

## Deliberazione del Direttore Generale

N. 110 /2013

**OGGETTO: 2° CONGRESSO REGIONALE "Malattie Rare - La vita è ancora bella ... diagnosi, terapia e qualità di vita" - PRESA D'ATTO**

L'anno 2013 il giorno 05 del mese di AGOSTO in Bari, nella sede della Agenzia Regionale Sanitaria,

### IL DIRETTORE GENERALE

Visto il D. Lgs. 30.12.1992 n. 502 e successive integrazioni e modificazioni;

Vista la Legge Regionale 13 agosto 2001 n. 24;

Vista la deliberazione della Giunta Regionale n. 273 del 02/02/2010;

### HA ADOTTATO

Il seguente provvedimento

Assiste con funzioni di segretario la Sig.ra Cesira Mangia

### Premesso che:

- con Delibera di Giunta Regionale n. 2485 del 15.12.2009 è stato costituito presso l'A.Re.S. Puglia il Coordinamento Regionale Malattie Rare;
- tale Coordinamento Regionale Malattie Rare rientra nelle funzioni assegnate all'A.Re.S. Puglia ed in particolare, ai fini amministrativi, la Direzione Generale ha inteso far rientrare tali funzioni tra quelle del Direttore dell'Area Accreditamento, Qualità e Formazione, di cui alla D.D.G. A.Re.S. Puglia n. 256 del 21/12/2012;
- l'art. 1 comma. 805 della legge 27 dicembre 2006 n. 296 recante: "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato" (legge finanziaria 2007), ha istituito, per il triennio 2007-2009, un Fondo per il cofinanziamento di progetti attuativi del Piano Sanitario Nazionale coerenti con le linee progettuali previamente indicate con decreto del Ministro della Salute.
- con D.M. 25 febbraio 2009 del Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali è stata attribuita alla Regione Puglia l'importo di Euro 1.916.402,00 relativi alla linea progettuale "Malattie rare".

- con Determinazione Dirigenziale del Servizio Programmazione e Gestione Sanitaria della Regione Puglia n. 311 del 3 Agosto 2010 è stata erogata la somma di € 416.402,00 in favore dell'A.Re.S. Puglia per il supporto organizzativo, logistico ed amministrativo al Coordinamento Regionale Malattie Rare;
- con D.D.G. A.Re.S. Puglia n. 221/2011 è stato autorizzato il piano economico – finanziario proposto dal Coordinamento Regionale Malattie Rare (prot. n. 2480/2011), per il supporto economico così come previsto dalla citata D.G.R. 2485/2009;
- in data 28/02/2011 il Coordinamento Regionale Malattie Rare, Uniamo F.I.M.R., l'A.Re.S. Puglia, il Centro di Assistenza e Ricerca Sovraziendale del Policlinico di Bari, l'Assessorato alle Politiche della Salute Regione Puglia, le Università pugliesi, la FIMMG, SMI e FIMP, hanno stipulato il Patto d'Intesa per la ricerca e la cura dei bambini e delle persone affette da malattie rare” (recepito con D.D.G. A.Re.S. Puglia, n. 146 del 12/04/2011), con cui, all'art.2 i firmatari si impegnano nel favorire la ricerca, la sensibilizzazione dell'opinione pubblica, la formazione mirata alla diagnosi e alla presa in carico assistenziale globale dei malati affetti da malattie rare e delle loro famiglie, anche attraverso l'organizzazione di eventi;
- con verbale del 26/10/2012 il Coordinamento Regionale Malattie Rare ha approvato, in via generale, il programma scientifico relativo al 2° Congresso Regionale “Malattie Rare – La vita è ancora bella ... diagnosi, terapia e qualità di vita”;
- con Deliberazione del D.G. A.Re.S Puglia, n. 256 del 21/12/2012 questa Agenzia ha preso atto delle attività svolte dal Coordinamento Regionale Malattie Rare ed ha autorizzato la continuazione delle stesse, nonché la celebrazione del “2° Congresso Regionale sulle Malattie Rare”;
- con nota A.Re.S. prot. 0003042 del 02/08/2013 il Dirigente dell'Area Programmazione ed Assistenza Ospedaliera dell'A.Re.S. Puglia ha trasmesso il verbale della riunione del Coordinamento Regionale Malattie Rare tenutasi il 18/07/2013 e l'email di risposta del dott. Lattarulo del 01 agosto 2013 alla nota A.Re.S/31/07/2013/0003019;

**Considerato che:**

- le malattie rare, se considerate globalmente, interessano una rilevante porzione della popolazione italiana (circa un milione e mezzo di persone);
- l'Accordo Stato-Regioni del 10/05/2007 sancisce che i Centri di Coordinamento regionali e/o interregionali garantiscano, ciascuno per il bacino territoriale di competenza, lo svolgimento delle seguenti funzioni, previste dal decreto ministeriale n. 279/2001:
  - a) La gestione del Registro regionale o interregionale delle malattie rare, coordinata con i registri territoriali ed il Registro nazionale, fatte salve le diverse modalità organizzative adottate dalle Regioni;

- b) Lo scambio delle informazioni e della documentazione sulle malattie rare con gli altri Centri regionali o interregionali e con gli organismi internazionali competenti;
- c) Il coordinamento dei Presidi della rete, al fine di garantire la tempestiva diagnosi e l'appropriata terapia, qualora esistente, anche mediante l'adozione di specifici protocolli concordati;
- d) La consulenza ed il supporto ai medici del Servizio sanitario nazionale in ordine alle malattie rare ed alla disponibilità dei farmaci appropriati per il loro trattamento;
- e) La collaborazione alle attività formative degli operatori sanitari e del volontariato ed alle iniziative preventive;
- f) L'informazione ai cittadini ed alle associazioni dei malati e dei loro familiari in ordine alle malattie rare ed alla disponibilità dei farmaci.

