

Malattie Neurologiche Rare: problemi organizzativi ed assistenziali

A. FEDERICO , A. SPERDUTO, C. GAUDIANO e MT. DOTTI

Dipartimento di Scienze Neurologiche e del Comportamento, Università degli Studi di Siena, Viale Bracci 2, 53100 Siena - Tel 0577.585763-60, fax 0577.40327 e-mail federico@unisi.it

Riassunto

Viene riportata una sintesi sui problemi organizzativi ed assistenziali delle malattie neurologiche rare, alla luce della impostazione dell'attuale normativa. In particolare, allo scopo di facilitare la possibilità di certificazione per tale tipo di patologia, viene riportato l'elenco regionale degli attuali presidi, preposti a questo tipo di attività.

Parole chiavi: Malattie rare; farmaci orfani; Centri riferimento regionali.

Introduzione

Le malattie rare sono disordini che si presentano con una frequenza bassa nella popolazione generale e che per tale motivo ricevono poca attenzione sia da un punto di vista scientifico che da un punto di vista assistenziale, fino ad essere recentemente definite orfane, in quanto non hanno alcuna organizzazione assistenziale di supporto, con pochi ricercatori che si occupano dello studio della loro patogenesi, senza industrie che si occupino dello studio di possibilità terapeutiche e che investano nella creazione di farmaci adeguati e specifici, che non hanno un mercato sufficiente per poter ricompensare gli ingenti investimenti necessari.

Alcune di queste malattie sono ereditarie, altre no; alcune sono presenti fin dalla nascita, altre appaiono solo in età adulta, alcune sono trasmissibili, alcune di esse sono trattabili, alcune sono rare in alcuni paesi ed endemiche nei paesi in via di sviluppo.

Una malattia è definita rara, secondo una legge americana, se colpisce non più di duecentomila cittadini negli USA e cioè un caso ogni milleduecento persone. Altri paesi hanno adottato definizioni più limitative.

In Europa, secondo quanto ipotizzato dal Working Group on Rare Diseases, istituito dalla Commissione della Comunità Europea, si definiscono rare quelle malattie che colpiscono meno di cinque persone su diecimila, mentre in Giappone 4/10000 persone.

I dati più recenti forniti dalla Organizzazione Mondiale della Sanità indicano in almeno cinquemila le malattie e le sindromi che possono essere definite rare. Di queste la grande maggioranza (circa 4000) sono causate da una anomalia genetica e colpiscono per la maggior parte il sistema nervoso insieme ad un interessamento di altri sistemi.

Nell'introduzione ad un convegno su tali malattie, tenutosi a Firenze nel marzo 1999, il prof. Garattini riporta che "malattie rare e terapie orfane sono il segno di una delle tante inaccettabili diseguaglianze della nostra Sanità. Un paziente che soffre di una malattia rara è doppiamente sfortunato: ha una malattia come tante altre ma ha invece grandi difficoltà a trovare chi è esperto della sua malattia. Ha il problema, in generale, di non avere terapia facilmente disponibili. Infine le sue speranze per il futuro non sono ottimistiche, considerando che non vi può essere grande interesse a sviluppare nuovi farmaci in assenza di un mercato che possa dare ritorni economici (farmaci orfani)".

La programmazione politica e le malattie rare

Nel 1989 in USA la Commissione Nazionale per le malattie orfane ha sottolineato lo stato di abbandono di tale gruppo di malattie, elencando le priorità di azione e costituendo così una pietra

miliare nella battaglia al riconoscimento del diritto alla salute anche per i soggetti affetti da malattia rara.

Tali priorità, che poi sono state raccolte da tutti i paesi avanzati, sono:

- necessità di informazione;
- necessità nella ricerca patogenetica
- necessità nella incentivazione della ricerca e sviluppo di farmaci;
- necessità nell'assicurare a tutti i cittadini affetti da una malattia rara una adeguata assistenza socio-sanitaria.

Su questa linea si sono allineati tutti i paesi europei ed il piano sanitario nazionale 1998-2000 ha individuato le malattie rare come uno dei problemi importanti nella politica sanitaria indicando alcuni interventi prioritari che sono:

- identificazione dei centri nazionali di riferimento per patologie e costituzione di una rete di presidi ospedalieri per la diagnosi ed il trattamento di tali malattie;
- avvio di un programma nazionale di ricerca per il miglioramento delle modalità di prevenzione, diagnosi, assistenza e terapia;
- sviluppo di interventi diretti al miglioramento della qualità di vita dei pazienti;
- programma di informazione ai pazienti ed alle loro famiglie;
- acquisizione di farmaci specifici, al fine di migliorare le prospettive terapeutiche di tali malattie.

