



Gruppo di Studio Neurogenetica Clinica e Malattie Rare
Gruppo di Coordinamento Malattie Neurologiche Rare

Le sfide della Neurologia: malattie rare

Massimiliano Filosto, Michelangelo Mancuso, Chiara Benzoni, Olimpia Musumeci, Antonio Federico

31 Maggio 2025

Malattie neurologiche rare: la dimensione del problema

Le malattie neurologiche rare costituiscono un gruppo eterogeneo e clinicamente complesso di patologie del sistema nervoso caratterizzato da bassa prevalenza (meno di 5 casi ogni 10.000 persone, secondo la definizione europea), elevata morbilità e significativo impatto sulla qualità della vita dei pazienti.

Queste condizioni, spesso di origine genetica o neurodegenerativa, comprendono entità cliniche molto diverse tra loro come **leucodistrofie, atassie ereditarie, demenze, epilessie farmacoresistenti, encefalomiopatie mitocondriali, malattie neuromuscolari e diverse altre malattie neurodegenerative multisistemiche.**

La rarità e la variabilità fenotipica rendono difficoltosa la diagnosi che frequentemente richiede anni e svariati consulti specialistici, un fenomeno noto come "**odissea diagnostica**".

L'identificazione di biomarcatori diagnostici e predittivi, nonché lo sviluppo di modelli preclinici validati, rappresentano ancora oggi ambiti di ricerca ad alta priorità, ostacolati dalla scarsità di dati epidemiologici e dalla limitata disponibilità di coorti sufficientemente ampie per studi clinici randomizzati.

Storicamente, le malattie neurologiche rare non hanno significative possibilità di trattamento se non mediante terapie sintomatiche che non ne modificano il decorso naturale. Tuttavia, l'avvento della **medicina di precisione**, della terapia molecolare e genica, dell'editing genomico e delle tecnologie omiche (genomica, proteomica, metabolomica), negli ultimi anni, ha reso disponibili terapie innovative per alcune di esse e sta aprendo nuove prospettive terapeutiche per diverse altre. Questi approcci, seppur promettenti, pongono sfide etiche, regolatorie ed economiche, specialmente in termini di accesso e sostenibilità.

Oggi, le malattie neurologiche rare rappresentano una frontiera avanzata della neurologia contemporanea, dove la ricerca scientifica, la diagnosi clinica e l'innovazione

terapeutica si integrano in un contesto ad alta complessità, richiedendo un coordinamento internazionale, reti cliniche dedicate e un impegno crescente nella formazione specialistica e nella sensibilizzazione pubblica.

L'epidemiologia delle malattie rare è un campo complesso e in costante evoluzione. Nel loro insieme, le malattie rare (circa 6.000–8.000 descritte) interessano una porzione significativa della popolazione: si stima che **oltre 300 milioni di persone nel mondo** convivano con una patologia rara.

Il coinvolgimento neurologico è stimato in oltre il 50% dei casi. Alcune di queste condizioni presentano una distribuzione geografica non uniforme con prevalenze più elevate in popolazioni isolate o con alto tasso di consanguineità, mentre altre possono essere sottodiagnosticate per via della scarsa conoscenza clinica o della limitata disponibilità di test genetici e molecolari.

Una corretta informazione epidemiologica è uno strumento fondamentale per indirizzare le politiche sanitarie, pianificare i servizi di assistenza, identificare priorità di ricerca e facilitare lo sviluppo di farmaci orfani. La disponibilità di dati epidemiologici robusti è cruciale soprattutto per la conduzione di studi clinici e trials farmacologici multicentrici, spesso indispensabili per validare approcci terapeutici in patologie con un numero limitato di pazienti.

Un importante ostacolo alla definizione epidemiologica accurata nel campo delle malattie rare è rappresentato dalla scarsità o frammentazione dei registri di malattia e dalla carenza di dati sistematici.

In Europa, al fine di ovviare a tali limitazioni, iniziative come le reti **European Reference Networks (ERNs)**, in particolare l'ERN-RND (Rare Neurological Diseases), l'ERN EURO-NMD (Neuromuscular Diseases), il METAB-ERN (malattie metaboliche rare) e l'ERN EpiCARE (epilessie rare), mirano a migliorare la raccolta

dei dati, promuovere la standardizzazione diagnostica e lo sviluppo terapeutico e facilitare la condivisione di informazioni tra centri specialistici.

Vivere con una malattia rara in Europa: l'impatto economico

Vivere con una malattia rara comporta numerose sfide di tipo medico, economico, psicologico e sociale. Spesso la diagnosi arriva dopo anni di visite e consulti errati, generando frustrazione e ritardi nell'inizio del trattamento. L'accesso alle cure specialistiche e ai farmaci è spesso limitato, soprattutto in alcune aree geografiche.

