*In caso di mancato recapito, inviare al CMP di Padova per la restituzione al mittente previo pagamento resi

numero 5
SEMESTRALE
Luglio - Dicembre 2009
ANNO 3

aismme news

Rivista di prevenzione e informazione dell'AISMME
Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie Onlus
info@aismme.org • tel. 049 9900700 • numero verde 800 910 206

Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 2 e 3, CNS PD

Diventare mamma
è un evento unico, straordinario...

È una gioia immensa che scaturisce dal profondo del cuore e che al tempo stesso ci porta ad avere una grande responsabilità e proietta la vita in un'altra dimensione. Non devi più pensare a te stessa e tutto, davvero tutto, si concentra intorno a questa creatura indifesa, fragile: la custodisci, la proteggi, la fai crescere con istinto spontaneo, perché questa è la vita.

Se poi il figlio nasce affetto da una malattia metabolica ereditaria tutte queste attenzioni si moltiplicano e la vita tua e del tuo bambino ha un legame ancora più forte, "quasi da toglierti il respiro".

Cristina Vallotto

I primi mesi vivi esclusivamente per lui, e, comunque sia, con il passare del tempo prendi la consapevolezza che per il resto della tua esistenza tu devi essere sempre al suo fianco.

È così difficile far capire agli altri quanto e come sia cambiata la mia vita con Alessandro (affetto da una rarissima malattia genetica metabolica) e proprio per questo ho deciso di farmi portavoce delle grandi difficoltà che noi genitori incontriamo ogni giorno.

I primi anni di vita, che sono anche i più duri, escludi da te il mondo: non ti interessa quello che gira al di fuori di lui. Poi, con il passare del tempo, ti accorgi che per reagire e, soprattutto, per dare un senso a tutto, devi portare verso l'esterno il tuo vissuto, per far sentire non la tua, ma la voce di tuo figlio.

Vivo ogni giorno concretamente l'impegno di portare avanti le problematiche dei malati e delle loro famiglie non da medico, né da specialista, ma da mamma, portando la mia esperienza, sperando un giorno che tutto questo possa giovare ai purtroppo "nuovi" malati.

In questi anni di lavoro con AISMME ho incontrato persone semplicemente straordinarie. Quello che mi ha colpito è il fatto che pur non vivendo personalmente il problema, si sono prese a cuore la nostra "battaglia" e si sono messe al nostro fianco.

Ecco perché voglio ringraziare di cuore tutti voi che ci leggete, che ci sostenete attraverso varie iniziative, che mettete a disposizione tempo prezioso per la vita dell'associazione, che vi adoperate in qualsiasi modo sempre con un unico obiettivo: quello di far sentire la voce dei malati metabolici.

Grazie alle Testimonial Alessia Merz e Veronica Pivetti che a titolo gratuito hanno, attraverso la loro persona, dato un grande e significativo aiuto con due spot sociali.

Grazie alle famiglie che hanno e continuano a raccontare le loro storie personali, per sensibilizzare le coscienze dell'Opinione Pubblica e delle Istituzioni in merito alle problematiche del mondo metabolico.

Grazie al contributo prezioso di tutti i medici, alla loro professionalità, passione e sacrificio: sentiamo grande il vostro impegno verso i nostri figli malati.

Infine, grazie ai nostri figli, che ci hanno permesso di diventare mamme felici.

Cristina Vallotto
Presidente AISMME Onlus

Aismme: il lungo cammino

Sono ancora moltissime le persone che non hanno mai sentito parlare di analisi eseguite al bambino nel momento della nascita, spesso anche all'interno del mondo della sanità e delle Istituzioni. Tanto meno si sa qualcosa di analisi particolari come lo "screening neonatale metabolico allargato", definizione non molto semplice, anzi, piuttosto articolata, che indica un test che può essere eseguito sul bambino poco dopo la nascita per identificare una quarantina (ma il numero potrebbe arrivare a 60) di malattie genetiche del metabolismo.

Manuela Pedron

Era l'inizio del 2006 quando AISMME Onlus iniziava il suo percorso con la sua prima Campagna regionale e nazionale di sensibilizzazione ed informazione per lo "screening neonatale metabolico allargato". Una quotidiana "battaglia" con le Istituzioni nazionali e regionali, con iniziative per informare e formare l'opinione pubblica sull'esistenza dello screening metabolico, che poteva facilmente, senza

>> segue a pag. 2

Il Vice Ministro Fazio risponde alla lettera di AISMME

In stallo lo screening allargato

È stata consegnata il 15 ottobre scorso la risposta del Viceministro della Salute, Ferruccio Fazio alla lettera appello inviata dall'AISMME al Ministro Sacconi inviata nell'estate scorsa. Una risposta che apre importanti spiragli per quanto riguarda l'inserimento nei nuovi LEA di tutte le malattie metaboliche ereditarie, ma che fotografa una situazione di stallo relativamente all'applicazione dello screening metabolico allargato su tutto il territorio nazionale e non rassicura sui finanziamenti ai Centri di cura.

Ma vediamo in sintesi i contenuti della lettera.

Per quanto riguarda lo screening neonatale metabolico allargato "la scarsa disponibilità dei dati scientifici aggiornati e la necessità di una conoscenza più approfondita delle singole patologie – si legge nella nota – sono attualmente i limiti che suggeriscono molta cautela nell'introduzione di test di screening allargati a tutta la po-

>> segue a pag. 2

ultima ora...

AISMME Onlus partecipa al 65° Congresso Nazionale SIP

Società Italiana di Pediatria che si tiene a Padova presso Padovafiere dal 27 al 30 Novembre 2009 con un proprio "Punto d'incontro" per la distribuzione di materiale informativo.

L'opuscolo Screening dell'Aismme verrà inserito nelle cartelle congressuali.

... dalla prima ▪▪▪

Aismme: il lungo cammino

>> segue da pag. 1

un'eccessiva spesa, essere allargato a circa 40 malattie in luogo dell'attuale indagine che identifica tre malattie soltanto.

Abbiamo utilizzato tutti i mezzi di comunicazione di massa possibili. La nostra prima Testimonial, Alessia Merz che stava per diventare madre proprio in quelle settimane, con la sua popolarità ha contribuito ad una grande diffusione dello spot video e radio; inoltre comunicati stampa, inserzioni pubblicitarie e molto altro hanno dato una grande visibilità al nostro messaggio. E, con nostro grande stupore, la campagna ha iniziato a "viaggiare da sola". L'argomento era così importante, poiché riguardava la vita dei piccoli appena nati, che toccava i cuori e le menti di tutti, ma soprattutto degli addetti ai lavori. L'interesse creatosi intorno al nostro obiettivo, quello di portare all'attenzione dell'opinione pubblica il mondo dei malati metabolici ereditari e di far applicare in tutte le regioni italiane il test allargato, ci ha reso più facile il cammino e ci ha dato l'entusiasmo e la forza di continuare. Avevamo capito che quella era la strada giusta.

2009: "Per non venire alla luce e poi ricadere nel buio"

Siamo nel 2009 e, dopo tre anni di duro lavoro per noi non è cambiato molto. Siamo ancora e perennemente attive nella campagna nazionale, con le solite preoccupazioni, il solito grande lavoro e la grande dedizione, ma anche con un piccolo bagaglio di esperienza in più. Ci siamo sentite un po' più mature (non si è mai finito di imparare, però!) e pronte per fare un "salto di qualità", ben consapevoli di tutti i nostri limiti e delle difficoltà.

Volevamo essere più incisive e determinate, ma continuando a seguire una linea di comunicazione "soft", tenuto conto anche della delicatezza dell'argomento. Volevamo dare un messaggio che non suscitasse timore o puntasse sulle tinte forti, ma al contrario rassicurasse, ricordando l'esistenza di un semplice" test indagatore" che può evitare al neonato danni cerebrali quando non anche la morte.

Abbiamo così iniziato una nuova campagna di sensibilizzazione, forti di uno slogan che ci è salito in modo assolutamente naturale alle labbra: *"Per non venire alla luce e poi ricadere nel buio"*. Un nuovo Testimonial ci accompagna ora lungo questo cammino che sicuramente non si concluderà tanto presto: Veronica Pivetti, che ha dato la voce al nuovo spot magistralmente ideato e creato da Fabio Sartor con le musiche del Maestro Diego Basso.

Uno spot che punta al cuore del problema e che ha visto una ancora maggiore disponibilità da parte delle emittenti televisive e radiofoniche rispetto alla precedente campagna e che ringraziamo per aver fatto da cassa di risonanza al nostro messaggio. **Ancora una volta le reti Mediaset hanno dato disponibilità immediata a mettere in onda lo spot dal 9 al 15 novembre 2009**. Un grazie va anche alle piccole emittenti locali e ai molti circuiti nazionali e regionali che a tutt'oggi stanno inserendo lo spot nei loro palinsesti. Un grande aiuto alla sensibilizzazione e all'informazione.

In corrispondenza delle campagne di sensibilizzazione AISMME Onlus ha allestito un nuovo sito Internet, ricco di informazioni. È attivo anche un numero verde (800.910.206) attraverso il quale ogni giorno riceviamo molte richieste di informazioni sullo screening da parte di molte persone comuni (madri in attesa, a volte padri sull'orlo di una crisi di nervi, ecc.) ma anche medici, infermieri, operatori sanitari, ecc . Questo ci ha aiutato a "tastare il polso della situazione" e ci ha dato la consapevolezza che il lavoro che stiamo portando avanti non è vano.

Si è mossa anche la politica!

Anche a livello istituzionale le nostre istanze sono state considerate: il Viceministro Fazio ha risposto alla lettera appello inviatagli *(ndr. pubblicata integralmente nel numero precedente di AISMME NEWS)* e, malgrado alcune difficoltà, ci ha rassicurato che il tema dello screening allargato alla nascita è all'attenzione del Tavolo dei tecnici della Conferenza Stato-Regioni. Inoltre l'argomento è compreso all'interno del disegno di legge n.52 in discussione, una proposta a favore delle Malattie Rare che ha come primo firmatario il Senatore Tomassini. La Consulta delle Malattie Rare lo ha messo all'ordine del giorno nella riunione al Senato del 21 luglio scorso, raccogliendo l'impegno dei politici ad adoperarsi in questo senso e a rispondere alle molte altre esigenze che le Malattie Rare portano con loro.

E poi il Congresso di Cagliari

"La diagnosi precoce delle malattie genetiche e metaboliche" era il tema portante al Congresso SIMMESN Società Italiana Malattie Metaboliche Ereditarie e Screening Neonatale, che si è svolto a Cagliari dal 12 al 14 ottobre 2009, e che ha visto i maggiori esperti italiani trattare gli aspetti clinici e bioetici delle malattie rare. Tutti riuniti intorno ad un tavolo a discutere ed a confrontarsi. Segno che qualcosa sta cambiando, anche sul fronte del mondo medico. Ricordiamo, inoltre che tutti gli istituti di raccolta cordone ombelicale per uso autologo forniscono alla famiglia anche la possibilità di effettuare lo screening allargato al proprio bimbo appena nato.

E quindi?

Insomma di "Screening neonatale metabolico allargato" si sta parlando e l'argomento è all'attenzione ed in discussione su più tavoli, da quello politico a quello medico, da quello associativo, alla società civile.

Ma questo, è ovvio, non è ancora sufficiente. Anzi. C'è bisogno di un maggior impegno degli Amministratori locali in quelle Regioni dove il test allargato non è applicato, e sono moltissime. Nelle Regioni dove il lavoro di attivazione dello screening allargato è già a buon punto, invece, serve una maggior disponibilità a concretizzare le cose iniziate o promesse e magari anche già finanziate. In questo senso stiamo collaborando con altre associazioni locali perché gli Amministratori di tutte le Regioni italiane avvertano forte la pressione e l'interesse su questi argomenti.

È importante ed indice del nostro grado di civiltà che l'Italia abbracci in modo coerente la cultura della prevenzione in luogo della semplice cura e che possano essere applicate tutte le conoscenze tecnico-scientifiche che il mondo, nel frattempo, sta mettendo a disposizione. Il rischio è che, ancora una volta, il nostro Paese resti indietro, incapace di aggiornarsi.

Certo, il cammino sarà ancora lungo e difficile, ma, nel nostro piccolo, crediamo di poter far cambiare in meglio il corso degli eventi. Basta crederci.

Manuela Pedron
Vicepresidente AISMME Onlus e Resp.
Campagna Nazionale Sensibilizzazione
Screening Neonatale Metabolico Allargato

Il Vice Ministro Fazio risponde alla lettera di AISMME

>> segue da pag. 1

polazione di nuovi nati. Infatti, solo per alcune malattie metaboliche è disponibile la terapia enzimatica sostitutiva e solo per queste, una volta consolidate le evidenze scientifiche, è all'esame la possibilità di eseguire uno screening di popolazione, secondo quanto suggerito dall'OMS. Per intanto, si ricorda che (…) la Finanziaria 2008 riserva 10 milioni di Euro per il potenziamento e la creazione di unità di terapia intensiva neonatale e per l'acquisto di nuove metodiche analitiche, basate sulla spettrometria di tandem massa, per effettuare screening neonatali allargati per malattie metaboliche ereditarie, secondo gli obiettivi strategici riportati nel documento allegato alla delibera CIPE relativa".

Sulla diagnostica di laboratorio, i cui costi risultano altissimi per i malati, il Ministero precisa che "la proposta di revisione dei Livelli Essenziali di Assistenza introduce numerose nuove prestazioni di laboratorio utili alla diagnosi delle malattie metaboliche, ereditarie e non, nell'allegato che riguarda l'assistenza specialistica ambulatoriale".

Alla richiesta di inserimento di tutte le malattie metaboliche ereditarie tra le patologie rare esenti, spiega che il nuovo allegato alla proposta di revisione dei LEA riporta ulteriori malattie ed un nuovo gruppo di MME (Lisosmiali). "In tal modo – continua – tutte le malattie metaboliche ereditarie note possono essere considerate incluse in elenco"

Infine, relativamente alla richiesta di una maggiore attenzione nei confronti dei centri ad alta specializzazione, Fazio si limita a puntualizzare che il Ministero e le Regioni, in sede di Conferenza Stato-Regioni, hanno convenuto modalità di lavoro che privilegino un approccio multidisciplinare al paziente, l'integrazione con i servizi territoriali ed il medico di MMG e l'attività di follow up a distanza". Assicura, inoltre, che sulle iniziative di formazione ed i programmi di ricerca sono state interessate le Direzioni generali competenti affinché forniscano elementi utili a valutare e sostenere le eventuali attività specifiche.

Congresso SIMMESN ▪▪▪

Cagliari: Congresso Nazionale SIMMESN - SIMGePeD

Si è parlato di screening neonatale, fibrosi cistica, iperplasia surrenalica congenita e malattie del metabolismo degli aminoacidi

Si è svolto a Cagliari dal 12 al 14 ottobre scorsi il primo Congresso Nazionale SIMMESN (Società Malattie Metaboliche Ereditarie Screening Neonatale) e SIMGePeD (Società Italiana Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità). Un'importante occasione di confronto tra i maggiori esperti a livello nazionale in ambito di malattie rare, screening neonatale e malattie mataboliche ereditarie. Più di 250 gli iscritti, con una frequenza costante durante tutte le giornate, segno evidente dell'interesse degli argomenti affrontati.

Tra i partecipanti in particolare il prof. G. Andria, direttore della Clinica Pediatrica di Napoli, il prof. M. Giovannini, direttore della Clinica Pediatrica di Milano, il prof. R. Cerone dell' Istituto G. Gaslini di Genova,

il dott. A. Burlina del Dipartimento di Pediatria di Padova, la dott.ssa G. Uziel dell'Istituto Neurologico Besta di Milano. Tra gli ospiti stranieri il dott. Superti-Furga di Freiburg che ha focalizzato gli aspetti metabolici e dismorfologici della osteocondrodisplasie e il dott. N. Blau di Zurigo che ha parlato della nuove terapie per la fenilchetonuria, la più frequente malattia ereditaria del metabolismo degli aminoacidi.