Malattie rare: la dimensione del problema

Nel 1995 è stata pubblicata la Physicians' Guide to Rare Diseases, nel 1999 tradotta in italiano (Guida alle malattie rare, Edizione Italiana, Coordin. A. Federico, Hippocrates Edizioni Medico Scientifiche, Milano), che riporta l'elenco delle malattie rare, suddivise nelle varie specialità (tabella I).

Tabella I

Numero delle malattie rare nei diversi settori specialistici *			
Malattie Genetiche	165	Malattie Connettivali	40
Malattie Neurologiche	140	Malattie Endocrine	33
Malattie Immunologiche	84	Malattie Cardiovascolari	31
Malattie Metaboliche	70	Malattie Oftalmologiche	26
Malattie Ematologiche	70	Malattie Gastrointestinali	20
Malattie Dermatologiche	58	Malattie Renali	12

* da Physicians' Guide to Rare Diseases, Dowden Publishing Company Inc., Montvale,NJ, 1995

Le Malattie Neurologiche Rare

Le malattie rare ad interessamento puramente neurologico rappresentano un vasto capitolo; tuttavia, se consideriamo la sintomatologia neurologica nelle altre malattie, una quota superiore del 50% delle malattie rare presenta una sintomatologia che richiede l'intervento di uno specialista in neurologia, per l'interessamento del sistema nervoso centrale, periferico, del muscolo, indicando in tale specialità una di quelle maggiormente interessate ai problemi derivanti dalla corretta e tempestiva diagnosi e dal corretto approccio alla gestione di tali pazienti (Tabella II).

Tabella II

Numero della malattie che presentano una compromissione neurologica *	
Malattie di interesse neurologico	401/749
Malattie senza interesse neurologico	348/749

* da Physicians' Guide to Rare Diseases, Dowden Publishing Company Inc, Montvale, NJ, 1995

L'atteggiamento generale della famiglia, dei pazienti stessi e delle strutture sanitarie in genere (medici di famiglia, medici specialistici, medici ospedalieri) è quasi sempre quello di una inoperosa rassegnazione, dal momento che è opinione comune, frequentemente accettata e ratificata da comportamenti, che una corretta diagnosi rimane un inutile esercizio accademico poiché gli attuali supporti terapeutici sono incapaci di risolvere le cause che portano alla neurodegenerazione.

Aspetti normativi legislativi

Nel nostro Paese, il Ministero della Sanità ha elaborato il Regolamento di Istituzione della Rete Nazionale delle Malattie Rare e di Esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie per circa 350 MR (DM 18 maggio 2001, n. 279, GU n. 160, del 12.07.2001 Suppl. Ord. n. 180/L).

Questo documento, disegna la rete clinico-epidemiologica delle MR, che si articola in Presidi accreditati e in Centri interregionali di riferimento, proponendo una gestione unitaria e integrata del problema. I Centri interregionali provvederanno all'invio di dati epidemiologici all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per implementare il Registro Nazionale MR.

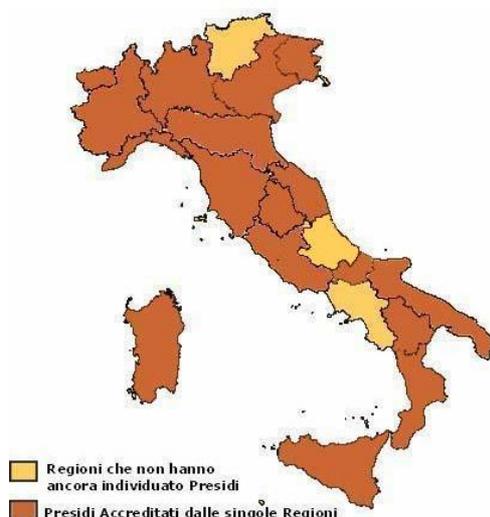


Fig.1. Presidi individuati da Delibera di Giunta Regionale, ufficialmente comunicati dalle Regioni al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità (D.M. 18 maggio 2001 n. 279) pag.Web Istituto Superiore di Sanità.

Il Ministero della Salute ha individuato circa 350 malattie rare, la Regione Toscana con la Delibera 1017/2004 ha individuato i presidi regionali (allegato B della Del 1017/2004) dedicati alla diagnosi e cura delle medesime patologie.

La rete dei presidi regionali è coordinata da strutture che assicurano l'applicazione omogenea dei protocolli clinici di riferimento dove possibile, e la Qualità diffusa dell'assistenza.

Le tabelle seguenti individuano i presidi nelle diverse regioni, abilitati al rilascio di certificazioni di malattia rara. Tale elenco è il primo redatto e registra numerose carenze: le diverse Regioni stanno adeguando l'elenco dei presidi alla realtà organizzativa sanitaria regionale, aggiungendo nuove strutture, in maniera da rendere la rete il più possibile estesa a livello territoriale.

