



Volume 26
Numero 5 - Supplemento 1 - 2013
ISSN 0394-9303

SUPPLEMENTO AL

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

Malattie rare e farmaci orfani

a cura del Centro Nazionale Malattie Rare

Numero 15

Editoriale



"C'era una volta...": a scuola si costruisce la video-favola che parla di malattie rare

Lo screening neonatale esteso per la prevenzione delle malattie metaboliche congenite

La malattia di Lesch-Nyhan

Centri e Presidi per le malattie rare nel Lazio

Stare vicino a chi si ammala

IRDiRC - Consorzio Internazionale per la ricerca sulle MR

Inserito La voce delle Associazioni

www.iss.it/cnmr

SOMMARIO

Editoriale	3
Focus	
"C'era una volta...": a scuola si costruisce la video-favola che parla di malattie rare	4
Centro Nazionale Malattie Rare	
Lo screening neonatale esteso: un modello operativo per la prevenzione delle malattie metaboliche congenite (MMC)	6
Ricerca scientifica	
La malattia di Lesch-Nyhan e le altre malattie dovute a difetto di ipoxantina-guanina fosforibosil trasferasi	10
Rete nazionale malattie rare	
Fotografia dei Centri e Presidi di riferimento per le malattie rare nel Lazio: studio pilota	14
Raccontare la rarità	
Stare vicino a chi si ammala	18
Esperienze internazionali	21
Appuntamenti & News	23
La voce delle Associazioni (Inserto)	i



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

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

Comitato Scientifico:

Responsabile: Domenica Taruscio, Centro Nazionale Malattie Rare

Fabrizio Bianchi - *Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa*

Elisa Calzolari - *Università di Ferrara*

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

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

Walter Marrocco - *Federazione Italiana Medici di Famiglia, Roma*

Gaia Marsico - *Università di Padova*

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

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

Gianfranco Tarsitani - *Università degli Studi "Sapienza", Roma*

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

Coordinamento redazionale: Paola De Castro

Redazione, impaginazione e grafica:

Anna Maria Rossi, Giovanna Morini (Settore Attività Editoriali)

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

Distribuzione: Patrizia Mochi, Giorgio Vincenti

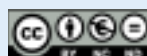
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 - Roma

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

Per informazioni: notiziario.rare@iss.it

Numero chiuso in redazione il 31 maggio 2013 Stampato in proprio



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: Fabrizio Oleari

Redattore capo: Paola De Castro

Redazione: Anna Maria Rossi, Giovanna Morini

Progetto grafico: Alessandro Spurio

Impaginazione e grafici: Giovanna Morini

Distribuzione: Patrizia Mochi

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

Redazione del Notiziario

Settore Attività Editoriali

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel: +39-0649902260-2427

Fax +39-0649902253

e-mail: pubblicazioni@iss.it

Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988.
Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 2013



Un bell'articolo nella sezione "Ricerca scientifica" di questo numero descrive la malattia di Lesch-Nyhan e ne mette in luce le criticità, legate soprattutto al ritardo diagnostico e alla conseguente posposizione degli interventi terapeutici. Sull'efficienza dei percorsi diagnostici e di cura si focalizzano le pagine sulla Rete nazionale malattie rare, che presenta i risultati di uno studio pilota sui Centri e Presidi del Lazio. Questa dettagliata fotografia mostra sia le criticità, su cui è necessario lavorare (ad esempio, la carenza di personale dedicato e di percorsi d'emergenza) sia i punti di forza (quali l'agevolazione dell'accesso dei pazienti, la diminuzione dei tempi di attesa, la collaborazione tra strutture diverse). Il contributo dei ricercatori del Centro Nazionale Malattie Rare, invece, si incentra sullo screening neonatale esteso e, in particolare, su due progetti in corso a livello nazionale, coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma. Di portata europea è la Voce delle Associazioni, che ritrae EURORDIS, Federazione europea per le malattie rare che riunisce 545 Associazioni di pazienti e 32 Alleanze nazionali (30 milioni di malati rari). Si sbarca poi oltreoceano con le attività del Consorzio internazionale IRDiRC, nato per ottimizzare e coordinare le risorse e la ricerca sulle malattie rare. Il Consorzio ha due obiettivi per il 2020: scoprire 200 nuove terapie e progettare strumenti diagnostici innovativi per 6.000 patologie. Alla formazione è dedicata la sezione "Focus", in cui si illustra un lavoro condotto dall'ISS con il Ministero della Salute, il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e la Federazione italiana UNIAMO. Il progetto coinvolge gli alunni di due scuole primarie romane nella realizzazione di una video-favola sulle malattie rare. L'iniziativa è il punto di partenza per un percorso formativo e divulgativo esportabile in altre scuole e si colloca entro un più ampio piano editoriale del Ministero della Salute. L'insero sulla "Medicina Narrativa", infine, propone il racconto di un uomo diviso fra la malattia della moglie e il confronto con i figli. È la storia della lotta contro l'ipertensione polmonare primitiva, ma anche di un buon supporto medico e dell'importanza dello scambio di esperienze con altre famiglie. ■

Domenica Taruscio
Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare

The scientific section of the present issue of the Supplement of *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* includes a paper on the Lesch-Nyhan disease, a genetic disorder caused by the absence of the HPRT enzyme. It is a seriously invalidating, often late diagnosed disease, with neurological and behavioural alterations. Therefore, needed treatment itself is often delayed. Another article concerning the Italian national network and the efficiency of the Reference Centres and Hospital Units for rare diseases describes the results from a pilot study on the network in the Italian region of Latium. There are still some critical situations (such as the lack of specialized staff and emergency procedures) but also strengths (patients have easier access to services and access time is reduced if compared to the past; collaboration within the network). Researchers from the National Centre for Rare Diseases examine the newborn screening tests. In this Supplement you will then find a description of EURORDIS, the European non-governmental patient-driven Alliance of patient organisations representing 545 Associations and 32 Alliances. EURORDIS gives voice to approximately 30 million people affected by rare diseases throughout Europe and succeeds in pushing for the adoption and implementation of national plans or strategies for rare diseases in every European country. Another important international subject is presented: the International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC), that has the following main goal: delivering new therapies and diagnostic instruments for rare diseases. IRDiRC aims at optimizing resources and coordinating research efforts (Italian National Institute of Health and Telethon Foundation are members). The Focus section deals with a new ISS project: a fairy tale, involving two Roman schools, directed to raise awareness on rare diseases. Finally, a section is dedicated to Narrative Medicine, Associations of patients and their family members. The story of a woman who suffered from primary pulmonary hypertension is published. ■

Domenica Taruscio
Director of the National Centre for Rare Diseases

"C'ERA UNA VOLTA...": A SCUOLA SI COSTRUISCE LA VIDEO-FAVOLA CHE PARLA DI MALATTIE RARE



Francesca Scapinelli
Ufficio Stampa, ISS

RIASSUNTO - L'Istituto Superiore di Sanità ha coinvolto due classi di due scuole primarie romane in un progetto di sensibilizzazione sulle malattie rare (le patologie che colpiscono un individuo su 2.000) finalizzato alla realizzazione di una video-favola. Al lavoro, vera e propria esperienza pilota che si inserirà in un più ampio progetto editoriale online del Ministero della Salute, contribuiranno diverse professionalità chiamate ad affiancare e supportare i bambini: oltre ai docenti, esperti di comunicazione, una pittrice di arte digitale, psicologi e ricercatori del Centro Nazionale Malattie Rare. L'iniziativa muove dai presupposti evidenziati in un documento dell'European Organization for Rare Diseases (EURORDIS), ovvero dalla consapevolezza che tra le principali e specifiche difficoltà nella gestione di queste patologie vi sia l'isolamento dei malati nella vita affettiva, sociale e scolastica.

Parole chiave: malattie rare; favola; sensibilizzazione

SUMMARY (*"Once upon a time..." a video-fairy tale about rare diseases is built at school*) - Two Roman lower schools are involved in a new project of the Italian National Institute of Health. The project aims at raising awareness of rare diseases (those affecting 1 individual in 2.000 people) through a fairy tale. This experimental work joins a wider publishing project by the Italian Ministry of Health and will take advantage of several professional figures: teachers, communication experts, a digital artist, psychologists and researchers from the National Center for Rare Diseases. The initiative can be well explained by premises such as those highlighted in a document by the European Organization for Rare Diseases (EURORDIS), that is the realization that people suffering from rare diseases are isolated in their emotional, social and educational life.

Key words: rare disease; fairy tale; awareness

francesca.scapinelli@guest.iss.it

Comunicare le malattie rare, spiegarle in modo divulgativo a chi non ha confidenza con i temi della medicina e della scienza in generale, non è un compito facile. La malattia, di per se stessa, non è un tema che si presta a essere comunicabile. Ancora più difficile è trovare la chiave giusta per raccontare le malattie, specie se rare, a un bambino.

Proprio ai più piccoli, agli alunni della scuola primaria, si rivolge il progetto della "video-favola" condotto dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) insieme con il Ministero della Salute, il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR) e la Federazione Italiana Malattie Rare UNIAMO.

Scopo dell'iniziativa è la progettazione di una video-favola per diffondere i temi delle malattie rare (MR). L'idea di un racconto muove dalla convinzione che, grazie a strumenti come questo, sia possibile andare oltre alcune tra le principali difficoltà e specificità

sottolineate dall'alleanza non-governativa European Organization for Rare Diseases (EURORDIS) in un documento del novembre 2005 "Malattie rare: capire questa priorità della Salute Pubblica" (www.eurordis.org/IMG/pdf/Principes_document-IT.pdf), come l'isolamento dei malati nella vita affettiva, sociale e, appunto, scolastica.

A causa della scarsa informazione, chi soffre di una MR subisce ogni genere di discriminazione, tanto da far diventare "le sfide di carattere sociale così importanti da rendere addirittura secondari gli aspetti sanitari".

Il vissuto di solitudine da parte dei malati e dei loro familiari emerge con chiarezza anche dalle richieste che giungono al Telefono Verde Malattie Rare **800.896949**, attivato dall'ISS nel 2008 per orientare in tema di MR. Più del 40% delle richieste, infatti, riguarda bisogni socio-assistenziali e proviene da parte dei familiari e dei pazienti stessi.

L'animazione sarà disponibile online sul sito del Ministero della Salute (www.salute.gov.it). Il principale obiettivo della video-favola è la promozione dell'integrazione nel mondo scolastico laddove vi siano situazioni di malattie e/o di disabilità e, più in generale, la sensibilizzazione su un tema dalla notevole ricaduta sociale e civile.

Il lavoro, realizzato con la supervisione del Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS, sarà condotto con classi di due scuole primarie di Roma (la III D della scuola primaria "Giacomo Leopardi" e la II B della scuola primaria "Pistelli") e coinvolgerà, oltre ai docenti, anche psicologi e ricercatori del Telefono Verde Malattie Rare, la pittrice di arte digitale Vera Puoti e professionalità del mondo dello spettacolo (regista, tecnici audio e attori che presteranno la loro voce per la lettura del prodotto finale).

I bambini, una quarantina in tutto, saranno chiamati con l'ausilio di insegnanti ed esperti a esprimere le emozioni legate a specifici input narrativi, in modo tale da costruire intrecci con finali diversi. Con le parole si fonderanno le immagini, nate dalla fantasia dei bambini ed elaborate graficamente anche dall'artista che li affiancherà. Le classi lavoreranno autonomamente e in questo modo saranno stimolati sia l'apprendimento che la sensibilizzazione sul tema.