Il congresso è stato aperto da una lettura magistrale del Prof. A. Cao sugli aspetti genetici dell'APECED, la poliendocrinopatia autoimmune con candidiasi e distrofia ectodermica, una delle patologie genetiche più frequenti in Sardegna.

Ampio spazio è stato dedicato alle problematiche di laboratorio inerenti lo screening neonatale, fibrosi cistica, iperplasia surrenalica congenita e malattie del metabolismo degli aminoacidi. Quest'ultimo argomento è stato trattato dal dott. G. La Marca responsabile del centro screening neonatale di Firenze che cura lo screening per tutta la Toscana, come noto la prima regione in Italia dove è stato reso operativo lo "screening neonatale metabolico allargato", un importantissimo passo avanti verso il trattamento precoce e la prevenzione di danni neurologici nel neonato affetto da queste malattie ereditarie.

Fino a pochi anni fa solo il manifestarsi di gravi sintomi clinici, permettevano al neonatologo di indirizzare il proprio sospetto diagnostico verso una malattia metabolica ereditaria. Spesso poi i sintomi si verificano una volta portato a casa il neonato e queste patologie possono essere la causa della "morte improvvisa" del neonato. Ora le nuove tecnologie della "tandem massa" permettono con un piccolo prelievo di sangue, eseguito a 2-3 giorni di vita, di dosare in una sola seduta analitica i metabolici diagnostici per 30-40 di queste malattie. In questo modo è possibile la diagnosi precoce prima che i sintomi si presentino permettendo di iniziare immediatamente la terapia ed evitando gravi danni cerebrali irreversibili.

Nel corso del Congresso sono state trattate inoltre le malattie da accumulo lisosomiale che rappresentano la nuova sfida terapeutica di questi anni. Infatti, se fino a 15 anni fa erano considerate malattie incurabili, attualmente molte di queste possono giovarsi della terapia enzimatica sostitutiva e nuove prospettive terapeutiche saranno a breve disponibili.

Il Congresso è stato aperto da un corso di aggiornamento per i Neonatologi sui disordini del metabolismo ad esordio neonatale che ha visto tra i relatori il dott. Bartuli e il dott. Picca del UO Malattie del Metabolismo del Bambino Gesù di Roma e la dott.ssa Donati del Meyer di Firenze. Al termine del corso sono state poste le basi per un protocollo diagnostico-terapeutico per le emergenze neonatali.

Dott. Franco Lilliu
Presidente del Congresso
UO Malattie del Metabolismo
e Screening Neonatale
II Clinica Pediatrica, Cagliari

Il nuovo direttivo SIMMESN

Nel corso del Congresso di Cagliari del 12-14 Ottobre Roberto Cerone, dell'Ospedale Gaslini di Genova, è stato nominato Presidente della Società Italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo screening Neonatale (SIMMESN), società che nasce dalla fusione della società delle malattie metaboliche (SISMME) e quella dello screening neonatale (SISN). In tale occasione è stato anche eletto il nuovo Consiglio Direttivo, che risulta così composto:

Elisabetta Pasquini (Firenze) Vice Presidente
Ubaldo Caruso (Genova) Segretario
Carlo Dionisi-Vici (Roma)
Giuseppe Giordano (Padova) Tesoriere
Cettina Meli (Catania)

Potevamo mancare?

C'era anche l'AISMME Onlus al primo congresso nazionale sulle malattie genetiche e metaboliche che si è svolto dal 12 al 14 ottobre a Cagliari, rappresentato dalla dottoressa Vicenzina Basciu resp. Aiuti umanitari Cavalieri della cristianità e della pace. Ottimamente organizzato dal Dott. Franco Lilliu presidente del Congresso, affiancato da un comitato organizzatore locale, nelle tre giornate di lavori si sono avvicendati grandi nomi della medicina, che hanno messo a confronto anche i successi ottenuti su casi in precedenza ritenuti incurabili. Significativa la giornata del 13 ottobre, quando nel corso della prima sessione malattie genetico–metaboliche a prognosi infauste è stato possibile ascoltare la relazione del Dott. Alberto Burlina di Padova che ha ricordato che bisogna dare spazio alle associazioni create dalle famiglie con problemi di malattie rare e ha ribadito l'importanza dello screening neonatale metabolico per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche. La Dottoressa Basciu ha distribuito materiali informativi editi da AISMME Onlus proprio sullo screening neonatale metabolico e si è confrontata con l'interesse dimostrato sull'argomento dai convenuti al Congresso. Ha poi portato il ringraziamento a nome del Presidente dell'AISMME Cristina Vallotto, al Dott. Lilliu, al Dott. Cerone e a tutto il Comitato Scientifico delle Società (SIMMESN E SIMGePeD) per la professionalità e l'umanità dimostrata.

Cura

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche per le malattie lisosomiali

*di Attilio Rovelli**

Introduzione

Sino a non molti anni fa per gran parte delle malattie lisosomiali non vi erano cure efficaci disponibili e l'unico trattamento possibile era di tipo palliativo e di supporto. Nell'ultimo decennio però i progressi fatti in questo campo sono stati notevoli e queste malattie sono oggi al crocevia tra numerose scoperte di scienza di base e la disponibilità di diversi trattamenti innovativi e sperimentali. Da quando la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) fu introdotta con successo nel 1991 per la malattia di Gaucher, questo principio di trattamento è stato considerato, sperimentato ed applicato, negli anni più recenti, anche ad altre malattie.

Le terapie oggi disponibili per molte malattie lisosomiali includono la ERT, farmaci per la riduzione del substrato, "chaperones" e il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Nuovi farmaci sono allo studio per specifiche malattie, enormi risorse sono state attivate per sviluppare nuove strategie affinché i farmaci possano attraversare la barriera emato-encefalica e alcune sperimentazioni di terapia genica sono in una fase avanzata di preparazione alla sperimentazione.

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Negli ultimi 30 anni, in tutto il mondo sono stati eseguiti più di 1000 trapianti per diverse malattie lisosomiali. Con l'eccezione, soprattutto negli anni più recenti, della mucopolisaccaridosi I-H e della leucodistrofia a cellule globoidi, però la gran parte delle informazioni disponibili su questi trapianti è scarsa e deriva da "report" di singoli casi o da piccole casistiche di singoli centri. Le ragioni principali di ciò stanno nel fatto che:

1) la centralizzazione dei dati per queste malattie non è mai diventata una routine come per tutti gli altri pazienti sottoposti a trapianto per altre malattie (in genere oncologiche);
2) che il follow-up dei pazienti trapiantati non è stato effettuato in un modo sistematico;
3) che studi cooperativi per malattie così rare sono spesso impossibili da organizzare.

Il problema della lunghezza del follow-up è particolarmente significativo soprattutto se si devono valutare i risultati del trapianto nelle forme più "indolenti" delle malattie lisosomiali. Un'attenta raccolta di dati sul genotipo, il danno d'organo specifico presente e le condizioni neuropsicologiche al momento del trapianto è essenziale per poter valutare i risultati a lungo termine del trapianto stesso.

Il razionale del trapianto risiede nel fatto che dopo l'attecchimento le cellule del donatore ripopolano alcuni compartimenti del donatore (macrofagi, cellule del Kupffer nel fegato, macrofagi alveolari polmonari, cellule non-neuronali nel sistema nervoso centrale) con cellule metabolicamente normali. Dopo il trapianto cellule derivate dal donatore sono identificabili in tutto il sistema nervoso centrale (incluse aree periva scolari e parenchimali) e nel tempo ripopolano il compartimento cellulare della microglia. Macrofagi e microglia rappresentano i maggiori effettori nel catabolismo del materiale d'accumulo e la loro sostituzione con cellule normali ripristina una funzione critica. I meccanismi precisi con cui le cellule circolanti nel sangue infiltrano il parenchima cerebrale e si differenziano in microglia sono ancora mal conosciuti. Dopo il trapianto, l'enzima normale viene rilasciato dalle cellule derivate dal donatore e viene captato e introdotto nelle cellule difettive del ricevente che lo possono così utilizzare.

Il trapianto è una procedura medica complessa che richiede la somministrazione di chemioterapia ad alte dosi (regime di condizionamento) al ricevente per eliminare tutte le cellule ematopoietiche dal midollo (creazione di spazio) e per sopprimere il sistema immunitario (immunosoppressione) seguita dall'infusione di cellule derivate da un donatore che attecchendo sono in grado di produrre quantità normali dell'enzima precedentemente carente. L'immunosoppressione è necessaria per prevenire il rigetto delle cellule del donatore da parte delle cellule immunitarie residue dell'ospite. Il trapianto espone il paziente al rischio di vita per un tempo limitato e lo espone ad alcune possibili complicazioni a lungo termine. La qualità di vita però della stragrande maggioranza dei trapiantati risulta notevolmente migliorata e in quasi tutti i casi la terapia immunosoppressiva può essere discontinuata non appena il nuovo sistema immunitario derivato dal donatore diventa tollerante verso l'ospite (a differenza invece del trapianto d'organo dove

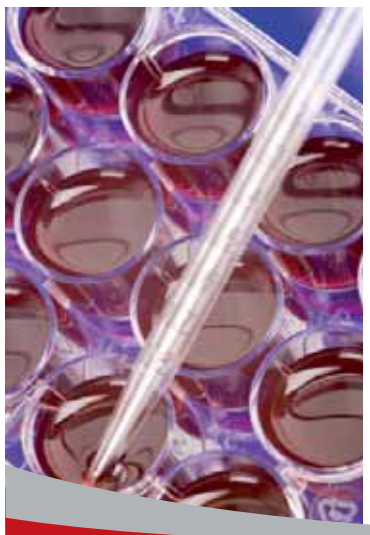
Cura ...

i farmaci immunosoppressori sono necessari per tutta la vita).

Negli anni '80 e '90, il successo del trapianto era fortemente limitato dalla scarsa disponibilità di donatori, dall'elevata morbilità e mortalità conseguenti al trapianto stesso e dal rischio di rigetto che si verificava nel 15-75% dei casi. Negli ultimi 5 anni invece, i centri trapianto di maggiore esperienza in questo campo riportano risultati di sopravvivenza con attecchimento stabile delle cellule del donatore in oltre il 90% dei casi e questo utilizzando donatori volontari non correlati o sangue da cordone ombelicale anche non perfettamente compatibile. Il tasso più alto di successo è riportato nei pazienti con mucopolisaccaridosi I-H se trapiantati ad un'età molto bassa, il prima possibile dalla diagnosi, con un'unità di sangue cordonale compatibile e dopo un regime di condizionamento di piena intensità. Questi risultati sono la conseguenza di:

a) avanzamenti nelle tecniche di tipizzazione con una migliore definizione di compatibilità dei donatori non correlati;
b) disponiblità di grandi pool di donatori non correlati e cordoni ombelicali bancati;
c) migliore terapia di supporto;
d) maggior comprensione dei fattori associati al fallimento del trapianto nelle malattie lisosomiali;
e) maggior cooperazione internazionale e standardizzazione dei protocolli.

Il trapianto è oggi senza ombra di dubbio una procedura molto più sicura che in passato e con maggiori probabilità di successo. Questi risultati potrebbero portare nei prossimi anni ad una riconsiderazione del ruolo del trapianto in bambini con malattie più attenuate, dove in precedenza la procedura sarebbe stata considerata troppo rischiosa, e in bambini con altre co-morbilità dove l' "outcome" risultava essere troppo frequentemente negativo.



Recentemente i dati ottenuti da Registri internazionali hanno dimostrato come l'uso del cordone ombelicale come fonte di cellule staminali ematopoietiche sia associato a una maggior probabilità di attecchimento completo. Inoltre l'uso del cordone amplia il pool dei potenziali donatori, anche perché con il cordone è possibile un grado di compatibilità tra donatore e ricevente meno preciso. Più del 90% dei bambini con mucopolisaccaridosi I-H che ricevono un cordone hanno un attecchimento completo e quasi il 100% di loro ha un'attività enzimatica nella norma. Perciò, attualmente, il cordone ombelicale è la fonte di cellule raccomandata per il trapianto nelle malattie lisosomiali.

L' ERT è oggi disponibile per alcune malattie lisosomiali (Fabry, Gaucher, Pompe, MPS I, II e VI) o in sviluppo per altre. La sua disponibilità ha fatto sorgere l'interesse a valutare il suo eventuale ruolo pre-trapianto ai fini di favorire l'attecchimento e ridurre la morbilità e la mortalità del periodo trapiantologico. I primi dati non sembravano evidenziare un significativo vantaggio, ma più recentemente in pazienti con mucopolisaccaridosi I-H ad alto rischio è stata documentata una maggior sopravvivenza alla procedura se trattati con ERT. Pertanto l'ERT può essere utile in tutti quei pazienti con mucopolisaccaridosi I-H che, non avendo la pronta disponibilità di una unità di sangue cordonale bancata, devono attendere qualche tempo prima del trapianto per identificare un adeguato donatore non correlato oppure in tutti quei pazienti ad alto rischio (pregresse complicazioni polmonari, grave cardiomiopatia) eventualmente eleggibili alla procedura. Presso il nostro Centro è pratica corrente trattare con ERT tutti i pazienti con mucopolisaccaridosi I-H, dalla diagnosi sino alla documentazione del completo e stabile attecchimento del trapianto.

Attualmente il trapianto è l'unico trattamento che possa prevenire il progressivo deterioramento del sistema nervoso centrale, ad esempio nei bambini con mucopolisaccaridosi I-H, ed è efficace nel migliorare o normalizzare le funzioni di molti organi. Purtroppo è scarsamente efficace sull'apparato muscolo scheletrico e negli anni successivi al trapianto rimane la necessità di interventi ortopedici o neurochirurgici correttivi. Questo è attualmente il maggior limite del trapianto.

Indicazioni attuali

I notevoli risultati ottenuti nella mucopolisaccaridosi tipo I-H, avevano fatto sperare che molte malattie lisosomiali potessero venire trattate dal trapianto. Lungo il percorso di sviluppo di tale procedura si è però dovuto constatare che beneficiano del trapianto solo particolari sottogruppi di alcune malattie lisosomiali. Il trapianto non è efficace in tutti quei pazienti, in generale, con sintomi neurologici evidenti o avanzati e in quei pazienti con forme infantili particolarmente veloci ed aggressive.

L'obiettivo principale del trapianto è quello di migliorare significativamente la sopravvivenza e di ottimizzare la qualità di vita modificando il fenotipo il più possibile verso quello di una forma attenuata della stessa malattia. La causa principale del fallimento del trapianto in molte condizioni sta nel tempo molto lungo necessario alla sostituzione dei macrofagi e della microglia da parte delle cellule derivate dal donatore se comparato al tempo di progressione di molte malattie. Questo periodo finestra (12-24 mesi dal trapianto) prima della stabilizzazione della malattia, rende necessario estrapolare le probabili condizioni del paziente a tale distanza di tempo per decidere la sua eleggibilità al trapianto. Più grave il fenotipo e più lungo l'intervallo tra la comparsa dei primi sintomi e il trapianto stesso, peggiori i risultati. Indicazioni, linee guida, suggerimenti pratici sono stati frequentemente pubblicati da pannelli di esperti, ma devono essere interpretate con cautela e interpretate nel contesto delle informazioni, conoscenze, tecnologie via via emergenti. L'eleggibilità al trapianto deve essere valutata da un "team" multidisciplinare di esperti per definire la miglior decisione terapeutica per il singolo paziente e il trapianto deve essere eseguito in centri di alta esperienza in queste malattie proprio perché le caratteristiche ottimali delle cure pre- e post-trapianto influenzano significativamente il risultato del trapianto.