Dal luglio 2001 si è costituito il Forum delle Associazioni delle malattie rare, punto di riferimento per i pazienti e dei loro familiari che, vivono un'esperienza doppiamente dolorosa rappresentata sia dalla condizione morbosa che dalla condizione di solitudine, legata alla scarsità di conoscenze scientificamente disponibili ("*poco si conosce sulla mia malattia*") e professionalmente utilizzabili ("*il medico non (ri)conosce la mia malattia*").

Presidi per le Malattie Rare in Toscana

Per l'individuazione dei presidi, la Regione Toscana ha svolto una attività istruttoria preliminare costituendo formalmente un organismo tecnico che ha individuato le modalità di identificazione di tali presidi mediante la creazione di un apposito questionario inviato ai vari centri universitari, aziende ospedaliere, USL e alle altre strutture ospedaliere del territorio regionale. Il questionario prevedeva per ogni affezione un calcolo del numero di Pazienti seguiti nell'anno 2002 (come ricovero, day hospital e ambulatorio). La Regione Toscana ha utilizzato come criterio ulteriore oltre quelli già definiti a livello nazionale, anche la valutazione dell'attività scientifica, con riferimento all'impact factor".

I presidi della rete sono individuati tra quelli in possesso di documentata esperienza diagnostica e terapeutica specifica per malattie o gruppi di malattie nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari.

La Regione in una fase successiva, ha individuato per ciascun gruppo di malattie le Strutture di Coordinamento dei Presidi di Rete e dei Relativi Coordinatori con lo scopo di attribuire un riconoscimento formale delle competenze effettivamente possedute dalle strutture e valorizzarne le esperienze medico scientifiche accumulate, incoraggiare la collaborazione e l'attivazione di canali di comunicazione tra i diversi professionisti e le diverse strutture, svolgere attività di coordinamento e di sorveglianza del flusso delle informazioni.

Obiettivi dei gruppi di coordinamento

Il sottoscritto e la UO Neurologia e Malattie Neurometaboliche dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese ha funzione di coordinamento regionale per le Malattie Neurologiche Rare .

Gli obiettivi di un gruppo di coordinamento essenzialmente sono:

- Individuare per ogni singola affezione le competenze specialistiche maggiormente correlate allo scopo di programmare protocolli diagnostici condivisi e uniformare il più possibile dal punto di vista della qualità del livello assistenziale le diverse realtà territoriali
- Registri regionali
- Predisporre una scheda di segnalazione delle malattie rare al Registro Nazionale delle Malattie Rare. Al fine di ottenere a livello nazionale un quadro complessivo della diffusione e distribuzione nel territorio di tali affezioni, la sorveglianza è centralizzata attraverso

l'istituzione del Registro Nazionale delle *malattie rare* presso ISS. Al momento affluiscono al Registro Nazionale le segnalazioni inviate sulla base di una partecipazione spontanea, da singole strutture o da associazioni di malati, ma è in corso la creazione di Archivi regionali informatici specifici per la rilevazione dei casi individuati per i quali è prevista la compilazione di una scheda di segnalazione da inoltrare all'ISS.

Modalità organizzative

L'assistito per il quale sia stato formulato da un medico specialista del SSN il sospetto diagnostico di una *malattia rara* inclusa nell'elenco è indirizzato dallo stesso medico ai presidi della rete in grado di garantire la diagnosi della specifica malattia. I presidi della rete assicurano la certificazione idonea che consente alla Azienda territoriale di riferimento dell'assistito, il rilascio del relativo attestato di esenzione. Qualora si verifichi che strutture non riconosciute come presidi di rete, facciano una diagnosi di malattia rara, le stesse sono tenute a contattare tempestivamente la struttura di coordinamento relativa al gruppo cui afferisce la patologia stessa. La struttura di coordinamento è tenuta, in questo caso a registrare i dati sul registro regionale delle malattie rare e assicurare l'apposita documentazione (certificato di diagnosi) comprendente il nome per esteso della patologia da cui il soggetto è affetto e il codice di riferimento che consente all'assistito il rilascio dell'attestato di esenzione

Collaborazione con le Associazioni di Malati

Essa è importantissima per la corretta espletazione di tutto il programma e potrà facilitare i seguenti obiettivi:

- Ridurre i tempi di attesa delle visite e migliorare in generale l'accesso ai servizi sociosanitari
- Individuare e/o realizzare percorsi diagnostici e terapeutici per ciascuna malattia rara
- A tale proposito alcune aziende ospedaliere e di potranno progettare la realizzazione di "pacchetti diagnostici" studiati per singole affezioni che permettano ai Pazienti senza necessità di ricovero di eseguire un "pacchetto" di accertamenti ematochimici, clinici e strumentali ritenuti indispensabili, in tempi rapidi accorpando in una stessa giornata più di un esame.