**Visto che:**

- per la realizzazione del Congresso svoltosi a Bari dal 21 al 23 Febbraio 2013, fu previsto l'intervento di importanti relatori/moderatori, di spicco a livello nazionale e internazionale impegnati nell'ambito delle malattie rare nonché invitati in virtù delle alleanze stabilite tra le regioni, come da programma dell'evento, allegato al presente provvedimento per farne parte integrante;
- i relatori/moderatori hanno necessitato di prenotazioni ed emissioni di biglietteria aerea o ferroviaria e di pernottare per una o due notti nei giorni compresi tra il 20 e il 22 febbraio 2013;
- la Commissione Nazionale per la Formazione Continua degli operatori in sanità ha accreditato provvisoriamente il Provider Centro Italiano Congressi CIC Sud – accreditamento n. 1833 valido fino al 26/05/2013, e che il Provider ha organizzato l'evento formativo n. 53956 edizione n. 1 denominato "2° Congresso Regionale "Malattie Rare – La vita è ancora bella ... diagnosi, terapia e qualità di vita";
- la partecipazione delle categorie di professionisti sanitari in Medicina e Chirurgia (tutte le discipline), nonché farmacisti, infermieri, biologi, logopedisti, terapisti occupazionali e terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, per cui è stato accreditato il Congresso, nonché degli appartenenti alle associazioni di volontariato, associazioni con finalità sociali, familiari di bambini e persone affette da malattie rare intervenuti in qualità di uditori, è stata resa in via gratuita;
- il congresso, vista l'alta partecipazione testimoniata dalle 565 iscrizioni, ha confermato l'alta valenza scientifico-accademica dell'evento;
- oltre alle sessioni plenarie svoltesi secondo il programma scientifico allegato, durante il congresso si sono svolti contemporaneamente dei corsi interattivi nella giornata del 21/02/2013 ed un Convegno Infermieristico nella giornata del 22/02/2013, aperti rispettivamente a tutte le categorie per cui il Congresso stesso è stato organizzato ed alla categoria degli Infermieri, per cui si è reso necessario richiedere all'Hotel Mercure Villa Romanazzi Carducci la locazione di ulteriori sale con relativa assistenza tecnica e servizi dotate di capienza tale da accogliere un così elevato numero di partecipanti;

- è stato possibile per i professionisti apportare un contributo presentando lavori scientifici relativi ai temi trattati, che sono stati esposti in un'area dedicata predisposta per tutta la durata del Congresso, come da allegato.

**Preso atto che:**

- con Deliberazione del D.G. AReS Puglia, n. 58 del 08/03/2012 questa Agenzia ha aggiudicato in via definitiva il servizio e la fornitura dei beni necessari alla promozione, all'organizzazione, alla realizzazione e alla gestione degli eventi individuati dall'A.Re.S. Puglia in favore della Rti Centro Italiano Congressi, CIC Sud/Romano Exhibit con sede in Bari;
- la dott.ssa Avolio, dirigente amministrativo afferente l'Area Qualità, Accreditamento e Formazione di questa Agenzia, con nota inviata il 01/02/2013 ha autorizzato la ditta Systemar Viaggi srl, affidataria del servizio di agenzia viaggi per l'A.Re.S. Puglia, all'emissione di biglietteria e l'organizzazione della logistica e degli spostamenti dei relatori/moderatori invitati al Congresso per il raggiungimento della sede congressuale;
- la dott.ssa Ciufici, con nota inviata il 31/01/2013 ha autorizzato il Centro Italiano Congressi, CIC Sud srl alla prenotazione alberghiera per i relatori/moderatori fuori sede.

Tanto premesso

**DELIBERA**

Per le motivazioni riportate in narrativa che qui si intendono integralmente trascritte;

- di prendere atto del verbale della riunione del Coordinamento Regionale Malattie Rare tenutasi il 18/07/2013 nonché dell'email di risposta del dott. Lattarulo del 01 agosto 2013 alla nota A.Re.S/31/07/2013/0003019 trasmessi con nota A.Re.S. prot. 0003042 del 02/08/2013 del Dirigente dell'Area Programmazione ed Assistenza Ospedaliera dell'A.Re.S. Puglia che ritengono giustificato il valore economico dei costi prodotti dalla celebrazione del "2° Congresso Regionale "Malattie Rare – La vita è ancora bella ... diagnosi, terapia e qualità di vita";
- che i suddetti costi trovano copertura tra i fondi ex Determinazione Dirigenziale n. 311 del 3 Agosto 2010, erogati in favore dell'A.Re.S. Puglia per il supporto organizzativo, logistico ed amministrativo al Coordinamento Regionale Malattie Rare.



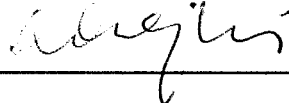
Il presente provvedimento non essendo soggetto al controllo ex L.R. 24 / 01 è esecutivo ai sensi di legge.

La presente deliberazione sarà pubblicata nel sito web di questa Agenzia.

I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio è stato espletato nel rispetto della normativa regionale e nazionale e che il presente provvedimento, predisposto ai fini della adozione dell'atto finale da parte del Direttore Generale è conforme alle risultanze istruttorie.

Il Responsabile del Procedimento  
ex Legge 241/90

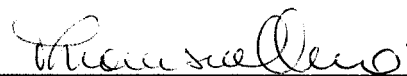
Il Direttore dell'Area  
Accreditamento, Qualità e Formazione  
(Dott. AMBROGIO AQUILINO)



Adempimenti Contabili:

Determina Dirigenziale 31/2010

Il Dirigente (dott.ssa FRANCESCA AVOLIO)

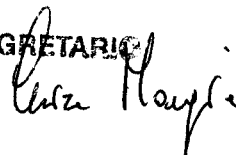


Il presente provvedimento contiene n. due

di cui n. uno di n. centocinquantaquattro



IL SEGRETARIO



L'ESPERTO AMMINISTRATIVO  
Dott. MICHELE SOLDANO

Visto: \_\_\_\_\_

IL DIRETTORE GENERALE  
Dott. FRANCESCO BUX

Il Segretario  
Signora Cesira Mangia

ATTESTAZIONE DI AVVENUTA PUBBLICAZIONE

Si certifica che il presente provvedimento è stato pubblicato sul sito WEB di questa Agenzia nel rispetto di quanto prescritto dalla Legge Regione Puglia n. 40/2007