Tutti i passaggi di tale articolato laboratorio verranno filmati, in modo da completare il DVD della fiaba con un documento di backstage in grado di testimoniare le diverse fasi del lavoro. Si stringerà così ancora di più l'alleanza tra il lavoro di insegnanti e bambini e il lavoro di professionisti dell'arte, della comunicazione e del mondo medico-sanitario.



Scuola primaria "Giacomo Leopardi", Roma, classe III D



Scuola primaria "Pistelli", Roma, classe II B

I temi ruoteranno attorno alla malattia e alla sua identità, all'inclusione o all'esclusione del malato, all'autonomia possibile, alla famiglia, all'elaborazione e al superamento della sofferenza.

Avvicinarsi a una sofferenza non è un danno, ma è un arricchimento, chi aiuta l'altro in fondo aiuta se stesso; semplificando, questo vuole essere uno dei messaggi indirizzati ai piccoli creatori e fruitori della favola, chiamati a riflettere sul valore dell'inclusione e dell'aiuto, sul concetto di solidarietà e sul valore del singolo, al di là di eventuali limiti o deficit, oltre che su informazioni corrette e validate sulla natura delle patologie rare.

La video-favola sarà corredata da materiali didattici predisposti d'intesa con il MIUR e, oltre a costituire il punto di partenza per un progetto formativo "esportabile" anche in altre scuole a fini divulgativi e pedagogici, potrà rappresentare un utile strumento multitarget di cui potranno avvalersi gli insegnanti per celebrare la Giornata Mondiale delle MR, evento che ricorre ogni anno nel mese di febbraio e al quale le scuole hanno già cominciato a partecipare, ma senza materiali specificamente dedicati.

Per poter effettuare le riprese sarà inviato, nelle classi che aderiranno, un apposito modulo per la libreria delle immagini da far firmare ai genitori.

Tra i crediti compariranno le classi e gli insegnanti che hanno contribuito, nonché il nome della scuola a cui le classi afferiscono.

Il video realizzato sarà tradotto anche in inglese e, attraverso UNIAMO, veicolato a EURORDIS come materiale divulgativo sulle MR per l'Europa, prodotto dall'Italia.



LO SCREENING NEONATALE ESTESO: UN MODELLO OPERATIVO PER LA PREVENZIONE DELLE MALATTIE METABOLICHE CONGENITE (MMC)

Pietro Carbone, Antonella Sanseverino, Orietta Granata, Agata Polizzi e Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, ISS

RIASSUNTO - In Italia, lo screening neonatale esteso alle malattie metaboliche congenite è caratterizzato da una certa disomogeneità regionale nella possibilità di accesso. Due progetti attualmente in corso e coordinati rispettivamente dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità e dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, intendono: a) proporre un modello operativo che riduca la variabilità di accesso ai programmi regionali per lo screening neonatale metabolico esteso; b) fornire orientamenti sui percorsi diagnostico-assistenziali per malattie metaboliche rare oggi diagnosticabili mediante la tecnologia di spettrometria di massa tandem (MS-MS). Lo studio degli attuali aspetti organizzativi dell'intero percorso dello screening neonatale esteso, attivo solo in alcune regioni d'Italia, rappresenta una base di conoscenza indispensabile per poter mettere a punto una strategia per lo sviluppo e l'applicazione di un programma nazionale di screening neonatale esteso che risponda a criteri di omogeneità, coerenza, efficacia e trasferibilità nei differenti contesti regionali.

Parole chiave: malattie metaboliche congenite; screening neonatale esteso; spettrometria di massa tandem (MS-MS)

SUMMARY (*Expanded newborn screening: an operative model for prevention of inborn errors of metabolism*) - The aim of the expanded newborn screening is to detect newborns with serious, treatable disorders so as to facilitate appropriate intervention and to avoid or ameliorate adverse outcome. The use of tandem mass spectrometry (MS/MS) has the potential to expand the newborn screening panel to include a vast number of inborn errors of metabolism. In Italy, expanded newborn screening for inborn errors of metabolism is characterized by some clear regional differences in term of accessibility. Two projects are running each coordinated, respectively, by the National Centre for Rare Diseases of the Italian National Institute of Health and by the Paediatric Hospital Bambino Gesù: they focus on an operative model aimed to reduce the variability of accessibility and to delineate high-quality, appropriate clinical pathways for those metabolic disorders identified by the expanded screening. Variable implementation strategies at regional levels regarding the expanded newborn screening can be overcome through a national programme based on principles of uniformity, coherence, effectiveness and portability.

Key words: inborn errors of metabolism; expanded newborn screening; tandem mass spectrometry
screeningneonataleesteso@iss.it

Le malattie metaboliche congenite (MMC) sono un gruppo eterogeneo di malattie genetiche rare caratterizzate da difetti in una o più vie metaboliche. Nella maggior parte dei casi, l'anomalia genetica responsabile della malattia causa un difetto enzimatico che conduce all'"accumulo" di un substrato dannoso per le cellule dei vari organi e apparati (da qui il termine di malattie "da accumulo" per alcune di esse), oppure provoca una ridotta capacità di sintetizzare composti essenziali.

Si trasmettono con un modello di tipo autosomico recessivo e la loro prevalenza varia in relazione alla malattia, alla razza e alla distribuzione geografica. Le

MMC esordiscono molto spesso già in età neonatale con un coinvolgimento multisistemico; tra gli organi più frequentemente colpiti vi sono il sistema nervoso e gli organi interni. Hanno un decorso generalmente progressivo, sono causa di importanti disabilità fisiche e mentali e alcune conducono a morte precoce.

La diagnosi precoce è di notevole importanza per la possibilità di ricorrere tempestivamente a un trattamento risolutivo ove disponibile, a una terapia di supporto e dietetica e a un consiglio genetico mirato. A tale scopo, lo screening metabolico neonatale esteso alle malattie congenite del metabolismo rappresenta uno degli strumenti più avanzati della pediatria



preventiva, consentendo la diagnosi precoce di una malattia prima dell'instaurarsi di danni cerebrali o di organo irreversibili.

La spettrometria di massa tandem (MS-MS)

Per il test di screening si utilizza la tecnologia di analisi quali-quantitativa denominata spettrometria di massa tandem (MS-MS) che permette di analizzare diversi metaboliti contemporaneamente su una sola goccia di sangue. Dal tipo e dal livello di tali metaboliti rispetto a dei valori di riferimento, è possibile porre il sospetto di malattia metabolica fra un pannello predefinito di malattie. L'introduzione della MS-MS ha rappresentato una vera e propria rivoluzione nello studio degli errori congeniti del metabolismo, soprattutto quando applicata allo screening neonatale esteso. Il ricorso all'indagine spettrofotometrica ha cambiato, difatti, l'approccio alla diagnosi di laboratorio delle MMC consentendo di analizzare contemporaneamente un certo numero di analiti (o metaboliti) passando dal concetto di *one test-one disease* a quello di *one test-more diseases*.

Il test per lo screening neonatale esteso identifica i neonati a rischio per specifiche MMC. Si tratta, pertanto di un "test di screening" predittivo e costituisce il momento iniziale di un percorso diagnostico che,

proseguendo con l'esecuzione del "test di conferma" (biochimico, enzimatico e/o molecolare), consente la formulazione di una diagnosi certa. Nell'insieme, i due livelli del percorso diagnostico conducono attraverso un'appropriata valutazione clinico-anamnestica, al tempestivo accesso alle terapie disponibili e alla programmazione e organizzazione di un follow-up mirato da parte del Centro clinico di riferimento.

Programmi e progetti pilota regionali

La legislazione italiana in vigore (Legge 104/1992, DPCM 9 luglio 1999) rende obbligatorio lo screening neonatale solo per la fenilchetonuria, l'ipotiroidismo congenito e la fibrosi cistica, ma con possibilità per le singole regioni di attivare programmi integrativi di screening per malattie endocrine e metaboliche congenite. Alcune regioni italiane hanno avviato un "Programma regionale di screening neonatale esteso" mediante MS-MS, supportato da specifici atti normativi regionali. In altre regioni, in mancanza di un preciso quadro regolatorio, lo screening neonatale esteso è stato avviato all'interno di progetti pilota e resta ancora oggi sotto questa forma. In Italia, pertanto, lo screening neonatale esteso alle MMC risulta attualmente caratterizzato da forti disomogeneità territoriali nella possibilità di accesso. Ciò è da attribuire, in primo luogo, alla mancanza di linee generali condivise riguardo all'organizzazione e allo sviluppo degli screening neonatali in ambito sanitario nazionale, nonostante alcune posizioni di avanguardia e documenti già redatti da società scientifiche impegnate in questo settore. La variabilità interregionale in tema di screening neonatale esteso rischia di acuirsi ulteriormente, ove non si promuovano a livello istituzionale:

- programmi regionali di screening basati su criteri condivisi di selezione delle patologie da sottoporre a screening;
- un'analisi delle possibili sinergie ed economie di gestione;
- un'analisi degli aspetti etici associati.

L'allargamento degli screening neonatali, come evidenziato da valutazioni scientifiche, etiche ed economiche può portare a un effettivo beneficio alla salute della popolazione in termini di possibilità di prevenzione secondaria, con conseguente diminuzione del ritardo diagnostico e degli esiti legati alla ►

malattia metabolica, condizione cronica, progressiva e disabling, oltretutto molto gravosa per il paziente, la famiglia e il Servizio Sanitario Nazionale.

La necessità di un approccio armonizzato alla prestazione dei servizi sanitari è un problema sentito in campo internazionale. Negli Stati Uniti, l'American College of Medical Genetics ha individuato un'unica lista di malattie (*uniform panel*) che fa da riferimento ai programmi di screening gestiti dai singoli Stati. In Europa, si sono operate scelte diverse sul numero di patologie da includere nel pannello di riferimento (ad esempio, 20 malattie in Danimarca, 10 malattie in Germania e 12 in Olanda).

Progetti CCM

In tale contesto, il Centro Nazionale per il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute, consapevole della attuali disuguaglianze tra le regioni e della necessità di creare idonee linee nazionali di indirizzo su specifici percorsi assistenziali per bambini con MMC diagnosticate alla nascita mediante screening, ha finanziato nel 2010 e nel 2011 due progetti su questa delicata tematica sanitaria.

Il progetto CCM 2010 "Costruzione di percorsi diagnostico-assistenziali per le malattie oggetto di screening neonatale allargato" è coordinato dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, in collaborazione

con l'Università Sapienza di Roma (Dipartimento di Medicina Sperimentale-Servizio Malattie Genetico-Metaboliche e Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile), il Centro Screening Croce Rossa Italiana, l'Associazione Nazionale Malattie Rare UNIAMO e le regioni Abruzzo, Lazio, Marche e Sicilia. Il progetto propone la costruzione di una rete assistenziale integrata per i bambini con malattie metaboliche diagnosticate attraverso screening neonatale allargato. In particolare, il progetto intende avviare la creazione di percorsi assistenziali differenziati, specifici per patologia o gruppi di patologie metaboliche promuovendo l'individuazione nel territorio regionale di Centri clinici di riferimento. Il modello ottenuto potrà svilupparsi secondo principi di trasferibilità in differenti contesti regionali, secondo un uso razionale delle risorse esistenti. Il risultato atteso sarà la definizione e lo sviluppo di un programma assistenziale integrato per le malattie metaboliche diagnosticate attraverso lo screening neonatale allargato utilizzando il criterio della massima economia delle risorse e della maggiore continuità assistenziale. Infine, il progetto include la realizzazione di un network informatico che consenta un flusso di dati in tempo reale fra Centro screening, Centro clinico di riferimento, Pediatra di libera scelta, Azienda sanitaria locale e Osservatorio epidemiologico regionale.