Il trapianto arresta il deterioramento neurologico nelle forme gravi di mucopolisaccaridosi I, ma sembra avere solo un impatto

Cura

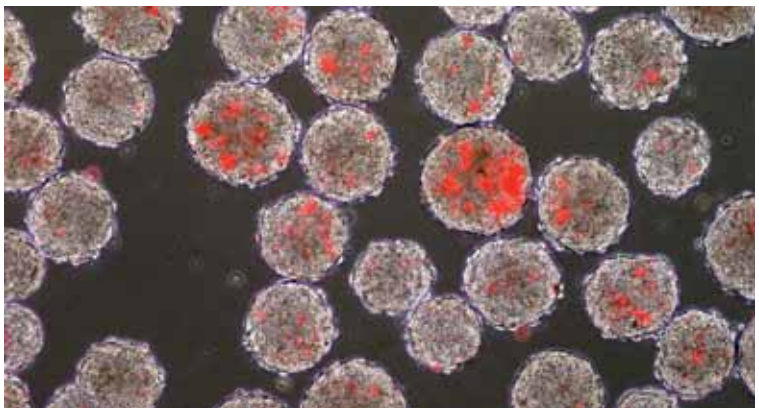
minimo sulla malattia neurologica delle mucopolisaccaridosi II o III. Gli studi recenti che hanno mostrato i vantaggi dell'utilizzo del cordone ombelicale, hanno peraltro confermato che solo un trapianto estremamente precoce può alterare la storia naturale delle leucodistrofie. Il trapianto è efficace nella leucodistrofia a cellule globoidi solo se eseguito quando il paziente è ancora sintomatico ed in epoca neonatale. La forma tardo-infantile di leucodistrofia metacromatica non sembra avere beneficio da alcun tipo di trapianto, mentre il decorso delle forme di tipo giovanile/adulto dopo trapianto non sembra essere molto diverso da quello della malattia naturale in genere caratterizzata da una lenta progressione nell'arco di molti anni. L'affermazione che i pazienti con leucodistrofia metacromatica trapiantati quando asintomatici (alla nascita o almeno un anno prima dell'età di comparsa dei sintomi nel fratello affetto) rimangano asintomatici, è tutta da dimostrare e la pratica diffusa in Europa della diagnosi prenatale rende difficile che neonati con metacromatica possano essere eleggibili ad un trapianto di cordone sperimentale per documentarne l'efficacia.
Nella tabella sono riportate le indicazioni correnti al trapianto di cellule staminali ematopoietiche per le malattie lisosomiali.

Prospettive

Sono necessari approcci innovativi per migliorare l'efficienza del trapianto, superare le manifestazioni della malattia refrattarie al trapianto e individuare trattamenti efficaci per tutte quelle malattie che non possono essere trattate col trapianto. Molti progetti sono in sviluppo e prevedono l'utilizzo di nuove fonti di cellule staminali adulte e il co-trapianto di cellule specializzate specifiche. Una particolare area di interesse, soprattutto per quelle malattie con interessamento scheletrico o del sistema nervoso periferico, è quella della co-infusione di cellule mesenchimali.

La terapia genica consiste nell'inserzione di un gene in grado di far produrre alle cellule un enzima efficiente. Attualmente diverse ricerche sono in corso sui modelli animali sia attraverso il trasferimento diretto del gene utilizzando dei vettori virali che mediante, sempre con vettori virali, la correzione delle cellule staminali ematopoietiche difettive del soggetto affetto e il loro trapianto nello stesso soggetto. Un potenziale vantaggio del trapianto di cellule staminali geneticamente manipolate è la possibilità di produrre quantità di enzima sensibilmente superiori rispetto ad un trapianto convenzionale. Un trial clinico per la leucodistrofia metacromatica usando questo approccio (trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe geneticamente corrette) è in fase avanzata di preparazione (TIGET, Milano) e potrà probabilmente arruolare il primo paziente l'anno prossimo.

**Centro Trapianto di Midollo Osseo, Clinica Pediatrica dell'Università di Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza*



INDICAZIONI AL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE NELLE MALATTIE LISOSOMIALI

Standard 1	Mucopolisaccaridosi tipo I-H (<2 anni d'età)
Opzionale 2	Alfa-Mannosidosi Aspartilglucosaminuria Leucodistrofia a cellule globoidi (neonati asintomatici e casi "late onset" selezionati) Leucodistrofia metacromatica (neonati asintomatici) Mucolipidosi tipo II (I-cell disease) Mucopolisaccaridosi type VI (se anticorpi riducono efficacia ERT, fenotipo severo) Mucopolisaccaridosi tipo VII Wolman
Sperimentale 3	Fucosidosi (diagnosi molto precoce) Gaucher tipo III Juvenile Sandhoff Juvenile Tay-Sachs Mucopolisaccaridosi tipo II (diagnosi precoce, età molto bassa = mesi) Pompe
Non raccomandato o controindicato	Leucodistrofia a cellule globoidi ("early onset" sintomatico) GM1 gangliosidosi Infantile Sandhoff Infantile Tay-Sachs Leucodistrofia metacromatca ("early onset" o pazienti sintomatici) Mucopolisaccaridosi tipo II, III, IV Niemann-Pick tipo B & C

1. "Standard": il trapianto può essere effettuato come routine in qualsiasi centro trapianto con esperienza nelle malattie lisosomiali e dotato di strutture e infrastrutture identificate come appropriate dalle linee guida internazionali e nazionali e che può fornire la complessa multidisciplinarietà necessaria alla cura di questi pazienti. Standard significa che vi è forte evidenza di dati a supporto dell'utilizzo del trapianto, i risultati sono ragionevolmente ben definiti e sono superiori a quelli ottenibili con altri approcci.
2. "Opzionale": anche se il trapianto può essere considerato di potenziale beneficio, non vi sono dati sufficienti per esserne certi; il trapianto può essere una valida opzione per singoli casi dopo attenta valutazione dei rischi e benefici con la famiglia.
3. "Sperimentale": la decisione di offrire il trapianto non è supportata da dati, ma può essere considerate ragionevole per singoli pazienti come parte dell'attività di ricerca al fine di raccogliere tali informazioni; questi trapianti dovrebbero essere effettuati nel contesto di protocolli di ricerca clinica approvati.

Screening

SCREENING NEONATALE METABOLICO ALLARGATO
Liguria: al Gaslini già attivo per tutti i nuovi nati

di Roberto Cerone, Ubaldo Caruso, Michela Cassanello

La Regione Liguria, con Legge Regionale 17 agosto 1973 è stata la prima Regione italiana a promulgare una legge per "l'individuazione ed il trattamento precoce della fenilchetonuria" diventando modello di riferimento per le altre Regioni.

La copertura del territorio ligure è andata via via crescendo fino a raggiungere il 100% nel 1980. Negli anni successivi il programma di screening si è esteso all'ipotiroidismo congenito (IC) e, più recentemente, alla fibrosi cistica (FC).

La caratteristica principale del programma di screening neonatale per la Regione Liguria è che il Centro di riferimento è sia Centro di Screening, che Centro di accertamento diagnostico e di follow-up per tute le patologie sottoposte a screening.

L'introduzione di nuove sofisticate tecniche analitiche (quali la spettrometria di massa Tandem), la letteratura e l'esperienza internazionale hanno creato i presupposti per un'estensione del programma di screening neonatale ad altre malattie metaboliche ereditarie. Nel 2004 è stato quindi presentato alla Regione Liguria un progetto pilota di durata biennale, che ha avuto inizio nel dicembre dello stesso anno.

Gli step

L'approccio allo screening esteso è stato caratterizzato nella sua evoluzione da una serie di step ben definita come sequenza temporale:

- il primo semestre di attività è stato dedicato alla messa a punto del metodo analitico, alla definizione delle malattie individuabili attraverso lo screening e degli analiti e parametri biochimici da utilizzare a tale scopo;
- sono stati inoltre analizzati, in modo anonimo, 8.060 campioni consecutivi di neonati liguri al fine di individuare i valori di riferimento della popolazione neonatale;
- si è quindi proceduto all'analisi retrospettiva su 40 pazienti affetti da malattie metaboliche ereditarie precedentemente diagnosticati ed in controllo longitudinale presso il nostro Centro, al fine di evidenziare le alterazioni biochimiche che permettono di indicare il rischio che il neonato sia affetto da malattia metabolica;
- sono state infine organizzate diverse riunioni con tutti i responsabili dei punti nascita liguri e loro collaboratori (personale medico ed infermieristico) per presentare il progetto e procedere, sulla base di un consenso generale, alla stesura della lettera di presentazione del progetto e del relativo consenso informato (elaborato con la consulenza del medico legale) da consegnare ai genitori del nascituro;
- nel secondo semestre (dal 13 giugno 2005) è iniziata la regolare attività di screening esteso su tutti neonati liguri;

I risultati del primo anno di attività sono stati elaborati e presentati alla Regione Liguria, che su nostra richiesta, ha rifinanziato il progetto, tutt'ora attivo anche grazie al sostanziale supporto dell'Istituto Giannina Gaslini, presso cui il nostro Centro opera.

Le patologie sottoposte a screening nella nostra regione sono a tutt'oggi 31, raggruppabili in aminoacidopatie, acidosi organiche e difetti della ß-ossidazione degli acidi grassi.

Nella tabella i dati relativi al periodo giugno 2005-settembre 2009

Neonati esaminati	52582	100%
Richiamati al 1° test	481	0.9%
Accertamenti diagnostici	50	0.1%
Diagnosi	31	6.4 % *
Prevalenza	1: 1696	

* Valore predittivo positivo (% di diagnosi sul No dei richiamati al 1° test)

La risposta da parte dei punti nascita liguri è stata, come nel passato, estremamente positiva. I Centri si sono adattati alle nuove procedure e soprattutto alla nuova tempistica: il prelievo viene effettuato fra la 36a e la 49a ora di vita ed inviato al Centro di screening con cadenza di almeno tre invii settimanali tramite cursore, posta prioritaria o corriere espresso. Altrettanto ottimale è stata la risposta delle famiglie: su 52.582 solo 57 (0,1%) sono stati i dissensi ricevuti. Altrettanto di buon grado i genitori hanno accettato le procedure di ripetizione del test e di conferma diagnostica (in regime di day-hospital) anche quando queste hanno portato all'esclusione della malattia sospettata.

Dall'analisi dei dati riportati nella tabella la prevalenza delle malattie metaboliche evidenziabili tramite screening neonatale risulta essere pari a 1:1.696 , in accordo con i dati riportati da altri Centri anche a livello internazionale.

Un'importante collaborazione con gli USA

Un considerevole supporto all'ottimizzazione dell'attività è venuto dalla partecipazione al programma collaborativo "MS/MS data project" nell'ambito del "Region 4 Genetics Collaborative" (http://www.region-4genetics.org/msms_data_project/data_project_home.aspx).

Il programma, ideato e gestito dai colleghi della Mayo Clinic, (Rochester MS, USA) e coordinato dal Prof. Piero Rinaldo, raccoglie e condivide dati sullo screening esteso a livello mondiale (37 paesi tra cui l'Italia) e, sulla base dell'ampia partecipazione, individua obiettivi e strategie finalizzati all'ottimizzazione del programma quali: uniformità del pannello di screening, miglioramento della performance analitica, minimizzazione del numero dei falsi positivi.

Uno dei migliori risultati della nostra partecipazione al progetto è stata la progressiva riduzione dei falsi positivi fino a raggiungere un valore attuale di valore predittivo positivo di 15.4 %.

Il presente ed il futuro

L'acquisizione, nel giugno di quest'anno, di un secondo strumento ad elevate sensibilità e performance e di un nuovo e potente software gestionale per l'intero programma di screening costituiscono il necessario potenziamento e presupposto alla stabilizzazione del programma, che l'Istituto G. Gaslini si è impegnato a finanziare su fondi regionali fino a tutto il 2013.

Le caratteristiche strutturali ed operative del nostro Centro, pur con i cronici e generalizzati problemi legati alla carenza di personale, sono consone a quelle previste dalle "Linee guida per lo screening neonatale esteso e la conferma diagnostica" pubblicate congiuntamente dalla SISMME e dalla SISN nel maggio del 2009. Due rappresentanti del nostro Centro hanno fatto parte della Commissione che ha provveduto alla stesura del testo.

Sulla base della nostra esperienza, di quasi un quinquennio, si evidenzia chiaramente che lo screening neonatale di massa esteso alle malattie metaboliche ereditarie è sicuramente realizzabile nella nostra Regione e con l'attuale organizzazione, con risultati ampiamente soddisfacenti sia per gli operatori interessati che per il Sistema Sanitario Regionale e la popolazione generale.

Le criticità

Devono essere tenuti in considerazione, per contro, alcuni aspetti critici quali:

- il programma di screening neonatale esteso richiede una modifica dell'organizzazione dello screening neonatale tradizionale, quali: i tempi di prelievo, i tempi di consegna di questi al laboratorio, i tempi e le modalità di analisi e di intervento in caso di positività. La tempistica attuale risulta non completamente adeguata, soprattutto per l'intervallo fra effettuazione del prelievo e l'esecuzione del test di screening. Questo intervallo può essere estremamente

Screening

ridotto inviando i prelievi al Centro di screening con cadenza giornaliera e utilizzando sistemi rapidi di trasporto, quali il corriere espresso. Anche l'estensione dell'attività del Laboratorio a sei giorni per settimana andrebbe in questa direzione;
- la necessità di disporre, a routine, di un numero adeguato di strumenti analitici e operatori qualificati, per permettere la continuità dell'attività anche in caso di guasti e nei periodi di ferie e festività;
- l'aumento, in valore assoluto, del numero di neonati che, a seguito di una positività al test di screening, necessitano di ulteriori controlli, con conseguente impatto psicologico sulle famiglie. A tale proposito si sottolinea come l'iter diagnostico per escludere o confermare la malattia sia spesso complesso, richiedendo tempi relativamente lunghi;
- l'individuazione di alterazioni biochimiche e/o genetiche che potrebbero non avere mai espressione clinica, ma che sono comunque fonte di apprensione per i genitori dei pazienti individuati.

Conclusioni

In conclusione, dai nostri risultati, in linea con altre esperienze sia italiane che internazionali, emerge, da un lato, l'opportunità di estendere lo screening esteso a tutto il territorio italiano, dall'altro la necessità di programmarlo ed organizzarlo sulla base di specifiche competenze e di adeguate risorse.
Un ruolo fondamentale in questa direzione dovrà essere svolto, a fianco delle sedi istituzionali, dalla Società Italiana Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale (SIMMESN) recentemente costituitasi dalla fusione delle pre-esistenti SISMME e SISN.

Centro Regionale di Riferimento per lo Screening Neonatale e la diagnosi delle Malattie Metaboliche
Referenti Clinici:
Prof. Roberto Cerone (Responsabile)
Dr. M.C. Schiaffino
Laboratorio:
Ubaldo Caruso (Coordinatore), Stefania Bertoni, Michela Cassanello, Annarita Fantasia, Andrea Mascagni, Giuseppe Minniti, Lorenza Molinari, Maurizio Perfumo, Daniele Vailati, Paola Vannini

Screening neonatale metabolico allargato: a che punto siamo?

LAZIO

All'Umberto I test per tutti i neonati su richiesta dei genitori

Dopo due anni di studio pilota e grazie ad un consistente investimento in apparecchiature (quattro spettrometri di massa tandem e tutte le apparecchiature coordinate per la diagnostica di conferma) la UOC Patologia clinica (già Servizio Malattie Genetico-metaboliche) del Policlinico Umberto I diretta dal Prof. Italo Antonozzi, Ordinario di Patologia Clinica dell'Università "La Sapienza", è finalmente in condizione di iniziare lo screening metabolico esteso sui neonati della Regione Lazio, proseguendo nell'intervento di screening neonatale iniziato nel 1972. I protocolli e le procedure usate sono rigorosamente quelli indicati nelle "Linee guida per lo screening neonatale esteso" approvate dalla SISMME e SISN e ricalcano quelli dettati dalla American Academy of Pediatrics e dall'American College of Medical Genetics .