Finalità del Progetto Regionale per le Malattie Rare

Le finalità di tali progetti sono rivolte alla promozione della ricerca ed al miglioramento dell'informazione, alla promozione dello sviluppo e della disponibilità di prodotti medicinali orfani, ad alleviare il peso della gestione sociale che grava sui Pazienti e sulle loro Famiglie, alla partecipazione al Tavolo tecnico di lavoro Stato-Regioni presso l'Istituto Superiore di Sanità, il cui obiettivo principale è quello dell'aggiornamento dell'attuale elenco

I Compiti dei gruppi di lavoro per patologia, nell'ambito del progetto Toscana, sono di raccogliere i dati della casistica toscana (Registro Toscano), l'Aggiornamento dell'Elenco dei Presidi. L'Elaborazione di linee guida diagnostiche terapeutiche, l'Implementazione della ricerca scientifica ed infine il Miglioramento dell'Assistenza anche in collaborazione con le Associazioni di pazienti

Lecture consigliate

Federico A (1994) Dipartimenti di alta specialità e organizzazione di strutture per la diagnosi, prevenzione e terapia delle malattie "rare". In: Fieschi C, Federico A, Federico F, Toso V, Trojano M (eds) Neurologia '94 - XII Corso di Aggiornamento della S.I.N. CIC Edizioni Int.li, Roma, pp 161-164

Federico A, Dotti MT (2001) La programmazione politica e le malattie rare. In: Bonavita V, Federico A, Provinciali L, Toso V (eds) Qualità e accreditamento e gestione delle Unità Operative in Neurologia. Centro Scientifico Editoriale, Torino, pp 65-74

Federico A (2000) Le malattie neurologiche rare. Aspetti organizzativi per la diagnosi e la terapia e modelli di ricerca per lo studio delle funzioni del sistema nervoso centrale, periferico e del muscolo. In: Vicario G (eds) Malattie Rare e farmaci orfani. ETS, pp 69-77

Federico A, Dotti MT (2001) The Siena experience on rare neurological diseases: diagnosis, therapy and research model for investigations of central and peripheral nervous system and muscle. *Function. Neurol.* 16:263-269

Federico A (1995) Guida alle malattie rare Hippocrates, Edizioni Medico Scientifiche, Ed. Italiana, Milano

Tabella I

ELENCO MALATTIE RARE	CENTRI DI RIFERIMENTO REGIONE EMILIA ROMAGNA									CENTRI DI RIFERIMENTO REGIONE VENETO							
	USL Piacenza	USL Bologna	USL Cesena	A.O. Univer Parma	A.O. Reggio Emilia	A.O. Universit Modena	A.O. Universit Bologna	A.O. Universit Ferrara	Istituti Ortop. Rizzoli	ASL 6 Vicenz	ASL 8 Castel franco	ASL 9 Treviso	ASL12 Venezi ana	ASL 16 Padova	ASL 18 Rovigo	A.O. Padova	A.O. Verona
Malattia di Lyme				X	X	X	X										
Neurofibromatosi		X		X	X	X	X	X	X							X	X
Disturbi del metab. e del trasporto aa	X				X	X	X									X	X
Disturbi ciclo Urea	X				X	X										X	X
Disturbi del metab. e trasporto carboidrati	X					X	X									X	X
Alterazioni congenite Metab. lipoproteine	X				X	X	X					X				X	X
Lipodistrofia totale												X				X	X
Dist. accum. Lipidi	X				X	X	X					X				X	X
Mucopolipidosi							X					X				X	X
Malattia di Farber						X	X					X				X	X
Malattia di Wilson		X		X	X	X	X									X	X
Porfirie	X					X										X	X
Amiloidosi familiari	X	X				X	X									X	X
Sindr. Crigler-Najjar						X	X									X	X
Mucopolisaccaridosi	X					X	X		X							X	X
Leucodistrofie		X		X	X	X	X			X	X	X		X	X	X	X
Ceroido-lipofuscinosi		X		X	X		X			X	X	X		X	X	X	X
Gangliosidosi							X			X	X	X		X	X	X	X
Malattia di Alpers		X		X	X					X	X	X		X	X	X	X
Sindr. Kearns-Sayre		X		X	X												
Adrenoleucodistrofia					X	X				X	X	X		X	X	X	X
Malattia di Leigh		X		X	X	X	X			X	X	X		X	X	X	X
Sindrome di Rett		X		X	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X
Atrofia dentato rubropallidoluysiana			X	X						X	X	X		X	X	X	X
Ep mioclonica progr.		X		X	X	X				X	X	X		X	X	X	X
Miocl. essenziale				X		X	X			X	X	X		X	X	X	X
Corea di Huntington	X	X	X	X		X		X		X	X	X		X	X	X	X
Distonia di torsione idiopatica		X		X		X		X		X	X	X		X	X	X	X
Mal. spinocerebellari		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X