dal 05.08.2013

Bari, 05.08.2013

Il Segretario  
Signora Cesira Mangia

\_\_\_\_\_  
*Cesira Mangia*



Regione Puglia

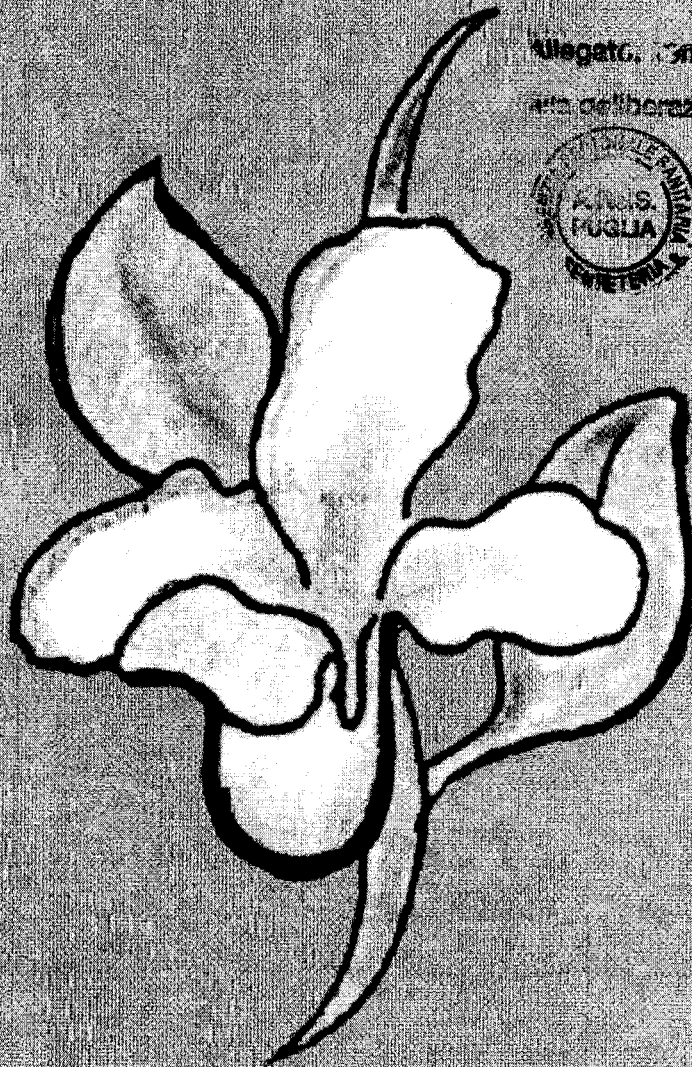
Coordinamento Regionale Malattie Rare

# MALATTIE RARE

## LA VITA È ANCORA BELLA...

...DIAGNOSI, TERAPIA E QUALITÀ DI VITA

### 2° CONGRESSO REGIONALE



Allegato composto di n. ~~VESTITAS~~  
~~VESTITAS~~  
atto deliberazione n. 110 del 05.08.2013.



IL SEGRETARIO  
*Luca Nappi*

**BARI, 21-23 FEBBRAIO 2013**  
VILLA ROMANAZZI CARDUCCI



**RARE DISEASE** 23 FEBRUARY 2013

www.erasm.eu



PRESIDENTE

Ettore Attolini

COPRESIDENTI

Francesco Bux, Tommaso Fiore

COORDINATORE SCIENTIFICO

Giuseppina Annicchiarico

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Ambrogio Aquilino, Luigia M. Brunetti, Franco Carnevale, Paola Facchin,  
Renza Barbon Galluppi, Michele Lattarulo, Giancarlo Logroscino, Francesco Papadia,  
Gery Porta, Carlo Sabba', Domenica Taruscio, Leopoldo Zelante

*clm*

COMITATO ORGANIZZATORE

Mariateresa Di Paola, Simonetta Intini, Patrizia Lastella,  
Gennaro M. Lenaro, Giandomenico Losacco, Maria Grazia Morgese,  
Maria Pia Natale, Maria Ilenia Piazzolla, Filomena Prigigallo, Patrizia Suppressa,  
Giuseppe Tedeschi, Valentina Tranchino



Col patrocinio dei firmatari del  
"PATTO D'INTESA PER LA RICERCA E LA CURA DEI BAMBINI  
E DELLE PERSONE CON MALATTIE RARE"  
del 28 febbraio 2011

Regione Puglia

Assessorato Regionale alle Politiche della Salute

Agenzia Regionale Sanità (AReS) Puglia

Coordinamento Regionale Malattie Rare (CoReMaR) Puglia

Centro di Assistenza e Ricerca Sovraziendale

Università degli Studi di Bari

Università degli Studi di Foggia

Università del Salento

Politecnico di Bari

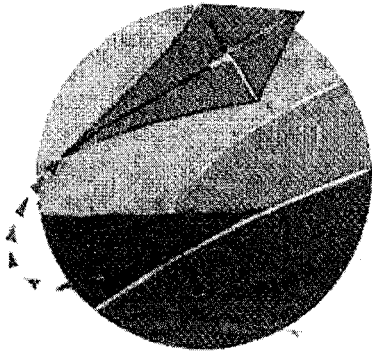
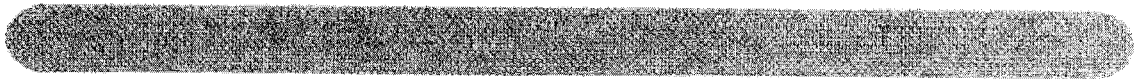
Uniamo Federazione Italiana Malattie Rare

Federazione Italiana Medici Medicina Generale (FIMMG)

Sindacato Medici Italiani (SMI)

Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)





“Vivere è la cosa più rara al mondo.  
La maggior parte della gente esiste, e nulla più”

Oscar Wilde, 1891

La frase di Oscar Wilde, così colma di amarezza per quel che ‘la maggior parte della gente’ si perde, ci aiuta invece a dare una speranza a chi, per una malattia – non importa se rara o no – vuole e deve gustare la vita, pur con i limiti cui è sottoposto.

L’instestazione di questo nostro secondo Congresso sulle Malattie Rare vuole proprio mandare questo messaggio al malato ed alla sua famiglia: la vita è ancora bella! L’impegno che tutte le componenti sociali e mediche hanno posto e porranno sempre più nello studio, nella diagnosi, nella presa in carico, nella gestione e nella terapia non può che generare un inserimento del malato raro nel tessuto della socialità e della vita comunitaria.

Questo messaggio non può certo fermarsi nell’ambito di un singolo congresso con i suoi necessari confini territoriali e di competenza: deve risuonare su un orizzonte più ampio, ed è ciò a cui dobbiamo pensare e per cui lavorare.