Il pannello delle malattie oggetto di screening comprende tutte le patologie previste nelle linee guida SISN con un pannello primario e un pannello secondario (Tabelle 1 e 2).
Nel corso dello studio pilota è stato eseguito lo screening di 37.969 neonati e sono stati diagnosticati 25 pazienti (1:1.490) di cui:
1 neonato affetto da deficit di MCAD;
2 affetti da MMA;
1 neonato affetto da deficit di SBCAD;
2 neonati affetti da deficit di SCAD;
1 affetto da deficit di LCHAD;
1 affetto da deficit di VLCAD;
1 affetto da MA;
1 neonato affetto da deficit di IBDH;
1 affetto da deficit di 3MCC;
9 neonati affetti da H-PHE;
3 affetti da PKU;
1 neonato affetto da deficit di BIOPT (BS);
1 affetto da CIT.
A questi casi vanno aggiunti 4 soggetti affetti da alterazioni transitorie (tirosinemia, ipermetioninemia, aumento della propionilcarnitina) e 2 casi che sono in corso di accertamento diagnostico
L'età media di diagnosi è stata di 14.5 giorni di vita e tutti i soggetti diagnosticati sono stati immediatamente avviati, ove prescritto, alla terapia.
Il recall rate è stato del l'1.99% e il rapporto tra veri positivi e falsi positivi di 1:30. Non sono stati finora rilevati falsi negativi .
L'analisi dei costi ha dimostrato una sostanziale sovrapposizione con i valori previsti nelle Linee Guida SISN, con dei costi intorno ai 55 € per campione.
Nel corso dello studio pilota sono stati messi a punto e testati i protocolli di richiamo e i protocolli diagnostici di prima, di seconda istanza e di conferma.

TAB 1
Le patologie diagnosticabili con lo screening neonatale esteso; pannello primario

GRUPPO	*MALATTIA*	*SIGLA*
AA	Fenilchetonuria	PKU
AA	Deficit biosintesi cofattore biopterina	BIOPT (BS)
AA	Deficit rigenerazione cofattore biopterina	BIOPT (REG)
FAO	Deficit dell'acil CoA deidrogenasi a catena media	MCAD
OA	Acidemia glutarica tipo I	GA I
OA	Acidemia Isovalerica	IVA
AA	Malattia delle urine allo sciroppo d'acero	MSUD
AA	Tirosinemia tipo I	TYR I
FAO	Deficit del trasporto della carnitina	CUD
FAO	Deficit dell'idrossiacil CoA deidrogenasi a catena lunga	LCHAD
FAO	Deficit della proteina trifunzionale	TFP
FAO	Deficit dell'acil CoA deidrogenasi a catena molto lunga	VLCAD
OA	3-Idrossi 3-metil glutarico aciduria	HMG
OA	Deficit del Beta-chetotiolasi	BKT
OA	Acidemia Metilmalonica (A,B)	Cbl A,B
OA	Acidemia Metilmalonica (Mut)	MUT
OA	Acidemia Propionica	PA
AA	Acidemia Argininosuccinica	ASA
AA	Citrullinemia	CIT
AA	Omocistinuria (CBS deficiency)	HCY
AA	Tirosinemia tipo II	TYR II
FAO	Deficit di Carnitina palmitoil-transferasi II	CPT II
FAO	Acidemia glutarica tipo II	GA2
OA	Deficit Multiplo delle carbossilasi	MCD

Screening

Seguendo la consuetudine di stretta e proficua collaborazione in atto ormai da oltre 20 anni, i soggetti positivi allo screening sono indirizzati alla rete regionale per il trattamento delle patologie genetico-metaboliche costituita primariamente dalla UOC Patologia metabolica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, diretta dal Prof. Carlo Dionisi-Vici, e dalla UOD Neurologia Pediatrica del Policlinico Umberto I°, diretta dal Prof. Vincenzo Leuzzi, che provvedono alla diagnosi ed al follow up dei soggetti evidenziati allo screening.

Presso la UOC Patologia clinica/Servizio Malattie Genetico-Metaboliche sono operative tutte le linee di diagnostica di seconda istanza e di conferma necessarie e, in particolare:

Area metabolomica (Dirigente Responsabile Dr. Claudia Carducci): dosaggio aminoacidi, dosaggio acil-carnitine, dosaggio acidi organici, dosaggio dei metaboliti dei neurotrasmettitori, pterine, composti guanidinici, rapporto Cr/Crn, omocisteina totale e dosaggio attività enzimatica dei difetti primari di biosintesi di creatina.

Area genomica (Dirigente Responsabile Prof. Carla Carducci): analisi molecolare dei principali geni-malattia cause di aminoacidopatie, acidemie organiche e deficit della Beta-ossidazione. In particolare nel laboratorio di patologia molecolare sono stati caratterizzati più di 300 pazienti affetti da iperfenilalaninemia e fenilchetonuria dovuta ad alterazioni molecolari del gene PAH e dei geni del metabolismo delle pterine (GTPCH1, PTPS, DQPR). Inoltre durante lo studio pilota sono stati messi a punto e validati i test molecolari per l'analisi dei geni ACADM, HADHA e HADHB, VLCAD responsabili della beta-ossidazione, dei geni MUTA E MLYCD ACADSB, responsabili di alcune acidemie organiche. Utilizzando tali tecniche è stato possibile confermare i casi sospetti allo screening e identificare l'alterazione molecolare alla base della patologia. Come ausilio nell'interpretazione dell'effetto delle nuove mutazioni identificate, sono utilizzate tecniche di analisi di RNA e proteine.

In attesa delle disposizioni da Parte della Regione Lazio, il servizio è offerto, su base volontaria e col consenso informato dei genitori, a tutte le Maternità della Regione afferenti al sistema di Screening neonatale del Policlinico Umberto I°. Per le Maternità afferenti al sistema screening della CRI, il servizio offre comunque la disponibilità a eseguire, per conto della CRI , il solo screening esteso.

Per i neonati al di fuori della Regione Lazio il servizio può essere erogato su richiesta e dietro impegnativa, accludendo nella busta la Guthrie card e la richiesta del medico curante su ricettario SSN.

Il servizio può essere messo a disposizione anche di Maternità esterne alla Regione, dietro stipula di apposite convenzioni.

Prof. Italo Antonozzi
Direttore UOC Patologia Clinica
Serv. Malattie genetico-metaboliche
DAI Medicina Diagnostica
Policlinico Umberto I - Roma

TAB 2

Le patologie diagnosticabili con lo screening neonatale esteso; pannello secondario

GRUPPO	*MALATTIA*	*SIGLA*
AA	Iperfenilalaninemia benigna	H-PHE
OA	Acidemia Metilmalonica (Cbl C,D)	Cbl C,D
AA	Argininemia	ARG
AA	Citrullinemia tipo II	CIT II
AA	Ipermetioninemia	MET
AA	Tirosinemia tipo III	TYR III
FAO	Deficit di Carnitina palmitoil-transferasi (L)	CPT Ia
FAO	Deficit dell'acil CoA deidrogenasi a catena corta	SCAD
FAO	Deficit Carnitina/acil-carnitina translocasi	CACT
OA	Deficit del 3-Metil crotonil-CoA carbossialsi	3MCC
OA	Deficit del 2-Metil butirril-CoA deidrogenasi	2MBG
OA	Aciduria 3-Metil glucagonica	3MGA
OA	Defict del Isobutiril-CoA deidrogenasi	IBG
OA	Aciduria Malonica	MAL
FAO	Deficit del Dienoil reduttasi	DE-RED
FAO	Deficit 3-OH acyl-CoA deidrogenasi a catena media/corta	M/SCHAD
FAO	Deficit del chetoacil -CoA deidrogenasi a catena media	MCKAT
OA	Aciduria 2-Metil 3-idrossi butirrica	2M3HBA

AA: aminoacidopatie; OA: Acidurie organiche; FAO: deficit betaossidazione acidi grassi

I contatti del Centro

UOC Patologia Clinica
Serv. Malattie genetico-metaboliche DAI Medicina Diagnostica
Policlinico Umberto I
V.le Policlinico 155 - 00161 ROMA Direzione tel. 06.49975801/02

Servizio e Centro screening:
genmet@uniroma1.it
screening.neonati@policlinicoumberto1.it

Direttore: Prof. I. Antonozzi
italo.antonozzi@uniroma1.it
tel 06.49918275

Responsabile Screening Esteso e diagnostica metabolomica:
Dr. Claudia Carducci
claudia.carducci@uniroma1.it
tel 06.49918273

Responsabile diagnostica molecolare:
Prof. Carla Carducci
carla.carducci@uniroma1.it
tel 06.49914274

Responsabile screening CH e FC e galattosemia:
Dr. Cristiana Ciocci
c.ciocci@policlinicoumberto1.it
tel 06.49975811

Responsabile sistema richiami:
Sig.ra Stefania Pedullà
s.pedullà@policlinicoumberto1.it
tel 06.49975805

PIEMONTE

La Regione affida l'elaborazione di un progetto ad un Tavolo di esperti

Una scelta ponderata ma senza preclusioni e quindi aperta a rivalutazioni future legate all'acquisizione di nuove conoscenze sia cliniche che tecniche.

È questa la posizione della Regione Piemonte relativamente all'applicazione dello screening allargato neonatale a tutti i nuovi nati piemontesi. Una scelta che è oggetto, proprio in queste settimane, di discussione da parte di un tavolo di esperti del settore, che sta affrontando il problema in ambito regionale. Dal tavolo emergeranno le proposte che saranno poi vagliate dall'Assessore alla Sanità .

"Il Piemonte – spiega il Dottor Pagliardini – dovrebbe seguire una linea moderata nell'affrontare l'allargamento dello screening neonatale, effettuando lo screening solo per patologie che hanno i precisi requisiti richiesti da un programma di screening. Inizialmente si dovrebbe proporre l'allargamento dello screening dell'MCAD, screenabile con la Tandem Massa, e della Malattia di Pompe. L'allargamento, infatti, non deve essere limitato solo all'uso della tecnologia Tandem Massa ma anche alla tecnologia tradizionale e interessare le patologie lisosomiali come, appunto, la malattia di Pompe (glicogenosi tipo II) che presenta tutti i requisiti specifici imposti da un programma di screening".

Attualmente in Piemonte è attivo lo screening per: ipotiroidismo congenito, iperfenilalaninemie, galattosemia, SAG (sindrome adreno-genitale), deficit di biotinidasi e-fibrosi cistica.

Screening

VENETO

La Regione sta deliberando per l'avvio del test per Veneto, Friuli, Provincie di Trento e Bolzano

È in dirittura d'arrivo il progetto di applicazione dello screening neonatale metabolico allargato elaborato dalla Regione Veneto per tutti i nuovi nati dell'area vasta comprendente Veneto, Friuli, e Provincie di Bolzano e di Trento. Dopo il passaggio nella Commissione sanità, che ha dato il parere positivo all'unanimità lo scorso 3 agosto, la delibera è proprio in questi giorni all'attenzione degli Uffici competenti, che stanno inserendo le modifiche apportate dalla Commissione. "Verrà sottoposta alla Giunta regionale nella prima seduta utile – puntualizza l'Assessore regionale alla Sanità, Sandro Sandri – e quindi diverrà operativa".

Visti i numeri dei nuovi nati nell'area vasta, stimati in oltre 50 mila all'anno, il progetto verrà sviluppato congiuntamente dal Centro regionale specializzato per le malattie metaboliche ereditarie afferente al Dipartimento di Pediatria dell'Azienda Ospedaliera di Padova e dal Centro afferente all'Azienda Ospedaliera di Verona, coinvolgendo anche l'Unità operativa complessa dell'Azienda sanitaria di Bassano del Grappa.

Il Centro di Padova svolgerà attività di coordinamento operativo per l'attuazione del progetto, compresa la gestione amministrativa ed economica e, entro 30 giorni dall'approvazione della delibera in Giunta regionale, dovrà inviare in Regione un piano operativo indicante tempi e modalità di attuazione. L'attività è prevista a regime per la metà del 2010. Mentre Padova attende il pronunciamento definitivo della Regione, l'Azienda Ospedaliera di Verona ha già avviato la sperimentazione già dai primi mesi del 2009.

Per quanto riguarda i costi, la spesa per neonato è preventivata in circa 55 Euro. La Regione erogherà inizialmente un contributo straordinario di 100 mila Euro per il 2009 e successivi contributi annui in relazione al rendiconto finanziario che verrà presentato ogni anno. I costi a regime saranno a carico delle Aziende ospedaliere di Padova e Verona, dal momento che l'attività rientra nei LEA regionali e quindi nelle assegnazioni economiche a carico del Fondo Sanitario regionale.

Per quanto riguarda le malattie che verranno identificate dallo screening, la Regione definisce un pannello di malattie in base alle possibilità diagnostiche ed operative. In una prima fase comprenderà malattie diagnosticabili e trattabili entro la prima settimana di vita (fenilchetonuria; malattia delle urine allo sciroppo d'acero; tirosinemia tipo I; glutarico aciduria tipo I; deficit cobalamina C/D; deficit dell'acil CoA deidrogenasi a catena media (MCAD); isovalerico acidemia).

In una seconda fase saranno inserite le malattie diagnosticabili e parzialmente trattabili entro i primi giorni di vita (72 ore) e di cui è necessario uno studio pilota (citrullinemia; aciduria arginino succinica; argininemia, deficit dell'acil CoA a catena molto lunga, a catena lunga b, a catena corta; deficit delle acil CoA (aciduria glucarica tipo II); deficit della carnitina palmitolitrasferasi tipi I e tipo II; deficit della carnitina acilcarnitina traslocasi; deficit del trasportatore (OCTN2) della carnitina; acidemia propionica, acidemia metilmalonica; malattie di Pompe; malattia di Fabry, mucopolisaccaridosi tipo I, II e IV).

A Verona il test è già avviato

Non ha perso tempo l'Azienda Ospedaliera di Verona e, a pochi mesi dall'approvazione da parte della Giunta regionale della delibera che stabilisce l'avvio della sperimentazione dello screening neonatale metabolico allargato su tutti i nuovi nati del Veneto avviando così l'iter che ne sancirà l'effettiva applicazione, ha intanto già iniziato a screenare i 24 mila bambini che ogni anno nascono nelle tre provincie venete di Verona, Vicenza e Rovigo. Una sperimentazione avviata dal primo gennaio scorso nel Centro Regionale di Screening Neonatali dell'Azienda Ospedaliera – Policlinico G.B. Rossi, che diventa così la prima Azienda nel Veneto ad applicare il test. "Un risultato ottenuto grazie alla preparazione del personale, altamente specializzato – spiega il Professore Luciano Tatò, direttore di Pediatria del Policlinico - ma anche all'installazione delle attrezzature necessarie, i Tandem Spettrometri di Massa, macchine che l'Azienda Ospedaliera ha preferito prendere in affitto, una modalità che permette la manutenzione e l'aggiornamento continuo".

Verona si propone da tempo come Centro di eccellenza per la diagnostica, offrendo anche l'analisi del DNA che permette alla famiglia la diagnosi prenatale su un'eventuale ulteriore gravidanza a rischio. Ultima conferma della qualità dei servizi offerti, in ordine di tempo, il riconoscimento ricevuto in settembre dal Prof. Piero Rinaldo della Mayo Clinic di Rochester (Minnesota, USA) che

riconosce l'Azienda quale centro di eccellenza per la conferma diagnostica

Lo screening neonatale allargato applicato a Verona permette di identificare precocemente molte malattie ereditarie, il cui numero esatto viene stabilito dalla Regione Veneto. La diagnosi precoce ha permesso un rapido intervento da parte delle equipe mediche specializzate con il risultato di contenere le conseguenze delle patologie.

"Il nostro laboratorio ha gli strumenti necessari per identificare ben 97 malattie rare, un numero molto alto se pensiamo che negli Stati Uniti le malattie effettivamente screenate sono 40 ed in Germania 11, ma una limitazione viene imposta non a caso. Teniamo presente, infatti, che molte di queste malattie hanno una rarità tale che se ne presenta una ogni 10 anni e, soprattutto, non hanno cura. La loro identificazione avrebbe quindi un semplice valore eugenetico, ma sarebbe inutile da un punto di vista pratico, vista la rarità del possibile incontro tra due portatori".

Screening

LOMBARDIA

Il Piano di fattibilità al vaglio della Regione, intanto il Buzzi va avanti

Nel corso dell'anno 2008 i programmi regionali di screening hanno mantenuto inalterato il pannello di patologie oggetto d'indagine, che dal novembre 2005 comprende Fenilchetonuria/Iperfenilalaninemie (PKU/HPA), Ipotiroidismo Congenito (IC), Fibrosi Cistica (FC), Iperplasia Surrenalica Congenita (ISC).