Dal punto di vista economico, i costi per la gestione quotidiana della malattia – inclusi terapie, assistenza e perdita di produttività lavorativa – sono molto elevati e spesso gravano sulle famiglie. Inoltre, le persone affette e i loro caregiver sperimentano una riduzione significativa della qualità della vita e un senso di isolamento, aggravato dalla scarsa conoscenza pubblica e medica della loro condizione.

Un interessante documento su questo tema è stato elaborato in Ottobre 2024 da Charles River Associates (CRA), una società di consulenza economica specializzata in temi di politica pubblica nell'industria delle scienze della vita.

Il rapporto fornisce una valutazione del costo economico del “vivere con una malattia rara” in Europa, mettendo in evidenza le implicazioni finanziarie per i pazienti, le famiglie, i caregiver e i sistemi sanitari.

Il documento si concentra su tre tipologie principali di costi: **costi diretti medici**, **costi diretti non medici** e **costi indiretti**, analizzandone l'impatto economico complessivo. I dati sono basati su un sondaggio condotto in nove paesi europei e integrati con altre fonti di dati per stimare il carico economico delle malattie rare.

I **costi diretti medici** comprendono le spese sanitarie sostenute direttamente per la cura della malattia rara, come ricoveri ospedalieri (procedure diagnostiche, interventi chirurgici), cure ambulatoriali (esami diagnostici, trattamenti senza ricovero) e farmaci. Rappresentano una parte significativa del costo complessivo del “vivere con una malattia rara”.

I **costi diretti non medici** includono le spese per terapie di supporto (fisioterapia, riabilitazione), assistenza formale (caregiver pagati) e informale

(caregiver non retribuiti che aiutano nelle attività quotidiane), nonché modifiche necessarie all'abitazione del paziente.

I **costi indiretti** si riferiscono alla perdita di produttività sul lavoro sia per i pazienti che per i loro caregiver. I costi indiretti sono valutati attraverso l'analisi dell'assenteismo (assenza dal lavoro) e del "presenteeism" con ridotta produttività lavorativa.

Il costo economico totale per persona che vive con una malattia rara, considerando anche i costi dei caregiver, è stimato in **€121.900 all'anno**. Di questa cifra, il **65%** (pari a **€78.900**) è rappresentato dai **costi diretti medici**. I **costi diretti non medici** ammontano al **19%** (circa **€23.500**) mentre i **costi indiretti** rappresentano circa il **16%** del totale (pari a **€19.500**) e sono legati principalmente alla perdita di produttività, come assenteismo o ridotta efficienza sul posto di lavoro.

Quando questi costi vengono confrontati con la spesa sanitaria media annua per una persona senza malattia rara, emerge un dato significativo: il costo di vivere con una malattia rara è **sei volte superiore** rispetto alla spesa sanitaria media, che ammonta a **€20.200**. In termini di **impatto sul reddito e sulla produttività**, il costo di vivere con una malattia rara supera di oltre **il doppio** il reddito mediano medio nei paesi analizzati. Nel 2022, il PIL pro capite medio era di **€50.700**, evidenziando come le malattie rare rappresentino un onere considerevole rispetto ai guadagni medi delle persone.

Sebbene ogni malattia rara colpisca un numero limitato di persone, il loro **impatto finanziario collettivo** è sproporzionatamente alto. Si stima che nel **2023** il costo economico totale per tutte le malattie rare nei nove paesi analizzati sia stato pari a oltre **€240 miliardi**.

Il rapporto ha evidenziato altri elementi di interesse che incidono sui costi:

un quarto dei pazienti ha ricevuto una diagnosi errata, il che ha portato a un aumento dei costi indiretti, principalmente dovuti alla perdita di

produttività; il 12% dei partecipanti ha dichiarato di non essere stato preso sul serio dai medici, soprattutto nelle diagnosi tardive; sebbene chi riceve la diagnosi in **centri specializzati** abbia una qualità di vita migliore rispetto agli altri pazienti, globalmente i ritardi nel trattamento rappresentano un fattore che incide parecchio sui costi, in particolare in quei pazienti per cui è intercorso un lungo periodo tra esordio dei sintomi e ottenimento della diagnosi e inizio del trattamento.

le donne hanno avuto un **ritardo di 12 mesi** nella diagnosi rispetto agli uomini e hanno una qualità della vita inferiore rispetto agli uomini, suggerendo che esistono disparità legate al genere anche in questo ambito.

per quel che riguarda **l'accesso alle cure nelle aree rurali**, i pazienti hanno registrato costi totali inferiori ma anche minori spese per farmaci.

le persone con malattia rara riportano una **riduzione del 32%** nella loro qualità della vita rispetto al gruppo di riferimento.

Le malattie neurologiche rare in Italia

Il panorama attuale

Secondo le stime più recenti, in Italia le malattie rare coinvolgono **oltre 2 milioni di persone**, e di queste, **oltre il 50%** sono malattie neurologiche. La gestione di queste patologie è particolarmente complessa a causa della loro varietà, della difficoltà diagnostica e della progressiva degenerazione del sistema nervoso, che spesso porta a disabilità grave.