L’evoluzione delle tecniche diagnostiche e terapeutiche permette di immaginare (e realizzare) progetti di presa in carico e di gestione del malato raro tali da evitarne l’emarginazione e favorirne invece la socializzazione. La caratteristica propria di tali affezioni è legata ad una interdisciplinarietà non solo di facciata, bensì effettiva ed efficace e che deve dispiegare le proprie potenzialità in pieno e con il pieno riconoscimento della politica sanitaria e della rete di ricerca delle università.

L’approccio a questo tipo di progettualità e di coinvolgimento delle componenti mediche, paramediche e sociali vuole essere l’obiettivo di questo Congresso. Non a caso esso è rivolto ai professionisti della sanità, ma anche alla ‘società’ – termine quanto mai vago, ma non per questo meno efficace – per avvicinare un progetto di ampio respiro: rendere meno rara la cosa chiamata vita.

I Presidenti, il Coordinatore e la Segreteria Scientifica





- Ore 09.30 Registrazione dei partecipanti  
10.00-14.00 Corsi interattivi in **Sala A - Sala B - Sala C**

**Ore 10.00 - 12.00**

**CORSO INTERATTIVO SALA A**

**Gestione dei bisogni assistenziali nelle patologie neurologiche complesse dell'adulto e del bambino: dalla domotica alla macchina della tosse**

Coordinatori: Giancarlo Logroscino, Bari - Lorita La Selva, Bari

- 10.00 Il care delle patologie neurologiche complesse con le tecnologie avanzate  
Lorita La Selva, Bari
- 10.15 La domotica nelle gravi disabilità croniche  
Vitoantonio Bevilacqua, Bari
- 10.30 La tosse: dallo sciroppo all'uso delle tecnologie avanzate  
Chiara Mastella, Milano
- 10.45 **CASI CLINICI INTERATTIVI**  
Un adulto con SLA, un bambino con SMA, un bambino con paralisi cerebrale infantile ed epilessia *Chi*  
Isabella Simone, Bari - Anna Cassano, Bari - Chiara Mastella, Milano  
Lorita La Selva, Bari  
Discussanti: Maria Zamparella, Bari - Nica Ferri, Casamassima (BA)
- 11.30 - 12.00 **ESERCITAZIONE PRATICA**  
L'apparecchio della tosse

**Ore 12.00-14.00**

**CORSO INTERATTIVO SALA A**

**Le malattie rare con ritardo mentale: la riabilitazione come e quando**

Coordinatori: Pietro Fiore, Bari - Angelo Massagli, Ostuni (BR)

- 12.00 Le malattie rare con RM  
Inquadramento diagnostico clinico/funzionale e ruolo dell'ICF  
Pietro Fiore, Bari
- 12.20 Le malattie rare con RM  
Strategie di intervento e percorsi terapeutico-riabilitativi comuni e differenziati  
Angelo Massagli, Ostuni (BR)



- Ore 12.40 **CASI CLINICI INTERATTIVI E FILMATO**  
L'autonomia possibile nell'X fragile (Filmato)  
Le scelte nella pratica assistenziale: il ruolo del farmaco nelle complicanze psichiatriche  
Jessica Vasco, Ostuni (BR)
- 13.30 **Discussione**  
Discussants: Daniela Damiani, Turi (BA) - Angelo Massagli, Ostuni (BR)
- 14.00 **Pausa pranzo**

**Ore 10.00 - 12.00**

**CORSO INTERATTIVO SALA B**

**L'autonomia possibile: comunicazione e presa in carico  
delle persone con malattia rara**

Coordinatori: Francesco Calamo Specchia, Roma - Raffaella Restaino, Lavello (PZ)

- 10.00 **Comunicazione in sanità: tecnicismo o accoglienza**  
Francesco Calamo Specchia, Roma
- 10.20 **La malattia rara e l'immagine di sé nell'età evolutiva**  
Maria Grazia Foschino, Bari
- 10.40 **Alessandra Bisceglia, una giornalista rara: le scelte della famiglia e il ruolo  
della sanità pubblica verso l'autonomia realizzata**  
Raffaella Restaino, Lavello (PZ) *du*
- 11.00 **Bambini e persone con malattie rare nella realtà del vissuto quotidiano dei partecipanti  
al corso: le risposte dei formatori**  
Discussants: Rosa Pellicani, Castellaneta (TA) - Marcella Vendemiata, Bari

**Ore 12.00-14.00**

**CORSO INTERATTIVO SALA B**

**Gli ostacoli alla via del respiro: migliorare le competenze nella diagnosi e gestione  
del bambino con Kartagener e Disturbi Respiratori in Sonno**

Coordinatore: Luigia M. Brunetti, Bari

**DISCINESIE CILIARI E SINDROME DI KARTAGENER**

- 12.00 **Quando sospettare una discinesia ciliare?**  
Luigia M. Brunetti, Bari
- 12.15 **CASI CLINICI INTERATTIVI**  
Casi clinici tipici  
Valentina Tranchino, Bari





Casi clinici "traditori"

Maria Pia Narale, Bari

Ore 12.35 Discussione

Discussanti: Eleonora Pirrelli, Bari - Damiano Colazzo, Bari

12.50 ESERCITAZIONE PRATICA

Guardiamo i casi clinici

Strumentazione e tecnica dell'analisi dell'attività ciliare

Vito Paolo Logrillo, Bari

*Chy*

**DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO**

13.00 L'OSAS: non è una cosa semplice

Enigla M. Brunetti, Bari

13.15 CASI CLINICI INTERATTIVI

Confrontiamoci con i casi clinici

Giuseppe Tedeschi, Barietta

13.30 Discussione

Discussanti: Eleonora Pirrelli, Bari - Damiano Colazzo, Bari

13.45 ESERCITAZIONE PRATICA

Lettura di tracciati polisinnografici attraverso casi clinici

Valentina Turchino, Bari

Tecnica di montaggio di polisinnografia nel bambino

Vito Paolo Logrillo, Bari

14.00 Pausa pranzo

**Ore 10.00 - 12.00**  
**CORSO INTERATTIVO**  
**Sport e disabilità rara**

Coordinatori: Francesco Pastore, Martina Franca (TA), Renzo Barbon Calloppi, Venezia