Atrofia musc. spinali			X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X
Scl. Lat. Amiotrofica	X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X
Sclerosi Lat. Primaria		X	X	X	X				X	X	X	X	X	X	X
Sind. Lennox Gastaut		X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di West		X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Narcolessia		X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Melkersson-Rosenth			X	X	X				X	X	X	X	X	X	X
Neuropatie ereditarie		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Steele-Richardson-Olszewski			X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Polineuropatia CID	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Sindr. Eaton-Lambert			X	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X
Miopatie ereditarie		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Distrofie muscolari		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Distrofie miotoniche		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Paralisi normo, ipo e iper kaliemiche		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Atrofia ottica Leber		X	X		X	X					X	X	X	X	X
Sindr. Arnold-Chiari		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Microcefalia		X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Agnesia cerebellare		X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Sindrome Joubert		X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Lissencefalia		X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Oloprosencefalia		X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Disautonomia Famil.		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Acrocefalosindattilia		X		X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Camptodattilia famil.		X		X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Anomalie congenite cranio e della faccia		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Sindr. Klippel-Feil		X		X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Sindr. Coffin-Lowry		X		X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Sindr. Coffin-Siris		X		X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Sindrome di Greig		X		X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Sindr. Jarcho-Levin		X		X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Sind. Parry-Romberg		X		X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Sindr. di Down		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sindrome Melas		X		X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Sindrome Merf		X		X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Sindrome short		X		X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Sclerosi tuberosa		X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Sindr. Peutz-Jeghers		X		X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Sindr. Sturge-Weber		X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Von Hippel Lindau	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Sindr. Antley-Bixler		X		X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Sindrome Holt-Oram		X		X	X	X			X	X	X	X	X	X	X

Lipidi										
Mucopolipidosi				X						X
Malattia di Farber	X			X						X
Malattia di Wilson	X	X	X				X			X
Porfirie					X				X	
Disordini del metab. purine e pirimidine			X							X
Sindr. Crigler-Najjar				X						
Mucopolisaccaridosi	X		X	X						X
Leucodistrofie	X	X	X			X		X		X
Ceroido-lipofuscinosi	X	X	X	X						
Gangliosidosi			X							
Malattia di Alpers	X			X						
Sindr. Kearns-Sayre	X			X						
Adrenoleucodistrofia	X	X	X							
Malattia di Leigh	X	X	X	X						X
Sindrome di Rett		X		X		X				X
Atrofia dentato rubropallidoluysiana	X				X					
Epilessia mioclonica progressiva	X			X						X
Mioclono essenziale ereditario	X			X						
Corea di Huntington	X	X			X		X	X	X	X
Distonia di torsione idiopatica	X									
Mal. spinocerebellari	X	X	X		X		X	X	X	X
Atrofie musc. spinali	X	X		X	X			X		X
Scl. Lat. Amiotrofica	X			X		X	X		X	
Sclerosi Lat. Primaria	X			X						X
Sindr. Lennox Gastaut	X			X						X
Sindrome di West	X		X	X						X
Narcolessia	X			X						X
Melkersson-Rosenth	X			X						
Neuropatie ereditarie	X			X		X		X	X	X
Steele-Richardson- Olszewski	X			X					X	X
Polineuropatia CID	X			X			X		X	X
Sindr. Eaton-Lambert				X			X		X	
Miopatie congenite ereditarie			X	X						
Distrofie muscolari	X	X	X	X			X	X		X
Distrofie miotoniche	X		X	X	X				X	
Paralisi normo, ipo e iper kaliemiche	X			X						
Atrofia ottica Leber	X			X					X	

Sindr. Arnold-Chiari			X	X				
Microcefalia				X				
Agenesia cerebellare			X	X				
Sindrome Joubert			X	X				
Lissencefalia	X			X				X
Oloprosencefalia				X				
Disautonomia Famil.				X				
Acrocefalosindattilia				X			X	
Camptodattilia familiare				X			X	
Anomalie cong. del cranio e della faccia				X				
Sindr. Klippel-Feil			X	X				X
Sindr. Coffin-Lowry				X				
Sindr. Coffin-Siris				X				
Sindrome di Greig				X			X	
Sindr. Jarcho-Levin				X				
Sindrome Pallister				X				
Sindrome Poland				X			X	
Sindr. Parry-Romberg								
Sindr. di Down			X	X	X		X	X
Sindrome Melas	X		X	X				
Sindrome Merf	X		X	X				
Sindrome short					X			
Sindrome Ivemark		X						
Sclerosi tuberosa	X	X	X	X				X
Sindr. Peutz-Jeghers		X						
Sindr. Sturge-Weber	X	X	X	X	X			
Von Hippel Lindau	X	X						
Sindrome Aarskog				X			X	
Sindr. Antley-Bixler				X				
Sindrome Holt-Oram			X	X			X	
Sindrome Meckel				X				
Sindrome Moebius				X			X	
Sindrome Nager				X				
Sindrome Noonan			X	X			X	
Sindr. Pallister-Hall				X				
Sindrome Pfeiffer				X				
Sindrome Roberts				X				
Sindrome Robinow				X				
Sindr. Russel-Silver			X	X			X	
Sindrome Seckel				X			X	
Sindrome proteo	X			X				
Sindrome Williams			X	X	X			
Sindrome Wolfram				X				
Sindrome Angelman			X					X