Sebbene rare singolarmente, queste patologie costituiscono un problema di salute pubblica significativo, considerando che in Italia si registrano circa 1.300 nuovi casi di malattia rara ogni anno, con una crescita continua.

Le stime sulla prevalenza delle malattie rare in Italia sono in linea con i dati internazionali, i quali indicano che circa **l'8% della popolazione mondiale** è affetta da una malattia rara, una percentuale che si traduce in milioni di persone a livello globale. La letteratura scientifica sottolinea che le malattie neurologiche rare colpiscono in misura significativa la qualità della vita dei pazienti con un impatto drammatico sulla mobilità, sull'indipendenza e sulle capacità cognitive.

Reti e strutture sanitarie per la gestione delle malattie neurologiche rare

In Italia, la gestione delle malattie rare è principalmente affidata a una **rete di Centri di Riferimento Regionali** che sono strutture sanitarie specializzate nella diagnosi, nel trattamento e nella ricerca sulle malattie rare. La rete è coordinata dal **Ministero della Salute** che ha creato una strategia nazionale per le malattie rare con l'obiettivo di migliorare l'assistenza e garantire l'accesso alle cure in modo equo su tutto il territorio.

I centri di riferimento sono dislocati nelle principali Regioni e sono spesso integrati in ospedali universitari o IRCCS (Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) che garantiscono

non solo l'assistenza sanitaria ma anche la partecipazione a progetti di ricerca avanzata.

I **registri delle malattie rare**, come il **Registro Nazionale delle Malattie Rare**, giocano un ruolo cruciale nel monitorare i casi e nel raccogliere dati per orientare le politiche sanitarie e la ricerca scientifica.

Come già sottolineato, l'Italia è parte delle **Reti Europee di Riferimento (ERN)**, che uniscono centri di eccellenza in tutta Europa per affrontare le patologie rare, migliorando l'accesso alle cure e promuovendo la cooperazione internazionale nella ricerca.

Problemi gestionali e criticità

Nonostante l'accresciuto interesse per le malattie rare e i numerosi sforzi che negli ultimi anni hanno permesso di rafforzare la rete di assistenza e ricerca sul territorio nazionale, la gestione delle malattie neurologiche rare in Italia presenta ancora problematiche che riducono l'efficacia dell'assistenza sanitaria:

1- Diagnosi tardive e difficoltà diagnostiche

Molte malattie neurologiche rare sono difficili da diagnosticare, soprattutto nelle fasi iniziali. A causa della **scarsità di casi**, della **complessità clinica**, della **scarsa conoscenza** e della **mancanza di tecnologie diagnostiche avanzate** nelle strutture sanitarie periferiche, i medici non esperti e anche i neurologi specialisti possono non essere immediatamente in grado di riconoscerne i sintomi.

Studi internazionali, come quelli condotti da Orphanet, una risorsa globale che raccoglie informazioni sulle malattie rare, evidenziano come l'incapacità di diagnosticare tempestivamente queste malattie sia tra i principali ostacoli al miglioramento della prognosi dei pazienti.

Un recente studio condotto in Italia da Osservatorio Malattie Rare (OMR) ha rivelato che circa il **35%** dei pazienti con malattie

neurologiche rare ha ricevuto una diagnosi solo dopo 5 anni dalla comparsa dei primi sintomi.

In Italia, la situazione non differisce significativamente e il ritardo diagnostico può variare dai 5 ai 30 anni.

2- Disparità nell'accesso alle cure

La distribuzione delle **strutture specialistiche** sul territorio nazionale non è omogenea con una maggiore disponibilità di **centri di riferimento** nelle regioni del **Centro e Nord Italia**. Sul territorio nazionale le **zone rurali** soffrono di una **manca di risorse**, di specialisti e di accesso a **farmaci orfani**.

Questa disuguaglianza porta a **maggiori disagi** per i pazienti che vivono in aree meno sviluppate, costretti a sostenere **costi elevati** per l'accesso alle cure.

3- Disomogeneità nell'assistenza multidisciplinare

Le malattie neurologiche rare richiedono un **approccio multidisciplinare** che coinvolga neurologi, fisioterapisti, psicologi e spesso specialisti di altre discipline. Tuttavia, l'assistenza multidisciplinare non è sempre garantita in tutte le strutture sanitarie, e il paziente può trovarsi a dover affrontare un'assistenza frammentata, con discontinuità nei trattamenti e nelle consulenze specialistiche.

4- Transizione dall'età pediatrica all'età adulta: un passaggio critico

La transizione dalla presa in carico pediatrica a quella dell'adulto rappresenta una sfida rilevante nella gestione delle malattie rare neurologiche.