10.00 Sport e integrazione

Francesco Pastore, Martina Franca (TA)

10.20 Malattie rare e sport: dall'attività motoria di base all'agonismo

Francesco Manfredi, Bari



- Ore 10.40 Testimonianze  
Renza Barbon Galluppi, Venezia - Quintino De Nuccio, Lecce
- 11.00 Esercitazione
- 11.20 Discussione  
Discussants: Maria Carmela Coppola, Capurso (BA) - Cristina Poltrano, Conversano (BA)

**Ore 12.00-14.00**

**CORSO INTERATTIVO SALA C**

**Malattie rare ed ipovisione: assessment diagnostico e riabilitativo**

Coordinatrice: Luisa Pinello, Padova

*Clus*

- 12.00 Malattie rare ed ipovisione: assessment diagnostico e riabilitativo  
Luisa Pinello, Padova
- 12.20 Casi clinici: distrofie retiniche ereditarie, acromatopsia,  
albinismo e altro  
Luisa Pinello, Padova
- 13.00 Discussione  
Discussants: Lucia Russi, S. Giovanni Rotondo (FG) - Silvana Guemiero, Bari
- 13.30 Esercitazione: simulazione di scelte in ambito di malattie rare oculari  
(distrofie retiniche, colobomi, albinismo, ecc.) con ipovisione
- 14.00 Pausa pranzo



GIOVEDÌ 21 FEBBRAIO

SALA PLENARIA

## **Ai piedi dell'arcobaleno: la pentola d'oro delle malattie rare**

Ore 15.00 – 16.00

### **Il racconto di Dario Fo**

Introduzione di *Costantino Foschini*

#### **Inaugurazione del Congresso**

*Ettore Attolini, Francesco Bux, Tommaso Fiore*

#### **SALUTO DELLE AUTORITÀ**

*Michele Emiliano - Sindaco di Bari*

*Francesco Schittulli - Presidente della Provincia di Bari*

*Nichi Vendola - Presidente Regione Puglia*

*Monsignor Cacucci - Vescovo di Bari*

*Rocco Palese - Vicepresidente Commissione Sanità Puglia*

*Corrado Petrocelli - Magnifico Rettore Università Bari*

*Domenico Laforgia - Magnifico Rettore Università del Salento*

*Giuliano Volpe - Magnifico Rettore Università Foggia*

*Nicola Costantino - Magnifico Rettore Politecnico Bari*

*Filippo Anelli - Presidente dell'Ordine dei Medici, Bari*

*Vitangelo Dattoli - Direttore Generale del Policlinico di Bari*

*Giuseppe Mete - Segretario Nazionale FIMP*

*Giacomo Milillo - Segretario Nazionale FIMMG*

*Salvo Cafì - Segretario Nazionale SMI*

Ore 16.00 **Intervento AGeNaS**

*Micaela Cerilli*

#### **Interventi degli Assessori alle Politiche della Salute**

*Ettore Attolini (Puglia)*

*Atrilio Martorano (Basilicata)*

*Raffaele Calabrò (Campania)*

*Lucia Borsellino (Sicilia)*

#### **Piano Nazionale Malattie Rare: le alleanze al Sud**

conduce *Daniele Amortoso*





## OUVERTURE

### I SESSIONE

Presidente: Vincenzo Pomo, Bari

Moderatori: Giuseppe Colucci, Ostuni (BR) - Ermanno Priftano, Bari - Carlo Sabnà, Bari

Ore 16.30 Introduce

Renza Barbon Gallippi, Venezia

Malattie rare: una rete di competenze, cervelli e cuori

Terkel Andersen, Danimarca

17.00 Introduce

Giancarlo Logroscino, Bari

Il Comitato di esperti dell'Unione europea sulle malattie rare (ELICERD)

Ruolo e ricadute sulle scelte dei singoli stati

Gianna Zamburino, Roma

*Clu*

### II SESSIONE

Presidente: Ruggero Piazzolla, Barletta

Moderatori: Generoso Andria, Napoli - Diana Conte Camerino, Bari - Felice Ungaro, Bari

17.30 Introduce

Giuseppina Annicchiarico, Grottaglie (Ta)

LETTURA

Approccio poliedrico alle malattie rare

Paola Facchin, Padova

18.05 FILMATO

Fantasia: un'esperienza ripetibile

18.15 Introduce

Giancarlo Logroscino, Bari

LETTURA

Integrazione tra ricerca, innovazione e attività economiche sul territorio: un modello

Domenico Laforgia, Lecce



VENERDI 22 FEBBRAIO

### **Reti, Contatti, Community**

Presidente: Luciano Cavallo, Bari

Moderatori: Elena Congiu, Roma - Nicola Ciavarella, Bari - Vincenzo Fortunato, Andria (BT)

Ore 8.30 Telethon per le malattie rare

#### **FILMATO**

Beatrice: una vita con l'epidermolisi bollosa

Francesca Sofia, Milano

9.00 La community per le malattie rare: i centri di competenza verso un modello condiviso di valutazione della qualità

Micaela Cerilli, Roma

*CLG*

9.20 La rete transfrontaliera dei Centri di Competenza: indicazioni per i centri regionali

Simona Bellagambi, Roma

### **I SESSIONE**

#### **I primi indizi...**

Presidente: Franco Carnevale, Bari

Moderatori: Mattia Gentile, Bari - Salvatore Mauro, Lecce - Maurizio Murgaglione, Foggia

9.40 La genetica a colpo d'occhio

Leopoldo Zelante, S. Giovanni Rotondo (FG)

10.00 Biobanche o raccolta di campioni biologici?

Francesca Dagna Briccarelli, Genova

10.20 Medicina predittiva: una moda, una necessità?

Francesca Torricelli, Firenze

10.40 Discussione

Discussanti: Rita Fischetto, Bari - Luigia Morciano, Tricase (LE)

### **II SESSIONE**

#### **Gli indizi... alla ricerca dei riscontri**

Presidente: Paolo Livrea, Bari

Moderatori: Vito Miniello, Bari - Luigi Nigri, Bisceglie (BT) - Onofrio Resta, Bari

