersi, tra il personale della Dialisi, la soddisfazione derivante dall'utilizzo pratico degli spunti ricevuti e il desiderio di continuare il percorso intrapreso con ulteriori approfondimenti teorici e applicazioni pratiche. Gli operatori sanitari della Dialisi hanno apprezzato l'apporto dei docenti "esterni", che hanno fornito nuovi modi di vedere, utili per migliorare il processo assistenziale dal punto di vista clinico e relazionale, ma anche per prevenire un eventuale *burn-out*, causato dal decorso degenerativo delle patologie croniche.

Nel corso degli anni 2010 e 2011 si è svolto un percorso formativo di approfondimento, ad alta valenza pratica. Il corso, organizzato in più riunioni, è stato caratterizzato dalla marcata interattività docenti-discenti e rivolto a gruppi misti per un massimo di dieci persone. Sono stati utilizzati vari strumenti fra cui la scrittura, il gioco delle parti e le storie da ricostruire in modo corale con attenzione al linguaggio.

Alle riunioni erano presenti anche pazienti e familiari che, fornendo punti di vista "inediti", hanno messo in luce come nella cronicità ci sia anche cambiamento e maturazione, non solo peggioramento.

Sono state raccolte le visioni condivise e le esperienze considerate più stressanti nel lavoro quotidiano, anche declinato nelle forme apparentemente minimali. Per tutti sono comuni i "tempi lunghi", la dilatazione degli stili comunicativi, la netta differenza di genere: "siamo solo donne", "invecchiamo insieme" sono espressioni ad alto significato comunicativo. La ripetitività dei gesti di cura, che possono diventare rituali o stereotipi e a volte richiesti come tali dalle persone stesse, sembra assumere un peso quotidiano maggiore dei grandi eventi (come il morire o il rinvio di un trapianto), e trova un terreno fertile per attecchire, fatto di ore, giorni e anni che scorrono uguali tra controlli del peso, chiusura di una fistola, scelta di un letto e, a volte, persino di un cuscino.

I diversi "saperi", quello del filosofo, basato su una profonda analisi teorica, e quello del paziente, basato sull'esperienza personale, si sono integrati tra di loro, fornendo spunti di riflessione e occasioni di miglioramento a tutti i partecipanti al percorso formativo, discenti e docenti, in un campo - quello della salute, del dolore e della morte - che coinvolge tutti in modo profondo, e dove occorre oggi riguadagnare un modo dell'"esser sani" e del "darsi cura" non declinabili in senso solo tecnologico.

Ne è derivato, nell'immediato, un contributo al benessere personale dei partecipanti, a cui sta facendo seguito la graduale e progressiva applicazione delle competenze apprese nell'attività quotidiana.

Attualmente, per diffondere ulteriormente l'applicazione della medicina narrativa, è in corso il reclutamento di altri gruppi omogenei di operatori, come il personale dei Distretti, dei Centri diabetologici, degli Ambulatori cardiologici, nonché di medici di medicina generale e, più in generale, di tutti gli operatori sanitari dedicati alla gestione ambulatoriale di pazienti cronici, accomunati dalla continuità del contatto terapeutico, frammentato in più episodi collegati tra di loro, singoli capitoli che generano la "storia" del paziente. ■

Le riflessioni scaturite da questa collaborazione sono state raccolte in un volume di recente pubblicazione: Napolitano Valditara LM. *Pietra filosofale della salute. Filosofia antica e formazione in medicina*. Verona: QuiEdit; 2011.

#### Lecture consigliate

Bert G, Quadrino S. *Parole di medici, parole di pazienti. Counselling e narrativa in medicina*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2002.

Bert G. *Medicina narrativa. Storie e parole nella relazione di cura*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2007.

Charon R. *Narrative medicine. Honoring the stories of illness*. New York: Oxford University Press; 2006.

Napolitano Valditara LM. *Pietra filosofale della salute. Filosofia antica e formazione in medicina*. Verona: QuiEdit; 2011.

Sontag S. *Malattia come metafora. Cancro e AIDS*. Milano: Mondadori Editore; 2002.

Zannini L. *Medical Humanities e medicina narrativa*. Milano: Raffaello Cortina Editore; 2008.

## La storia

### IL MIO COMPAGNO DI VIAGGIO SJÖGREN

“ Lui è sempre con me, non mi abbandona mai. Il mio compagno di viaggio Sjögren è dovunque e sempre al mio fianco. Si insinua in ogni momento della mia giornata, anche se nessuno lo vede, ma lui è lì, accanto a me. Non mi lascia per un attimo. Apro gli occhi al mattino e lui mi dà il buon giorno, si fa per dire, regalandomi cristalli che si addensano lungo le mie palpebre che faticosamente vogliono aprirsi per salutare la luce, ma ben presto bisognerà coprirle con occhiali scuri per la fotofobia. L'astenia mi accompagna in tutti i momenti comuni di chi si alza dal letto per prepararsi ad affrontare una giornata.

Spesso all'astenia si associa un dolore acuto che si insedia dall'osso sacro e si insinua come a raggiera tra gli arti lasciandomi spesso senza fiato. Quante volte desidero liberarmi di questo scomodo e subdolo compagno di viaggio. Ma poi mi faccio animo e coraggio e a passi lenti e affaticati, dopo una colazione dietetica, mi avvio al lavoro. Mi segue anche lì, creandomi fastidi e dolori (bere in continuazione, andare spesso in bagno, assumere lacrime artificiali, dover cambiare postura o alzarmi per i dolori articolari) che i miei colleghi non riescono a capire perché il mio compagno di viaggio Sjögren, nessuno lo vede.



Torno a casa distrutta la sera, senza la forza per potermi preparare una cenetta e potermela godere. Sì, il mio compagno di viaggio, si è impadronito anche del mio stomaco per cui non riesco a digerire nulla. Provo a rilassarmi davanti alla tv, ma anche lì senza speranza, perché gli occhi cominciano a lacrimare e a procurarmi una sofferenza tale per cui mi alzo e decido di andare a letto.

Amavo una volta leggere, ma non posso più farlo perché il dolore e il senso di fastidio è tale da togliermi ogni desiderio. Provo a dormire, ma lui è lì al mio fianco, si insinua anche tra le lenzuola e non mi dà tregua. Mi giro e rigiro a fatica ma non trovo pace perché ho dolori e formicolii e spesso gli arti si addormentano o si gonfiano impedendomi di addormentarmi.

La notte spesso la trascorro insonne e mi rivolgo al mio compagno di viaggio chiedendogli di liberarmi della sua compagnia.

Il mio pensiero va alla Presidente dell'Associazione che ha lo stesso compagno di viaggio e, nonostante ciò, con coraggio combatte e non si arrende, è riuscita a finanziare progetti di ricerca sulla Sindrome di Sjögren e quest'anno ha realizzato il progetto coinvolgendo ben 5 università.

Pensando a lei non mi sento più sola ad affrontare la malattia e sono orgogliosa di essere al suo fianco in questa battaglia.”