Nel 2008 si è registrato in Lombardia un nuovo incremento nel numero dei neonati accettati dal nostro laboratorio per screening neonatale, giunto a 100.638 unità, record storico che riporta la natalità nella nostra Regione a dati comparabili a quelle registrate negli anni ' 70-' 80.

Sul fronte delle iniziative per lo screening neonatale "esteso", rivolte allo screening ed alla diagnosi precoce di errori congeniti del metabolismo, nel primo semestre del 2009 le autorità regionali - anche su istanza di alcuni autorevoli neonatologi lombardi - hanno richiesto alla nostra Azienda lo sviluppo di un piano di fattibilità tecnico-economica, relativo all'estensione dei programmi di screening per errori congeniti del metabolismo. Il documento presentato nel mese di luglio è attualmente al vaglio degli uffici regionali delegati.

In attesa di decisioni in merito delle autorità regionali, il nostro Laboratorio ha intanto potuto potenziare la propria dotazione tecnologica grazie alla donazione di un sistema strumentale ESI-LC-MSMS Perkin Elmer Waters da parte dell'Associazione ONLUS OBM, che nel corso dell'anno ha attivato una serrata e fortunata campagna di raccolta fondi (pubblicizzata anche da AISMME), finalizzata specificamente a questo scopo.

L'installazione ed il collaudo della strumentazione, avvenuta nel giugno scorso, ha già consentito l'attivazione di un programma di formazione del personale al complesso uso di questa tecnologia. Attualmente definendo i valori di riferimento per aminoacidi (AA) ed acilcarnitine (AC) in campione ematico DBS (Guthrie cards) in una coorte di 5.000 neonati di peso neonatale inferiore ai 2.500 g. ed età gestazione inferiore alle 37 settimane. Tale fase è "propedeutica" all'introduzione a scopo diagnostico della misura di AA+AC, che prevediamo di attivare a partire dai primi mesi del 2010, contemporaneamente all'utilizzo di tale tecnologia come test di supporto ("2tier test") nello screening di PKU/HPA.

Dr. Carlo Corbetta
Direttore Laboratorio di Riferimento
Reg.le per lo Screening Neonatale
A.O. Istituti Clinici di Perfezionamento
Ospedale dei Bambini "V. Buzzi"
Milano

SARDEGNA

Un passo indietro

Da giugno 2008 nel campo della diagnosi delle malattie rare in Sardegna si è fatto un passo indietro di 18 anni. Ci troviamo nella stessa situazione di quando Prof. Stefano De Virgilis, con contratti a progetto e altri finanziamenti iniziò a preoccuparsi della formazione di alcuni precari e fondò il laboratorio (mai istituzionalizzato, e praticamente fantasma) per la diagnosi delle malattie metaboliche. Da allora, quel laboratorio dell'Ospedale Microcitemico di Cagliari funzionando a regime ha consentito ai neonati affetti da malattia metabolica di avere una diagnosi e di poter seguire una cura. Oggi, però in tutta la Sardegna, questo non è più possibile. I prelievi fatti ai malati in cura presso l'Ospedale vengono inviati nei laboratori della Penisola, mentre la diagnosi neonatale viene fatta con gravi e colpevoli ritardi negli ospedali della Penisola quando sui neonati la malattia ha già lasciato gravissimi danni che rimarranno per tutta la vita. Il risultato sono costi notevolmente più esosi che il servizio sanitario regionale deve sostenere ed un servizio che dà in ritardo il risultato dell' analisi per il monitoraggio delle cure ai malati ed obbliga a trasportare e far soggiornare i neonati e i familiari negli ospedali della Penisola. Ci chiediamo come sia ancora possibile che questa situazione continui! Ce lo chiediamo perché sembra impossibile, nonostante tutte le segnalazioni che Co.me.ta. Sardegna Onlus ha fatto da giugno 2008 a oggi a tutti gli enti preposti invitandoli a trovare una soluzione. Dobbiamo confessare che molti hanno mostrato interesse ma pochi la buona volontà necessaria a trovare soluzioni concrete. La classe politica di allora si era trincerata dietro storie di ordinaria burocrazia limitandosi a scrivere un Piano sanitario Regionale con tanti propositi ma poca concretezza. Il piano conteneva la previsione di istituire lo screening neonatale allargato. Nonostante il buon proposito non hanno fatto nulla perché il laboratorio non chiudesse. In questo contesto, purtroppo oggi è difficile parlare di screening allargato quando non viene garantito neppure lo screening minimo sulle malattie fatto sino ad un anno e mezzo fa.

La classe politica attuale ha anch'essa mostrato interesse per la soluzione del problema laboratorio, e ha chiesto tempo per provvedere. Nel frattempo anch'essa ha fatto una proposta di legge per l'istituzione di un fondo regionale per le malattie rare. Il disegno di legge è senz'altro pregevole perché pone l'attenzione sul problema ma ci lascia un po' interdetti in quanto continua ad affrontare la situazione a "valle", cioè non cerca di limitare sia l'entità che la natura del problema sul malato. Infatti, non prevede la diagnosi di certe malattie rare, non si pone il problema dell'inesistenza del laboratorio per la diagnosi delle malattie del metabolismo propedeutico per garantire lo screening allargato in Sardegna. Peraltro, allo stato attuale il problema non è legato ai fondi disponibili per i farmaci, le degenze, le analisi e quant'altro visto che la Regione Sardegna ha disponibilità già da ora, ma all'indirizzo mirato dei fondi nelle specificità del problema.

Speriamo che il nuovo Assessore e il nuovissimo (prende servizio questi giorni) Direttore sanitario della Asl, che conoscono il problema, non ci facciano attendere troppo e si adoperino perché nella nostra Regione riprenda un servizio fondamentale da potenziare con lo screening allargato: per limitare enormi sofferenze.

Silvio Pedditzi
Cometa Sardegna
Associazione per la ricerca
e la prevenzione delle malattie
metaboliche ereditarie
e malattie rare

Consulta MR

Dalla Consulta Malattie Rare….

21 luglio 2009: a Roma il convegno "Il Cammino dei progetti di Legge sulle Malattie Rare e i farmaci orfani"

"Molta soddisfazione ed un ulteriore stimolo per proseguire il lavoro compiuto fino ad ora".

Questo il feedback che la Consulta Nazionale delle Malattie Rare (organismo rappresentativo di 264 Associazioni di Pazienti) ha tracciato all'indomani dell'incontro del 21 luglio sul tema "Il cammino dei progetti di legge sulle Malattie Rare e i Farmaci Orfani". che ha saputo raccogliere intorno allo stesso tavolo, oltre ai Senatori interessati al DDL 52, le più alte cariche dello Stato. Nel corso del quale, tra l'altro, la Consulta Nazionale della Malattie Rare ha ribadito la necessità di essere istituzionalizzata, un passaggio condiviso soprattutto dal Vice Ministro Fazio che ha parlato della "messa a norma" della stessa.

L'estensione dell'obbligatorietà dello screening neonatale a tutte quelle malattie che hanno o avranno una terapia farmacologica e/o dietetica efficace, un migliore accesso al farmaco e il finanziamento alla ricerca, tre istanze fondamentali sulle quali la Consulta Nazionale delle Malattie Rare (organismo rappresentativo di 264 Associazioni di Pazienti) ha chiesto una presa di posizione definitiva delle Istituzioni per arrivare finalmente a una normativa che tuteli i circa 2 milioni di malati rari in Italia.

"Abbiamo ottenuto l'attenta e propositiva attenzione dal mondo istituzionale – ha commentato Flavio Bertoglio, Segretario Generale della CNdMR - che ha risposto positivamente al nostro invito, mostrando di condividere unilateralmente le finalità del DDL 52. Sarà pertanto nostra cura tenere alto l'interesse mostrato sull'unico vero problema riconosciuto da tutti i partecipanti: il reperimento delle risorse finanziarie in grado di trasformare entro l'anno il DDL 52 in Legge dello Stato. Tanto che le parole del Presidente del Senato Schifani, del vice Ministro Fazio, del primo firmatario del DDL 52 Senatore Tomassini, della relatrice del DDL stesso Senatrice Bianconi e del Presidente della X Commissione Industria Senatore Cursi, ci hanno confermato un positivo interesse bipartisan, in quanto la malattia non conosce colore politico".

Roma, 12 settembre 2009

Assemblea delle Associazioni accreditate presso l'ISS-CNMR

dalla nostra inviata Dott.ssa Vicenzina Basciu

Il riconoscimento delle 109 patologie rare, da inserire nell'elenco di cui al Decreto Legge 279/2001. È questa la principale esigenza delle Associazioni accreditate presso l'Istituto Superiore della Sanità emersa nel corso dell'Assemblea che si è svolta a Roma lo scorso 12 settembre. Attualmente le malattie rare riconosciute sono 279, a fronte di circa 70 mila schede inviate da tutta Italia al Registro Nazionale Malattie Rare dell'ISS per il loro riconoscimento. In risposta alle sollecitazioni del mondo associativo la Consulta ha assicurato che da qui alla fine del proprio mandato, prevista per il 31 dicembre 2010 verrà rivolto il massimo sforzo per l'inserimento delle 109 malattie rare (compreso l'aggiornamento annuale) nell'elenco delle malattie rare esenti (D.L.279), e per la trasformazione in Legge del DDL 52. È stata prevista anche la possibilità di aderire ad una manifestazione nelle piazze sul tema. Auspicato inoltre un sempre maggior confronto con le associazioni.

Per rispondere agli obiettivi, l'Assemblea si è posta una serie di step, suddivisi in scansioni temporali.

Nel breve termine:

1. DDL 52 con emendamenti dell'Assemblea;
2. Inserimento 109 malattie rare (oltre alle altre malattie rare) nell'elenco del D.L. 279 con aggiornamento annuale.

Nel medio termine:

1. I nuovi LEA;
2. Prepensionamento ai malati rari;
3. Nuove malattie rare inserire nella 279 con aggiornamento annuale;
4. Screening per malattie rare.

Nel lungo termine:

1. Esenzione dell'IVA alle ONLUS;
2. Piano Nazionale Malattie Rare;
3. Registri Nazionali dei pazienti malattie rare;
4. Uso off-label libero dei farmaci per le malattie rare;
5. Linee Guida Scientifiche per le malattie rare.

Nel corso dell'Assemblea la giornalista Margherita de Bac, autrice del libro "Siamo solo noi", ha rinnovato il suo impegno verso le malattie rare

Consulta Nazionale delle Malattie Rare

e ha anticipato la sua intenzione di scrivere e pubblicare un secondo volume sull'argomento, invitando tutti a raccontare le loro esperienze sul suo Blog www.lemalattierare.info.

La Dottoressa Taruscio ha illustrato l'attività del Centro con le associazioni: parent traning, corsi di auto-mutuo-aiuto: linee guida. La Dottoressa Daniela Pierannunzio, tecnico statistico dell'ISS ha riferito sul progetto nazionale relativo ad un programma educativo ed informativo rivolto alle associazioni pazienti ed ai loro familiari mirato alla conoscenza del registro malattie rare, dei farmaci orfani e dell'accessibilità al trattamento delle stesse. Infine, Flavio Bertoglio, Segretario Generale della Consulta Nazionale Malattie Rare, ha relazionato sull'evento del 21 Luglio in Senato e sulla attività della Consulta.

In attesa del Legislatore…

Tempi rapidi per il DDL Tomassini sulle malattie rare. Li assicura il presidente del Senato, Renato Schifani, al convegno ''Il cammino dei progetti di legge sulle malattie rare e i farmaci orfani". 'La volontà di concludere al più presto l'iter di questa legge - ha detto - è stata espressa anche dal Governo che si è impegnato per una conclusione in tempi brevi. È un argomento che mi sta molto a cuore e personalmente porrò ogni mio impegno per favorire una rapida definizione".

"Il tema mi è particolarmente caro – ha sottolineato Antonio Tomassini, presidente della Commisione Igiene e Sanità del Senato – in ogni legislatura c'è stato un percorso specifico dedicato a questa legge. Ma finora l'iter è sempre stato bloccato dall'insormontabile problema economico. Ora riteniamo di poter proseguire quel tragitto. Noi parlamentari siamo pronti. Diamo seguito in maniera concreta e definitiva a questo progetto".

Attualmente sono 10 i progetti di legge per regolamentare la materia presentati in Parlamento, il cui percorso d'esame è iniziato da tempo in Senato; altre misure sono già state autorizzate, ma la loro applicazione risulta spesso difficile o è rimasta disattesa - come nel caso dello stanziamento di 3 milioni di euro nella Finanziaria 2008 destinato all'acquisto di apparecchiature per effettuare screening neonatali allargati.

"È necessario mettere a 'sistema' il programma di screening neonatale – ha sottolineato Ferruccio Fazio, viceministro della Salute al Convegno - ma anche garantire una rete assistenziale ben definita che assicuri la 'gestione' del paziente da ogni punto di vista e per tutto il corso della malattia ma, soprattutto, senza dispersioni".

Fondamentale il disegno di legge n.52 presentato dall'On. To-

massini, per il quale è stata attivata la procedura dibattimentale in commissione ed il percorso è alla fase emendativa. Questi i contenuti principali:

1. **Prevenzione:** estensione dell'obbligatorietà dello screening neonatale almeno a quelle malattie genetiche rare per le quali oggi è, ed in futuro sarà, disponibile una terapia farmacologica e/o dietetica di comprovata efficacia;
2. **Accesso al Farmaco:**
   a. creazione di un Fondo Nazionale Integrativo per la copertura delle spese non pianificabili da parte delle Regioni e specificamente destinato ai nuovi trattamenti, ovvero alla gestione delle situazioni non previste (ad esempio, aumento di dosaggio nei pazienti già trattati) e finanziato attraverso una percentuale dell'ammontare totale delle somme versate dalle aziende farmaceutiche per le pratiche registrative;
   b. inserimento automatico dei Farmaci Orfani per il trattamento delle Malattie Rare nei PTO (Prontuari Terapeutici Ospedalieri) e PTOR (Prontuari Terapeutici Ospedalieri Regionali);
3. **Finanziamento alla Ricerca:** incentivare la ricerca pubblica e privata, affinché indirizzi gli investimenti specificamente verso i Farmaci Orfani, attraverso:
   - lo stanziamento di fondi destinati alla specifica area di ricerca;
   - la defiscalizzazione delle spese sostenute dalle imprese per la ricerca di base
   - l'esclusione dei Farmaci Orfani dal taglio dei prezzi applicato dall'AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco;
   - il supporto alla ricerca profit e non profit.

Network Telethon delle Biobanche genetiche
UNIAMO fa il punto sullo stato dell'arte

La partecipazione dei pazienti e delle loro famiglie può essere assai utile allo sviluppo delle Biobanche: il contributo che può venire dalla voce dei pazienti potrebbe infatti dare una risposta ad alcuni dei problemi che il network italiano si trova oggi ad affrontare. E quelli più gravi non sono né scientifici, né tecnici, ma di cultura.

UNIAMO Federazione Italiana per le Malattie Rare Onlus ha partecipato all'annuale incontro che ha fatto il punto della situazione nazionale per il progetto di network delle Biobanche Genetiche Telethon TGBN, riunite in network nel 2008 con lo scopo principale di uniformare le modalità operative. Le biobanche permettono, infatti, di conservare ed avere a disposizione il prezioso materiale biologico raccolto, garantendo il rispetto di tutte le norme previste per la tipologia e la qualità dei servizi offerti. Il network ha anche l'ambizioso obiettivo di facilitare la richiesta dei servizi per le famiglie e per i ricercatori di tutto il mondo. Ed è proprio quest'ultimo capitolo quello che continua a far emergere le maggiori preoccupazioni.

Nel corso dell'incontro sul tema, svoltosi presso la Fondazione IRCCS all'interno dell'Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena di Milano, nello scorso mese di aprile è stata illustrata la bozza di modello informatico che permetterà ai ricercatori delle biobanche che fanno parte del network di inserire in un data base assolutamente anonimo i dati scientificamente rilevanti così che questi siano a disposizione di tutti. Sarà possibile attraverso una serie di codici specifici di risalire all'identificazione dei dati informativi essenziali di ciascun materiale (cellule, tessuti, dna) giacente nelle banche. Il modello non è al momento ancora disponibile in rete, ma lo sarà presto. Intanto si dovrà affrontare quello che allo stato attuale risulta essere il problema più urgente. I responsabili delle biobanche hanno infatti espresso una preoccupazione: i medici e i ricercatori clinici non garantiscono il completo inserimento dei dati raccolti con gli esami svolti sui pazienti, cosa che rallenta il processo di acquisizione in rete delle conoscenze e limita la crescita della ricerca. Un problema che i pazienti e loro familiari conoscono bene e hanno sempre vissuto come fonte di notevole difficoltà. Gli intervenuti hanno concordato nel sottolinearlo come un limite 'culturale' che deve essere preso in considerazione con azioni dirette e concrete.