11.15 La Tandem Mass

Francesco Papadia, Bari

11.35 L'importanza di una diagnosi precoce nel neonato

Nicola Laforgia, Bari

11.55 ALTE: al bivio tra vita e SIDS?

Luigia M. Brunetti, Bari





- Ore 12.15 L'epilessia: un sintomo "spia" di una malattia rara  
Lorita La Selva, Bari
- 12.35 Le diagnosi precoce delle malattie neurodegenerative  
Giancarlo Logroscino, Bari
- 12.55 Il ritardo della diagnosi nelle malattie rare  
Carlo Sabba, Bari
- 13.15 Discussione  
Discussants: Biagio De Miri, Francavilla Fontana (BR) - Isabella Simone, Bari
- 13.30 Pausa pranzo

### III SESSIONE

#### Dai riscontri alla terapia

Presidente: Giovanni Lapadula (Bari)

Moderatori: Loreto Gesualdo, Bari - Michele Lattarulo, Bari - Domenico Bonamonte, Bari

- 14.30 Farmaci: rapporto tra innovazione e sostenibilità *CLY*  
Nello Martini, Verona
- 14.50 Farmaci orfani e off label  
Maria Dell'Aera, Bari
- 15.10 Gli attrezzi per una gestione condivisa dei piani terapeutici  
Cinzia Minichiello, Padova
- 15.30 Malattie rare: farmaci biologici, come e quando?  
Francesco Paolo Cantatore, Foggia
- 15.50 Glutine-Malattie Rare Connection: fatti o fantasie?  
Mauro Minelli, Campi Salentina (Le)
- 16.10 Farmacovigilanza  
Maria Grazia Morgese, Foggia
- 16.30 Discussione  
Discussants: Teresa Cazzaro, Taranto - Raffaele Montinaro, Galatina (Lb)
- 16.45 Pausa



VENERDI 22 FEBBRAIO

## TAVOLA ROTONDA

**Novità in terapia: spotlight su...**

Presidente: Massimo Pettoello Mantovani, Foggia

*Clu*

Moderatori: Ambrogio Aquilino, Bari - Luigia M. Brinetti, Bari - Mario Mantovani, Taranto

Ore 17.00

**Emofilia**

Cosimo Ertorre, Bari

**Sindrome di Prader Willi e Williams**

Michele Sacco, San Giovanni Rotondo (FG)

**Porfiria**

Claudio Carmine Guida, San Giovanni Rotondo (FG)

**Talassemie**

Anna Pietrapertosa, Bari

**Malattie reumatiche rare**

Francesco La Torre, Bari

**Sindrome X fragile**

Luigia Mordiano, Tricase (LE)

**Sindrome di Noonan e rasopatie**

Rita Fischetto, Bari

**Cheratocongiuntivite di Vernal**

Carlo Sborgia, Bari

**Cri du chat**

Leopoldo Zelante, San Giovanni Rotondo (FG)

**Retinite pigmentosa**

Carlo Sborgia, Bari

**I tumori rari**

Angelo Paradiso, Bari - Michele Guida, Bari

**m. di Wilson**

Raffaele Iorio, Napoli

**m. di Rendu Osler**

Patrizia Suppressa, Bari

19.10 **Discussione**

**Esperti e pazienti: parliamone insieme**

Discussants: Anna Maria Moschetti, Palagianello (TA) - Lucia Peccarisi, Corato (BA)

Carolina Vigilante, San Marco in Lamis (FG)

Natale Antonio Scalise, Rossano Calabro (CS)



## I SESSIONE

### Qualità della vita: Servizi, Cultura, Ricerca

Presidente: Lucio Armenio, Bari

Moderatori: Maria Grazia Foschino, Bari - Nicoletta Resta, Bari - Maria Malerba, Bari

Ore 8.30 I database di supporto alla diagnosi e all'informazione sulle malattie rare  
Mariaflia Dentici, Roma

8.50 Il Programma Orchidea: l'attenzione al malato dalla malattia rara  
alla progettazione sanitaria in Puglia

Giuseppina Annicchiarico, Grottole (Ta)

*Clu*

### Incontro dibattito: Associarsi per vivere meglio

Presidente: Anna Lampugnani, Bari

Moderatori: Antonio Trabacca, Ostuni (BR) - Emilia Conte, Bari - Fabrizio Scataglia, Taranto

#### 9.15 **Il Medico**

Il care manager di malattia tra garanzia di servizio, diritti dell'ammalato e  
spending-review

Saverio Nenna, Andria (BT)

#### 9.30 **Il Paziente**

La tutela del diritto alla salute, la condivisione dei percorsi di diagnosi e terapia  
e il diritto d'accesso a una ricerca rivolta a *cure per guarire*.

Il punto di vista dei Pazienti

Esher P. Tattoli, Bari

#### 9.45 **La realtà del Distretto**

Esempio di modello di assistenza integrata Ospedale - Territorio

La SLA nella ASL di Taranto

Adriano Di Gregorio, Taranto

### I rappresentanti delle Associazioni

conduce Giuseppina Annicchiarico

10.00 Il ritardo della diagnosi

Letizia Andolfi, Bari

10.10 Necessità di investimenti per la ricerca

Maria Michele Bevilacqua, Minervino Murge (BA)

10.20 Il bambino con malattia rara in famiglia

Olga Cristantielli, Foggia

10.30 La malattia e il mondo della scuola: la barriera intellettuale

Edda Ardito, Bari





- Ore 10.40 La malattia e il mondo del lavoro: la barriera architettonica  
Antonella Celano, Lecce
- 10.50 Diversità e integrazione universitaria  
Associazione Link, Bari
- 11.00 Discussione  
Discussanti: Maria Felicia Ciuffreda, Bari - Filippo Buccella, Roma  
Gianfranco Taurino, Taranto
- 11.30 Pausa

## II SESSIONE

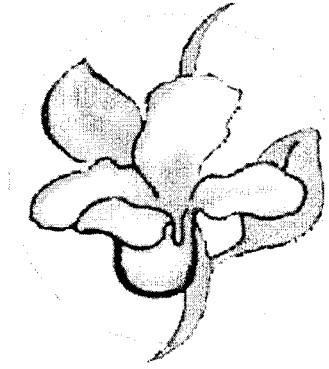
### Ricerca e Innovazione: Macchine e Terapia

Presidente: Domenico De Mattia, Bari

*Clus*

Moderatori: Aurelio Portincasa, Foggia - Maria Svelto, Bari - Giancarlo Logroscino, Bari