# LO SCREENING NEONATALE IN EUROPA. RISULTATI DI UNO STUDIO COMMISSIONATO DALL'UNIONE EUROPEA

Luciano Vittozzi 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** - Gli Stati Membri dell'Unione Europea (UE) hanno sviluppato programmi di screening neonatale indipendenti e molto diversi tra loro. A tal proposito, l'UE ha intenzione di avviare un'iniziativa per ridurre queste differenze e ha finanziato uno studio per mappare la situazione dei sistemi nazionali e preparare un'opinione esperta sulla fattibilità di una politica europea. L'indagine ha evidenziato una serie di differenze, non solo nel pannello dei disturbi sottoposti a screening, ma anche nell'applicazione dei principi etici e nella gestione e funzionamento del sistema. Sarà difficile definire un unico pannello dei disordini da sottoporre a screening comune a tutti gli Stati dell'UE, ma è probabile che si possano definire e adottare dei criteri comuni per un processo decisionale trasparente.

**Parole chiave:** screening neonatale; prevenzione; malattie rare

**SUMMARY** (*Neonatal screening in Europe. Results from a study commissioned by the European Union*) - Neonatal screening programmes run by of the European Union (EU) Member States have developed independently and are rather different from each other. EU intends to launch an initiative for the reduction of these differences and financed a study to map the situation of the national systems and to prepare an expert opinion on the feasibility of an EU policy. The study evidenced a number of differences, not only in the panel of disorders screened, but also in the application of ethical principles and in the governance and operation of the system. It will be difficult to define a single common panel of disorders to be screened in all EU Member States, but it is likely that common criteria for a transparent decision-making process can be defined and adopted.

**Key words:** neonatal screening; prevention; rare diseases

tendernbs@iss.it

Lo screening neonatale è una misura di sanità pubblica che permette di evidenziare, prima della comparsa dei sintomi clinici, la presenza di caratteristiche fisiologiche associate ad alcune patologie irreversibili, che potrebbero essere prevenute avviando tempestivamente opportuni trattamenti. Lo screening neonatale, benché giustificato da evidenti motivi di prevenzione delle malattie o delle loro conseguenze, può essere fonte di rischio per l'individuo in tutti quei casi in cui l'acquisizione delle informazioni ricercate non è giustificata da sicuri e sostanziali bene-

fici per la salute. Inoltre, l'esecuzione dei test di screening potrebbe anche evidenziare altre caratteristiche, diverse da quelle ricercate, il cui uso o non-uso potrebbe sollevare complesse questioni etiche. L'attuazione dello screening neonatale richiede una complessa ed efficiente organizzazione delle strutture sanitarie per assicurare l'equità di accesso al servizio, e risorse economiche e specialistiche per assicurare la tempestività dei test analitici di screening, della conferma della diagnosi e della definizione e monitoraggio del trattamento. ▶



Alcuni criteri per valutare l'opportunità di eseguire lo screening di popolazione per una malattia sono stati definiti da Wilson e Jungner nel 1964 (1). La complessità delle tematiche mediche, etiche e organizzative, amplificata dallo sviluppo della tecnologia genetica, ha tuttavia portato allo sviluppo, nei vari Paesi in cui sono stati avviati, di programmi di screening anche molto diversi tra loro. Negli Stati Uniti d'America è stata attuata recentemente una convergenza dei vari Stati su una lista comune di disordini da sottoporre a screening (2). L'Unione Europea (UE), invece, ha intenzione di avviare delle iniziative per ridurre le differenze tra i programmi di screening degli Stati Membri. A questo scopo, ha finanziato un Progetto (3), EU Tender "Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union", coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità, per lo svolgimento di un'indagine sullo stato dello screening neonatale nell'UE e la preparazione di un'opinione esperta sulla possibilità di avvicinamento delle attività di screening nei vari Stati Membri.

L'indagine si è basata su un questionario, che ha preso in esame i vari componenti del processo dello screening neonatale ([www.iss.it/cnmr/prog/cont.php?id=1621&lang=1&tipo=64](http://www.iss.it/cnmr/prog/cont.php?id=1621&lang=1&tipo=64)). Il questionario è stato articolato in cinque moduli, ognuno dei quali è stato distribuito a esperti competenti in ciascun settore. Oltre a informazioni tecniche caratterizzanti le attività di ciascun elemento del processo di screening, i moduli hanno affrontato aspetti

comuni quali la *governance* e l'uso di linee guida, di sistemi di controllo di qualità e valutazione di efficacia del programma, di programmi di training e formazione del personale, e le risorse messe a disposizione. L'indagine fotografa la situazione dello screening al 1° settembre 2010. Il prospetto delle risposte ricevute e il sommario dei programmi di screening dei vari Paesi europei sono consultabili all'indirizzo web sopra indicato.

Le principali conclusioni che si traggono dall'esame delle risposte ricevute sono riassunte come segue.

Le decisioni sui disordini da sottoporre allo screening si basano su criteri in gran parte derivati da quelli formulati da Wilson e Jungner e dalle linee guida delle società scientifiche. Anche le evidenze epidemiologiche e i risultati di ricerche scientifiche sono comunemente considerati in queste deliberazioni. Il costo sembra essere la ragione più importante per escludere lo screening di un disordine, mentre evidenze epidemiologiche e di costo-efficacia sono le ragioni principali per attuare lo screening.

È possibile che l'eterogeneità dei disturbi sottoposti a screening nei vari Paesi non sia dovuta a grandi differenze nei criteri applicati, ma a una diversa interpretazione degli stessi criteri, a differenze regionali pre-esistenti, a una differente richiesta e a disuguali disponibilità di risorse economiche, tecniche e specialistiche.

In genere, nei Paesi in cui l'offerta di screening ha una base giuridica, i genitori possono decidere di non accettare lo screening (*opt-out*). Questa possi-







bilità bilancia il diritto del minore alla promozione della salute con la responsabilità dei genitori a fare delle scelte per il/la loro figlio/a. Ottenere il consenso informato dovrebbe normalmente accompagnare la possibilità di *opt-out*; tuttavia, non sempre è così. In molti Paesi, infatti, l'informazione ai genitori non è regolamentata ed esistono ampie variazioni, probabilmente dovute ad accordi locali.

Vari gruppi di esperti hanno dibattuto sul criterio di Wilson e Jungner, secondo il quale *"ci dovrebbe essere un trattamento accettato per i pazienti con malattia riconosciuta"* per includere altri vantaggi, tra i quali evitare l'odissea della diagnosi e permettere una scelta consapevole su future gravidanze. Questa interpretazione estensiva introduce benefici sia per i genitori sia per il bambino. A lungo discusso anche il concetto di trattamento, per comprendere non solo l'aspetto medico, ma anche altri interventi che possono ridurre il peso della malattia e migliorare la qualità della vita. Su questi aspetti, nei vari Paesi, sono emerse posizioni differenti, che riflettono la diversità degli approcci etici e pragmatici generali per la prevenzione della salute.