Il progetto CCM 2011 "Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse regioni" è coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e prevede la collaborazione con il Tavolo Interregionale delle Malattie Rare, l'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Age.Na.S), la Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale (SIMMESN) e la Società Italiana di Genetica Umana (SIGU). Il progetto ha l'obiettivo primario di mettere a punto una strategia per lo sviluppo e l'applicazione di un disegno nazionale per lo screening neonatale esteso che risponda a criteri di omogeneità, coerenza, efficacia e trasferibilità nei differenti contesti regionali. Attraverso la formulazione, la diffusione e l'implementazione di raccomandazioni di riferimento, potrà fornire ai decisori di sanità pubblica elementi utili di supporto alla programmazione sanitaria regionale e/o nazionale e al miglioramento dell'assistenza, nel rispetto dei principi di trasferibilità nei differenti contesti regionali e dell'uso razionale delle risorse esistenti.



La conoscenza degli specifici aspetti organizzativi e di gestione dell'intero percorso dello screening neonatale esteso e l'attenta valutazione delle diverse esigenze organizzative regionali (costi di gestione dei laboratori, preparazione degli operatori, facilità ed equità di accesso al servizio, integrazione in reti di centri esperti per le specifiche patologie) sono un momento essenziale di approfondimento per poter definire una proposta di un modello operativo nazionale.

Il progetto si articola in diverse fasi che vanno dallo studio dell'organizzazione dei sistemi di screening esistenti (prelievo del campione, presa in carico del bambino con malattia metabolica, gestione degli aspetti etici e adeguatezza della rete di comunicazione al paziente e alle famiglie) alla definizione dei criteri di selezione delle malattie da sottoporre a screening, dei metodi analitici raccomandati e del sistema di gestione e controllo di qualità, alla valutazione di dati che non sono di diretto interesse per la salute del neonato, ma che possono essere oggetto di counselling genetico per i familiari.

I risultati ottenuti potranno fornire chiari orientamenti sui percorsi di diagnosi e cura di un ampio numero di malattie metaboliche rare a cui oggi è dedicata una crescente attenzione sociale e politica.

Conclusioni

In un contesto così vasto di potenzialità analitiche e diagnostiche offerte dall'utilizzo della tecnologia MS-MS, è infatti indispensabile sottoporre a una analisi rigorosa, l'approccio allo screening neonatale esteso, secondo criteri di scelta ben ponderati, condivisi e costantemente basati su forti evidenze scientifiche, epidemiologiche e di economia sanitaria. Da un punto di vista di sostenibilità organizzativa ed economica deve, infatti, essere tenuto in considerazione l'impatto dello screening neonatale non solo relativamente alla

fase diagnostica, ma anche e soprattutto alla fase di presa in carico dei soggetti affetti da parte dei Centri clinici specializzati e dei servizi sul territorio.

La fase che segue all'identificazione di un neonato con malattia metabolica (inizialmente mediante il test di screening e successivamente mediante conferma con test specifici) avvia un iter assistenziale caratterizzato da controlli clinici, di laboratorio e strumentali, inizio di terapie patogenetiche e di supporto che coinvolge il paziente e i suoi familiari. Pertanto, se da un lato bisogna garantire il raggiungimento e l'esecuzione del test esteso al 100% della popolazione neonatale (nel rispetto di tempi e modalità conseguenti a un intervento diagnostico efficace), dall'altro occorre fornire precisi e definiti percorsi clinici con protocolli operativi ottimizzati all'impiego delle risorse dei vari operatori coinvolti nel processo: Centri nascita, Centro screening, Centro clinico specializzato, Pediatria ospedaliera e del territorio, Servizi socio-assistenziali del territorio, educatori e pedagogisti.

In conclusione, l'attuazione di programmi di screening neonatale esteso deve basarsi su scelte operative efficaci da un punto di vista diagnostico, ma che siano allo stesso tempo sostenute da interventi terapeutici (anche innovativi), vantaggiosi per l'individuo ed economicamente/eticamente sostenibili per la società.

La scienza dello screening neonatale non è infatti esente dalla generale considerazione (o preoccupazione) che conoscenza e tecnologia avanzino oggi a una velocità tale da superare ampiamente la capacità dei sistemi sanitari di usufruirne con sicurezza, efficienza ed efficacia. ■

Bibliografia consigliata

American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system--executive summary. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S296-307.

Bennett MJ (Ed.). *Follow-up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry*. Washington (DC): National Academy of Clinical Biochemistry's (NACB); 2009. 58 p.

Burton H, Moorthie S. *Expanded newborn screening: A review of the evidence*. PHG Foundation; 2010. 168 p.

Corbetta C. Le nuove frontiere dello screening neonatale. L'era della "tandem mass". *Biochimica clinica* 2009;33(3): 205-12.

la Marca G. Lo screening neonatale allargato mediante spettrometria di massa: passato, presente e futuro. *Ligand Assay* 2012;17(1):18-24.

Langer A, Holle R, John J. Specific guidelines for assessing and improving the methodological quality of economic evaluations of newborn screening. *BMC Health Services Research* 2012;12:300.



LA MALATTIA DI LESCH-NYHAN E LE ALTRE MALATTIE DOVUTE A DIFETTO DI IPOXANTINA-GUANINA FOSFORIBOSIL TRASFERASI



Maja Di Rocco^{1*}, Vanna Micheli^{2*}, Antonio Federico^{3*}, Maria Rosa Caruso^{4*},
Enrico Calcagno^{5*}, Franca Dagna Bricarelli^{6*} e Alessandra Schiaffino^{7*}

¹Unità Operativa Malattie Rare, Istituto G. Gaslini, Genova

²Dipartimento di Biotecnologie, Università di Siena

³Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Siena

⁴Unità Operativa Nefrologia e Dialisi, Ospedale Riuniti di Bergamo

⁵Istituto di Odontoiatria, Istituto G. Gaslini, Genova

⁶Dipartimento Ligure di Genetica, Ospedali Galliera, Genova

⁷Psicologo Psicoterapeuta ex Dirigente, ASL 3 "Genovese"

RIASSUNTO - La malattia di Lesch-Nyhan presenta la carenza genetica di un enzima del metabolismo purinico (ipoxantina-guanina fosforibosil trasferasi: HPRT). Tale deficienza determina accumulo di acido urico, patologie renali e articolari, e gravi alterazioni neurologiche e comportamentali dalla patogenesi non ancora completamente chiarita. Il gene HPRT è sul cromosoma X, l'ereditarietà del difetto è X-linked e la quasi totalità degli affetti è di sesso maschile. Si conoscono più di 300 mutazioni, che determinano carenza dell'enzima: totale (forme gravi) o parziale (forme più lievi). Non è ancora disponibile alcuna terapia specifica per la patologia neurologica, mentre ipouricemizzanti, quale l'allopurinolo, preven-
gono efficacemente l'iperuricemia.

Parole chiave: malattia di Lesch-Nyhan; purine; Ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi

SUMMARY (*Lesch-Nyhan disease and other disorders due to hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase deficiency*)

- Lesch-Nyhan disease is caused by the genetical deficiency of a key enzyme of purine metabolism, hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT). Such deficiency causes uric acid accumulation, yielding in renal and articular pathologies. Severe neurological and behavioral alterations are also associated, whose pathogenesis is not yet clear. HPRT gene is located on X chromosome; being the defect inherited in an X-linked manner, males are almost exclusively affected. More than 300 different mutations have been identified, causing complete (severe forms) or partial (mild forms) enzyme deficiency. No specific therapy is available for the neurologic pathology, while hypouricemic drugs such as allopurinol effectively prevent hyperuricemia.

Key words: Lesch-Nyhan disease; purine, Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase

info@lesch-nyhan.eu

La malattia di Lesch-Nyhan (LND) viene spesso diagnosticata con un ritardo considerevole rispetto all'esordio dei sintomi con conseguente ritardo nell'inizio di quelle terapie sintomatiche che permettono di prevenire il danno renale o le lesioni da automutilazione. L'obiettivo è definire con chiarezza i segni suggestivi, gli esami di primo livello, le indagini per una diagnosi definitiva, le terapie possibili e quelle future.

Il difetto biochimico e genetico

Nella LND è carente l'enzima ipoxantina-guanina fosforibosil trasferasi (HPRT), che catalizza la reazione di ipoxantina o guanina con il fosforibosilpirofosfato per formare, rispettivamente, nucleotidi inosinici o guanilici (1). Associata alla carenza di HPRT si verifica un'iperproduzione di purine mediante la via di nuova sintesi (*de novo*);

(*) Comitato Scientifico dell'Associazione LND - Famiglie Italiane Onlus

di conseguenza si ha un'iperproduzione di acido urico. L'accumulo di acido urico rende conto della patologia renale e articolare dei soggetti con difetto enzimatico.

Non è invece completamente conosciuto come questo difetto enzimatico determini le alterazioni neurologiche riscontrate nei pazienti LND. Da studi *in vivo* è stata dimostrata un'alterazione del sistema dopaminergico nei gangli della base, che rappresenta verosimilmente un meccanismo patogenetico importante nella LND (2), anche se apparentemente non c'è nessun collegamento fra l'HPRT, che ha un ruolo chiave nel metabolismo delle purine, e la via dopaminergica. Molte sono le ricerche condotte per identificare tale collegamento e molte le ipotesi formulate, dalle aberrazioni metaboliche all'implicazione di diversi recettori. Studi recenti condotti su modelli cellulari hanno dimostrato che la deficienza di HPRT e le conseguenti aberrazioni nel metabolismo purinico possono indurre modificazioni nell'espressione di alcuni geni, alterando la regolazione di meccanismi vitali per l'embriogenesi, la differenziazione e lo sviluppo neuronale, in particolare dei neuroni dopaminergici (3-6).

L'aumentata sintesi delle purine conseguente al difetto di HPRT e il consumo di acido folico che ne deriva sono considerati la causa dell'anemia megaloblastica che i soggetti LND possono presentare; contro tale ipotesi sta il fatto che l'anemia non è responsiva all'acido folico.

Il gene HPRT1, conosciuto dal 1982, è X-linked per cui la quasi totalità degli affetti è di sesso maschile. Sono state descritte 5 femmine affette da LND riportabile a una monosomia X o ad altre alterazioni genetiche che interferiscono con l'inattivazione della X.

Sono state identificate più di 300 mutazioni ed è stata definita una correlazione genotipo-fenotipo per molte di esse. In generale, le *null mutation* che determinano attività enzimatica estremamente ridotta o assente corrispondono alle forme più gravi, mentre le mutazioni puntiformi che determinano un difetto parziale dell'enzima corrispondono a forme con compromissione neurologica modesta o a forme di iperuricemia isolata. Esistono eccezioni a questa regola, spiegate con meccanismi post-trascrizionali o post-traduzionali.