Proprio per sottolineare il ruolo fondamentale che i pazienti possono svolgere per costruire e diffondere una cultura sulle malattie rare, è stata accolta dai presenti all'incontro milanese la proposta avanzata dalla Presidente di Uniamo Renza Barbon Galluppi di trovare nel sito uno spazio per ospitare una serie di domande e risposte standard (le cosiddette FAQ) che per la loro immediatezza e semplicità possano orientare la ricerca e la conoscenza anche da parte di chi si avvicina con conoscenze scientifiche più o meno approfondite all'ampio capitolo della malattie rare. "Troppo spesso – sottolinea la Presidente Renza Barbon Galluppi – abbiamo dovuto riscontrare che, in presenza di sintomi premonitori, i medici o i pediatri di base non hanno 'pensato' all'insorgenza di una malattia rara. In questo senso siamo impegnati come federazione a promuovere ogni iniziativa che accresca l'attenzione di chi è chiamato alla diagnosi e devo ribadire che sono state le stesse organizzazioni dei medici e dei pediatri a sollecitare una attività di formazione dei propri aderenti alla diagnosi e cura delle malattie rare. È in questo spirito che è stato sottoscritto a Venezia l'estate scorsa un protocollo di intesa che troverà ora attuazione con una serie di corsi di formazione articolati a livello regionale".

Un altro impegno è emerso a Milano per UNIAMO: quello di far conoscere alle associazioni federate il valore dell'opportunità offerta dalle Biobanche che hanno intenzione di aprirsi alle stesse famiglie con l'obiettivo di acquisire e di restituire sempre più informazioni sulle singole patologie.

Attualmente il "Network delle Biobanche Genetiche Telethon" (TGBN) è composto da:

- Galliera Genetic Bank, del S.C. Laboratorio di Genetica E.O. Ospedali Galliera – Genova
- Biobanca di Linee Cellulari e DNA di pazienti affetti da Malattie Genetiche, del S.S.D. Laboratorio di Diagnosi pre e post-natale di Malattie Metaboliche – Istituto G. Gaslini – Genova
- Biobanche di Genetica Umana di pazienti affetti da: Parkinson e Parkinsonismo, del Centro Parkinson e disturbi del movimento, Istituti Clinici di Perfezionamento – Milano
- Biobanca di Linee Cellulari e DNA di pazienti affetti da Sindrome di Rett e da Ritardi Mentali da X-Linked, del Laboratorio di Genetica Medica – Dipartimento di Biologia Molecolare – Università di Siena
- Biobanca Neuromuscolare di Tessuto e Campioni di DNA, del Dipartimento di Neuroscienze – Università di Padova
- Biobanca di DNA, Linee Cellulari e Tessuto Neuro-muscolare-cardiaco, del U.O.S. Diagnostica Malattie Neuromuscolari – U.O. Neurologia – Centro Dino Ferrari, Università Studi – Fondazione, Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena – Milano
- Biobanca di Cellule, Tessuto e DNA di pazienti con Malattie Neuromuscolari, del Laboratorio di Biologia Cellulare – U.O. Malattie Neuromuscolari e Neuroimmunologia – Istituto Neurologico Besta Fondazione IRCCS – Milano

Associazioni

Disabilità mentale e malattie rare

*di Carlo Hanau**

Da ricerche condotte dal Dr. Angelo Cerracchio, dell'ANFFAS di Salerno, risulta che per circa la metà delle persone con disabilità mentale non si conoscono le cause che l'hanno provocata. Se si restringe l'indagine alle persone con disturbi dello spettro autistico, tale percentuale sale ad oltre l'80% e nel restante 20% si ritrova una delle malattie rare che sono in grado di provocare questi disturbi. Questo grave fenomeno di ignoranza, che contrasta col diritto del malato a conoscere il suo stato, è dovuto a due problemi diversi:

1) la scienza medica non conosce ancora molte malattie che danneggiano il cervello e il sistema nervoso centrale;

2) i medici curanti non fanno richiesta degli esami già noti che potrebbero svelare le cause teoricamente già note della disabilità.

Malattie rare ancora ignote che provocano disabilità mentale e le sindromi autistiche

Sul primo punto si deve aumentare la ricerca scientifica, sia quella biochimica sia quella genetica, che di recente hanno avuto sviluppi grandiosi in altri campi della medicina.

La Dottoressa Domenica Taruscio, dell'Istituto Superiore di Sanità, ha diramato il 20 giugno 2006 una circolare ai responsabili regionali delle malattie rare chiedendo la collaborazione per iniziare il progetto "Malattie rare senza diagnosi", realizzato per dare la possibilità di conoscere la diagnosi eziologica. Questo progetto prevede l'istituzione di una banca dati (database) e di una banca di materiale biologico (biobanca) presso l'ISS per tutta l'Italia. I dati e il materiale saranno disponibili per i ricercatori autorizzati: un centinaio di loro potranno utilizzare il materiale per effettuare diversi esami di laboratorio finalizzati a individuare le malattie ancora ignote. Tante sono infatti le possibilità di fare ricerche da un piccolo prelievo di sangue e di urine, senza più disturbare la persona con disabilità con diversi prelievi.

Alla fine dell'anno scorso il Prof.Enrico Garaci, Presidente dell'ISS, ci ha confermato la volontà di procedere su questa strada in collaborazione con i ricercatori degli USA che studiano le malattie rare. A lui chiediamo di affrettare il percorso per quanto è umanamente possibile.

Anche la Fondazione Smith Kline, da noi egualmente sollecitata, ha deciso del tutto autonomamente (come si evince dal suo sito) di costruire una biobanca, che ha gli stessi intendimenti, sia pure limitata a persone con disturbi autistici. L'11 aprile 2006 Paolo Rizzini, vice Presidente della Fondazione, ed Emiliangelo Ratti, Direttore del Centro Ricerche GlaxoSmithKline sulle Neuroscienze, che ha sostenuto scientificamente ed economicamente il progetto, hanno riunito un comitato per istituire a Verona, col coordinamento del Prof. Bernardo Dalla Bernardina dell'Università di Verona, una banca dati e una banca italiana di materiale biologico sull'autismo, finalizzate alla ricerca genetica sulla patologia.

La prima azione svolta è stata la realizzazione di un network di centri di ricerca clinica per l'autismo, e la promozione della diffusione di strumenti (ADI e ADOS) per determinare con maggiore precisione la sindrome, intesa come complesso di sintomi e successivamente, sui casi che corrispondono all'autismo, il prelievo e la conservazione dei materiali biologici dei bambini e di alcuni familiari, da rendere disponibili per lo studio dei ricercatori, biochimici e genetisti. Nell'anno trascorso già circa 150 famiglie, per un totale di circa 400 tra soggetti autistici e loro familiari, sono state coinvolte ed i dati e prelievi biologici relativi sono affluiti al Centro di Verona. Si devono ringraziare la Fondazione Smith Kline e i ricercatori della Glaxo, Pierandrea Muglia e Lucio Da Ros, che volontariamente si dedicano a questa realizzazione, come annunciato nel convegno di Cassola (Vi), novembre 2008, che può essere visionato sul sito www.autismotv.it, e tutti i centri collaboratori italiani.

Malattie rare note ma non diagnosticate

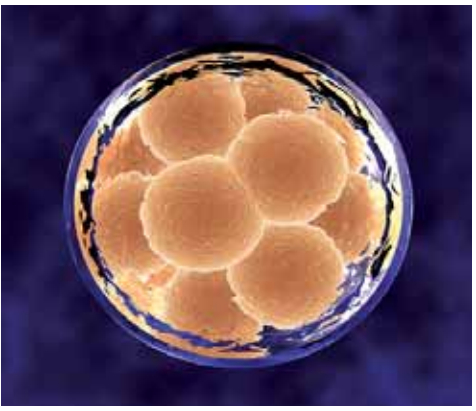
Le malattie rare sono molto meno rare di quanto si pensi: moltissime malattie rare non vengono diagnosticate e restano cause ignote quelle che provocano la disabilità mentale, compreso quella nelle forme più gravi. Quando si operano screening a tappeto sulla popolazione generale risultano infatti molti più casi di quelli già conosciuti prima. Questo deriva dalla scarsa conoscenza delle malattie rare da parte dei curanti e dalla mancanza di kit diagnostici per rilevare queste patologie.

Il problema da risolvere consiste nel trovare nei casi di persone affette da disabilità le cause teoricamente già note della disabilità stessa. Non si tratta di ricerca scientifica, come nel caso precedente, ma dell'applicazione di protocolli di indagine già sperimentati, che vengono colpevolmente dimenticati dai medici curanti, peraltro solitamente fin troppo propensi a prescrivere esami per i loro pazienti normodotati. Si ha quasi l'impressione che molti medici ritengano inutile fare esami sulle possibili cause della disabilità mentale, "perché tanto poi non serve a nulla, non essendoci rimedi disponibili".

Questa trascuratezza è doppiamente colpevole: in base al nostro diritto l'utente oppure chi lo rappresenta (i genitori del bambino oppure i tutori) hanno diritto a conoscere la causa della malattia, indipendentemente dall'esistenza di una cura. Inoltre i genitori di un bambino piccolo possono essere tentati di chiamare nuovamente la cicogna, e devono essere informati sulle probabilità di incorrere in una ripetizione della disabilità. In questi casi si può ipotizzare un'azione di richiesta dei danni ai medici responsabili della cura che hanno taciuto il rischio di ricorrenza.

L'ignoranza sulla presenza della pa-

Associazioni



tologia rara nel suo assistito può indurre il pediatra di fiducia a commettere errori nella gestione del caso. Infatti, quando prima o poi si presentano sintomi di difficilissima interpretazione tipici della malattia rara non diagnosticata nel suo assistito, è indotto a sottoporre a esami inutili e talvolta dannosi il bambino, con rilevante aggravio di risorse sprecate e possibili errori nella terapia, come succede quando la patologia rara realmente presente viene scambiata con un'altra.

In linea con la scelta di recente emersa in Parlamento di privilegiare il giudizio del medico rispetto alla libera autonoma scelta del paziente e di chi lo rappresenta, si potrebbe considerare attentamente anche l'ipotesi che i risultati dello screening di tutte le malattie metaboliche rare, effettuati anche per quelle non guaribili e ancora prive di cura efficace, possano essere comunicati soltanto al medico curante piuttosto che ai genitori. Tale possibilità dovrebbe essere esplicitamente offerta ai genitori prima di sottoporre a qualsiasi screening il loro figlio, come alternativa ad essere informati direttamente.

In molti casi non è il medico di fiducia responsabile della mancata scoperta della malattia rara, ma l'omissione deriva da una scelta organizzativa dell'apparato del SSN, per cui un esame sulle urine come quello della succiniladenosina (altrimenti indicata come adenilsuccinatoliasi) non è mai stato eseguito, neppure nei casi in cui alcuni medici di famiglia lo avevano prescritto, nonostante fosse indicato come esame obbligatorio sempre in tutti i casi dal protocollo di cui alla delibera dell'E.R. del 2004 sui disturbi dello spettro autistico. Per cinque lunghi anni, per conto delle associazioni di famiglie di disabili come Anffas, Angsa e Apri, ho fatto richiesta di dare applicazione alla delibera, senza ottenere altro che rimpalli fra i "tavoli" e i "comitati di esperti" della genetica e delle malattie rare e della psichiatria. Qui si sconta una vecchia mentalità di tanti specialisti neuropsichiatri infantili che per anni avevano ritenuto le sindromi autistiche come il risultato dell'inadeguatezza dell'amore materno e si sconta ancora la mentalità paternalistica del tavolo delle malattie genetiche, dove si crede di dovere "proteggere" i genitori dal trauma di conoscere prima che si manifestino i sintomi che il figlio ha una patologia, che generalmente è genetica e grave.

Finalmente il nuovo dirigente del settore ospedaliero e malattie rare, Dr. Di Ruscio, nell'incontro svoltosi il 30 gennaio 2009 per iniziativa della Regione Emilia Romagna e della federazione Federamrare, si è mosso perché tale esame possa trovare un laboratorio di riferimento e un centro clinico cui appoggiare l'interpretazione dell'analisi, nell'ambito dell'esame tandem mass, lo stesso usato per lo screening sui neonati apparentemente sani. Il centro è stato individuato nel laboratorio centralizzato dell'Azienda Ospedaliera S.Orsola Malpighi, che deve curare lo screening delle malattie metaboliche rare su tutti i neonati dell'Emilia Romagna, mentre la ricerca sulle patologie metaboliche rare nei casi che vi siano disabilità motorie e/o mentali gravi, fra le quali i comportamenti autistici, è stata assegnata all'U.O. del Dr.Giuseppe Gobbi, che usufruisce della borsa di studio offerta dalla Fondazione del Monte di Bologna e Ravenna tramite A.P.R.I.

Lo screening per le malattie metaboliche rare su tutti i neonati apparentemente sani

L'esempio precedente mostra che una malattia rara molto grave come la carenza enzimatica adenilsuccinatoliasi, scoperta venti anni addietro anche in Italia da uno studio pionieristico, non viene più riconosciuta nel nostro Paese perché quasi nessuno esegue l'esame specifico delle urine, nonostante si possa stimare che la sua incidenza riguardi almeno 30 neonati all'anno.

Malattie rare sembrano perciò rarissime, anche se non lo sono, facendo sottovalutare la loro importanza. Ovviamente la mancata ricerca della patologia nasconde il problema all'origine e i burocrati del SSN non devono neppure porsi il problema della terapia. Il bambino nasce, si ammala, diventa disabile e muore senza che neppure si conosca la diagnosi, dato che nessuno ha interesse a effettuarla: in tal modo si lede il diritto alla diagnosi che pure la nostra legislazione contempla, e si ritarda all'infinito la ricerca e la cura, entrando nel circolo vizioso della rassegnazione all'impotenza.

Per alcune decine di patologie rare del metabolismo è oggi disponibile una metodica, denominata "tandem-mass", che da una goccia di sangue, al prezzo di qualche decina di euro, è in grado di individuare contemporaneamente molte delle patologie metaboliche rare nel neonato apparentemente sano. La Toscana effettua questo screening dall'inizio del 2000, su tutti i neonati della Regione. Occorre che sia esteso, mediante un incentivo alla ricerca, il numero delle patologie rare diagnosticabili con questa o con altre metodiche, rispettando il diritto (non il dovere) dei genitori a conoscere precocemente la malattia da cui è affetto il figlio. Sappiamo che nonostante l'impegno di alcune benemerite associazioni soltanto con la Finanziaria del 2008 si è favorita concretamente la scelta della tandem-mass, mentre diagnosi che era possibile conoscere e validamente contrastare fin dall'inizio degli anni 2000, come la carenza di creatina, non vengono ancora eseguite nella maggior parte del nostro Paese. Il Veneto, il Lazio, l'Emilia Romagna, la Liguria sono già sul piede di partenza per replicare la sperimentazione della Toscana, salvo il fatto che alcuni esperti vogliono ridurre lo screening alle sole malattie curabili. Questa inaccettabile restrizione non è provocata da problemi economici (i costi non cambiano sostanzialmente), ma dalle preoccupazioni paternalistiche prima accennate.

Questi esami, che vengono eseguiti nei neonati apparentemente sani, devono essere estesi anche a tutti i disabili (grandi e piccoli) per i quali non è nota la diagnosi, per i quali la probabilità di trovare una delle patologie ricercate è ben superiore a quella del gruppo dei neonati apparentemente sani. La proposta consiste nel sottoporre a questi screening, con gradualità e dando la precedenza ai più piccoli, circa un milione di individui con disabilità grave ed eziologia ignota, prevedendo per loro anche la ripetizione dei pochi esami già effettuati su tutti i neonati negli anni passati, come ad esempio la fenilchetonuria e l'ipotiroidismo, poiché si deve escludere la possibilità di errore nell'esame a suo tempo effettuato.