Le indagini diagnostiche confirmatorie sono molto ben regolamentate in tutti i Paesi che attuano lo screening neonatale. Tuttavia, si notano forti

differenze tra gli Stati Membri per quanto concerne le tecniche di conferma, ma l'indagine non ne ha analizzato la motivazione. È probabile che tali prescrizioni si basino su aggiornate conoscenze scientifiche, che tuttavia non sono sufficienti a identificare le pratiche più efficaci.

Alcuni dei disturbi hanno un rischio di scompenso prima che la procedura di conferma della diagnosi sia completata (ad esempio, IVA, propionic aciduria, aciduria metilmalonica, MSUD). L'efficienza del sistema di screening, quindi, è un prerequisito fondamentale per un intervento efficace, e può avere conseguenze importanti nello svolgimento e nel successo di un programma di screening neonatale. Pertanto, la disponibilità d'infrastrutture e di professionisti medici con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della malattia da sottoporre a screening, come anche l'efficienza dell'organizzazione di tutta la catena di assistenza sanitaria, devono essere prese in considerazione nel corso del processo decisionale sull'opportunità di attuare lo screening neonatale di una malattia.

Gli esperti consultati nel corso del progetto concordano sul fatto che diversi aspetti del sistema di screening neonatale possono beneficiare di un'iniziativa a livello comunitario. Le principali iniziative proposte sono le seguenti:

- definire un processo decisionale strutturato, che rappresenti in modo equilibrato i punti di vista e le esigenze dei pazienti, dei cittadini in generale, dei sistemi sanitari nazionali e di altri soggetti istituzionali, come, ad esempio, assicurazioni sociali ed esperti scientifici governativi. Tale processo potrebbe comprendere tre fasi: a) valutazione della tecnologia (a livello UE), che affronta le caratteristiche generali e intrinseche di una malattia candidata per lo screening; b) valutazione della tecnologia (a livello nazionale/regionale), che prende in considerazione la fattibilità del programma di screening neonatale, in relazione alle condizioni locali; c) deliberazione e attuazione di un processo decisionale trasparente, svolto dalle autorità sanitarie nazionali/regionali e separato dalla valutazione delle tecnologie;
- definire una base giuridica nazionale per i programmi di screening neonatale, che possa adattarsi alle condizioni locali in un quadro ►



comune, garantirebbe la qualità e l'equità necessaria al sistema. La base giuridica nazionale, infatti, potrebbe disciplinare in modo coerente: la conservazione, l'uso di campioni residui e il relativo consenso; l'individuazione dei benefici ammissibili; la comunicazione dei risultati ai genitori e/o pazienti, tra cui i risultati non intenzionali; la raccolta e la comunicazione dei dati per la valutazione del programma e per una migliore conoscenza della malattia e della cura; infine, il controllo e l'assicurazione della qualità. Inoltre, potrebbe promuovere il training e la formazione del personale medico e paramedico per le esigenze specifiche dello screening neonatale, in particolare per la comunicazione con i genitori e, infine, dare continuità al finanziamento;

- mettere in rete centri di competenza e specialisti, come già suggerito dalla Raccomandazione europea nel campo delle malattie rare (4), che permetterebbe di velocizzare la consultazione tra esperti per la conferma della diagnosi, e di consentire un più facile accesso a cure di qualità nei Paesi con minore esperienza nelle malattie selezionate. La cooperazione, quindi, potrebbe aiutare le piccole giurisdizioni a ridurre i costi per l'esecuzione dei test di laboratorio e le indagini di conferma;
- la comunicazione degli esiti clinici a lungo termine ai diversi attori del sistema di screening neonatale e a un registro centrale, invece, ren-

derà possibile la valutazione dei programmi di screening e potrà accelerare l'accumulo di conoscenze sul trattamento delle malattie sottoposte a screening;

- sinergie importanti potrebbero ottenersi armonizzando le iniziative di raccolta dati a livello locale, per consentire la creazione di reti nazionali e internazionali e di registri per la valutazione del programma di NBS, nonché per scopi clinici ed epidemiologici;
- raccogliere informazioni sul rapporto costo-efficacia di un programma, ai fini della pianificazione e valutazione dei servizi sanitari. Tuttavia, una sistematica analisi economica dei programmi di screening neonatale è complessa e assai rara, soprattutto per i Paesi piccoli. Pertanto, vi è la necessità di un'azione che, da un lato, promuova la valutazione degli aspetti economici e, dall'altro, permetta la condivisione e la comparazione dei dati chiave sui costi e sui risultati dei programmi di screening neonatale.

I documenti prodotti nel corso del progetto finanziato dalla Commissione Europea, su cui gli esperti europei hanno manifestato il consenso, e che contengono i risultati dettagliati dell'indagine e i criteri di riferimento per lo sviluppo dei sistemi di screening negli Stati Membri dell'UE, sono attualmente disponibili sul sito del CNMR, alla pagina [www.iss.it/cnmr/prog/cont.php?id=1621&lang=1&tipo=64](http://www.iss.it/cnmr/prog/cont.php?id=1621&lang=1&tipo=64) ■

#### Riferimenti bibliografici

1. Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Geneva: WHO; 1968 ([http://whqlibdoc.who.int/php/WHO\\_PHP\\_34.pdf](http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf)).
2. Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, et al. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system - executive summary. *Pediatrics* 2006;117:S296-S307 ([http://pediatrics.aappublications.org/content/117/Supplement\\_3/S296.full.pdf](http://pediatrics.aappublications.org/content/117/Supplement_3/S296.full.pdf)).
3. EU Tender "Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union" ([www.iss.it/cnmr/prog/cont.php?id=1621&lang=1&tipo=64](http://www.iss.it/cnmr/prog/cont.php?id=1621&lang=1&tipo=64)).
4. Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases. *Official Journal of the European Union* C 151/7 (3.7.2009) (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>).

## 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](http://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](http://www.iss.it/cnmr)).

## News 2012

### First International Congress "Narrative medicine and rare diseases" Istituto Superiore di Sanità, Roma, 4 giugno 2012

Al fine di estendere il confronto e lo studio della medicina narrativa oltre i confini nazionali, il Centro Nazionale Malattie Rare ha deciso di dare un più ampio respiro a un evento che, da diversi anni, vuole rappresentare un'occasione di incontro e dibattito sul tema. Nasce così il First International Congress "Narrative Medicine and Rare Diseases", che avrà luogo a Roma, presso l'Istituto Superiore di Sanità, il 4 giugno 2012. La lingua ufficiale dell'evento sarà l'inglese ed è prevista la traduzione simultanea. Il Comitato Scientifico selezionerà le comunicazioni orali e i poster tra i contributi pervenuti entro il 4 maggio 2012. I contributi accettati saranno pubblicati negli atti del Convegno. Quest'anno, inoltre, tra i membri del Comitato Scientifico saranno presenti Rita Charon della Columbia University di New York e Brian Hurwitz del King's College di Londra.

Tutte le informazioni sono disponibili nella "Call for Abstracts", consultabile sul sito: [www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr) (sezione Appuntamenti).