I recenti progressi terapeutici hanno permesso a molti pazienti con malattie neurologiche rare, un tempo fatali in età infantile, di raggiungere l'età adulta. Tuttavia, il passaggio a un nuovo modello assistenziale, quello dei reparti per adulti, è spesso poco strutturato e può comportare discontinuità cliniche, psicologiche e organizzative. Il cambiamento di paradigma, da un sistema centrato sulla famiglia a uno che richiede maggiore autonomia da parte del

paziente, può segnare momenti critici nella continuità terapeutica. L'assenza di protocolli condivisi per la continuità delle cure tra i servizi di neurologia pediatrica e dell'adulto e la **scarsa comunicazione** tra centri pediatrici e servizi per adulti, unite alla carenza di figure dedicate alla transizione, come case manager o infermieri dedicati, contribuisce alla **perdita del monitoraggio clinico**, con conseguente peggioramento della salute e qualità della vita, e alla comparsa di **disagi psicologici, emotivi e sociali** legati al cambiamento del contesto assistenziale.

Di fatto, molti pazienti, dopo aver ricevuto cure coordinate e specialistiche durante l'infanzia, si trovano a fronteggiare una **frammentazione dell'assistenza** nell'età adulta con medici meno esperti nelle specificità delle malattie rare.

5- Carenti politiche di supporto sociale

Le famiglie che si prendono cura di pazienti affetti da malattie neurologiche rare si trovano spesso a dover affrontare enormi difficoltà psicologiche ed economiche. Il supporto sociale per questi pazienti e le loro famiglie non sempre è adeguato e le **politiche di assistenza psicologica e sociale** non sono sempre sufficienti. **UNIAMO (Federazione Italiana Malattie Rare)** segnala significative difficoltà nell'accesso ai supporti sociali:

Il 33,3% delle persone con malattia rara segnala la mancanza di continuità assistenziale nel passaggio dall'ospedale alle cure territoriali.

Il 33,1% lamenta la carenza di servizi di supporto psicologico.

Il 32,3% evidenzia la mancanza di informazioni adeguate alle famiglie.

Un'indagine condotta nell'ambito del progetto "IntegRARE" evidenzia che, tra il 2020 e il 2022, sono aumentate le difficoltà relative alla continuità assistenziale, alla carenza di supporto psicologico, all'inclusione sociosanitaria e alla disponibilità di cure domiciliari.

La Legge 22 giugno 2016, n. 112, nota come "Legge sul Dopo di Noi", promuove l'autonomia e l'inclusione sociale delle persone con disabilità

grave, prevedendo l'attivazione di progetti personalizzati e l'istituzione di un fondo pubblico di assistenza. Tuttavia, la sua attuazione pratica varia significativamente tra le diverse regioni, con alcune aree che presentano lacune nei servizi offerti.

6- Accesso limitato a farmaci orfani

Alcune malattie rare sono trattabili solo con farmaci orfani, cioè farmaci approvati per un numero ristretto di pazienti. Questi farmaci, tuttavia, sono spesso **costosi e difficili da ottenere**, a causa delle politiche di rimborso e dei limiti nelle risorse sanitarie. Molti pazienti devono affrontare una **mobilità sanitaria** significativa, viaggiando tra le Regioni per accedere a farmaci e terapie innovative, a causa della disparità nell'offerta terapeutica tra le varie aree del paese.

Sebbene l'Italia abbia implementato politiche di rimborso per questi farmaci, in alcuni casi l'accesso rimane **limitato**.

7- Mancanza di adeguata formazione

I professionisti sanitari, inclusi medici di Medicina Generale e specialisti, spesso non sono sufficientemente formati per riconoscere e trattare malattie rare. Le **scarse conoscenze** sulle specificità di queste patologie possono portare a diagnosi errate o a sottovalutazioni dei sintomi, che rallentano l'inizio di un adeguato trattamento.

8- Ricerca e innovazione

La **ricerca scientifica** sulle malattie neurologiche rare in Italia ha fatto progressi significativi con un crescente impegno da parte di enti come i **Ministeri della Salute e dell'Università, l'Istituto Superiore di Sanità e Fondazioni no profit (vedi Fondazione Telethon)**. Tuttavia, il **finanziamento della ricerca** e la **collaborazione internazionale** sono ancora insufficienti per affrontare le molteplici sfide legate a queste patologie altamente complesse.

Awareness tra i medici

La neurologia italiana vanta una lunga tradizione nello studio delle malattie neurologiche rare e, come già indicato, numerosi centri neurologici italiani partecipano attivamente alle Reti di Riferimento Europee (ERN) per le malattie rare e complesse a bassa prevalenza (Tabella 1), oltre che ad altre organizzazioni internazionali dedicate.

La produzione scientifica della comunità neurologica italiana è significativa, come riportato su PubMed, con un incremento progressivo del numero di pubblicazioni negli ultimi anni: da 486 nel 2014 a 767 nel 2023 (Tabella 2).