Presentazione clinica

Per lunghi anni si sono considerate distinte due forme cliniche dovute al difetto di HPRT: la malattia di Lesch-Nyhan, grave, con compromissione neurologica, e le forme con la sola iperuricemia. In realtà, sono state descritte in letteratura numerose condizioni intermedie, definite varianti Lesch Nyhan, per cui oggi si preferisce considerare un unico spettro clinico di condizioni tutte associate a iperuricemia e iperuricuria, ma con un gradiente di gravità riferito alla compromissione neurologica (4). Il quadro clinico si compone di tre ordini di problemi, quelli correlati all'iperuricemia, quelli neurologici e quelli ematologici.

Patologia correlata all'iperuricemia

In genere il primo segno dell'iperuricosuria, secondaria all'iperuricemia, è nel bambino l'emissione di urine rossastre sul pannolino, in particolare in corso di febbre, che i genitori riferiscono come "polvere di mattoni". Il riconoscimento di tali segni precoci, con l'impostazione di un adeguato trattamento, riduce il rischio di nefrolitiasi e di nefropatia tubulointerstiziale, che può essere causa di insufficienza renale nei soggetti LND.

Complicanze più tardive legate all'iperproduzione di acido urico possono essere l'artrite gottosa e i depositi tofacei.

Tutti i soggetti con difetto di HPRT, totale o parziale, presentano iperuricemia.

Patologia neurologica

Sintomi motori

I bambini con LND presentano sin dai primi mesi di vita ipotonia e ritardo delle acquisizioni psicomotorie, a cui si associa successivamente una distonia d'azione, che evolve verso una distonia generalizzata, la cui gravità può determinare l'assenza di qualunque autonomia motoria. I soggetti con LND possono anche presentare movimentazione involontaria, quale coreoatetosi, ballismo, disartria e disfagia. Come in altre malattie extrapiramidali, eccitazione o ansietà determinano un peggioramento del disturbo motorio.

Ai segni extrapiramidali si associano nel tempo segni piramidali (iperreflessia, spasticità). Meno frequentemente può essere presente epilessia. ►



Home page del sito web dell'Associazione "LND Famiglie italiane ONLUS"

I soggetti con le varianti LND hanno invece sintomi distonici e disturbi dell'articolazione della parola di gravità minore, mentre i sintomi piramidali possono essere importanti come nella forma classica di LND.

Disturbo cognitivo

I soggetti con LND, quando valutati con test che tengano conto del problema verbale e motorio, dimostrano un ritardo cognitivo lieve-moderato. In tutti è però presente un difetto d'attenzione. I soggetti con le varianti LND hanno solo lieve difetto cognitivo o livello cognitivo normale, con un difetto d'attenzione.

Comportamento compulsivo auto-aggressivo

È il problema neurologico più caratteristico della LND e in genere compare dopo il primo anno di vita. Si manifesta con una spinta irrefrenabile a gesti lesivi nei confronti di sé, degli altri o degli oggetti con, ad esempio, movimenti improvvisi e violenti, morsi, graffi, spinte. La morsicatura di mani, labbra, guancia, lingua è la manifestazione più conosciuta e frequente di tale comportamento compulsivo, ma è importante essere consapevoli che può essere attivato da qualsiasi opportunità di recarsi/recare danno. Senza contenzione, i pazienti arrivano sul piano fisico ad automutilazioni e sul piano emotivo a intense angosce. Quando si sviluppa il linguaggio sono presenti anche aggressività verbale, ingiurie, oscenità. Tale comportamento, espressione di uno specifico disturbo ossessivo-compulsivo (proprio a partire dalla malattia di LN si è introdotto il concetto di fenotipo comportamentale), non è dovuto ad alterazioni della sensibilità dolorifica

(i soggetti sentono dolore e sono contenti e chiedono di essere contenuti) e può essere accentuato dallo stress o dall'ansia, dall'assenza di contenimento e di gestione dello stesso da parte dell'ambiente, come pure dalla percezione dei pazienti, sempre dolenti dei loro atti, che il loro comportamento non sia compreso e riconosciuto come involontario (5).

I soggetti con variante LND non presentano auto aggressività, ma possono manifestare comportamenti compulsivi.

La Risonanza Magnetica Nucleare dell'encefalo non dimostra aspetti specifici; può essere presente un certo grado di atrofia cerebrale.

Patologia ematologica

L'anemia megaloblastica è riportata in soggetti LND con età d'insorgenza variabile.

Diagnosi

L'esame biochimico di primo livello che costituisce il sospetto diagnostico è solitamente l'iperuricemia, presente in tutti i pazienti con deficit di HPRT, anche se con differente gravità; infatti in alcuni soggetti con varianti LND il livello di acido urico è solo modestamente aumentato e rischia di passare inosservato.

La diagnosi può essere confermata con il dosaggio enzimatico su eritrociti o fibroblasti cutanei in coltura oppure mediante l'identificazione della mutazione del gene; la determinazione dell'attività residua è comunque necessaria per la valutazione del rapporto genotipo/fenotipo.

L'identificazione delle femmine eterozigoti, necessaria per la consulenza genetica, passa attraverso il solo esame di genetica molecolare, perché l'attività enzimatica non è discriminante dello stato di eterozigote.

Terapia

Per prevenire le conseguenze dell'iperuricemia è indicato il trattamento con un inibitore della xantina ossidasi, quale l'allopurinolo (5). Sono inoltre fortemente raccomandati l'idratazione, tale da mantenere una diuresi superiore a 2-2,5 l al giorno, e l'alcalinizzazione

segue

La voce delle Associazioni/Patients' Associations speaking



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

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

IN BRIEF

Patients' Associations speaking.

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

EURORDIS: la Federazione europea per le malattie rare

Le malattie rare

Le malattie rare sono un gruppo di patologie eterogenee caratterizzate da una bassa prevalenza nella popolazione generale. In Europa, esse colpiscono un individuo ogni 2.000 abitanti, in Italia vi sono 1-2 milioni di soggetti affetti. Stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità indicano un numero complessivo compreso tra 7.000 e 8.000 malattie. Spesso esordiscono in età pediatrica, hanno un'origine genetica e clinicamente coinvolgono più apparati, richiedendo quindi un'assistenza plurispecialistica. Il loro decorso è spesso cronico e invalidante e la persona con malattia rara è di frequente costretta a fare ricorso a continue cure mediche, a programmi di riabilitazione e a un adeguato supporto psicologico. Affrontare e gestire un soggetto con malattia rara è quindi un processo molto complesso, impegnativo e multidisciplinare, che richiede non solo la necessità di formulare una diagnosi corretta e nel più breve tempo possibile, ma necessita anche del costante coinvolgimento dei familiari, del pediatra di libera scelta o del medico di medicina generale, nonché di una stretta integrazione tra strutture sanitarie del territorio, ospedaliere e centri clinici di ricerca.



Home page del sito web di EURORDIS

Paris Office - EURORDIS Plateforme Maladies Rares

Per maggiori informazioni:

96, rue Didot - 75014 Paris - France EURORDIS Offices Paris
Tel.: +33 (1) 56 53 52 10 - Fax +33 (1) 56 53 52 15
E-mail: eurordis@eurordis.org

Brussels Office - EURORDIS

Per maggiori informazioni:

Avenue Louise 149/24 - 1050 Brussels -Belgium
Tel.: +33 (1) 32 2 535 75 26 - Fax +33 (1) 32 2 535 75 75

www.eurordis.org

Chi è EURORDIS e cosa fa

Chi è EURORDIS e perché è così importante (e perché sono orgogliosa di farne parte)

Le malattie rare (MR), per le loro peculiarità - limitato numero di pazienti e scarsità di conoscenze e competenze - rappresentano un ambito unico, cui l'Unione Europea (UE) può apportare un elevatissimo valore aggiunto. Infatti, non esiste probabilmente nessun altro campo della sanità pubblica in cui la collaborazione tra i 27 diversi approcci nazionali può risultare altrettanto efficiente ed efficace quanto quello delle MR, fatto ampiamente riconosciuto sia dalle istituzioni nazionali ed europee dotate di potere decisionale, sia da tutte le parti interessate. All'esigenza di raccogliere in un unico bacino risorse molto limitate si potrebbe rispondere con interventi coordinati a livello dell'UE.

Questa dichiarazione, contenuta nel documento **Malattie rare: una sfida per l'Europa** della Commissione Europea, Direzione Generale Salute & Tutela dei Consumatori, è quella che fa comprendere meglio l'importanza dell'esistenza e dell'attività di EURORDIS, organizzazione europea per le MR.

La sua missione è quella di:

- costruire una comunità pan-europea di associazioni, malati e familiari per affrontare i bisogni comuni e combattere, direttamente o indirettamente, l'impatto che le MR hanno nella vita quotidiana;
- ridurre le disuguaglianze tra i malati che vivono nei diversi Stati Membri migliorando l'accesso alla diagnosi, alle cure e alla migliore assistenza possibile.

EURORDIS, organizzazione non governativa guidata da pazienti, è stata fondata nel 1997 ed è finanziata principalmente da AFM-Telethon (Associazione francese contro le miopatie) e dalla Commissione Europea, che co-finanzia i vari progetti. Negli ultimi anni molte industrie farmaceutiche forniscono il loro supporto.

Le sue molteplici attività e progetti sono resi possibili grazie a uno staff di 24 persone dislocate negli uffici di Parigi (sede ufficiale), Bruxelles e Barcellona. Ma il valore aggiunto è dato dall'importante contributo degli oltre 60 volontari che, con il loro lavoro di collegamento tra il livello europeo e quello nazionale e l'attuazione di fasi di progetti e di traduzione, permettono la diffusione e il consolidamento dell'attività di EURORDIS.

La collaborazione continua tra EURORDIS, livello europeo, e le Associazioni membro, ma soprattutto le Alleanze nazionali all'interno dei vari Paesi, è allo stesso tempo motivo di crescita e confronto e di supporto reciproco. EURORDIS non sarebbe in grado di rappresentare i malati rari europei senza l'appoggio dei



Consiglio direttivo di EURORDIS

propri membri, così come la sua azione è di sostegno per avanzare le richieste a livello nazionale, confortati da un'azione europea.

La continua crescita nell'affiliazione da parte delle Associazioni di pazienti, che sono attualmente 545 in Europa, ma oltre 570 in 52 Paesi nel mondo, e delle Alleanze nazionali che sono 32, di cui 27 fanno parte del Consiglio delle Alleanze, è la più valida conferma del valore e dell'efficacia della sua attività.

EURORDIS rappresenta ed è la voce dei circa 30 milioni di malati rari europei e agisce a livello di UE proprio per influenzare efficacemente i decisori sulle priorità identificate.

La Federazione ha contribuito all'adozione di importanti documenti a livello europeo, quali il Regolamento del Parlamento Europeo per i Prodotti Medicinali Orfani (Regolamento (CE) n. 141/2000), il Regolamento del Parlamento Europeo relativo ai medicinali per uso pediatrico (Regolamento (CE) n. 1901/2006) e il Regolamento del Parlamento Europeo (Regolamento (CE) n. 1394/2007) e del Consiglio d'Europa sui medicinali per terapie avanzate, atti fondamentali nel promuovere la designazione e la regolamentazione di prodotti medicinali orfani su cui molti malati rari ripongono le loro speranze. EURORDIS, inoltre, negli anni ha lavorato attivamente affinché le MR fossero riconosciute come priorità nei Programmi europei di sanità pubblica e di ricerca.