- 11.45 **INTRODUCE**  
Giuseppe Mastronardi, Bari
- FILMATO**  
Alessandro Fariello si racconta: il racconto della SMA attraverso la poesia
- 12.00 Il robot: un aiuto per te  
Mariagrazia Dotoli, Bari
- 12.20 La interazione Uomo-Macchina: ambienti assistiti dalla domotica  
Vitoantonio Bevilacqua, Bari
- 12.40 Nuove tecniche di lipidomica per lo studio e diagnosi delle malattie rare  
Angela Corcelli, Bari
- 13.00 Migliorare la qualità della vita: panoramica sui finanziamenti pubblici  
Adriana Agrimi, Bari
- 13.20 Discussione  
Discussanti: Francesca Avolio, Bari - Fulvio Moramarco, Brindisi
- 13.30 **Conclusioni**  
La cultura al servizio del cambiamento  
Giuseppina Annicchiarico, Ettore Attolini, Francesco Bux, Tommaso Fiore



CONVEGNO INFERMIERISTICO *Clus*  
(Sessione parallela del Congresso Regionale)

**Il nursing nelle malattie rare**

VENERDI 22 FEBBRAIO



VENERDI' 22 FEBBRAIO

## CONVEGNO INFERMIERISTICO Il nursing nelle malattie rare

### SESSIONE DI APERTURA

Presidente: Adriana Di Gregorio, Taranto

*clu*

Moderatori: Giuseppe Merico, Taranto - Giuseppe Ranieri, Bari

- Ore 8.45 Cura delle persone con malattie rare: ruolo delle professioni sanitarie nell'integrazione ospedale-territorio  
Francesco Germini, Bari
- 9.05 Ricerca infermieristica e malattie rare: stato dell'arte  
Filippo Festini, Firenze

### I SESSIONE

Presidente: Vincenzo Gigantelli, Bari

Moderatori: Pasquale Gentile, Mottola (TA) - Emiliano Messina, Taranto

- 9.25 Medicazione avanzata: il punto di vista dell'infermiere  
Vita Bruno, Martina Franca (TA)
- 9.45 Medicazione di tracheo e PEG: il punto di vista dell'anestesista  
Amedeo Fischetti, Taranto
- 10.05 Medicazione di tracheo e PEG, broncoaspirazione: il punto di vista dell'infermiere  
Jose De Vita, Taranto
- 10.25 Broncoaspirazione: il punto di vista dell'infermiere  
Filotea Scudella, Taranto
- 10.45 Discussione  
Discussanti: Fabiola Giannoccaro, Taranto - Spartaco Lorea, Taranto

### Testimonianze e filmati

Presentano Francesco Federico, Bari - Pio Lattarulo, Taranto

- 11.15 Mamme e alleati sul campo di battaglia  
Lorena Liberatore, Cassano delle Murge (BA) - Elisabetta Barone, Lecce  
Porzianna Cafianno, Bari
- 11.45 Filmati Telethon



VENERDI 22 FEBBRAIO

## II SESSIONE

Presidente: Loredana Pergolesi, Taranto

Moderatori: Gianfranco Favia, Bari - Mariano Manzionna, Monopoli (BA) - Vito Piazzola, Bari

Ore 12.00 Gestione delle pompe di alimentazione  
Clara Di Gregorio, Taranto

12.20 Principi di terapia infusionale ed enterale nelle malattie metaboliche  
Margherita Zanon, Bari

*CU*

12.40 Deontologia infermieristica e malattia rara: etica del gesto assistenziale  
Pio Lattarulo, Taranto

13.00 Discussione

Discussanti: Emiliano Messina, Taranto



VENERDI' 22 FEBBRAIO

## SESSIONE POSTER

Coordinatori

Rita Fischetto

U.O. Malattie Metaboliche - Policlinico di Bari

Giandomenico Losacco

Coordinamento Regionale Malattie Rare (CoReMaR)

Patrizia Suppressa

Centro di Assistenza e Ricerca Sovraziendale

*clu*

Si prega di utilizzare il riquadro preimpostato, riportato di seguito

Il presente modulo dovrà essere inviato a: **coordinamento.malattierare@regione.puglia.it**

VERRANNO ACCETTATI ELABORATI ESCLUSIVAMENTE IN FORMATO ELETTRONICO

**Scadenza: 12 Febbraio 2013**

Cognome e nome dell'autore che presenta il contributo:

.....

Ente di appartenenza (dipartimento, ente, città):

.....

Cellulare: .....

E-mail (necessaria per invio comunicazione d'accettazione del lavoro): .....

Per l'inoltro del lavoro, è richiesta la compilazione per intero dei campi sopra riportati.

### Stesura dell'abstract per accettazione

I manoscritti devono rispettare i seguenti parametri:

- carattere di scrittura: Times New Roman, corpo 10
- lingua italiana
- margini di pagina: 2 cm per lato
- in alto, si dovranno riportare: il titolo, l'autore che presenterà il contributo, l'Istituto, l'Ospedale, il Distretto Socio Sanitario o l'Associazione di Volontariato di appartenenza
- approx 1500 caratteri (inclusi spazi)
- grassetto solo per il titolo
- interlinea singola

Si garantisce la massima riservatezza e tutela dei dati personali (legge 196/2003),  
utilizzati solo per finalità strettamente funzionali alla gestione dei rapporti.



MODULO PER LA STESURA DELL'ABSTRACT

TITOLO:

AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):

*Clu*

Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:



Sede

Villa Romanazzi Carducci  
Via Giuseppe Capruzzi, 326 - 70124 Bari  
Tel. 080.5427400

Come raggiungere la sede

In auto dalla SSI6 (Strada Statale), prendete l'uscita N. 10A per Bari-Picone e poi seguite le indicazioni per il Centro e per l'hotel. Dall'autostrada A14 (E55), uscite per Bari Sud e poi seguite le indicazioni per il Centro e per l'hotel. In treno, la stazione dei treni si trova a 800 metri a piedi dall'hotel.