Oltre ai centri neurologici di riferimento, anche i neurologi generali sono chiamati a svolgere un ruolo cruciale nella cura e nella gestione dei pazienti con malattie rare. Essi devono essere consapevoli dell'esistenza di queste patologie, promuovere indagini cliniche appropriate e sviluppare una forte interazione con i centri specialistici per il follow-up, la gestione a lungo termine e l'accesso alle nuove terapie.

La **Società Italiana di Neurologia (SIN)** da anni promuove la conoscenza delle malattie neurologiche rare in Italia, riconoscendo l'importanza dell'assistenza e della ricerca in questo settore, soprattutto oggi che ci troviamo all'alba di una nuova era di scoperte scientifiche. In questo contesto, il documento **"Awareness of rare and genetic neurological diseases among Italian neurologists: a national survey"**, redatto dal Gruppo di Studio di Neurogenetica Clinica e Malattie Rare della SIN nel 2020, rappresenta ancor'oggi un'analisi approfondita sul livello di consapevolezza e conoscenza riguardo le malattie neurologiche rare e genetiche tra i neurologi italiani.

Lo studio, condotto tramite un sondaggio, mira a raccogliere dati utili per valutare quanto i neurologi italiani siano informati sulle malattie neurologiche rare, le loro modalità di diagnosi e

gestione e per esplorare il livello di consapevolezza tra i neurologi italiani, identificare le discrepanze regionali e valutare la conoscenza riguardo le tecnologie diagnostiche e i trattamenti disponibili.

Il sondaggio è stato somministrato ai membri del gruppo scientifico della SIN e i dati sono stati raccolti tramite una scheda online.

L'analisi dei dati ha rivelato che, sebbene la maggior parte dei partecipanti abbia una buona conoscenza dell'impatto delle malattie neurologiche rare, esistono **differenze significative tra differenti aree**. Nonostante le numerose iniziative nazionali per migliorare l'approccio alla diagnosi e alla gestione delle malattie rare, persistono **disparità regionali** e difficoltà nell'accesso a **tecnologie avanzate** per la diagnostica genetica e nella **collaborazione tra neurologi, centri specialistici e istituzioni politiche e sanitarie**.

La situazione è simile a livello europeo. Un recente sondaggio condotto dal **Neurogenetics Panel dell'European Academy of Neurology (EAN)** ha messo in luce scenari critici. Il documento, intitolato **"Key priorities in rare**

neurological diseases: A statement from the Coordinating Panel on Rare Neurological Diseases of the European Academy of Neurology", delinea le priorità strategiche per affrontare le sfide associate alle malattie neurologiche rare in Europa. Queste priorità sono state identificate attraverso un'analisi approfondita delle esigenze diagnostiche, terapeutiche e assistenziali, nonché delle disparità regionali e nazionali.

Sebbene la maggior parte dei partecipanti fosse consapevole dell'esistenza delle malattie neurologiche rare, quasi un terzo ha dichiarato di non essere soddisfatto delle modalità attuali di richiesta dei test genetici nei propri Paesi. Inoltre, **il sequenziamento dell'esoma e del genoma** non è facilmente accessibile in tutta Europa, con grandi differenze tra Paesi. Circa il 10% di coloro che hanno risposto **non sapeva se nel proprio Paese fossero disponibili diagnosi presintomatiche o prenatali** e il **47,3% non era a conoscenza dei programmi di screening neonatale** attivi. Infine, il **96,3% dei partecipanti** ha sottolineato la **necessità di formazione specifica in neurogenetica**.

Strategie per il futuro

Alla luce di quanto discusso sopra, è necessario adottare strategie coordinate al fine di garantire a ogni paziente diagnosi tempestive e accesso alle cure più appropriate, ovunque egli si trovi.

La collaborazione internazionale e la ricerca scientifica dovrebbero essere potenziate e un investimento continuo nella ricerca, nella formazione e nell'accesso ai farmaci è fondamentale per una gestione più equa ed efficace delle malattie neurologiche rare in Italia. È evidente la necessità di **priorizzare** le malattie rare nell'agenda politico-sanitaria con investimenti mirati al **miglioramento della gestione clinica** e alla **riduzione del peso economico** che queste malattie impongono alla società.

1. Diagnosi precoce e miglioramento della diagnostica

È essenziale garantire che i pazienti ricevano una diagnosi corretta in tempi rapidi, inclusi diagnosi prenatali e screening neonatali per le malattie trattabili.

La diagnosi precoce è fondamentale per migliorare gli esiti clinici e ridurre i costi complessivi associati alle malattie neurologiche rare.