L'importanza di questo riconoscimento può sfuggire ai molti malati rari che vorrebbero delle risposte concrete e immediate ai loro bisogni, ma è confermata dal finanziamento di numerosi progetti sulle MR, dedicati allo sviluppo di strategie, all'avanzamento della conoscenza e della ricerca, e alla raccolta di dati. Insieme agli altri attori dell'UE e alla Task Force per le MR (RDTF), EURORDIS ha partecipato alla stesura della Comunicazione della Commissione nel 2008 (COM(2008) 679 final) e delle Raccomandazioni del

Consiglio d'Europa nel 2009 (2009/C 151/02), che invitano gli Stati Membri a sviluppare Piani sanitari e Strategie nazionali dedicate alle MR entro il 2013.

Per riuscire a rappresentare al meglio tutti i malati rari nei vari Paesi, EURORDIS ha bisogno di raccogliere le diverse prospettive ed esperienze e svolgere progetti e indagini, i cui esiti sono serviti a redigere documenti di posizione e dichiarazioni di principi su molti temi chiave o addirittura testi come *La voce di 12.000 pazienti* in cui, nero su bianco, emergono dati reali ed essenziali per fotografare la situazione e le criticità che i malati rari e le loro famiglie affrontano tutti i giorni. In particolare, la faticosa ricerca di una diagnosi certa che è risultata avere una media di attesa di 15 anni.

Questi documenti/dati vengono utilizzati dai rappresentanti dei pazienti, riconosciuti come EURORDIS, per inserire le istanze dei malati rari nella cornice regolatoria e strategica a livello europeo all'interno di rilevanti Comitati europei presso l'Agenzia Europea per i Medicinali (European Medicines Agency, EMA) e nel Comitato europeo di esperti sulle malattie rare (European Union Committee of Experts on Rare Diseases, EUCERD), che ha un ruolo di consigliere verso la Commissione Europea.



Poster "Rare Disease Day", 28 febbraio 2013. Per gentile concessione di EURORDIS



EURORDIS Membership meeting 2013. Dubrovnik, 30 maggio-1° giugno 2013. Per gentile concessione di EURORDIS

Lo stesso avviene all'interno del Consorzio internazionale per la ricerca sulle malattie rare (International Rare Diseases Research Consortium, IRDiRC), con partner da ambo i lati dell'oceano, che si è posto l'obiettivo di sviluppare 200 nuove terapie e diagnosi per la maggior parte delle MR entro il 2020. Ovviamente, si tratta di pazienti "particolarmente formati" per poter essere considerati "pari" dagli altri membri. EURORDIS contribuisce a questa formazione con la sua Barcelona Summer School, corso annuale di 4 giorni, gratuito, aperto ai membri, durante il quale gli esperti tengono lezioni e forniscono materiale sugli aspetti regolatori, sulle sperimentazioni cliniche e sullo sviluppo dei medicinali orfani.

Costituire, rafforzare e ampliare la comunità dei malati rari rappresenta una priorità per EURORDIS: per questo motivo ha formato il Consiglio delle Alleanze, in cui ogni Alleanza nazionale ha il proprio rappresentante.

L'autore di questo contributo rappresenta UNIAMO, Federazione Italiana per le Malattie Rare, la cui attività è essenzialmente focalizzata sull'ideazione e sullo sviluppo del maggiore evento di sensibilizzazione sulle MR, la Giornata Mondiale delle malattie rare. Iniziata nel 2008, anno in cui hanno aderito 18 Paesi europei, nel 2013 ha visto la partecipazione di 70 Paesi in tutto il mondo, e sul Progetto EUROPLAN, teso allo sviluppo di piani e strategie ►

nazionali sulle MR. All'interno di EURORDIS, esso ha dato il compito alle Alleanze nazionali di organizzare una conferenza nel proprio Paese raccogliendo tutti i principali attori per confrontarsi e valutare le azioni raccomandate dal Consiglio d'Europa.

Recentemente il Consiglio è stato affiancato da quello delle Federazioni europee. Queste reti si sono sviluppate su specifiche malattie coinvolgendo Associazioni dei vari Paesi, fondamentali per l'avanzamento della conoscenza attraverso la raccolta di dati e di esperienze. Essi saranno inoltre vitali per l'attuazione della Direttiva sull'assistenza transfrontaliera e per l'accelerazione della procedura per le sperimentazioni cliniche multicentro.

Oltre a questo, EURORDIS organizza ogni anno il Meeting dei propri membri e ogni 2 anni la Conferenza Europea sulle MR e i medicinali orfani. Questi eventi rappresentano il maggiore momento di scambio di esperienze e di relazioni e sono organizzati sempre in città diverse così da sensibilizzare una platea sempre più vasta.



EURORDIS Activity Report 2011. Per gentile concessione di EURORDIS



EURORDIS Membership Meeting 2011, Amsterdam. Per gentile concessione di EURORDIS

Grandissima importanza è data all'informazione e alla rete. Il sito di EURORDIS (www.eurordis.org) è tradotto in 6 lingue, mentre la newsletter settimanale in 7 lingue. Per la Giornata delle MR esiste un sito dedicato (www.rarediseaseday.org) in cui, oltre a informazioni generali sulle MR e sugli obiettivi della Giornata, vi sono pagine dedicate a ogni Paese in cui l'Alleanza nazionale presenta la propria situazione e gli eventi organizzati. In conclusione, un'eccezionale vetrina visitata da milioni di persone in continuo aumento. Personale dedicato ha creato e segue le 27 comunità on line con oltre 1.500 partecipanti (www.rareconnect.org) con un vivissimo scambio di informazioni. Ovviamente, non potevano mancare i social media con l'ulteriore obiettivo di raggiungere anche i pazienti più isolati e quindi Facebook e Twitter dilagano creando a loro volta momenti di scambio e di condivisione.

Come membro del Consiglio Direttivo ritengo che EURORDIS stia sempre di più consolidando la sua posizione a livello europeo quale organizzazione di riferimento per le MR con l'ambizioso obiettivo di allargare ulteriormente il proprio raggio d'azione affinché le MR non abbiano confini. ■

Simona Bellagambi
Membro del Consiglio Direttivo di EURORDIS,
Rappresentante UNIAMO, Federazione Italiana
Malattie Rare, nel Consiglio delle Alleanze di EURORDIS
bellagambi.estero@uniamo.org

"Cerca contatti"

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

segue

zazione, con sodio bicarbonato o citrato di potassio, per ottenere un pH urinario fra 6,5 e 7 (6). Il rischio correlato a una eccessiva dose di allopurinolo è l'aumento della concentrazione plasmatica e urinaria di xantina, che è scarsamente solubile e si può depositare a livello renale, con conseguente formazione di calcoli di xantina.

Non è ancora disponibile alcuna terapia specifica per la patologia neurologica. Benché sia dimostrato che nei soggetti LND è presente un difetto dopaminergico presinaptico, la terapia con DOPA non è efficace e può anzi peggiorare la sintomatologia extrapiramidale (7). Benzodiazepine (diazepam) e derivati dell'acido gamma amino butirrico (baclofene) si sono rivelati utili per ridurre l'ipertonio.

La stimolazione cerebrale profonda è stata utilizzata solo occasionalmente, ma con buoni risultati, non solo per il problema motorio, ma anche per l'auto-aggressività (8).

In tre casi sono stati tentati trapianti di cellule staminali ematopoietiche. In un caso il trapianto è avvenuto dopo i 20 anni di età, con una condizione neurologica già gravemente compromessa e, nonostante la buona riuscita del trapianto, non si è verificata nessuna modifica del quadro neurologico. Nel secondo caso, il trapianto è stato effettuato all'età di 16 mesi, ma il bambino è deceduto in decima giornata per complicanze inerenti il trapianto; il terzo trapianto è stato effettuato recentemente in un bambino di 2 anni con una buona risoluzione dei comportamenti di auto-aggressività, ma con solo un modesto miglioramento motorio (9).

Una conseguenza importante dell'aggressività è la distruzione dei tessuti periorali dovuta alle morsicature. Tipicamente il comportamento automutilante si presenta subito dopo l'eruzione dei denti decidui: le labbra, la lingua, i fornici laterali con la mucosa e le dita sono gli obiettivi principali. Purtroppo una pratica terapeutica imponeva la totale estrazione di tutti gli elementi dentali con conseguente danno masticatorio e alimentare permanente. Da circa quindici anni invece si propone una diversa metodica nella prevenzione del danno ai tessuti orali e periorali conservando *in toto* la dentizione presente ed evitando o riducendo al massimo le conseguenze dell'autolesionismo. Tale

metodica è rappresentata dal confezionamento di due docce di protezione, una superiore e una inferiore, di materiale termostampato con piano di occlusione in resina morbida atta ad attutire il trauma masticatorio. Ovviamente il tutto viene preparato previo le dovute impronte eseguite con cucchiaini individuali termostampati con materiale anallergico. Tali docce, secondo l'esperienza degli autori, vengono ben tollerate dai pazienti sia piccoli che più adulti, facilmente gestite dai familiari e in caso di rottura facilmente riparabili e/o riequilibrabili in laboratorio (10).

Riferimenti bibliografici

1. Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome (Review). *OJRD* 2007;2:48-58.
2. Nyhan WL. Dopamine function in Lesch-Nyhan disease. *Environ Health Perspect* 2000;108:409-11.
3. Ceballos-Picot I, Mockel L, Potier MC, et al. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase regulates early developmental programming of dopamine neurons: implications for Lesch-Nyhan disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2009;18:2317-27.
4. Jinnah HA, Ceballos-Picot I, Torres RJ, et al. Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease. *Brain* 2010;133:671-89.
5. Torres RJ, Prior C, Puig JG. Efficacy and safety of allopurinol in patients with hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *Metabolism Clinical and Experimental* 2007;56:1179-86.
6. Oh MM, Ham BK, Kang SH, et al. Urine alkalinization may be enough for the treatment of bilateral renal pelvis stones associated with Lesch-Nyhan syndrome. *Urol Res* 2011;39:417-9.
7. Visser JE, Schretlen DJ, Bloem BR, et al. Levodopa is not a useful treatment for Lesch-Nyhan disease. *Mov Disord* 2011;26(4):746-9.
8. Deon LL, Kalichman MA, Booth CL, et al. Pallidal deep-brain stimulation associated with complete remission of self-injurious behaviors in a patient with Lesch-Nyhan syndrome: a case report. *J Child Neurol* 2012;27(1):117-20.
9. Kállay K, Liptai Z, Benyó G, et al. Successful unrelated umbilical cord blood transplantation in Lesch-Nyhan syndrome. *Metab Brain Dis* 2012;27(2):193-6.
10. Calcagno E, Fantini C. La sindrome di Lesch-Nyhan. Aspetti odontostomatologici. Caso clinico. LND Famiglie Italiane Onlus 1996 (www.lesch-nyhan.eu/it/sindrome/documenti.php).

FOTOGRAFIA DEI CENTRI E PRESIDII DI RIFERIMENTO PER LE MALATTIE RARE NEL LAZIO: STUDIO PILOTA



Domenica Taruscio ed Emanuela Mollo
Centro Nazionale Malattie Rare, ISS

RIASSUNTO - Tra settembre 2011 e marzo 2012 è stato condotto uno studio pilota sui Centri e Presidi costituenti la Rete delle malattie rare nel Lazio. Obiettivi dello studio erano indagare la reale situazione della rete regionale e comprenderne l'offerta sanitaria ai pazienti affetti da malattie rare.