Sindr. Prader-Willi			X	X				X	X								X
Sindrome Marfan			X	X													X
Sindrome X fragile								X	X								X
Anomalie congenite con ritardo mentale								X									X
Sindr. Bardet-Biedl				X													
De Sanctis Cacchione																	X
Ipomelanosi di Ito			X	X	X												
Sindrome Isaacs	X		X														
Neuroacantocitosi	X																X
Sindrome di Tay			X														
Sindr. di Gerstmann	X																X
Malattia di Behcet	X		X														X

Tabella III

ELENCO MALATTIE RARE	CENTRI DI RIFERIMENTO REGIONE LOMBARDIA															
	Osped.ali Riuniti BG	Spedali Civili BR	Carlo Poma MN	Niguarda Milano	Sacco Milan	San Paolo Mi.	Ospedale Maggiore Policlinic.	Mangiagal. Regina Elena	Istituto Besta Milano	San Raffael Milano	Istituto Auxol. Italiano	A.O. Legnan	San Gerardo Monza	Policlin San Matteo PV	Istituto Neurol Mondin PV	Fondaz Macchi VA
Malattia di Lyme	X	X			X		X					X	X			
Neurofibromatosi	X	X		X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X
Disturbi metabol. e trasporto aa	X	X		X	X	X	X	X	X				X			X
Disturbi ciclo Urea		X				X		X					X			
Disturbi del metab. e trasporto carboidrati		X		X		X		X	X				X			
Alterazioni congenite Metab. lipoproteine	X	X		X		X	X	X	X				X	X		
Lipodistrofia totale							X			X						
Disturbi da accum. Lipidi	X	X				X	X	X	X	X			X			
Mucopolipidosi						X		X	X	X						
Malattia di Dercum										X						
Malattia di Farber									X	X						
Malattia di Wilson	X	X		X	X	X		X	X	X				X	X	
Porfirie	X	X					X	X	X	X			X			
Disordini del metab. purine e pirimidine	X	X			X			X	X	X			X			
Amiloidosi primarie	X	X			X		X		X	X				X	X	X
Sindr. Crigler-Najjar	X							X	X	X			X	X		
Mucopolisaccaridosi		X		X	X	X		X	X				X	X		

Leucodistrofie	X				X			X	X		X		X
Ceroido-lipofuscinosi				X				X	X		X		X
Gangliosidosi			X			X		X	X		X		
Malattia di Alpers	X								X				
Sindr. Kearns-Sayre	X							X	X		X		X
Adrenoleucodistrofia	X					X		X	X		X	X	X
Malattia di Leigh					X	X		X	X		X		X
Sindrome di Rett	X		X							X			X
Atrofia dentato	X		X					X					
rubropallidoluysiana													
Epilessia mioclonica	X	X			X	X		X	X		X		X
progressiva													
Mioclono essenziale		X						X					X
ereditario													
Corea di Huntington	X			X	X	X		X	X	X	X		X
Distonia di torsione	X							X	X	X	X		X
idiopatica													
Mal. spinocerebellari	X		X	X				X	X	X	X		X
Atrofie musc. spinali	X					X		X	X	X	X		X
Scl. Lat. Amiotrofica	X		X	X	X	X		X	X	X	X		X
Sclerosi Lat. Primaria	X				X	X		X	X	X	X		X
Sind. Lennox Gastaut	X	X	X	X	X	X		X	X		X		X
Sindrome di West	X	X	X	X		X		X	X				X
Narcolessia			X					X	X				X
Melkersson-Rosentha								X					
Neuropatie ereditarie	X		X		X	X		X	X		X		X
Steele-Richardson-	X					X		X	X	X	X		X
Olszewski													
Polineuropatia C.I.D.	X			X	X	X		X	X	X	X		X
Sindr. Eaton-Lambert						X		X	X		X		X
Miopatie congenite	X			X	X	X		X	X	X	X		X
ereditarie													
Distrofie muscolari	X			X		X		X	X		X		X
Distrofie miotoniche	X					X		X	X	X	X		X
Paralisi normo, ipo e	X		X			X		X	X				
iper kaliemiche													
Atrof. ottica di Leber	X		X			X	X	X	X				X
Sindr. Arnold-Chiari	X				X	X		X	X		X		X
Microcefalia	X		X		X	X		X					X
Agnesia cerebellare	X		X		X	X		X					X
Sindrome Joubert					X	X		X					X
Lissencefalia	X		X		X	X		X			X		X
Oloprosencefalia	X			X		X					X	X	X
Disautonomia Famil.						X							X
Acrocefalosindattilia						X					X		
Camptodattilia Famil.						X							