Infine occorre affidare a Enti pubblici fuori mercato la produzione di kit orfani, assicurando e facilitando la diagnostica già oggi possibile su tutte le malattie rare. Infatti eseguire "artigianalmente" gli esami che non fanno parte della routine di laboratorio e che non dispongono di metodiche industriali impedisce di fatto l'accertamento e il riconoscimento di moltissimi malati rari.

**Presidente di Federamrare, Federazione delle associazioni delle malattie rare dell'Emilia Romagna. Componente della Consulta nazionale malattie rare.*

L'associazione CDKL 5 propone giustamente che fra gli esami da fare obbligatoriamente a coloro che presentano comportamenti autistici vi sia anche il cdkl 5. La proposta è di un protocollo che comprenda ricerca di diagnosi cdkl5=stk9 dove ci sono soggetti con sintomatologie Angelmann negativi, x-fragile negativi (simil x-fragile), West negativo all'arx, negativo al mecp2 (sindrome di Rett, con la quale il cdkl 5 è stato confuso fino a pochissimi anni fa), caso Lennox-Gastaut, caso Pitt-Hopkins, encefalopatia epilettica criptogenetica idiopatica, sindromi autistiche o disturbi pervasivi dello sviluppo.

Le vostre storie

Buona sera signora, sono la dottoressa del Centro Malattie Metaboliche...

Dopo una minaccia di aborto importante ed un riposo forzato con farmaci, la gravidanza è proseguita senza intoppi e, il 19 di febbraio, è nato Sebastian, uno splendido bambino di oltre quattro chili. Come spesso accade, nei primi tre giorni dopo il parto, il latte tardava ad arrivare ed il bimbo, dapprima molto tranquillo, ha iniziato a dare segni di insofferenza e poi di forte disappunto, urlando e piangendo a più non posso. In due giorni aveva perso circa quattrocento grammi e nel pannolino comparivano tracce di color arancio, segno, pare, che la perdita di peso era troppo forte.

Mi sono battuta come una tigre per cercare di avere del latte artificiale per nutrire il piccolo, ma gli ospedali "Amici dei Bambini" non approvano la somministrazione di sostituti del latte materno se non dopo prescrizione medica, al fine di promuovere l'allattamento al seno, più salutare per i neonati. Io sapevo che il latte sarebbe arrivato, avendo già avuto una bimba, ma non potevo aspettare oltre e continuare a vedere il mio tesoro soffrire per la fame. Alla fine ho avvertito la montata lattea e ho potuto iniziare a nutrire Sebastian, con grande sofferenza perché nel frattempo il seno si era coperto di ragadi.

Finalmente è arrivato il momento di tornare a casa...non vedevo l'ora di poter gestire da sola e come volevo il bimbo e l'allattamento, e soprattutto non vedevo l'ora di rivedere la mia primogenita di due anni e mezzo, dalla quale non mi ero mai separata a lungo prima di quel momento. Il ritorno è stato commovente, ci siamo abbracciati tutti, anche i nonni erano lì ad accoglierci e abbiamo brindato insieme per il nuovo arrivato, felici che tutto fosse andato bene nonostante le iniziali difficoltà e paure.

Dopo alcune ore, il dramma.

Mio marito era andato al lavoro ed io stavo ancora ripetendo la storia di Sebastian e delle peripezie iniziali per l'allattamento a mia madre e mia suocera, mentre la bimba cercava di attirare invano la nostra attenzione con vari capricci, quando il telefono ci ha interrotte.

"Buona sera signora, sono la dottoressa del Centro Malattie Metaboliche del Meyer..." Il cuore mi si è fermato e lentamente mi sono seduta, cercando di fare mente locale e di afferrare quello che la dottoressa stava dicendo.

Il bimbo era risultato positivo ad una rarissima malattia genetica del metabolismo e dovevano essere effettuati degli esami approfonditi per confermare o meno la diagnosi ed, eventualmente, cominciare la terapia. Il ricovero è stato traumatico: non capivamo perché il nostro bambino, bello come il sole e bianco e rosa come una pesca, fosse ricoverato lì, in quel reparto specifico per malattie neurologiche e del metabolismo... cosa c'entrava il metabolismo con i problemi neurologici? Cos'era questa malattia che mi risultava così difficile da capire? Mio marito ed io eravamo frastornati e preda della disperazione, sconvolti di essere stati noi, portatori sani ed inconsapevoli, ad aver trasmesso questa malattia al bimbo. Uno dei nostri dubbi, vedendo il piccolo così tranquillo e a prima vista perfettamente sano, era se stare lì in ospedale fosse la cosa migliore da farsi oppure se uscire e tornare tutti a casa, non del tutto convinti della veridicità di quello che stava accadendo. Abbiamo scelto di restare.

Dopo una degenza presso l'Ospedale Pediatrico Meyer ci hanno dimessi. Il bimbo, una settimana di vita, aveva già effettuato diversi prelievi, un elettroencefalogramma, una risonanza magnetica e vari altri accertamenti.

Il piccolo adesso ha sette mesi e mezzo ed ha iniziato lo svezzamento, con un regime proteico controllato. Viene considerato asintomatico, ma continuiamo ad effettuare regolarmente i controlli per evitare che, nel caso in cui la malattia "parta", vengano arrecati dei danni alle cellule cerebrali...

La strada è ancora lunga ed impervia, sicuramente ci saranno molti ostacoli difficili da superare, ma è più semplice curare un bambino che ancora non presenta sintomi conclamati ed impedire che la malattia cominci ad arrecare danni, piuttosto che cercare di riparare i danni già arrecati al sistema nervoso.

Questa storia è un modo per sensibilizzare tutti gli esponenti del Governo e delle Regioni, affinché rendano obbligatorio lo screening allargato per i neonati di tutta Italia, perché la nostra fortuna è stata di vivere in Toscana, la prima Regione che ha regolamentato questa materia, rendendo obbligatori gli screening neonatali in tutti gli ospedali toscani.

GRAZIE Regione Toscana, GRAZIE Ospedale Pediatrico Meyer; GRAZIE a tutti coloro che ci sostengono e ci aiutano nel quotidiano: i responsabili della ASL 8 di Arezzo ed farmacisti dell'Ospedale S. Donato, che sono sempre molto disponibili, e tutti coloro che, interpellati, si sono fatti in quattro per noi. GRAZIE.

La mamma di Sebastian

Sospesa temporaneamente la fornitura di Cerezyme® (imiglucerasi) e Fabrazyme® (agalsidasi beta)

Raccomandazioni temporanee per il trattamento

L'Agenzia Italiana del Farmaco informa che la produzione di Cerezyme e Fabrazyme (Genzyme) è stata temporaneamente sospesa. Di conseguenza, si è creata una condizione di ridotta disponibilità di entrambe le specialità medicinali che sono utilizzate rispettivamente per il trattamento dei pazienti affetti dalla malattia di Gaucher e di Fabry. Si prevede che la ridotta disponibilità di entrambi i prodotti sarà risolta entro la fine del 2009. Durante tale periodo, si potranno verificare ritardi nelle consegne e possibili interruzioni della terapia.

A seguito della discussione con l'Agenzia europea per i medicinali (EMEA), Genzyme ha fornito temporanee raccomandazioni per garantire ai pazienti, con una progressione della malattia, la continuità nell'assunzione di Cerezyme e Fabrazyme fino a quando la produzione ritornerà alla normalità. Sono raccomandazioni temporanee e non modificano le informazioni del prodotto attualmente autorizzate di Cerezyme e di Fabrazyme. Le raccomandazioni si applicano solo fino al momento in cui i problemi di disponibilità delle scorte saranno risolti.

Cerezyme

La posologia seguita più di frequente per Cerezyme prevede un'infusione ogni due settimane. Durante il periodo di carenza, le raccomandazioni per il trattamento, concordate con l'EMEA, sono le seguenti:

- i neonati, i bambini e gli adolescenti devono assumere Cerezyme alla dose e al tempo di infusione stabiliti, dato che tali "pazienti con esordio precoce" presentano una progressione più rapida della malattia e un rischio di gravi problemi a lungo termine.
- i pazienti adulti, con progressione della malattia (e.g. ipertensione polmonare, malattia scheletrica attiva, grave trombocitopenia o grave anemia), devono assumere Cerezyme in base alla dose e al tempo di infusione approvati.
- i pazienti adulti senza evidenze cliniche di una progressione della malattia devono assumere Cerezyme a una dose ridotta (e.g. riduzione del 50% della dose una volta ogni due settimane) o a una ridotta frequenza di infusione (e.g. una volta al mese alla dose corrente). Nessun paziente deve essere trattato ad una dose inferiore a 15 Unità/kg ogni 2 settimane.

In questi pazienti devono essere monitorati, come appropriato, i cambiamenti dei livelli di emoglobina, piastrine e chitotriosidasi (inizialmente i livelli basali ed in seguito quelli bimestrali).

Fabrazyme

La posologia utilizzata più frequentemente per Fabrazyme prevede un'infusione ogni due settimane. Durante il periodo di ridotta disponibilità del farmaco, le raccomandazioni per il trattamento, concordate con l'EMEA, sono le seguenti:

- i bambini, gli adolescenti (< 18 anni) e i pazienti adulti di sesso maschile devono assumere Fabrazyme in base alla dose e alla frequenza raccomandate.
- i pazienti adulti di sesso femminile, senza l'evidenza di una clinicamente significativa disfunzione o danno d'organo, possono assumere Fabrazyme con un aggiustamento della dose compresa tra 0,3-0,5 mg/kg ogni due settimane. In questi pazienti, è necessario monitorare i cambiamenti dei livelli urinari di GL3, inizialmente basali ed in seguito bimestrali.

Convegni

Roma 7 ottobre. Organizzato dall'Istituto Superiore Sanità

Il Convegno nazionale Rete Nazionale Malattie Rare "il Registro nazionale ed i Registri regionali"

dalla nostra inviata Dott.ssa Vicenzina Basciu

Cinque persone ogni 10 mila abitanti in Italia sono affette da una qualche malattia rara. Grazie al lavoro del Centro Nazionale Malattie Rare oggi sono stati fotografati in Italia 70 mila casi. Tante infatti sono le segnalazioni pervenute dalle Regioni al Registro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, illustrate nel corso del Convegno "Rete nazionale Malattie rare: il Registro Nazionale e i Registri Regionali" organizzato dall'Istituto Superiore Sanità che si è svolto a Roma il 7 ottobre scorso.

"È la prima volta che si possono fornire dei dati ufficiali e accertati riguardo una stima delle Malattie Rare nel nostro Paese - afferma Enrico Garaci, Presidente dell'ISS - Pur essendo consapevoli che si tratta di una cifra sicuramente sottostimata, poiché non tutte le Regioni hanno ancora inviato i loro dati al nostro Centro si tratta, nel contesto delle Malattie Rare, di acquisizioni importanti e significative che testimoniano comunque una buona copertura territoriale visto che il 62% della popolazione residente in Italia risulta coperta dal Registro Nazionale. Un risultato importante ottenuto grazie al nostro Centro Nazionale Malattie Rare che, con l'ausilio di un software sofisticatissimo, attraverso i corsi di formazione rivolti agli operatori sanitari locali, e soprattutto con l'instancabile lavoro dei Registri Regionali, ha fornito un quadro complessivo di questo fenomeno che permette di disegnare i tratti fondamentali dell'universo delle malattie rare".

Tra i problemi chiave dei pazienti che vengono identificati da questi dati c'e' sicuramente quello della migrazione sanitaria, particolarmente significativo per questi malati." È molto frequente il caso in cui la Regione in cui viene fatta la diagnosi di malattia rara sia diversa da quella di residenza del paziente e quindi da quella che lo prende in carico a diagnosi avvenuta - spiega Domenica Taruscio, Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS - Ciò significa che nel 20% dei casi per ottenere una diagnosi bisogna andare fuori dalla propria regione e che questi "viaggi" aumentano al crescere dell'età dei pazienti. Il Registro contiene inoltre molte informazioni sul percorso sanitario dei malati e per questo, è un forte indicatore dei loro bisogni. La sua lettura ci può fornire una chiave interpretativa per capire quale possa essere per loro un'assistenza sanitaria adeguata".

Tra i dati significativi forniti dal Registro nazionale delle malattie rare, quello dei ritardi nella diagnosi. Se per il 58,8% del campione l'intervallo di tempo tra i primi sintomi e il momento della diagnosi è stato pari a meno di un anno, per il 18,4% è passato tra uno e 5 anni e per il 22,8% ci sono voluti più di 5 anni per ottenere una diagnosi. Un'incertezza, questa, "che di sicuro va a scapito della qualità di vita, lasciando progredire la malattia per troppo tempo", sottolinea Domenica Taruscio. "In media possiamo dire che la diagnosi avviene a 30 anni per il 45% dei maschi e per il 55% delle donne".

Sul totale delle 435 diverse malattie segnalate, le più frequenti sono i difetti ereditari della coagulazione (poco più di 6 mila casi, il 9% delle segnalazioni), seguite dalle connettiviti indifferenziate (4 mila casi, il 6,6%), dalle anemia ereditarie (poco meno di 3 mila casi, il 4%) e dalla sclerosi laterale amiotrofica (2.392 casi, pari al 3,6%). A seguire: le neurofibromatosi (2.036 casi, il 3,1%), le alterazioni congenite del metabolismo del ferro (2.008 casi, il 3%) e una malattia dell'occhio chiamata cheratocono (1.662 casi, il 2,5%). Tra i bambini i gruppi di malattie rare più diffusi sono, invece, le malformazioni congenite (27%), le malattie del sangue e degli organi ematopoietici (22%) e le malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e i disturbi immunitari (22%).

"Negli ultimi mesi è stato fatto un lavoro intenso. Finalmente il registro è sulla strada giusta. Il meccanismo ha ingranato. Ma auspico un miglior raccordo tra Regioni e Istituto Superiore di Sanità, che è organo di alta consulenza dello Stato, per migliorare ulteriormente il percorso in atto". Questo il commento del vice ministro della Salute Ferruccio Fazio, intervenuto nel corso del convegno. "Nel febbraio scorso avevo sollecitato un raccordo maggiore tra Istituto e Regioni per accelerare il processo e favorire la raccolta dei dati. Oggi mi sembra che stiamo sulla strada buona: il sistema sta funzionando e la popolazione censita dal registro è ben maggiore rispetto a un anno fa". Un lavoro importante, per il quale sono già stati stanziati fondi a partire dal 2007. "Per queste attività - ricorda Fazio - erano stati erogati alle Regioni 30 milioni di euro più altri 10 milioni per il 2008-2009. Chiedo davvero a tutti il massimo impegno per migliorare ulteriormente il percorso in atto. C'è attenzione del Governo ai problemi dei malati rari in Italia".

La questione dei farmaci orfani

Quello dei farmaci orfani, destinati alla cura delle malattie rare, è una questione che va affrontata anche semplificandone l'iter autorizzativo. Lo ha detto Enrico Garaci, presidente dell'Istituto superiore di sanità, intervenendo al convegno sul tema. "Ne abbiamo discusso spesso con l'Aifa e Farmindustria, anche se la questione non è ancora stata affrontata formalmente". Da parte sua, il presidente di Farmindustria, Sergio Dompé, ha confermato di condividere "pienamente" la dichiarazione di Garaci. "È un passo fondamentale – ha detto Dompé - per la semplificazione dello sviluppo di medicinali che non possono essere testati su un grandissimo numero di pazienti proprio per la rarità delle patologie cui sono destinati". Garaci stesso aveva ricordato come per questo tipo di medicinali "non si possono effettuare trial clinici su migliaia di pazienti come per tutti gli altri farmaci: perché i pazienti non si trovano". Le norme, dunque, andrebbero modificate per questa particolare tipologia di pazienti. "Spero che questa semplificazione avvenga in tempi brevi – ha affermato Dompé - per agevolare la ricerca e incrementare così speranze di nuove terapie per pazienti affetti da malattie rare".