E' necessario promuovere la **standardizzazione e la trasparenza diagnostica** mediante armonizzazione dei pannelli genetici e delle sequenze utilizzate nei laboratori diagnostici, assicurando coerenza e affidabilità nei risultati; l'utilizzo di **tecnologie di imaging avanzate** potrebbe fornire informazioni più dettagliate, migliorando l'individuazione precoce delle alterazioni neurologiche; l'utilizzo consapevole dell'**Intelligenza artificiale (IA) e delle metodiche di machine learning** per analizzare i dati clinici, genetici e di imaging potrebbe accelerare il processo diagnostico (algoritmi avanzati potrebbero identificare pattern nascosti nei dati, contribuendo a diagnosi precoci e più accurate).

2. Miglioramento della rete sanitaria e delle strutture di supporto

Sebbene siano stati compiuti importanti progressi con la creazione di **Centri di Riferimento Regionali** e l'integrazione dei **Centri di Coordinamento**, esistono ancora **disparità regionali** che limitano l'accesso alle cure, in particolare nelle aree più remote.

Un'ottimizzazione delle reti di riferimento e delle relazioni tra i Centri di Riferimento e tra questi e le strutture ministeriali è fondamentale per rafforzare la cooperazione tra centri e garantire che ogni regione abbia accesso a strutture adeguate per la diagnosi e il trattamento delle malattie rare.

Riorganizzare e migliorare la rete territoriale **Centri di Riferimento - strutture neurologiche periferiche - Medico di Medicina Generale - strutture riabilitative**, mediante il rafforzamento di un modello centrato sul paziente, è un requisito essenziale per una gestione virtuosa del paziente affetto da una malattia rara.

In particolare, al fine di garantire un **corretto approccio multidisciplinare**, un'**integrazione delle reti sanitarie** che eviti la frammentazione gestionale possibilmente mediante "strutture multidisciplinari" ufficiali per patologie o gruppi di patologie, distribuite uniformemente sul territorio nazionale, può essere garanzia di un miglior accesso alle cure per tutti i pazienti, indipendentemente dalla regione di residenza.

In assenza di terapia specifiche per molte malattie, la **neuroriabilitazione** riveste un ruolo primario nella prevenzione delle complicanze. È auspicabile, quindi, che i neuroriabilitatori siano direttamente **coinvolti nel processo terapeutico**, mediante diretti collegamenti con i centri diagnostici. Il **trattamento fisioterapico continuativo** dovrebbe essere uno strumento di terapia garantito a tutti i pazienti e coordinato tra più centri specializzati.

Per affrontare **le sfide associate alla transizione** dei pazienti pediatrici all'assistenza sanitaria per adulti, sono necessari una regolamentazione nazionale e l'impegno delle strutture sanitarie locali allo scopo di garantire il diritto alla continuità e alla qualità delle cure.

L'implementazione di **percorsi integrati di transizione** con figure di riferimento stabili e di processi di formazione specifica per i professionisti dell'età adulta nonché un approccio centrato sulla persona sono alcuni degli obiettivi da raggiungere.

Una transizione ben gestita è essenziale per garantire **continuità terapeutica, autonomia del paziente e adeguata qualità di vita** a lungo termine.

L'uso della **telemedicina** e dei consulti a distanza per monitorare i pazienti e per i consulti tra centri specialistici potrebbe migliorare l'accesso alle cure specie nelle aree più isolate, riducendo i costi di trasporto e migliorando la qualità dell'assistenza.

È utile strutturare consulenze multidisciplinari che prevedano la formazione di un panel di esperti, la discussione virtuale del caso, la redazione di un documento di consulenza e la condivisione dei risultati con il medico curante, ispirandosi al modello del **Clinical Patient Management System (CPMS)** utilizzato dalle Reti di Riferimento Europee (ERN), al fine di garantire sicurezza, collaborazione e qualità delle informazioni.

Lo sviluppo di reti **di supporto psicologico** per i pazienti e le loro famiglie, che spesso affrontano una forte **isolamento sociale** e difficoltà psicologiche dovute alla gestione di una malattia rara potrebbe avvalersi dell'**inserimento di servizi psicologici e di supporto sociale** nelle strutture sanitarie.

È fondamentale implementare una **rete integrata di servizi di supporto sociale** che includa assistenza domiciliare, supporto psicologico e educazione all'autonomia. È essenziale promuovere la formazione del personale

sanitario, il coinvolgimento delle associazioni di pazienti e l'adozione di politiche sanitarie inclusive. Solo attraverso un approccio coordinato e partecipativo sarà possibile garantire una vita dignitosa e inclusiva per le persone con malattia rara.

3. Miglioramento dell'accesso alle terapie innovative e ai farmaci orfani

Le **terapie innovative** rappresentano un aspetto cruciale nello sviluppo della gestione delle malattie neurologiche rare e un'area di interesse prioritaria su cui lavorare nel prossimo futuro.

I **farmaci orfani** sono al centro delle strategie di trattamento per molte malattie neurologiche rare. L'Italia ha già avviato alcune politiche per garantire l'accesso a questi farmaci ma la disponibilità può essere migliorata. In futuro, l'**ingegneria genetica** e le **terapie geniche** promettono di rivoluzionare il trattamento di molte malattie rare, permettendo la correzione dei difetti genetici alla base di molte patologie neurologiche. Terapie come quelle per l'**Atrofia Muscolare Spinale** e alcune **malattie metaboliche ereditarie** sono esempi di progressi in questa direzione.