Parole chiave: malattie rare; Lazio, rete regionale

SUMMARY (*Photograph of Reference Centres and Hospitals for Rare Diseases in Latium region: a pilot study*) - Between September 2011 and March 2012, a pilot study was conducted on the Rare Disease Network in Latium, an Italian region. The study aimed at checking the state of regional network and its health-care for patients with rare diseases.

Key words: rare diseases; Latium; regional network

emanuela.mollo@iss.it

Le malattie rare (MR) rappresentano il 10% delle patologie umane, si caratterizzano per la bassa prevalenza (5:10.000 abitanti) e interessano 27-36 milioni di persone in Europa, il 6-8% della popolazione.

In Italia, si stima che le MR colpiscono 1,5-2 milioni di persone e sono state dichiarate una priorità di sanità pubblica già nel 1998.

Nel 2001 il DM n. 279 ha istituito la Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e il trattamento delle MR, stabilendo che fosse costituita da strutture ad alta specializzazione, i Presidi di riferimento e i Centri di coordinamento, individuati dalle regioni. Il Decreto non ha però stabilito criteri di selezione nazionali delle strutture e ogni regione ha usato criteri propri, attuando modelli organizzativi differenti che hanno reso la Rete nazionale estremamente disomogenea.

La Regione Lazio ha istituito la Rete regionale per le MR nel 2002 ma, invece di individuare un Centro di coordinamento e più Presidi, come previsto dal DM 279/01, ha designato:

- **Centri di riferimento**, tutte le strutture in possesso dei requisiti richiesti dal DRG 382/02;
- **Presidi di riferimento**, tutte le strutture solo parzialmente in possesso dei requisiti richiesti.

L'obiettivo era aumentare le possibilità per i malati di accedere alle cure ma, di fatto, questa scelta ha creato una forte disomogeneità nella Rete regionale (Tabella), riconosciuta già nel 2008 dal Gruppo Tecnico Interregionale Permanente della Regione. A tal proposito, il Gruppo aveva elaborato tre progetti per verificare, tra l'altro:

- l'effettivo carico di lavoro dei Centri e/o Presidi delle strutture accreditate;
- la reale offerta sanitaria proposta e la disponibilità di percorsi diagnostico-terapeutici;
- la stima di incidenza e prevalenza delle MR accreditate.

Lo studio pilota

Indipendente dalle attività regionali, tra settembre 2011 e marzo 2012 è stato svolto uno studio pilota con l'obiettivo di indagare l'assistenza sanitaria per le MR dal punto di vista dell'offerta, cioè dei Centri e dei Presidi di riferimento del Lazio.

Per poter raccogliere i dati necessari sono stati elaborati due questionari anonimi, validati tramite due gruppi di validazione così composti: uno da operatori sanitari, l'altro da personale non sanitario con vari gradi di scolarità.

Tabella - Istituti del Lazio riconosciuti con DGR per numero di Centri/Presidi, malattie rare seguite e numero di codici esenzione

Istituto	n. Centri	n. Presidi	n. malattie/gruppi	n. codici esenzione
AU Policlinico Umberto I	8	12	256	133
AU Policlinico Tor Vergata	3	3	40	21
AU Policlinico A. Gemelli	9	1	286	191
AOS Camillo Forlanini	2	2	77	56
AO San Filippo Neri	1	2	118	72
Ospedale S.G. Calibita Fatebenefratelli	-	1	1	1
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	10	3	194	110
IRCCS INMI Lazzaro Spallanzani	1	-	3	3
IRCCS - Istituto Dermopatico dell'Immacolata	-	1	14	8
IDI - Ospedale San Carlo di Nancy	1	-	1	1
IRCCS Santa Lucia	-	1	15	15
IRCCS - IFO Regina Elena/San Gallicano	2	-	22	8
IME - Istituto Mediterraneo di Ematologia	-	1	2	1
Ospedale S. Eugenio - ASL RM C	3	1	24	16
Ospedale Oftalmico - ASL RM E	-	1	14	3
Ospedale S. Camillo De Lellis - ASL Rieti	1	2	14	14
Ospedale S. Anna Ronciglione - ASL Viterbo	-	1	1	1
Totale	41	32		

Il “Questionario sui Centri e Presidi per le malattie rare” era diretto ai Responsabili di Centro e/o Presidio ed era distinto in tre parti:

- la prima parte, comune e costituita da 8 domande, indagava la specializzazione, l'esperienza clinica, la conoscenza della definizione di MR del Responsabile del Centro e/o Presidio;
- la seconda parte, costituita da 63 domande, esplorava le caratteristiche dei Centri ed era distinta in 8 aree: dati generali, regimi in cui opera (ambulatoriale, day hospital, ordinario), attività, personale del Centro, informazioni e bisogni dell'utenza, formazione e aggiornamento del personale, dati epidemiologici, Centri non operativi;
- la terza parte, costituita da 68 domande, esplorava le caratteristiche del Presidio ed era speculare alla seconda parte.

Il “Questionario per i Referenti Aziendali Malattie Rare” si rivolgeva ai referenti aziendali delle Strutture, indagava le attività che la Struttura svolgeva per monitorare e sostenere i Centri e/o Presidi accreditati, ed era suddiviso in nove sezioni: dati generali, accreditamento della Struttura, Centri e/o Presidi non operativi, personale, formazione del personale, percorsi dei Centri e/o Presidi, ricerche e collaborazioni esterne, Registro Regionale MR e dati epidemiologici, informazioni all'utenza.

Entrambi i questionari potevano essere compilati tramite intervista con il medico in formazione specialistica autore dello studio, o tramite compilazione del questionario online.

Per quanto riguarda le Strutture accreditate ha risposto il 70% del campione (12 su 17), distribuendosi nel seguente modo: 7 strutture hanno compilato entrambi i questionari, 3 solo i questionari riferiti ai Responsabili di Centri e/o Presidi, 2 solo i questionari riferiti ai Referenti aziendali. Per quanto riguarda i Centri e Presidi accreditati, ha risposto il 36,5% dei Centri (15 su 41) e il 56,2% dei Presidi (18 su 32).

Nonostante la grandezza del campione, depone a favore dell'attendibilità dello studio che il 75% dei questionari sia stato compilato dai Responsabili dei Centri e/o Presidi e il restante 25%, per metà dai referenti per il registro e per l'altra da medici che lavorano presso i Centri e/o Presidi.

Sul campione intervistato, l'87,5% dei Responsabili possedeva esperienza diagnostica e terapeutica nelle malattie per cui il Centro e/o Presidio è stato accreditato, ma colpisce che solo il 54% abbia dato la corretta definizione di MR.

I risultati

Per quanto riguarda il personale colpisce l'accumulo di ruoli sulla stessa persona, il 16% ne ricopre 4 (Figura), sia per l'elevato carico di lavoro che questo comporta sia per la mancanza di personale dedicato, confermata dalla maggior parte degli intervistati e dai dati raccolti.

Infatti, la metà dei Centri non ha personale, tempi e spazi dedicati ma condivide tutto con il reparto e, dell'altra metà, 1/3 condivide il personale, 1/3 con- ►

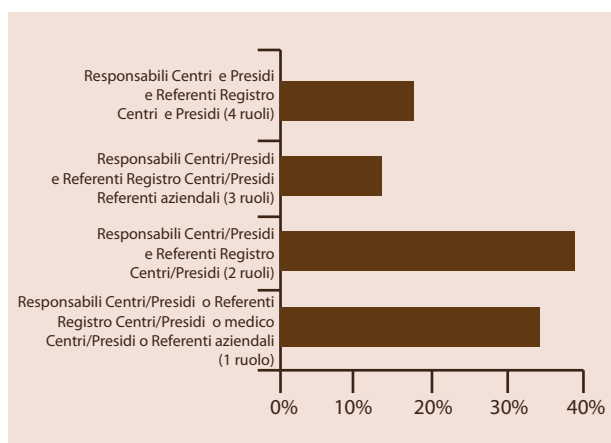


Figura - Ruoli ricoperti dagli intervistati

divide tempi e spazi e solo $\frac{1}{3}$ ha tempi, spazi e personale dedicato. La situazione è identica per i Presidi e peggiora nelle Strutture accreditate come Centri e Presidi (C/P). Infatti, il 78% dei C/P condividono tempi, spazi e personale tra loro e con il reparto, e solo il 22% ha personale specificatamente dedicato al Centro o al Presidio.

Per quanto riguarda l'offerta sanitaria:

- la totalità dei Centri intervistati si è dichiarata attiva per tutte le MR accreditate. La metà di essi è accreditata per più patologie (in media da 7 a 14 secondo quanto dichiarato nei questionari), non segue patologie non accreditate e non ha personale dedicato a una specifica malattia/gruppo di malattie. Dell'altra metà, i $\frac{2}{3}$ seguono una sola malattia, e la metà di questi segue anche MR non accreditate, mentre $\frac{1}{3}$ non ha risposto;
- dei Presidi, il 55% si è dichiarato attivo per tutte le MR accreditate, il 33% solo per alcune e l'11% per nessuna. Il 56% è accreditato per una malattia e, di questo, il 33% segue anche MR non accreditate, il 23% è accreditato per più malattie (da 3 a 7 in media), e, di questo, l'11% ha personale medico dedicato per gruppo di MR, e non segue MR non accreditate;
- dei C/P, il 56% è attivo per tutte le MR accreditate, il 44% dei Centri e il 34% dei Presidi solo per alcune e il 10% dei Presidi non è attivo. Mantenendo i rapporti tra C/P presenti nello stesso reparto, il 45% dei C/P è accreditato per lo stesso numero di patologie, e di questi il 75% segue più malattie e il 15% ne segue una. Il 55% è accreditato per malattie differenti, in particolare

il 60% dei Centri è accreditato per una malattia, mentre i relativi Presidi seguono più malattie, e il 40% dei Centri ne segue una e i relativi Presidi nessuna.

Inoltre, riguardo ai percorsi diagnostico-terapeutici, è interessante che tutti siano multidisciplinari, con almeno 3 specialistiche, ma la maggior parte dei percorsi è "interna" cioè, secondo gli intervistati, basata sulla stima e il rispetto reciproco degli operatori sanitari.

L'ufficializzazione da parte della Direzione Sanitaria, invece, permetterebbe al percorso di essere riconosciuto e trasmesso a tutto il personale della Struttura, a prescindere dalla presenza di specifiche persone, ma solo il 50% dei Centri accreditati per singola malattia, similmente al 50% dei Presidi accreditati per singola malattia, hanno percorsi ufficiali. Tutti gli altri Centri, Presidi e C/P hanno percorsi "interni" o non li hanno affatto.

Anche per quanto riguarda l'emergenza, solo $\frac{1}{3}$ dei Centri ha una reperibilità attiva 24 ore su 24, mentre nessuno dei Presidi e dei C/P effettua reperibilità.

Inoltre, hanno creato percorsi per inviare il paziente dal Pronto Soccorso al Centro e/o Presidio di riferimento solo il 50% dei Centri, l'11% dei Presidi e il 33% dei C/P.

Per quanto riguarda l'elaborazione dei dati dei pazienti affetti: è svolta dal 84% dei Centri, dal 71% dei Presidi e dal 67% dei C/P.