## Convegni

### Luglio 2012

Roma, 9-11 luglio 2012

#### Summer School Clinical practice guidelines on rare diseases

[www.iss.it/cnmr/news/cont.php?id=1949&lang=1&tipo=3](http://www.iss.it/cnmr/news/cont.php?id=1949&lang=1&tipo=3)

### Ottobre 2012

Roma, 8-9 ottobre 2012

#### International workshop - rare disease and orphan drug registries

[www.epirare.eu/\\_meet/20121008.html](http://www.epirare.eu/_meet/20121008.html)

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

**Al 800.89.69.49 risponde un'equipe di operatori 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 accolgono e orientano le persone verso i centri di diagnosi e cura della rete nazionale e le associazioni di pazienti: una vera e propria rete di sostegno in grado di dare risposta ai diversi bisogni delle persone coinvolte.**

**Telefono Verde Malattie Rare  
800.89.69.49**

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



Questa sezione fa una panoramica sugli interventi presentati nel corso del Convegno "Il Registro Nazionale e i Registri Regionali ed Interregionali delle malattie rare", tenutosi a Roma il 22 febbraio 2012 presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS). All'evento, aperto dal Ministro della Salute, Renato Balduzzi, e dal Presidente ISS, Enrico Garaci, hanno preso parte i rappresentanti dei Registri Regionali ed Interregionali delle malattie rare, che hanno illustrato le esperienze dei Registri e dei sistemi di monitoraggio.

This section includes an overview on reports of the Conference "The National Register and Regional and Interregional Registers of rare diseases", held in Rome on February 22, 2012. The event - opened by the Italian Health Minister, Renato Balduzzi, and by the President of the Italian National Institute of Health, Enrico Garaci - was attended by representatives from Regional and Interregional Registers of rare diseases, illustrating the experiences of Registers and monitoring systems.

### I monitoraggi frutto di Accordi tra le Regioni

Monica Mazzucato, Cinzia Minichiello, Laura Visonà Dalla Pozza e Paola Facchin  
*Coordinamento, Registro Malattie Rare del Veneto, Università di Padova*

**I**l DM n. 279/2001 ha previsto la creazione di una rete di assistenza per le persone con malattia rara, articolata a livello regionale/interregionale. La Regione Veneto, fin dal 2001, ha sviluppato specifiche politiche sanitarie in materia. Lo sviluppo di tali interventi si è basato sulla creazione e la progressiva implementazione di un Sistema informativo, che supporta e, al contempo, monitora il funzionamento dell'intera rete di assistenza.

Il sistema di monitoraggio sviluppato dal Registro Malattie Rare del Veneto si è esteso prima alle Province Autonome di Trento e Bolzano, cofirmatarie dell'Accordo di Area Vasta per le malattie rare (2004), e poi con successivi atti di convenzione è stato implementato nella Regione Emilia-Romagna (dal 2006), nella Regione Liguria (dal 2008), e recentemente nelle Regioni Campania e Puglia.

L'idea centrale è quella di creare un Sistema informativo modulare che consenta ai Centri di riferimento, che rappresentano l'eccellenza regionale o sovra-regionale per un dato settore di patologia rara, di prendere in carico totalmente il paziente disponendo e monitorando trattamenti, piani assistenziali e storie

naturali. Lo stesso Sistema informativo permette di erogare servizi direttamente al domicilio del paziente o nella sede più vicina al suo luogo di vita.

Nel tempo sono state sviluppate, all'interno del Sistema, funzioni per la gestione clinico-assistenziale del paziente da parte di tutti i differenti attori che, in fasi diverse e con differenti ruoli, sono coinvolti nel processo di presa in carico, attraverso il loro collegamento in rete. In questo modo il Sistema diventa parte integrante della rete dei servizi, collegando, attraverso la condivisione di uno stesso strumento informativo, reti verticali e reti orizzontali di assistenza. Allo stesso tempo, è possibile stratificare una notevole informazione clinica sulla storia naturale dei malati rari residenti in un vasto ambito territoriale e, contemporaneamente, sulla loro storia assistenziale, sull'uso dei servizi e delle risorse, sui costi e sugli esiti.

A oggi il Sistema raccoglie le storie assistenziali di 21.500 malati rari, di cui 19.000 residenti nella Regione Veneto. In essa, gli utenti che abitualmente utilizzano il sistema sono, a oggi, 1.224. ■

[monica.mazzucato@unipd.it](mailto:monica.mazzucato@unipd.it)

## Dai registri ai percorsi assistenziali

Annunziata Di Palma<sup>1</sup>, Annalisa Pedrolli<sup>1</sup>, Paola Facchin<sup>2</sup>, Silvia Manea<sup>2</sup>,  
Francesco Benedicenti<sup>3</sup> e Paola Zuech<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Registro delle Malattie Rare della Provincia Autonoma di Trento

<sup>2</sup>Coordinamento Malattie Rare Veneto, Padova

<sup>3</sup>Registro delle Malattie Rare della Provincia Autonoma di Bolzano

**N**ell'ambito della programmazione di percorsi assistenziali multidisciplinari per malati rari, volti a tracciare l'intero percorso del paziente dalla diagnosi alla presa in carico, si presenta l'esempio dei pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica (SLA), definito congiuntamente dalle tre Amministrazioni della Regione Veneto e delle Province Autonome di Trento e Bolzano.

Nel territorio considerato esiste un unico Sistema informativo con un'unica posizione dei pazienti, che monitora complessivamente una popolazione di circa 6 milioni di abitanti.

La SLA è una malattia degenerativa rapidamente progressiva, che colpisce in età adulta i neuroni che controllano i movimenti volontari, con conseguente importante disabilità. Un adeguato intervento multidisciplinare e multisettoriale è in grado sia di ridurre la mortalità della malattia sia di migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Per favorire la presa in carico delle persone affette da SLA, le tre Amministrazioni hanno definito coralmemente i contenuti del percorso assistenziale condiviso, la sua organizzazione e il monitoraggio. La metodologia utilizzata si è basata sulla cooperazione di un gruppo di lavoro - composto da professionisti e rappresentanti dei pazienti - che ha definito i contenuti, gli strumenti e l'organizzazione del percorso assistenziale. In par-

ticolare, sono stati coinvolti gli specialisti dei Centri di riferimento, i rappresentanti degli pneumologi, dei fisiatristi, dei medici di famiglia, dei medici dei Distretti socio-sanitari, delle Commissioni di invalidità, delle Direzioni sanitarie e dei Servizi sociali, degli operatori degli Uffici ausili e i rappresentanti delle Associazioni dei pazienti affetti da SLA.

Il percorso sarà supportato da una cartella clinica condivisa informatizzata, all'interno del Sistema informativo unico già esistente, in cui tutti gli operatori coinvolti nella presa in carico delle persone con SLA potranno inserire informazioni sul paziente, richiedere consulenze ad altri specialisti, richiedere ausili, richiedere il riconoscimento di invalidità civile e/o handicap, ecc. Secondo le richieste effettuate, gli operatori chiamati a svolgere attività per il paziente (distribuire farmaci, erogare ausili, ecc.) potranno fornire puntualmente, all'operatore che l'ha richiesto, un feedback sull'attività effettuata. In questo modo, servizi, anche lontani tra di loro, saranno in grado di colloquiare direttamente intorno al paziente, e l'informazione farà da collante tra loro.