CONVEGNI E CONGRESSI

Uno degli obiettivi principali dell'AISMME è l'attività di sensibilizzazione di Medici, Pediatri, Neonatologi e Tecnici di Laboratorio per sollecitare una maggior presa di coscienza dell'importanza dell'estensione della prevenzione neonatale mediante l'applicazione dello "screening neonatale metabolico allargato" e, più in generale, per diffondere una più ampia cultura delle Malattie Metaboliche Genetiche. In questo contesto si colloca la partecipazione di AISMME Onlus ad alcuni tra i più importanti convegni e congressi medici che si svolgono in Italia con stand informativi, cartellonistica, depliant inseriti nelle cartelline dei congressisti.

Questi i congressi ai quali abbiamo partecipato negli ultimi mesi.

5-6 novembre 2009 Milano
28° Congresso Nazionale di Antibioticoterapia in Età Pediatrica

29/31 ottobre 2009
Centro Congressi Hotel Serena Majestic - Montesilvano PG
XI Congresso Nazionale Gruppo di Studio Reumatologia Pediatrica Società Italiana di Pediatria Progressi in Reumatologia Pediatrica

22/24 ottobre 2009
Giardini Naxos Messina
XVI Congresso Nazionale SIGENP Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica

9/11 ottobre 2009
Capri - Hotel La Residenza
Giornate di Pediatria Preventiva e Sociale

12/14 ottobre 2009
Cagliari - T Hotel
Congresso Nazionale SIMMESN-SIMGePeD - La diagnosi precoce delle malattie genetiche e metaboliche

8/10 ottobre 2009
Salerno Costa D'Amalfi - Lloyd's Baia Hotel di Vietri sul Mare
Patrocinio AISMME
II Edizione Giornate Salernitane di Ginecologia dell'Infanzia e della Adolescenza

13-14 maggio 2009
Fiera Milano City - Milano Convention center
Le Giornate Nazionali di Nutrizione Pratica 2009 – NutriMI

8-10 maggio 2009 Milano
Molecular Mechanisms of Neurodegeneration International Congress

Utility

Ancora uno stop al prepensionamento dei genitori di disabili gravi: costa troppo

Costerebbe tre miliardi di Euro il prepensionamento dei genitori di disabili gravi e gravissimi. È questa la cifra che una relazione tecnica predisposta dal Governo ha indicato ai componenti della Commissione Lavoro della Camera, impegnati nella discussione sulla proposta di legge che dovrebbe consentire ai genitori e agli altri familiari stretti di persone con gravi o gravissime forme di disabilità di ottenere il pensionamento anticipato.

Un provvedimento atteso da lungo tempo, che riconosce il lavoro di cura prestato con grandi sacrifici personali all'interno della famiglia.

La stima di tre miliardi – una cifra molto elevata che, in mancanza di novità, rende sostanzialmente impraticabile l'approvazione della norma – è stata accolta con grande sorpresa dai deputati e ha causato la protesta dei comitati e delle associazioni di genitori con figli disabili gravi.

L'analisi della relazione tecnica sarà fondamentale per capire se la norma è destinata a muoversi su un binario morto o se vi sarà una possibilità di condurla in porto. In Commissione Lavoro è stata fatta notare la necessità di comprendere come questa cifra potrà cambiare al variare della platea degli aventi diritto, e in ogni caso se essa è sovradimensionata rispetto all'effettivo impatto che avrà sui conti degli enti previdenziali.

Sarà necessario anche verificare se le stime finanziarie comprendono o meno i benefici già previsti dalla legislazione vigente, ad iniziare dai congedi lavorativi biennali retribuiti, anche frazionabili, in favore dei lavoratori che assistano un familiare con handicap grave.

Veneto: cure dentali gratuite ai portatori di malattie rare

Tutti i cittadini veneti colpiti da una malattia rara potranno accedere gratuitamente alle cure odontoiatriche necessarie per situazioni connesse alla loro patologia. Lo ha deciso la Giunta regionale del Veneto, su proposta dell'Assessore alla Sanità, Sandro Sandri, approvando una delibera di modifica della precedente normativa, risalente al 2002, che prevedeva questa possibilità solo per uno specifico elenco di malattie. "Con questo allargamento dei Livelli Essenziali di Assistenza - sottolinea Sandri - viene compiuto un passo che ritengo doveroso verso una categoria di pazienti già duramente provata dal dover convivere, spesso per tutta la vita, con una malattia rara. Le cure odontoiatriche sono peraltro il più delle volte assai costose, ed è giusto che ad occuparsene in toto sia il servizio pubblico". "Il precedente elenco - aggiunge Sandri - andava rivisto, anche perché nel frattempo la pratica clinica ha dimostrato che il novero delle malattie rare con effetti sull'apparato dentario, con complicazioni alla masticazione e necessità di cure e trattamenti odontoiatrici, era più ampio". L'accesso alle cure odontoiatriche sarà quindi consentito a carico del servizio pubblico a tutti i pazienti in possesso della certificazione di malattia rara rilasciata del Centro di Riferimento Malattie Rare competente e del corrispondente attestato di esenzione rilasciato dalla propria Ulss. (Agisalute.it)

AIUTACI AD AIUTARE

Se vuoi sostenere direttamente i progetti dell'associazione puoi versare un tuo contributo libero su:

- sul Conto Corrente Postale **N° 68.59.58.34**
  prestampato che trovi allegato al giornale
- sul Conto Corrente Bancario **BANCA ETICA** Banca Etica popolare
  IBAN: IT 93 X 05018 12101 00 00 00 121810
  specificando la causale: ***contributo***

I contributi liberali da teversati sono fiscalmente detraibili come stabilito e nei limiti di legge. L'associazione rilascerà la relativa ricevuta e la tessera di aderente.

Indica il codice fiscale di AISMME nella tua dichiarazione dei redditi per assegnare il tuo 5 per mille:

92181040285

www.aismme.org

LEGGE 40

Tribunale di Bologna: sì alla diagnosi genetica

Il Tribunale civile di Bologna lo ha confermato: la diagnosi genetica di pre-impianto su di un embrione, che rischia di ereditare una grave malattia genetica, è legittima. Dopo la sentenza del 2006 del Tar del Lazio e le due ordinanze del Tribunale civile di Firenze, anche il magistrato Cinzia Gamberini di Bologna, il 29 giugno scorso, ha scritto l'interpretazione della legge 40 alla luce della nostra Costituzione. Ed ha ordinato ad un centro di procreazione assistita, il Tecnobios di Bologna, diretto da Andrea Borini, di procedere con la diagnosi genetica sugli embrioni.

"Questa ordinanza – spiega l'avvocato Gianni Baldini, consulente per l'associazione Madre Provetta - dimostra che non solo le coppie sterili, ma anche quelle fertili, incapaci di concepire nei mesi precedenti l'accesso al centro di PMA, sono legittimate a ricorrervi. Inoltre, si consolidano e si rafforzano tutte le argomentazioni utilizzate nelle precedenti sentenze. Innanzitutto, il principio costituzionalmente protetto della ragionevolezza: perché, infatti, situazioni diverse dovrebbero essere trattate allo stesso modo? Se si riconosce il diritto alla conoscenza dello stato di salute degli embrioni di una coppia che non ha rischi genetici, allo stesso modo dovrò riconoscerlo ad una coppia che necessita di un esame diagnostico in più (la diagnosi genetica). Non solo, ma se io ammetto la amniocentesi o la villocentesi in corso di gravidanza, come potrei vietare la diagnosi genetica, che è un test preventivo e predittivo, in una fase più precoce dello sviluppo dell' embrione, ancora non trasferito e non ancora feto?" Il giudice bolognese Cinzia Gamberini ha inoltre sottolineato che la responsabilità è del medico, ma che deve offrire al paziente le tecniche migliori, bilanciando la salute psicofisica della madre con le conoscenze cliniche ed il consenso della madre e della coppia.

Ma che destino toccherà agli embrioni, affetti dal gene della malattia? "Saranno congelati fino a quando non si troverà una cura possibile o fino alla loro estinzione naturale" spiega l'avvocato. "Da oggi nessuno può più dire che la diagnosi preimpianto rimane vietata o incerta", sottolinea Andrea Borini, direttore clinico e scientifico di Tecnobios Procreazione, il centro che ha in cura la coppia portatrice di una grave patologia genetica che ha vinto il ricorso presentato al Tribunale di Bologna. "Questa sentenza spiega molto bene ciò che la Corte costituzionale aveva già autorizzato, lasciando però spazio a interpretazioni – continua Borini - Le coppie italiane che vogliono un figlio possono avere gli stessi diritti degli altri pazienti europei, senza più quei limiti della legge 40, difficili da accettare per noi medici, in quanto ledono il diritto alla salute della donna. Con queste due sentenze, finalmente, si fermerà la piaga del turismo procreativo, con i disagi psicologici ed economici che ha comportato".

News

2009

2 aprile
Da Telethon: nuovo approccio terapeutico per la malattia di Pompe

30 aprile
Malattie mitocondriali: da studio italiano nuova luce sulle origini genetiche

5 maggio
Bonn: La terapia enzimatica è efficace nella leucodistrofia metacromatica

6 maggio
Le terapie per i pazienti con la malattia di Fabry si fanno anche a casa

11 maggio
The American College of Medical Genetics (ACMG) raccomanda che in tutti gli Stati dell'Unione sia attivato lo screening neonatale metabolico allargato

17 maggio
Genzyme: malattia di Gaucher: prospettive di miglioramenti per le complicanze ossee

26 maggio
Università della Florida: Una causa neurologica alla base della Malattia di Pompe. In vista il primo tentativo di terapia genica

28 maggio
AILU Formia (LT) : convegno "Quale sanità per le malattie rare"

12 giugno
Bruxelles: Il Consiglio dei Ministri della Sanità dell'UE ha adottato la strategia europea che invita gli Stati membri ad attuare piani nazionali per le malattie rare

23 giugno
USA: Genzyme sospende temporaneamente la produzione di due farmaci per le malattie rare

1 luglio
Legge 40, Tribunale di Bologna: sì alla diagnosi genetica

2 luglio
Fecondazione: centro Bologna, ora certezza che test preimpianto non è vietato

3 luglio
Venezia: si celebra il decimo anniversario di Uniamo FIMR Onlus

3 luglio
Palermo: affetta da malattia metabolica e disabile sostiene l'esame di maturità

6 luglio
Venezia, 10 anni di Uniamo: firmato accordo aziende, medici e pazienti per diagnosi rapide malattie rare

6 luglio
Tigem di Napoli: Scoperto il sistema che regola lo smaltimento dei rifiuti delle cellule

6 luglio
Lancaster (GB): la sindrome di Batten ucciderà 2 sorelline prima che arrivino ai 12 anni

12 luglio
AIFA e EMEA informano che la produzione di Cerezyme e Fabrazyme di Genzyme è stata temporaneamente sospesa. Garantita ai pazienti la continuità dell'assunzione

15 luglio
"Per non venire alla luce e poi ricadere nel buio", il nuovo spot dell'AISMME per sensibilizzazione dello screening neonatale metabolico allargato

21 luglio
Consulta Nazionale Malattie Rare riunita al Senato. Screening neonatale, accesso al farmaco e aiuti alla ricerca: subito una legge

25 luglio
Padova: Via libera allo screening sulle malattie metaboliche in tandem con Verona

28 luglio
Fazio: si lavora all' accesso omogeneo ai farmaci orfani

30 luglio
Sardegna: malattie rare, PDL presenta progetto di legge in Consiglio regionale

19 agosto
Cure dentali gratuite ai portatori di malattie rare

25 agosto
Tigem Napoli, più vicini terapia genica per malattia di Hunter

27 agosto
Beaverton – Oregon: Un gruppo di ricercatori americani ha sviluppato un nuovo metodo di terapia genica per combattere le malattie ereditarie che passano per via materna, le cosiddette malattie mitocondriali

14 settembre
Tigem Napoli: Mucopolisaccaridosi 2, italiani a un passo da terapia genica

15 settembre
Merck Serono annuncia un nuovo farmaco, Kuvan, per il trattamento di PKU e carenza di tetraidrobiopterina (BH4)

22 settembre
La Jolla California: il trapianto sperimentale di cellule staminali può guarire la cistinosi

29 settembre
IRCCS E. Medea Bosisio Parini: Inaugurato il nuovo centro studi Neuroimaging dell'età evolutiva. Presentata un'innovativa apparecchiatura di risonanza magnetica funzionale ad altissimo campo, la prima in Italia con una bobina a 32 canali

12 ottobre
Cagliari: Congresso Nazionale Società Italiana Malattie Metaboliche Ereditarie e Screening Neonatali esperti a confronto

12 ottobre
Cagliari – Congresso SIMMESN: soltanto una diagnosi precoce può evitare danni permanenti ai neonati affetti da malattie genetiche e metaboliche. Dalle associazioni AISMME e Cometa Sardegna.

15 ottobre
Cagliari - Malattie metaboliche ereditarie, la Sardegna isola arretrata

Gli articoli completi delle notizie si possono trovare nel sito di AISMME all'indirizzo: **www.aismme.org** *alla pag NEWS*

Dalla redazione

La redazione di AISMME NEWS è disponibile per quanti desiderassero far conoscere la loro storia e la loro esperienza nell'ambito delle Malattie Metaboliche Ereditarie che potrebbe essere di esempio o di aiuto ad altre famiglie o persone.
Ci scusiamo sin d'ora per le eventuali inesattezze contenute in questa pubblicazione. Saremo lieti di riprendere l'argomento e pubblicare le eventuali modifiche o correzioni nella prossima pubblicazione.
Ringraziamo vivamente i Medici che hanno dato il loro supporto, determinante per poter dare una corretta informazione nell'ambito della prevenzione, diagnosi e trattamento delle Malattie Metaboliche Ereditarie.

AISMME NEWS rivista di prevenzione ed informazione
Editore e redazione: AISMME Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie Onlus - Sede Legale: Via N. Tommaseo, 67-c 35131 PADOVA **tel. 049-9900700** fax 049-9900700
info@aismme.org - **www.aismme.org** - Cod. Fisc. 92181040285
Iscritta al Registro Volontariato Regione Veneto: PD0704

Direttore Responsabile: Giuliana Valerio
Fotografie: dall'archivio di AISMME Onlus
Progetto grafico: Studio Colibrì - Ponte S.Nicolò (PD)
Impaginazione: Espodesign - Limena (PD)
Stampa: Graficart Arti Grafiche Srl - Resana (TV)

Comitato di Redazione: il Consiglio Direttivo di AISMME Onlus e Giuliana Valerio
Tiratura: copie 12.500, pubblicazione semestrale
Chiuso in redazione il 28 ottobre 2009
Registrata al Trib. di Padova n. 2.078 del 13.4.2007

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore AISMME Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie Onlus per la sola spedizione della rivista. Ai sensi del decreto legislativo 30-06-2003 n. 196 è possibile in qualsiasi momento chiedere l'annullamento dell'invio o modificare o cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: AISMME Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie Onlus Via N. Tommaseo, 67-c - 35131 Padova o a mezzo e-mail all'indirizzo: info@aismme.org

Natale 2009

Cari amici,

anche quest'anno **AISMME Onlus – Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie** ha il piacere di mettere a disposizione dei suoi sostenitori i biglietti augurali per le feste natalizie. Acquistando i nostri biglietti d'auguri potrete contribuire a sostenere progetti importanti a favore dei piccoli e grandi pazienti metabolici. Un piccolo gesto semplice ma importante di solidarietà a favore dei bambini affetti da malattie metaboliche ereditarie.

Il costo dei biglietti è di **9,00 Euro per 10 pezzi, comprensivo di buste**. **Il minimo d'ordine è di 10 pezzi per soggetto**.

Frolle in Festa

Addolcire il Natale con **i biscotti di AISMME Onlus** è un gesto di solidarietà a favore dei bambini affetti da malattie metaboliche ereditarie.

Con un'offerta di 5 euro puoi avere la scatola di Frolle in Festa di una nota marca.

Per info ed ordini **info@aismme.org** oppure telefonare al numero **049.9900700**