Un altro dato interessante riguarda la preparazione del personale sanitario che dà informazioni ai pazienti e ai familiari, che si basa esclusivamente sugli anni di esperienza lavorativa per tutti i Centri, per tutti i Presidi e per l'89% dei C/P, mentre solo l'11% del personale dei C/P ha effettuato corsi di counselling o di comunicazione efficace.

Infine, è interessante notare come nessuno dei Centri e dei Presidi dà ai pazienti informazioni sul Telefono Verde Malattie Rare, a differenza dei C/P dove il 20% dei Centri e il 10% dei Presidi le fornisce.

Dai questionari, preparati per i Referenti aziendali, è emerso che, solo il 33% è un medico della Direzione Sanitaria, mentre il restante 67% è anche Responsabile di Centro o di Presidio, Referente per il relativo Registro regionale e svolge attività presso il Servizio o Reparto dove è collocato il C/P. Quindi, anche i Referenti aziendali hanno più incarichi con il conseguente aumento del carico lavorativo, aggravato dalla necessità di gestire e coordinare tutte le attività, e di rispondere ai bisogni di tutti i Centri e/o Presidi presenti nella struttura, come sottolineato dalle persone intervistate.

Il 56% delle Strutture non verifica le attività, i bisogni e la soddisfazione del personale dei Centri e/o Presidi, forse proprio a causa dell'eccessivo numero di compiti cui sono sottoposti i Referenti aziendali.

Dal restante 44% emerge che la richiesta più frequente è l'incremento del personale dedicato, seguita dalla necessità di aggiornamento professionale, infatti solamente il 44% di tutte le Strutture intervistate organizza corsi o convegni.



Sono confermati anche i dati dei Centri e/o Presidi relativi alla creazione dei percorsi diagnostici, attivati dal 55% delle strutture, ma elaborati dai Referenti aziendali solo per il 23%. Questo dato potrebbe indicare una delle motivazioni della bassa percentuale di percorsi approvati dalle Direzioni Sanitarie, rispetto all'alto numero di percorsi "interni".

Infine, solo il 23% delle Strutture ha creato percorsi territoriali per la presa in carico dei pazienti.

Conclusioni

Tramite i dati raccolti, e solo parzialmente discussi emerge un'offerta sanitaria in forte difficoltà a causa della mancanza di personale dedicato, di percorsi per l'emergenza e di percorsi diagnostico-terapeutici ufficiali, di un'adeguata formazione e aggiornamento del personale stesso.

Al tempo stesso, tuttavia, emerge un'offerta sanitaria che sembra facilitare l'accesso dei pazienti al servizio diminuendo i tempi d'attesa, fornendo più modalità di prenotazione, aumentando i giorni di apertura, creando percorsi diagnostico-terapeutici "interni" e favorendo la collaborazione tra Strutture diverse. ■

Bibliografia consigliata

Taruscio D, Capozzoli F, Frank C. Rare diseases and orphan drugs. *Ann Ist Super Sanità* 2011;47(1):83-93.

Mollo E. Tesi di laurea specialistica in Igiene e Medicina Preventiva "Malattie "cosidette" rare: indagine sui Centri e Presidi di riferimento nel Lazio. Anno accademico 2010-2011.

Groft SC, Posada de la Paz M. Rare diseases-avoiding misperception and establishing realities: the need for reliable epidemiological data. *Adv Exp Med Biol* 2010; 686: 3-14.

Rete nazionale malattie rare: l'esperienza della regione Lazio. *Not Ist Super Sanità* 2008;21(9 Suppl 1):18-23.

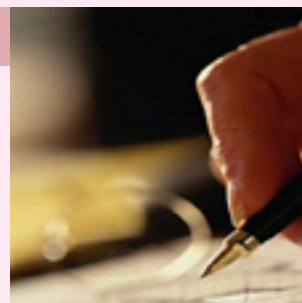
Rare Disease Task Force. Centres of Reference for rare diseases in Europe: State-of-the-art in 2006 and recommendations of the Rare Diseases Task Force. Dicembre 2006. 39 p.

Regolamento CE n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio. Orphan Drugs. 16 dicembre 1999.

Ministero della Sanità. Piano Sanitario Nazionale 1998-2000. Un patto di solidarietà per la salute (www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_947_allegato.pdf).

Le Malattie Rare nella Regione Lazio. Rapporto 2011 LazioSanità Agenzia di Sanità Pubblica 2011 (www.asplazio.it/asp_online/tut_soggetti_deb/registro_malattie_rare/dati_rlmr.php?menu=s35&rlmr=dati).

STARE VICINO A CHI SI AMMALA



A cura di Antonella Sanseverino
Centro Nazionale Malattie Rare, ISS

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

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

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

Stare vicino a chi si ammala

“Salve, sono vedovo da cinque anni. Mia moglie era affetta da ipertensione polmonare e insieme abbiamo vissuto l'esperienza, le angosce e le speranze nate durante questa malattia, durata circa 11 anni. Mia moglie era una casalinga dal forte carattere, capace di affrontare la vita con tutte le sue asperità; e in particolar modo lo ha saputo dimostrare quando si è ammalata.

Insieme abbiamo concepito e cresciuto i nostri quattro figli, i quali mi hanno aiutato a superare la crisi che mi ha travolto dopo la sua scomparsa. La nostra vita scorreva tranquilla e serena con tutte le gioie e i dolori di una famiglia numerosa, fino al 1989 quando comparvero i primi sintomi che si manifestarono con perdita di forze e svenimenti. Ricoverata nel 1990 fu sottoposta al cateterismo cardiaco dal quale fu fatta diagnosi d'Iipertensione Polmonare Primitiva. La vita sembrò voltare pagina poiché la franchezza dei medici sul decorso della malattia non lasciava speranze e altresì segnalava il percorso di un triste calvario: le possibilità di guarigione erano vane e legate a un trapianto altrimenti, con le semplici cure sintomatiche, le speranze di vita si riducevano a 6 mesi o al massimo a 1 anno.

Terribile è stato dover affrontare il momento ma ancor più difficile è stato dover sostenere i miei figli e comunicare loro il tutto. Lo stato d'animo era allo sbando poiché la perplessità, l'angoscia, la speranza, l'incertezza di una scelta da fare ci assalirono: quale percorso scegliere se in tutti i casi la via finale era una morte certa? Decidemmo di aspettare per il trapianto nella speranza che da lì a breve la tecnica chirurgica fosse migliorata. Mia moglie era l'unica che ha sempre conservato i nervi a posto, sebbene avesse perfettamente compreso la gravità del suo stato. Decise così di affidarsi completamente alle cure mediche.

La vita continuò tra alti e bassi, poi conoscemmo un medico che seguiva in modo particolare pazienti che, come mia moglie, erano affetti da questa malattia. Ci affidammo alle sue cure e ciò ci permise di conoscere altre persone che condividevano i drammi di questo male, così cominciammo a confrontarci e a sostenerci l'uno con l'altro e (perché no!) a sopportare meglio le difficoltà. Scoprimmo con l'aiuto di questo medico-ricercatore che esisteva una medicina, allora in sperimentazione per questo morbo, che poteva migliorare e/o arrestare la situazione. Chiaramente esistevano dei rischi causati da un farmaco in sperimentazione.

Mia moglie decise di provare e iniziò ad assumere il farmaco per bocca: i miglioramenti erano pochi ma rappresentavano un bellissimo segnale positivo che riaccendeva la speranza. Il farmaco nel frattempo fu riconosciuto legalmente poiché la sua efficacia fu riscontrata. Altre persone decisero di sottoporsi su consiglio medico alla somministrazione per via venosa 24 ore su 24, attraverso l'inserimento di un cateterino fisso, posto in una vena più o meno vicino alla spalla. Mia moglie inizialmente rifiutò questa pratica: non accettava l'idea di dipendere da una macchinetta che l'avrebbe "schiavizzata" a vita, poiché già da tempo l'ossigeno-terapia era una compagna stabile di giorno e di notte. Passò altro tempo e il cuore e i polmoni di mia moglie peggiorarono; decise quindi di farsi mettere il cateterino e iniziare quella somministrazione in vena dalla quale i suoi compagni di "sventura" dicevano di ottenere risultati soddisfacenti. Chissà, se avesse iniziato prima, forse...

Migliorò la situazione per un certo periodo, o almeno non peggiorarono le condizioni di salute. Ricordo le difficoltà oggettive quando ci siamo imbattuti nella gestione di questa nuova macchina per infusione, ma con coraggio e forza di volontà abbiamo seguito le istruzioni di chi già ne faceva uso. Il medico che seguiva mia moglie organizzò un incontro con una paziente che ci spiegò come la preparava, come la gestiva, come aveva superato le difficoltà iniziali e come ci conviveva normalmente. Naturalmente non mancarono momenti di scoraggiamento per le ricadute, per le infezioni polmonari dell'inverno o infezioni del cateterino; ma mai ci siamo sentiti abbandonati. I controlli medici erano assidui e in ogni momento di difficoltà abbiamo avuto sempre un valido sostegno da quell'équipe che dimostrava alta professionalità e grande umanità. Tutto ciò ha permesso a mia moglie e a me di non perdere la fiducia in loro, e con il forte sostegno della Fede in Dio ci siamo totalmente affidati nelle mani del medico in terra, e del Signore in cielo. La malattia aveva lo stesso iniziato il suo percorso e la situazione nel tempo lentamente e inesorabilmente peggiorò. Gli ultimi due mesi li trascorse in ospedale e in questo periodo seppelì del ricovero, in un'Unità di Terapia Intensiva Coronaria, di una signora affetta del suo stesso male; lei andò a trovarla per darle forza e farle coraggio. Mia moglie è passata a nuova vita



dopo circa una settimana, e lo ha fatto nella completa serenità e rassegnazione. Sono sicuro che da allora occupa un posto in Paradiso.

Sono convinto, e lo dicevo sempre anche a mia moglie, che nella sua disgrazia ha incontrato degli splendidi medici che l'hanno seguita, consigliata e curata con grande professionalità e forte umanità. Nei casi di malattie come questa, che non hanno ancora cure che la debellino totalmente, umanizzare il rapporto con i pazienti è essenziale per aiutarli a sopportare le difficoltà e per poter dare fiducia a chi si prodiga per sperimentare i possibili trattamenti. Mia moglie in Paradiso e noi quaggiù, preghiamo molto affinché questi ricercatori riescano a trovare la soluzione definitiva a combattere questa e altre malattie.

Nel mio piccolo cerco di fare quello che posso per collaborare, e partecipare alle iniziative dell'Associazione mi fa sentire forte e coraggioso: è importante perché se la soluzione esiste tutti dobbiamo aiutare come possiamo a trovarla. ”

Un marito

Il commento

La storia è stata scritta dal coniuge di una persona con ipertensione polmonare che sta vivendo due diversi drammi: l'accettazione e la condivisione della malattia della moglie; l'esigenza di far fronte ai propri sentimenti di difficoltà e impotenza *...terribile è stato dover affrontare il momento, ma ancor più difficile è stato dover sostenere i miei figli e comunicargli il tutto.* Quando chi si ammala è un genitore, si possono vivere difficoltà di comunicazione e di relazione con i propri figli, che si aggiungono alle preoccupazioni relative alla propria condizione fisica e agli squilibri che la malattia introduce nella propria vita.