La cartella prevede delle parti comuni e delle sezioni specifiche e dedicate a ciascun operatore coinvolto (neurologi, fisiatristi, pneumologi, medici di distretto, commissioni invalidità, farmacie ospedaliere, Uffici ausili). ■

[manea@pediatria.unipd.it](mailto:manea@pediatria.unipd.it)

## Strumenti e metodi a supporto dell'accreditamento dei Centri di competenza

Mirella Rossi<sup>1</sup> e Franca Dagna Bricarelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Agenzia Regionale Sanitaria Liguria, Genova

<sup>2</sup>Ospedali Galliera, Genova

**I**l DM 279/2001 ha dato l'avvio a una politica nazionale sulle malattie rare (MR). La Regione Liguria, con Deliberazione n. 1413 /2002 ha identificato i Presidi e i Centri di riferimento della Rete regionale per le MR.

L'elevato numero di Presidi e Centri di riferimento regionale identificati, nati in origine per agevolare i pazienti, hanno reso di difficile attuazione i sistemi di verifica e le azioni previste dal succitato DM. ▶

Ci si è trovati, pertanto, nella necessità di modificare quanto già normato, attivando un nuovo percorso di progettazione e gestione della materia. Per operare tali modifiche è stato necessario stabilire il tipo di orientamento tecnico da seguire, in particolare se utilizzare:

- un approccio basato sull'inventario di auto-candidature;
- la verifica di indicatori oggettivi, misurabili e disponibili negli attuali Sistemi informativi.

Sulla scorta di esperienze già condotte in altre realtà, si è deciso di seguire come base di partenza per l'individuazione dei Presidi regionali per le MR, la strada di indicatori oggettivi, misurabili e di buona qualità, derivanti dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO).

A ciascuna delle malattie riconducibili all'elenco ministeriale è stato attribuito un codice ICD9-CM.

I codici specifici (comprendenti solo MR), e aspecifici (comprendenti oltre alla singola MR anche altre malattie non rare), sono stati poi collegati a gruppi di patologie in gran parte rispondenti alla sequenza dell'elenco ministeriale.

I dati, elaborati dal Registro Regionale Veneto delle Malattie Rare, hanno preso in considerazione tutte le SDO, compresa la mobilità attiva per gli anni 2005-2007 e passiva per gli anni 2004-2006 della Regione Liguria.

All'interno delle SDO sono stati estratti i record in cui è stato rilevato, in una delle diagnosi di dimissione, almeno un codice di MR. Per ogni gruppo di patologia rara è stata calcolata la distribuzione assoluta e la percentuale dei casi seguiti da ciascun ospedale, sia per tutte le classi d'età che per le età suddivise in pediatrica e adulta. Si sono poi selezionati gli ospedali, tra quelli che dimostravano di seguire il maggior numero di casi, come possibili Presidi di riferimento.

Il metodo descritto, illustrato e condiviso con le Aziende Sanitarie liguri, ha esitato nella DGR 1519/2008 di Revisione dei Presidi di riferimento della Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle MR. ■

[mirella.rossi2@hsanmartino.it](mailto:mirella.rossi2@hsanmartino.it)

## La politica europea per le malattie rare

Antoni Montserrat

*General-Directorate (SANCO), European Commission, Luxembourg*

**L**e malattie rare (MR) sono malattie con una bassa prevalenza. L'Unione Europea (UE) considera tali quelle che non colpiscono più di 5 persone su 10.000. Questo, secondo le stime, sta a significare che nell'UE, 5.000/8.000 diverse MR colpiscono o colpiranno ben 29 milioni di persone. Per questo motivo, la Commissione Europea ha adottato da tempo provvedimenti specifici in vari settori per affrontare il problema. Per le loro caratteristiche - limitato numero di pazienti e scarsità di conoscenze e competenze in materia - le MR costituiscono un settore molto particolare, a cui l'UE può apportare un elevatissimo valore aggiunto.

I registri e le basi di dati sono strumenti essenziali per ampliare le conoscenze sulle MR e sviluppare la ricerca clinica. Sono infatti l'unico modo per raccogliere un numero di dati e campioni sufficienti per la ricerca epidemiologica e/o clinica. Nei diversi programmi europei saranno dunque prese in considerazione forme di collaborazione per raccogliere e gestire dati, con l'impegno che tali risorse siano aperte e accessibili a tutti gli attori coinvolti. Un altro aspetto fondamentale delle strategie adottate dall'UE, sarà

quello di garantire a questi sistemi una continuità, che vada oltre il semplice finanziamento di singoli progetti, per loro natura limitati nel tempo e precari.

Con questo fine, la Commissione Europea ha deciso di intraprendere il nuovo Progetto "EPIRARE - European Platform for Rare Diseases Registries". Il Progetto è finanziato dal Programma Europeo di Azione Comunitaria nel campo della Salute Pubblica ed è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità presso il Ministero della Salute.

I suoi obiettivi generali sono:

- analizzare la situazione attuale svolgendo un'indagine che miri a individuare i registri esistenti e identificare le migliori pratiche;
- far convergere opinioni e sinergie per affrontare questioni regolamentari, etiche e tecniche associate alla creazione e gestione di registri per le MR nell'UE;
- definire possibili scenari politici in Europa per le questioni legate ai registri delle persone affette da MR;
- studiare la fattibilità di una futura piattaforma europea dei registri delle MR.

Relativamente a quest'ultimo punto, si vuole preparare il terreno per la creazione di una piattaforma europea per la raccolta dei dati relativi ai pazienti affetti da MR, in modo da definire un quadro comune di riferimento, che stabilisca il campo di azione, la *governance* e la sostenibilità a

lungo termine a livello europeo. Ciò eviterà l'inutile frammentazione e duplicazione di tempo e risorse e faciliterà la creazione di un maggior numero di registri di pazienti in Europa, in particolare per le malattie rarissime. ■

[antoni.montserrat@ec.europa.eu](mailto:antoni.montserrat@ec.europa.eu)

## Il Registro Regionale dell'Abruzzo

Angela Giorgini, Giandomenico Palka

*Università degli Studi "Gabriele D'Annunzio", Chieti-Pescara*

**I**n adempimento alle disposizioni di cui al DM 279 del 18 maggio 2001, la Regione Abruzzo, con DGR n. 172 del 24 febbraio 2007, ha istituito il Gruppo Tecnico di Coordinamento Regionale per le malattie rare (MR) indicandone, altresì, le competenze. Tale Gruppo ha provveduto a:

- individuare il Servizio di Genetica umana dell'Ospedale Civile di Pescara quale Centro di coordinamento regionale per le MR;
- individuare 8 Centri di certificazione operanti nell'ambito dei principali Presidi ospedalieri della Regione, con i relativi referenti;
- istituire il Registro Regionale per le MR;
- adottare apposito software fornito dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per la registrazione e la trasmissione dei dati relativi alle certificazioni emesse.