L'uso della **medicina di precisione** mediante **farmaci mirati e personalizzati** può portare alla creazione di trattamenti più efficaci e per i pazienti, basati sulle loro specifiche caratteristiche genetiche e cliniche. Le **terapie mirate** permetteranno di ridurre gli effetti collaterali, migliorando l'efficacia complessiva del trattamento.

Alla luce di queste considerazioni, è essenziale sviluppare politiche mirate a facilitare l'accesso dei pazienti ai trattamenti, inclusi lo snellimento delle procedure di autorizzazione e rimborsabilità, un efficace coordinamento tra autorità regolatorie europee e nazionali, lo sviluppo di sistemi di valutazione rapida del valore terapeutico dei farmaci orfani, finanziamenti dedicati e modelli di prezzo innovativi, come il rimborso condizionato o basato sui risultati (value-based pricing), e , non

ultimo, il coinvolgimento attivo dei pazienti nei processi decisionali.

Garantire un accesso equo alle terapie innovative è cruciale per assicurare diritti, dignità e qualità di vita alle persone affette da malattie rare.

4. Investire nella formazione sanitaria

È cruciale sviluppare programmi di **formazione continua per i professionisti sanitari** in modo che possano acquisire le competenze necessarie per diagnosticare e trattare tempestivamente le malattie rare. Inoltre, sarebbe utile creare **reti di consulenza** tra specialisti per risolvere i casi più complessi.

Al fine di aumentare la consapevolezza e la conoscenza delle malattie rare tra i professionisti sanitari, è importante includere sistematicamente le malattie rare nel curriculum dei Corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia e delle Professioni Sanitarie, integrandole nella formazione neurologica e neuropsichiatrica infantile, anche sviluppando uno specifico curriculum post-laurea nelle Scuole di Specializzazione sulle malattie neurologiche rare.

5. Ricerca e collaborazione internazionale

La ricerca scientifica sulle malattie rare ha effettuato enormi progressi negli ultimi anni ma è ancora in fase di sviluppo con molti aspetti delle patologie neurologiche rare che devono essere compresi a fondo. La **collaborazione internazionale** è un aspetto fondamentale per accelerare la ricerca e migliorare l'accesso alle nuove terapie.

Occorre promuovere la raccolta sistematica e completa di dati clinici e di ricerca, inclusa l'adozione della nomenclatura delle malattie rare di Orphanet (codici ORPHA) per la codifica nei sistemi informativi ospedalieri, al fine di rendere visibili le malattie rare.

Una collaborazione globale mediante le Reti Europee di Riferimento (ERN) e **un'efficace integrazione di queste nel Sistema Sanitario Nazionale** possono facilitare l'accesso a risorse e conoscenze, accelerando lo sviluppo di trattamenti innovativi.

È essenziale che il **finanziamento pubblico e privato** per la ricerca sulle malattie rare continui a crescere, per garantire la disponibilità di risorse necessarie per scoprire nuove terapie, migliorare la diagnosi e supportare lo sviluppo di farmaci innovativi.

6. Dialogo strutturato tra gli stakeholder

Stabilire un dialogo più strutturato tra tutti gli stakeholder, comprese le organizzazioni dei pazienti, e in particolare tra la Commissione Europea, le agenzie sanitarie nazionali, le Reti di Riferimento Europee, la SIN e l'EAN. Dovrebbero essere considerati finanziamenti specifici per raggiungere questi obiettivi, con un comitato ad hoc che delinei le tempistiche, i risultati attesi e le tappe fondamentali.

Conclusioni

La diagnosi, la presa in carico e il trattamento dei pazienti e delle famiglie con malattie neurologiche rare rappresentano sfide sanitarie significative che non sono ancora del tutto risolte. È necessaria una cooperazione tra tutte le parti interessate, risorse significative e una leadership strategica per apportare i cambiamenti necessari nell'assistenza sanitaria e nella ricerca.

La SIN, in stretta collaborazione con tutti gli stakeholder è pienamente impegnata in questa sfida.

Gli sviluppi futuri nella gestione delle malattie neurologiche rare in Italia sono promettenti con numerosi progressi in ambito diagnostico,

terapeutico, organizzativo e di ricerca. L'introduzione di tecnologie avanzate, come le tecniche innovative di genetica molecolare e l'intelligenza artificiale, potrà accelerare i processi diagnostici e favorire trattamenti sempre più personalizzati.

La creazione di reti sanitarie più integrate e l'ampliamento dell'accesso a farmaci innovativi sono fondamentali per garantire un'assistenza equa e di alta qualità.