Neuroacantocitosi									X						
Pallister Killian		X							X			X			
Poems		X							X					X	
Sindr. Zellwegwer		X							X		X				
Sindr. di Gerstmann		X				X									
Malattia di Behcet	X	X		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X

Tabella IV

ELENCO MALATTIE RARE	CENTRI DI RIFERIMENTO REGIONE TOSCANA							CENTRI DI RIFERIMENTO REGIONE FRIULI						
	A.O. Siena Neurom. Federico	A.O. Siena altri	A.O. Careggi Firenze	A.O. Meyer Firenze	A.O. Pisa	IRCSS Stella Maris	PO Prato	Altri Toscan	AOORT Trieste	PUGD Udine	IRCSS Burlo Garofolo	AOSMM Udine	AOSMA Pordenon	ASS4 Medio Friuli
Malattia di Lyme			X	X			X		X	X				X
Neurofibromatosi	X	X	X	X	X					X	X			
Disturbi metab. e del trasporto aa	X		X	X	X	X					X			
Disturbi ciclo Urea	X			X		X					X			
Disturbi del metab. e trasporto carboidrati	X			X	X						X			
Alterazioni congenite Metab. lipoproteine	X		X	X	X						X	X		
Disturbi da accum. Lipidi	X		X	X	X						X			
Mucopolipidosi	X			X		X								
Malattia di Farber				X										
Malattia di Wilson	X		X	X	X			X		X	X			
Porfirie		X		X										
Disordini del metab. purine e pirimidine	X			X		X					X			
Amiloidosi familiari	X	X	X						X	X				
Sindr. Crigler-Najjar			X	X	X									
Mucopolisaccaridosi	X	X		X		X					X			
Leucodistrofie	X		X	X	X	X				X				
Ceroido-lipofusinosi	X		X	X										
Gangliosidosi	X		X	X							X			
Malattia di Alpers					X									
Sindr. Kearns-Sayre	X			X	X	X								
Adrenoleucodistrofia	X		X	X	X						X			
Malattia di Leigh	X			X	X	X					X			
Sindrome di Rett	X	X	X	X		X		X			X			

Sindrome Merf	X			X							
Sindr. Adams-Oliver				X							
Walker-Warburg.	X	X		X							
Sclerosi tuberosa	X		X	X	X	X			X	X	
Sindr. Peutz-Jeghers		X									
Sindr. Sturge-Weber		X	X	X	X			X	X	X	
Von Hippel Lindau		X	X	X	X			X	X		
Sindrome Aarskog				X	X						
Sindr. Antley-Bixler				X							
Sindrome Holt-Oram				X	X						
Sindrome Meckel				X							
Sindrome Moebius	X	X	X	X	X	X				X	
Sindrome Nager				X	X						
Sindrome Noonan			X	X	X					X	
Sindr. Pallister-Hall			X	X	X						
Sindrome Pfeiffer			X	X	X						
Sindrome Roberts			X	X	X						
Sindrome Robinow			X	X	X						
Sindr. Russel-Silver				X	X						
Sindrome Seckel		X	X	X	X						
Sindrome proteo				X							
Sindrome Williams		X	X	X	X	X					
Sindrome Wolfram				X							
Sindrome Angelman	X	X	X	X	X				X	X	
Sindr. Prader-Willi	X	X	X	X	X	X			X	X	
Sindrome Marfan		X	X	X	X		X	X		X	
Sindrome X fragile	X	X	X	X	X	X				X	
Sindr. Poems	X								X		
Anomalia congenita con ritardo mentale	X	X	X	X	X	X				X	
Sindr. Bardet-Biedl	X	X	X	X	X			X			
De Sanctis Cacchione				X							
Ipomelanosi di Ito				X							
Sindrome Isaacs	X			X							
Neuroacantocitosi	X			X							
Sindrome di Wagr				X							
Landau-Kleffner	X		X	X	X					X	
Malattia di Behcet		X	X	X	X		X		X	X	X