Lo stesso Gruppo ha stabilito di accettare, ai fini del rilascio delle certificazioni, documentazioni cliniche provenienti esclusivamente da strutture sanitarie pubbliche e da centri privati altamente qualificati.

Nell'ambito dell'attività svolta dai Centri di certificazione, nel periodo 2007-2011 sono stati arruolati 311 pazienti portatori di MR annoverate nell'Allegato 1 al DM 279/2001, per un numero di patologie

pari a 79; le schede trattate, invece, sono state 316, considerato che 5 pazienti sono risultati affetti da pluripatologie.

Tali dati sono stati regolarmente trasmessi all'ISS, con cadenza annuale a partire dal 2007.

Attualmente il Gruppo di coordinamento, in attesa di aggiornamento a seguito del riordino della rete ospedaliera disposto con Decreto del Commissario ad Acta n. 45 del 5 agosto 2010, ha definito il seguente programma di azione:

- riduzione dei Centri di certificazione, in coincidenza con il numero delle ASL presenti sul territorio regionale, conseguentemente alla riorganizzazione del Sistema Sanitario Regionale, avvenuta nel 2010;
- predisposizione di un elenco di MR diagnosticate dai Centri di certificazione regionale, non incluse nell'elenco nazionale e, pertanto, non certificabili, ai fini dell'eventuale riconoscimento istituzionale delle stesse;
- definizione delle linee guida per la presa in carico delle patologie rare più frequenti, individuando anche centri di eccellenza regionali e/o interregionali, ai fini di un adeguato follow-up. ■

[angela.giorgini@regione.abruzzo.it](mailto:angela.giorgini@regione.abruzzo.it)

## Il Registro Regionale della Regione Friuli-Venezia Giulia

Laura Deroma, Rosalia Maria Da Rioli e Bruno Bembi

*Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, Azienda Ospedaliero-universitaria, Santa Maria della Misericordia, Udine*

**I**l Friuli-Venezia Giulia (FVG) fa parte della Rete per le malattie rare dell'Area Vasta del Nord-Est Italia, insieme alla Regione Veneto e alle Province Autonome di Trento e Bolzano. La disponibilità di

un background informatico preesistente ha portato la Regione FVG a sviluppare un Registro Regionale delle malattie rare (RMR-FVG) incentrato sul Sistema informatico regionale esistente. ►

L'RMR-FVG vuole tracciare le patologie rare viste presso i Presidi della Rete Regionale al fine di stimare incidenza e prevalenza di malattia, di valutare eventuali trend spazio-temporali e di effettuare una stima dei bisogni dei malati rari. Obiettivo ultimo è l'organizzazione di servizi adeguati e di una rete assistenziale *ad hoc*.

La Rete Regionale è attualmente composta da 8 strutture (51 reparti) tra Aziende ospedaliere e ospedaliero-universitarie, Aziende per i Servizi sanitari e Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico.

Ai medici afferenti a queste strutture viene chiesto di segnalare tutti i casi di malattia rara che vengono visti in regime ambulatoriale o di ricovero (ordinario o day-hospital). La segnalazione avviene tramite una scheda innestata nel sistema informatico di gestione clinica del paziente, che i medici utilizzano quotidianamente per gestire prestazioni e referti degli assistiti. Attualmente, viene chiesto l'inserimento di sole due informazioni (gruppo/malattia e malattia afferente, secondo il DM 279/2001) e i casi vengono codificati dall'RMR-FVG mediante il codice di esenzione. Successivamente, grazie al datawarehouse regionale "Registro Malattie Rare", è possibile agganciare le informazioni demogra-

fiche (comprese le schede di morte) e quelle relative a ricoveri, prestazioni ambulatoriali e referti anatomicopatologici, farmaceutiche (compresa la farmaceutica integrativa), esenzioni e assistenza domiciliare.

L'attività del Registro è iniziata il 14 giugno 2010 e al 28 novembre 2011 erano stati segnalati 676 casi (sprue celiaca esclusa). Il 37% apparteneva al gruppo delle "Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari" mentre il 24% al gruppo delle "Malformazioni congenite".

Tuttavia, a fronte di questi 676 casi, nello stesso periodo risultano valide 6.662 esenzioni. Pur considerando sovrastimato il dato delle esenzioni, un confronto grezzo fa capire come il Registro non sia ancora a regime e sottostimi il numero di malati rari.

I prossimi passi saranno il passaggio dalla registrazione passiva alla registrazione attiva, un'implementazione della scheda di segnalazione che permetta di raccogliere tutte le informazioni richieste dal dataset minimo e, infine, un aggiornamento della Rete malattie rare che tenga conto della Rete reale dei Centri di riferimento riconosciuti dai pazienti. ■

deroma.laura@aoud.sanita.fvg.it

## Il Registro Regionale della Regione Lombardia

Gedeone Baraldo<sup>1</sup> e Luca Barcella<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Direzione Generale Sanità, Regione Lombardia, Milano

<sup>2</sup>Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Ranica (BG)

**I**l Registro Lombardo delle Malattie Rare (RLoMR), istituito con la DGR VII/7328 del 2001, costituisce uno strumento di notevole importanza per il monitoraggio delle malattie rare (MR) con finalità epidemiologiche, di promozione della ricerca e di supporto alla programmazione sanitaria regionale e nazionale, attraverso la stretta collaborazione con il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR).

Da dicembre 2006 i dati sono raccolti via web per mezzo di un applicativo dedicato (Sistema Malattie Rare), che opera nell'ambito del Sistema Informativo Socio-Sanitario (SISS) della Regione Lombardia. Il censimento è svolto dai medici dei Presidi della Rete Regionale, autorizzati per la specifica condizione rara, previa autenticazione al SISS. Gli attuali 31 Presidi sono stati identificati in base alla completezza del percorso assistenziale, alla produzione scientifica e all'attività formativa sulla materia, all'appartenenza a gruppi collaborativi, alla casistica dei malati rari assistiti e alla collaborazione con Associazioni di pazienti.

L'RLoMR raccoglie informazioni anagrafiche, assistenziali, demografiche e cliniche (diagnosi, modalità di diagnosi, terapia farmacologica, farmaci orfani) sorvegliando, al 31 dicembre 2011, 613 diverse condizioni rare. La validazione ed elaborazione dei dati, la pubblicazione di rapporti periodici e l'invio del dataset condiviso all'RNMR sono compiti del Centro di Coordinamento regionale.

Al 31 dicembre 2011, l'RLoMR censisce 15.754 malati rari. Il 15,6% di questi non risiede in Lombardia, provenendo da tutte le Regioni italiane e dall'estero. La distribuzione dei malati rari per età, al momento del censimento, mostra un primo picco tra i 10 e i 14 anni e un secondo picco tra i 40 e i 44 anni di età, mentre il rapporto maschi/femmine è di 1:1,04. I casi di MR censiti sono 15.834 (alcuni pazienti hanno infatti ricevuto la diagnosi di più patologie) riguardanti 409 diverse condizioni. Nel 21% dei casi è stato redatto almeno un piano terapeutico-farmacologico, e al 3,3% di questi sono stati prescritti farmaci orfani.