La formazione sul tema, una costante collaborazione internazionale e un adeguato finanziamento della ricerca scientifica sono essenziali perché questi sviluppi inducano un reale miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti da malattie neurologiche rare.

Riferimenti bibliografici

Siti web

<https://www.eurordis.org/>
https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/european-reference-networks_it
<https://www.iss.it/malattie-neurologiche-rare>
<https://www.malattierare.gov.it/>
<https://www.mitocon.it/integrare/>
<https://www.neuro.it/web/eventi/NEURO/neurare.cfm>
<https://www.orpha.net/it>
<https://www.osservatoriomalattierare.it/>
<https://rarediseases.org/>
<https://www.rarediseasesnetwork.org/>
<https://www.uniamo.org>

Pubblicazioni

Federico A. Rare neurological diseases: a Pandora's box for neurology (an European and Italian perspective). *Rev neurol* 2013; 169 Suppl 1: S12-7

Filosto M, Mancuso M, Federico A, Padovani A. Unravelling the mysteries: a reflection on rare neurological diseases. *Neurol Sci* 2024; 45: 833-835

Mancuso M, Filosto M, Lamperti C et al. Awareness of rare and genetic neurological diseases among italian neurologist. A national survey. *Neurol Sci* 2020; 41: 1567-1570

Mancuso M, Graessner H, de Visser M et al. Key priorities in rare neurological diseases: A statement from the Coordinating Panel on Rare Neurological Diseases of the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol* 2023; 30: 1553-1554

Post AEM, Klockgether T, Landwehrmeyer GB et al., Research priorities for rare neurological diseases: a representative view of patient representatives and healthcare professionals from the European Reference Network for Rare Neurological Diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 135

Wilsdon T, Axelsen K, Jayasuriya R, Poon C, Mishra A, Petrova A, Canal L. The Economic Cost of Living with a Rare Disease Across Europe. Charles River Associates, Ottobre 2024

Tabella 1 (riprodotta da Filosto M et al. 2024)

Table 1 Neurological Italian centers participating in the European Reference Networks (ERNs) for rare or low-prevalence complex diseases			
EpiCARE: European Reference Network for Rare and Complex Epilepsies	ERN-RND: European Reference Network on Rare Neurological Diseases	EURO-NMD: European Reference Network for Rare Neuromuscular Diseases	MetabERN: European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders
IRCCS Institute of Neurological Sciences, Bellaria Hospital, Bologna	Bambino Gesù' Children's Research Hospital IRCCS, Rome	AOU Federico II, Naples	AOU—University Hospital Siena
Meyer University Hospital, Florence	AOU—University Hospital Siena	City of Health and Science University Hospital of Turin	
IRCCS Foundation Carlo Besta Neurological Institute/Claudio Munari Epilepsy Surgery Centre, ASST Niguarda Hospital/ASST Santi Paolo e Carlo—San Paolo Hospital, Milan	AOU—University Hospital Pisa	Polyclinic University Hospital, Bari	
Mondino Foundation, IRCCS National Neurological Institute of a Scientific Character, Pavia	AOU—University Hospital Padua	Bambino Gesù' Children's Research Hospital IRCCS, Rome	
Bambino Gesù' Children's Research Hospital IRCCS, Rome	Polyclinic University Hospital, Bari	IRCCS—Foundation of the Carlo Besta Neurological Institute, Milan	
AOUI of Verona, Complex Unit (UOC) of Child Neuropsychiatry, Verona	AOU Federico II University Hospital, Naples	IRCCS Giannina Gaslini Institute, Genoa	
IRCCS Giannina Gaslini Institute, Genoa	IRCCS Institute of Neurological Sciences, Bellaria Hospital, Bologna	IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milan	
	IRCCS—Foundation of the Carlo Besta Neurological Institute, Milan	IRCCS Policlinico San Martino Hospital, Genoa	
	IRCCS—Humanitas Clinical Institute of Rozzano, Milan	Nemo Clinical Center, Milan	
		University of Campania "Luigi Vanvitelli" University Hospital "Luigi Vanvitelli", Naples	
		AOU—University Hospital Padua	
		University Hospital "Maggiore della Carità", Novara	
		AOU—University Hospital Pisa	
		ASST "Spedali Civili", Brescia	
		University Hospital, Messina	
		IRCCS Ca' Granda Maggiore Policlinico Hospital, Milan	
		IRCCS Institute of Neurological Sciences, Bellaria Hospital, Bologna	
		IRCCS San Raffaele Hospital, Milan	
		University Hospital St. Anna, Ferrara	
		A. Gemelli University Polyclinic Foundation, Rome	

Tabella 2 (riprodotta da Filosto M et al, 2024)

Table 2 PubMed search results in the last 10 years using the words “rare neurological diseases and Italy”	Year	Number of papers
	2023	767
	2022	908
	2021	989
	2020	979
	2019	800
	2018	680
	2017	657
	2016	659
	2015	512
	2014	486