Nell'immaginario collettivo l'incontro con una malattia rara implica sofferenza, disorientamento spesso associato alla difficoltà di studi clinici e/o epidemiologici, alla complessità della presa in carico e talvolta alla mancanza di adeguati percorsi terapeutici *...lo stato d'animo era allo sbando poiché la perplessità, l'angoscia, la speranza, l'incertezza di una*

scelta da fare ci assalirono; significativo è l'impatto sulla qualità di vita del paziente e del suo nucleo familiare.

Talvolta la possibilità di un confronto con persone che vivono la stessa esperienza agisce come antidoto contro la solitudine; solitudine difficile da gestire quando ad accompagnarla è un vissuto di impotenza. Il confronto con altri può promuovere l'uscita dalla condizione di isolamento e dare la possibilità di esprimere - in un contesto accogliente - i conflitti, i dolori e gli smarrimenti associati alla malattia e alla vita, che il pensiero di poter morire ha reso meno tollerabili *...così cominciammo a confrontarci e a sostenere l'uno con l'altro e (perché no!) a sopportare meglio le difficoltà.*

Infine, emerge in modo chiaro il bisogno di umanizzazione del rapporto medico-paziente, che spesso rimane in secondo piano rispetto alle questioni cliniche. Chi scrive *ha incontrato splendidi medici che hanno seguito, consigliato e curato con grande professionalità e forte umanità.* A tal proposito, per le strutture sanitarie la sfida è quella del passaggio dalla funzione del "curare", nel senso di erogare prestazioni sanitarie, alla funzione del "prendersi cura di" ovvero alla capacità di creare un ambiente orientato all'accoglienza e alla presa in carico del bisogno sanitario anche nelle sue valenze relazionali. Negli ultimi anni, la maggiore attenzione alla qualità dei servizi sanitari ha incentivato un atteggiamento di umanizzazione dell'ospedale, in cui centrale è la comunicazione e la trasparenza sullo stato di salute e le terapie da seguire, la riduzione ove possibile del tempo della degenza sostituita con il day hospital e l'assistenza domiciliare e ancora il coinvolgimento di figure professionali quali lo psicologo, l'assistente sociale. In tale contesto, un paziente ha maggiori informazioni a sua disposizione per poter affrontare quotidianamente la malattia, ha la possibilità di sperimentare una relazione personalizzata con gli operatori, ha modo di esprimere dubbi, perplessità e, soprattutto ha la possibilità di sentirsi attivamente coinvolto nelle decisioni che riguardano la propria salute. Un po' come forse è avvenuto per i protagonisti di questa storia. ■





IRDiRC - CONSORZIO INTERNAZIONALE PER LA RICERCA SULLE MALATTIE RARE

Domenica Taruscio, Amalia Egle Gentile e Marta De Santis
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 - Ottimizzare le esigue risorse e coordinare gli sforzi di ricerca sono elementi chiave nel campo delle malattie rare. Per promuovere la collaborazione internazionale in quest'ambito, la Commissione Europea e il National Institutes of Health - NIH (USA) hanno dato l'avvio al Consorzio internazionale per la ricerca sulle Malattie Rare - IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium). Il Consorzio vuole favorire il lavoro di squadra di ricercatori e investitori al fine di raggiungere due obiettivi principali: fornire 200 nuove terapie per le malattie rare e dei mezzi per diagnosticare le malattie più rare entro il 2020. Questa collaborazione richiederà l'armonizzazione delle politiche in materia di utilizzo della ricerca, la standardizzazione e la diffusione.

Parole chiave: malattie rare; ricerca; collaborazione

SUMMARY (IRDiRC - International Rare Diseases Research Consortium) - Maximising scarce resources and coordinating research efforts are key elements for success in the rare diseases field. The European Commission and the US National Institutes of Health have created the International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) to foster international collaboration in the rare diseases field. IRDiRC will team up researchers and organisations investing in rare diseases research in order to achieve two main objectives: to deliver 200 new therapies for rare diseases and means to diagnose most rare diseases by the year 2020. This collaboration will also require to harmonise the policies related to research utilisation, standardisation, and dissemination.

Key words: rare diseases; research; collaboration

domenica.taruscio@iss.it

Per molti anni singoli ricercatori, consorzi e istituzioni di diversi Paesi hanno portato avanti la ricerca sulle malattie rare (MR) in maniera frammentaria e con risorse sempre più limitate, senza un coordinamento che valorizzasse gli sforzi guidandoli verso un'unica efficace direzione. In risposta a un'esigenza sempre più emergente, nel 2009 Ruxandra Dragha-Akli (Commissione Europea) e Francis Collins (US National Institutes of Health - NIH) hanno avuto l'idea di istituire l'International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC). L'obiettivo era accelerare le innovazioni mediche per le persone affette dalle MR attraverso la definizione un network di finanziatori della ricerca.

Nel 2010, durante un incontro a Reykjavik (Islanda), la Comunità Europea e il NIH, hanno stabilito di coordinare i loro finanziamenti in questo ambito della ricerca, e nel 2011 hanno ufficialmente istituito il Consorzio IRDiRC a Bethesda (USA).

Il Consorzio persegue due obiettivi principali, da raggiungere entro il 2020: scoprire 200 nuove terapie per le persone con MR e progettare nuovi strumenti per la diagnosi di 6.000 MR.

Per affrontare questa sfida IRDiRC collabora con ricercatori, enti e organizzazioni che condividono le stesse finalità e accettano di lavorare in modo coordinato e collaborativo all'interno del Consorzio ►



Home page del sito web del Consorzio IRDiRC

multinazionale. Il Consorzio, inoltre, promuove il coinvolgimento attivo dei pazienti e dei loro rappresentanti in tutti gli aspetti rilevanti della ricerca, così come la condivisione di dati e risorse.

Struttura del Consorzio

Comitato esecutivo

È composto da un rappresentante per ogni organismo di finanziamento, da un rappresentante per ogni gruppo di finanziatori, da rappresentanti delle organizzazioni di pazienti e dal presidente di ciascuno dei tre comitati scientifici.

Comitati scientifici

Sono tre e impegnati su altrettanti temi: diagnosi, terapia e interdisciplinarietà.

Il **Comitato per la diagnostica** supporta la ricerca relativa alle diagnosi delle MR, tra cui il sequenziamento e la caratterizzazione di queste malattie; il **Comitato sulla terapia** fornisce indicazioni per la ricerca pre-clinica e clinica; il **Comitato interdisciplinare** si occupa degli aspetti trasversali delle indagini sulle MR, in particolare questioni relative all'ontologia, alla storia naturale, alle biobanche e ai registri.

Ogni Comitato scientifico è composto da circa 15 membri con attestata esperienza, che indicano al Comitato esecutivo le priorità della ricerca e i progressi fatti da un punto di vista scientifico.

Gruppi di lavoro

Sono composti dai rappresentanti dei progetti finanziati che contribuiscono agli obiettivi IRDiRC e cooperano fra loro con lo scambio di risultati, competenze, esperienze e informazioni.

Segreteria scientifica: ha il compito di fornire supporto organizzativo per l'attuazione delle attività del consorzio in stretta collaborazione con i diversi comitati e tutti i soggetti interessati.

Membri: i membri del Consorzio sono organizzazioni e istituzioni che con i loro investimenti in progetti/programmi contribuiscono a raggiungere gli obiettivi IRDiRC. Vi sono rappresentanti di numerosi Paesi, quali Australia, Canada, Cina, e poi Francia, Germania, Italia, Spagna, Olanda e Regno Unito, infine la Commissione Europea e il Consorzio E-RARE 2. Per l'Italia, in particolare, sono membri attivi l'Istituto Superiore di Sanità e la Fondazione Telethon.

A questi si aggiungono tre grandi organizzazioni in rappresentanza dei pazienti: European Organization for Rare Diseases - EURORDIS; Genetic Alliance (USA); National Organization for Rare Disorders - NORD (USA).

Conferenza IRDiRC 2013

Il 16 e 17 aprile 2013, a Dublino, la Commissione Europea ha organizzato la prima Conferenza IRDiRC, cui hanno preso parte circa 400 persone attive nell'ambito delle MR (*policy maker*, leader del settore, accademici e organizzazioni di pazienti e provenienti da tutto il mondo). La Conferenza ha offerto l'occasione di fare il punto sui progressi raggiunti dal Consorzio, ma anche un'ulteriore possibilità di fare rete all'interno della comunità internazionale che si occupa delle MR. Sono stati presentati esempi di storie di successo e suggeriti modi innovativi per raggiungere gli scopi prefissati.

Rispecchiando lo schema dei Comitati scientifici, la Conferenza è stata organizzata per sezioni parallele sui temi terapia, diagnosi e interdisciplinare, in cui esperti di ogni settore hanno presentato le prospettive attuali e future. Si è cercato di tracciare percorsi utili a superare le sfide delle malattie rare, con una particolare attenzione alle questioni etiche ed economiche.

Sul sito www.irdic.org è possibile seguire tutto il processo, conoscere progetti, membri, ricercatori e soprattutto prendere visione degli obiettivi raggiunti anno per anno.

Appuntamenti & News



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

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

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

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

Convegni

Luglio 2013

Roma, Aula G.B. Rossi, Istituto Superiore di Sanità,
8-12 luglio 2013

International Summer School

"Clinical practice guidelines on rare diseases"

www.iss.it/cnmr/news/cont.php?id=2218&lang=1&tipo=3

Settembre 2013

Roma, Aula Marotta, Istituto Superiore di Sanità,
16-20 settembre 2013

International Summer School

"Rare Disease and orphan drug registries"

www.iss.it/cnmr/news/cont.php?id=2179&lang=1&tipo=3

News 2013

2nd International Workshop "Rare Disease and Orphan Drug Registries"

Roma, Istituto Superiore di Sanità, 21-22 ottobre 2013

Il 22 e 23 ottobre 2013 si terrà il II International Workshop "Rare Disease and Orphan Drug Registries", organizzato nell'ambito del Progetto europeo EPIRARE (European Platform for Rare Disease Registries), co-finanziato dalla Commissione Europea e coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare. Gli obiettivi del Workshop sono: condividere le numerose esperienze, sviluppate a livello regionale, nazionale e internazionale; promuovere le reti collaborative; discutere le principali caratteristiche della piattaforma Europea (finanziata dalla Commissione Europea) per i registri di patologie rare.

Il Workshop è aperto a ricercatori, clinici, operatori sanitari e tutti gli stakeholder. È possibile sottoporre uno o più abstract, in particolare nei seguenti argomenti (e non solo):

- contributo dei registri per la comprensione della storia naturale delle patologie rare, loro patogenesi, epidemiologia, qualità della vita dei pazienti, ecc.;
- applicazioni pratiche dei registri quali utili strumenti per realizzare, ad esempio, trial clinici, pianificazione dei servizi sanitari, integrazione con le biobanche, integrazione con gli screening neonatali, networking fra pazienti;
- management dei registri, strategie per la loro sostenibilità (inclusa quella finanziaria), assicurazione di qualità, accessibilità ai dati, ELSI, ownership, partecipazione dei pazienti, ecc.;
- collaborazione con iniziative di e-Health, uso di nuove forme di comunicazione, inclusi i social network.

Scadenze

Registrazione: 31 luglio 2013.

Sottomissione degli abstract: 15 luglio 2013 (abstract pervenuti dopo tale data non saranno accettati).

Comunicazione di accettazione degli abstract: 31 agosto 2013

Per informazioni su registrazione e sottomissione consultare il sito www.epirare.eu





Istituto Superiore di Sanità

Presidente: Fabrizio Oleari

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