Il Centro di Coordinamento regionale ha già provveduto all'estrazione dall'RLoMR del dataset condiviso e alla sua trasmissione all'RNMR. È stata, inoltre, effettuata una seconda trasmissione di 32.655 record anagrafici e 33.083 record di patologia, relativi a cittadini lombardi non censiti nell'RLoMR ma registrati nel flusso informativo degli esenti.

In conclusione, l'RLoMR è uno strumento a elevata potenzialità; l'implementazione della tecnologia informatica e il collegamento con altri flussi informativi regionali consentirà una sempre maggiore capacità di monitoraggio delle MR (riferimento normativo: Allegato 3 alla DGR VIII/8884 del 20 gennaio 2009).

gedeone\_baraldo@regione.lombardia.it

## Il Registro Regionale della Regione Marche

Anna Ficcadenti

*Centro Regionale Malattie Rare, Azienda Ospedaliero-universitaria Ospedali Riuniti, Ancona*

**L**a Regione Marche comprende circa 1.600.000 abitanti (di cui 250.000 bambini), distribuiti in 5 province e 238 comuni.

A seguito del DM n. 27/2001, la Giunta Regionale, alla fine dello stesso anno, ha identificato nel Presidio Salesi di Ancona la struttura deputata alla certificazione e registrazione dei pazienti con malattia rara (MR); nel 2002, la stessa competenza è stata attribuita al Presidio Ospedaliero Torrette di Ancona per l'età adulta, e al Centro Trasfusionale di Macerata per i pazienti emofilici.

I dati relativi alla certificazione di MR sono archiviati presso il Centro MR del Salesi in forma cartacea e in una base di dati regionale (ReMaRa), che raccoglie i dati e li trasferisce semestralmente all'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

È in progetto la realizzazione di una rete informatica regionale, che consenta al singolo compilatore di inserire direttamente le schede di certificazione nel software ReMaRa.

A 10 anni dal suo avvio, il Registro ha rappresentato un insostituibile strumento di rilevazione epidemiologica delle MR nella Regione Marche.

Fino al 31 dicembre 2011 sono state inviate dall'ReMaRa all'ISS 2.830 schede di pazienti adulti con MR. In realtà, nelle Marche sono stati certificati in totale 5.367 pazienti (3.365 adulti e 2.002 bambini); escludendo i celiaci, tuttavia, i pazienti con MR sono stati 3.429 (2.284 adulti e 1.145 bambini). I dati delle certificazioni di MR sono stati presentati in ogni provincia della Regione attraverso riunioni, con personale medico, sanitario e amministrativo delle singole aree; tali incontri hanno rafforzato la collaborazione tra Centro e territorio, sensibilizzato gli operatori e consentito un aggiornamento proficuo delle indicazioni ministeriali.

Di volta in volta, sono state sollevate domande e richieste relative a: patologie ancora orfane di codifica, erogazione dei farmaci di fascia C, percorsi burocratici, necessità di una formazione multidisciplinare.

annaficcadenti@libero.it

## Il Registro Interregionale della Regione Piemonte e Valle d'Aosta: up to date

Simone Baldovino<sup>1</sup>, Maria Maspoli<sup>2</sup>, Vittorio Modena<sup>1</sup> e Dario Roccatello<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CMID - Centro Multidisciplinare di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare - Centro di Coordinamento Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta, Ospedale "S. Giovanni Bosco", Torino

<sup>2</sup>Organizzazione dei Servizi Sanitari Ospedalieri e Territoriali, Direzione Sanità, Regione Piemonte, Torino

**L**a Rete Piemontese per le Malattie Rare è stata istituita nel marzo del 2004 con il DGR n. 22-11870. La Regione si è posta l'obiettivo di fornire un'assistenza sanitaria diffusa capillarmente. In questo senso il "modello Piemonte" si sta rivelando un'esperienza unica in Italia. Il modello è fondato sull'agevolazione dell'accesso alle strutture di eccellenza per la fase diagnostica e sul decentramento della presa

in carico terapeutica e riabilitativa presso le Aziende Sanitarie territoriali, soprattutto nel caso di interventi assistenziali non episodici. Nel 2008, la Rete delle Malattie Rare del Piemonte è stata unificata con la Rete della Valle d'Aosta a formare un unico bacino d'utenza con una popolazione complessiva di 4.750.000 abitanti.

Il modello organizzativo diffuso della Rete necessita di un coordinamento tecnico, affidato all'ASL ►

TO2, volto a rendere omogenei i percorsi all'interno della Rete. L'identificazione di percorsi ottimali avviene anche attraverso l'attività di "Consorti clinico-assistenziali", gruppi di lavoro polispecialistici capaci di elaborare per patologie omogenee protocolli diagnostici e terapeutici condivisi.

Uno dei principali capisaldi della Rete è il Registro informatizzato, che permette il censimento e il follow-up di pazienti affetti dalle patologie rare indicate nel DM-279/2001 e nella DGR della Regione Piemonte n. 38-15326 del 2005.

Il Registro, che prevede l'obbligatorietà della segnalazione ai fini del rilascio dell'esenzione, non è funzionale solo alla raccolta di dati epidemiologici, ma anche alla validazione e all'accreditamento delle attività dei Presidi e dei Centri esperti, all'identificazione delle criticità, ed è un indicatore potenziale di investimento di risorse. L'uso del Registro prevede che siano indicati i criteri diagnostici applicati al singolo

caso e sia stilata una scheda di programma terapeutico che consenta l'analisi di efficacia, di effetti avversi e di costo di trattamento di singole patologie.

Il dati raccolti nel Registro sono inviati periodicamente all'Istituto Superiore di Sanità.

Attualmente nel Registro sono presenti 14.121 schede di censimento inserite dagli operatori e validate dal Centro di Coordinamento.

Nei primi mesi del 2012 il Registro interregionale ha subito un'importante evoluzione volta a renderlo accessibile via web, a permettere l'utilizzo di schede di censimento e di follow-up specifiche per le singole patologie, e a garantire l'appropriatezza prescrittiva di alcune specialità farmaceutiche critiche. L'evoluzione del Registro ha permesso anche il suo inserimento all'interno del sistema di datawarehouse regionale, favorendo la raccolta di informazioni sul peso assistenziale dei pazienti affetti dalle singole malattie rare. ■

simone.baldovino@unito.it

## Il Registro Regionale della Regione Puglia

Giuseppina Annicchiarico

Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia, Bari

**I**l Coordinamento Regionale Malattie Rare (CRMR), istituito in Puglia con DGR n. 2485 del dicembre 2009, ha definito come proprio obiettivo finale di "migliorare la qualità di vita delle persone con malattie rare presenti nella regione".

Dopo una prima fase, dedicata all'organizzazione di un gruppo di lavoro, è seguita la valutazione dei bisogni delle persone con malattia rara (MR), tramite le Associazioni di pazienti presenti in Regione, e i primi contatti con gli operatori sanitari coinvolti. Dall'analisi delle risorse umane ed economiche, è emersa la necessità di pianificare una gestione di tipo "Sistemi Complessi".