Tabella V

ELENCO MALATTIE RARE	CENTRI DI RIFERIMENTO REGIONE CAMPANIA										CENTRI DI RIFERIMENTO REGIONE PUGLIA						
	FedericoII Napoli	Rummo BN	Moscato Avellino	Santob Napoli	SUN NA	Cardarelli Napoli	ASL NA1	S:Sebast Caserta	S.Giov. SA	Policli nico Bari	P.O. Giovann XXIII Triggian	P.O. Bonomo Andria	E.E.O.R Miulli Acqua Fonti	Policli nico Foggia	Casa Sollievo S.Giov. Rotondo	P.O. Annunz Taranto	P.O. Fazzi Lecce
Malattia di Hansen	X						X					X					
Malattia di Lyme	X								X						X		
Neurofibromatosi	X				X				X			X	X	X	X	X	
Disturbi metabol. e del trasporto aa	X						X		X	X		X		X		X	
Disturbi ciclo Urea	X													X			
Disturbi del metab. e trasporto carboidrati	X								X	X		X		X			
Alterazioni congenite metab. lipoproteine	X								X			X					
Lipodistrofia totale	X														X		
Dist. accum. Lipidi	X						X					X					
Mucopolipidosi	X																
Malattia di Dercum	X																
Malattia di Farber	X																
Malattia di Wilson	X								X			X			X		
Porfirie	X																
Disordini del metab. purine e pirimidine	X																
Amiloidosi familiari	X		X							X		X					
Sindr. Crigler-Najjar	X												X		X		
Mucopolisaccaridosi	X											X					
Leucodistrofie	X	X	X	X	X			X	X	X		X				X	
Ceroido-lipofuscinosi	X	X	X	X	X			X	X	X		X					
Gangliosidosi	X	X	X	X	X			X	X	X		X					
Malattia di Alpers	X	X	X	X	X			X	X	X							
Sindr. Kearns-Sayre	X	X	X	X	X			X	X	X							
Adrenoleucodistrofia	X	X	X	X	X			X	X	X		X					
Malattia di Leigh	X	X	X	X	X			X	X	X		X					
Sindrome di Rett	X	X	X	X	X			X	X	X		X					
Atrofia dentato rubropallidoluysiana	X	X	X	X	X			X	X	X							
Epilessia mioclonica progressiva	X	X	X	X	X			X	X	X		X			X		
Mioclono essenziale	X	X	X	X	X			X	X	X							
Corea di Huntington	X	X	X	X	X			X	X	X		X		X	X	X	X
Distonia di torsione	X	X	X	X	X			X	X	X		X		X			

idiopatica

Mal. spinocerebellari	X	X	X	X	X		X	X	X		X	X				
Atrofie musc. spinali	X	X	X	X	X		X	X	X			X				
Scl. Lat. Amiotrofica	X	X	X	X	X		X	X	X				X	X	X	X
Sclerosi Lat. Primaria	X	X	X	X	X		X	X	X				X			
Sindr. Lennox Gastaut	X	X	X	X	X		X	X	X			X	X		X	
Sindrome di West	X	X	X	X	X		X	X	X				X		X	
Narcolessia	X	X	X	X	X		X	X				X				
Melkersson-Rosenthal	X	X	X	X	X		X	X								
Neuropatie ereditarie	X	X	X	X	X		X	X	X			X				X
Steele-Ric-Olszewski	X	X	X	X	X		X	X				X				
Polineuropatia CID	X	X	X	X	X		X	X	X				X			X
Sindr. Eaton-Lambert	X	X	X	X	X		X	X								X
Miop. Cong. ereditarie	X	X	X	X	X		X	X	X			X				
Distrofie muscolari	X	X	X	X	X		X	X	X			X	X			
Distrofie mitoniche	X	X	X	X	X		X	X	X			X	X			X
Paralisi normo, ipo e iper kaliemiche	X	X	X	X	X		X	X	X							
Atrofia ottica Leber	X	X	X	X	X		X		X	X		X			X	
Sindr. Arnold-Chiari	X	X	X		X	X			X			X			X	
Microcefalia	X	X	X		X	X			X			X	X		X	
Agenesia cerebellare	X	X	X		X	X			X						X	
Sindrome Joubert	X	X	X		X	X			X						X	
Lissencefalia	X	X	X		X	X			X			X			X	
Oloprosencefalia	X	X	X		X	X			X						X	
Disautonomia Famil.	X	X	X		X	X			X							
Acrocefalosindattilia	X	X	X		X	X			X						X	
Camptodat. familiare	X	X	X		X	X			X						X	
Anomalie cong. del cranio e/o della faccia	X	X	X		X	X			X			X			X	
Sindr. Klippel-Feil	X	X	X		X	X			X							
Sindr. Coffin-Lowry	X	X	X		X	X			X						X	
Sindr. Coffin-Siris	X	X	X		X	X			X						X	
Sindrome di Greig	X	X	X		X	X			X						X	
Sindr. Jarcho-Levin	X	X	X		X	X			X							
Sindrome Pallister	X	X	X		X	X			X			X				
Sindrome Poland	X	X	X		X	X			X						X	
Sindr. Parry-Romberg	X	X	X		X	X			X							
Sindr. di Down	X	X	X		X	X			X			X	X		X	
Sindrome Melas	X	X	X		X	X			X							
Sindrome Merf	X	X	X		X	X			X							
Sclerosi tuberosa	X	X	X		X	X			X			X			X	
Sindr. Peutz-Jeghers	X	X	X		X	X			X							
Sindr. Sturge-Weber	X	X	X		X	X			X						X	
Von Hippel Lindau	X	X	X		X	X			X						X	