In breve, esisteva un sistema basato sull'esenzione dal costo del ticket, e Centri di Riferimento che inviavano dati direttamente all'Istituto Superiore di Sanità (ISS), ma non si riusciva a gestire gli assistiti/assistibili.

Nel 2007, secondo i dati pubblicati su "Progetto Sanità n. 20-2008", gli esenti per MR superavano le 50.000 unità, mentre i dati dell'ISS, aggiornati al 2009, ne contavano 2.950. Due gli elementi emersi: una forte migrazione extra-regionale e un numero di esenzioni superiori alle stime attese.

Per mettere ordine in un sistema ricco di risorse umane, la prima scelta è stata adottare, attraverso una convenzione (dicembre 2010) con il Registro

Regionale della Regione Veneto, un Sistema informativo, che metta al centro la persona con MR. Si è quindi:

- predisposta una rete di collegamento sicura, interna e esterna alla Regione.
- creata la struttura organizzativa a sostegno del sistema - a livello sia centrale sia periferico - identificando 53 Unità operative come Centri/Presidi per le MR, e 49 Uffici esenzioni nei Distretti Socio-Sanitari.
- identificate e recuperate tutte le postazioni Internet di operatori dei Centri/Presidi MR, operatori dei Distretti Socio-Sanitari, referenti ASL, per un totale di circa 150 nodi della rete.

Inoltre, per implementare la cultura della cura delle persone con MR e loro familiari, sono stati organizzati numerosi congressi ed eventi formativi, che hanno avuto grande seguito. Il "Primo Congresso Regionale Malattie rare: conoscerle per ridurre il rischio" (marzo 2010) - rivolto a medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, medici dei Distretti Socio-Sanitari, infermieri e farmacisti - ha contato circa 800 presenze, evidenziando così il forte interesse degli operatori sanitari e il loro desiderio di ulteriori azioni formative. Sette i corsi di formazione per 170 operatori - provenienti da 53 Centri/

Presidi, 6 ASL, 49 Distretti Socio-Sanitari - organizzati per fornire gli strumenti indispensabili all'utilizzo del Sistema Informativo Regionale Malattie Rare Regione Puglia (SIMaRRP). È in via di stesura la Delibera di Giunta Regionale con cui si darà avvio ufficiale al SIMaRRP, fondamentale per sostenere e implementare le attività di cura offerte dalla rete.

“Formare per trasformare”, quindi, è il pensiero portante del CRMR, e l'intensa attività di formazione/informazione ha prodotto subito delle apprezzabili evidenze: la ricognizione dei codici di esenzione per MR, effettuata nella Regione Puglia

attraverso il SIMaRRP e aggiornata al 30 novembre 2011, ha restituito 21.900 esenti contro i 50.000 del 2007.

*“La comunicazione è lo strumento più semplice e potente per cambiare radicalmente la vita, il senso, la realtà, l'operatività di ogni organizzazione... L'organizzazione - ogni organizzazione - non è certo un luogo per singoli. Ma è piuttosto un luogo collettivo; e dunque è necessariamente un luogo di relazione”* (F. Calamo Specchia. *Comunicazione profonda in sanità*. Maggioli Editore; 2011).

[coordinamento.malattierare@regione.puglia.it](mailto:coordinamento.malattierare@regione.puglia.it)

## Il Registro Toscano delle Malattie Rare per finalità epidemiologiche e di sanità pubblica

Anna Pierini, Federica Pieroni, David Paoli, Maria Cristina Imiotti, Sonia Marrucci e Fabrizio Bianchi  
Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio", Pisa

**A** seguito dell'istituzione del Registro Nazionale Malattie Rare presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), il Consiglio Sanitario Regionale della Toscana ha definito specifiche linee di azione per la creazione del Sistema Toscano Malattie Rare.

Per l'individuazione dei Presidi della Rete è stato effettuato un censimento preliminare presso le 4 Aziende Ospedaliero-universitarie e le 12 ASL regionali mediante l'invio di un questionario, finalizzato a conoscere il numero di pazienti presi in carico nel corso del 2002, l'attività scientifica in termini di articoli con impact factor e l'esperienza diagnostica/terapeutica specifica per ciascuna malattia rara (MR) o gruppo di MR.

A seguito del censimento, la Regione ha individuato per ciascun gruppo di MR le strutture di Coordinamento dei Presidi della Rete e i relativi Coordinatori.

Nel 2005, è stato attivato il Registro Toscano Malattie Rare (RTMR), coordinato dalla Regione, in collaborazione con i Coordinatori e il Forum delle Associazioni di pazienti, e gestito dalla Fondazione “G. Monasterio”, Consiglio Nazionale delle Ricerche Regione Toscana.

La fase di avvio del Registro ha coinvolto il solo gruppo dei Coordinatori; dal 2006 la raccolta dati è stata estesa a tutta la Regione con il coinvolgimento dei Presidi pubblici, presso i quali sono erogate prestazioni per pazienti affetti da MR.

Sulla base dei dati inseriti al 30 giugno 2009, la Regione Toscana ha ampliato l'elenco delle MR, introducendone 107 esenti solo per residenti toscani

(DGR 90/09); inoltre, ha aggiornato la Rete assegnando a ciascun Presidio ruoli specifici (certificazione diagnosi, diagnosi, terapia, follow-up, consulenza genetica, ecc).

L'inserimento della casistica avviene via web, tramite accesso riservato a ciascun utente autorizzato. Le patologie inseribili sono quelle del DM 279/2001 e le 107 MR del DGR 90.

Possono essere rilevate prime diagnosi e diagnosi al follow-up, per pazienti residenti sia in Toscana che fuori Regione. Lo stesso caso può essere registrato tante volte quanti sono i contatti con i Presidi della Rete.

Al sito ad accesso riservato si affianca il sito pubblico per la visualizzazione dei dati aggregati e della reportistica ([www.rtmr.it](http://www.rtmr.it)).

In base all'accordo Stato-Regioni del 2007, i dati dell'RTMR confluiscono semestralmente nel Registro Nazionale presso il Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS, secondo un minimo dataset condiviso per la creazione dell'archivio nazionale. Al 31 dicembre 2011 risultano registrati 20.620 casi distinti.

Il gruppo nosologico più frequente è “sistema nervoso/organi di senso” con 6.353 malati, pari al 30,8%; a seguire i gruppi “malformazioni congenite” (4.318 casi-20,9%), “malattie endocrine/nutrizione/metabolismo/disturbi immunitari” (3.784-18,3%), “osteomuscolare/connettivo” (1.639-7,9%), “tumori” (1.553-7,5%) ecc. fino alle condizioni più rare e rarissime.

[apier@ifc.cnr.it](mailto:apier@ifc.cnr.it)



[www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr)

**Istituto Superiore di Sanità**

Presidente: Enrico Garaci

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

*a cura del Settore Attività Editoriali*