Trasporti in prossimità dell'hotel

Stazione ferroviaria

STAZIONE CENTRALE (0.80 km / 0.50 mi)

Aeroporto

BARI PALESE MACCHIE (8.00 km / 4.97 mi)

Uscita autostradale

BARI NORD (7.00 km / 4.38 mi)

BARI SUD (5.00 km / 3.13 mi)

Quota di iscrizione

L'iscrizione al congresso è gratuita ed è aperta alle seguenti categorie: medico chirurgo (tutte le discipline), farmacista, infermiere, biologo, logopedista, terapeuta occupazionale e terapeuta della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva. L'ingresso è aperto anche agli appartenenti ad associazioni di Volontariato e ad associazioni con finalità sociali.

*Ally*

Iscrizione

Le iscrizioni sono a numero chiuso e dovranno essere effettuate entro il giorno 12 febbraio 2015 inviando una email o fax alla segreteria organizzativa.

L'iscrizione dà diritto a: partecipazione ai corsi interattivi di Giovedì 21 febbraio, Partecipazione al Congresso, Kit congressuale, Attestato di partecipazione, Attestato E.C.M. per medico chirurgo (tutte le discipline), farmacista, infermiere, biologo, logopedista, terapeuta occupazionale e terapeuta della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, Cocktail Inaugurale, Snack lunch del 22 febbraio.

**Corsi interattivi**

I seguenti corsi interattivi, aperti a medico chirurgo (tutte le discipline), farmacista, infermiere, biologo, logopedista, terapeuta occupazionale e terapeuta della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, che si terranno Giovedì 21 Febbraio 2013 dalle ore 10.00 alle ore 14.00, sono a numero limitato 50 pax ed è obbligatoria la preiscrizione segnalando la propria preferenza. Qualora un corso risultasse completo, la Segreteria si riserva la facoltà di comunicare al partecipante il corso a cui è stato iscritto.

21 febbraio • Ore 10.00-12.00 • Corso interattivo • Sala A **10.75 crediti ECM**  
Gestione dei bisogni assistenziali nelle patologie neurologiche complesse dell'adulto e del bambino: dalla domotica alla macchina della tosse.

21 febbraio • Ore 12.00-14.00 • Corso interattivo • Sala A **10.75 crediti ECM**  
Le malattie rare con ritardo mentale: la riabilitazione come e quando. *du*

21 febbraio • Ore 10.00-12.00 • Corso interattivo • Sala B **10.75 crediti ECM**  
L'autonomia possibile: comunicazione e presa in carico delle persone con malattia rara.

21 febbraio • Ore 12.00-14.00 • Corso interattivo • Sala B **10.75 crediti ECM**  
Gli ostacoli alla via del respiro: migliorare le competenze nella diagnosi e gestione del bambino con Kartagener e disturbi respiratori del sonno.

21 febbraio • Ore 10.00-12.00 • Corso interattivo • Sala C **10.75 crediti ECM**  
Sport e disabilità rara.

21 febbraio • Ore 12.00-14.00 • Corso interattivo • Sala C **10.75 crediti ECM**  
Malattie rare ed ipoovisione: assessment diagnostico e riabilitativo.

**Esposizione scientifica**

Per tutta la durata del Congresso sarà presente un'area per l'esposizione dei Poster, un'area di proiezione di filmati e un'area in cui le Associazioni di volontariato potranno esporre materiale informativo.





Accreditamento E.C.M. 2° Congresso Regionale **11. 12 crediti ECM**

Al 2° Congresso Regionale sono stati assegnati n. 12 crediti formativi ECM dal Ministero della Salute per medico chirurgo (tutte le discipline), farmacista, infermiere, biologo, logopedista, terapeuta occupazionale e terapeuta della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, il rilascio della certificazione è subordinato alla partecipazione effettiva all'intero programma formativo, alla verifica dell'apprendimento e alla corrispondenza tra professione del partecipante e la professione a cui l'evento è destinato.

Convegno Infermieristico (Sessione parallela del Congresso Regionale)

*CLU*

Il Convegno infermieristico, che si terrà Venerdì Febbraio 2013 dalle ore 10.00 alle ore 14.00, è riservato a n. 100 pax ed è obbligatoria la preiscrizione. Si precisa che il Convegno Infermieristico è parte integrante del Congresso Regionale per cui non sarà possibile partecipare solo a tale sessione al fine dell'ottenimento dei crediti ECM.

Attestato di Partecipazione ed E.C.M.

La consegna degli attestati avverrà solo e soltanto al termine dei lavori, anche in caso di chiusura posticipata.

Si ringrazia

La Segreteria dell'Assessorato alle Politiche della Salute della Regione Puglia

La Segreteria dell'Agenzia Regionale Sanità (AReS) Puglia

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



**CENTRO ITALIANO CONGRESSI CIC**

Viale Escrivù, 28 - 70124 Bari - Tel. 080.5043737 - Fax 080.5043736  
e-mail: info@cicsud.it - www.cicsud.it

## **Nuove prospettive per la diagnosi e la terapia delle cardiomiopatie ereditarie**

Carmosino Monica<sup>2</sup>, Forleo Cinzia<sup>1</sup>, Svelto Maria<sup>2</sup>, Favale Stefano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Cardiologia del Policlinico di Bari, <sup>2</sup>Divisione di Fisiologia del Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica dell'Università degli Studi di Bari

Alterazioni genetiche di canali ionici o di proteine strutturali delle cellule cardiache determinano aritmie cardiache ereditarie rare generalmente denominate "cardiomiopatie", la cui tragica e finale complicazione, se non diagnosticate precocemente e non trattate, è la morte improvvisa in età giovanile. La stessa anomalia genetica causante la cardiomiopatia potrebbe essere presente anche in più membri di una stessa famiglia, i quali potrebbero presentare un rischio elevato di incorrere in tale tragico evento. La morte improvvisa è quindi un evento devastante per la famiglia e la comunità, soprattutto quando si verifica nei giovani, ed è, quindi, una problematica socio-sanitaria rilevante.

Un approccio integrato di ricerca clinica e di base è fondamentale nell'elaborare un nuovo approccio diagnostico e terapeutico per i pazienti affetti da queste patologie genetiche rare. La corretta identificazione delle mutazioni geniche in famiglie con casi di cardiomiopatie e di morte improvvisa, associata a mirate valutazioni clinico-strumentali e alla caratterizzazione funzionale di tali mutazioni, permette infatti l'attuazione di strategie preventive della sindrome da morte improvvisa, l'adozione di idonei stili di vita, terapie gene-specifiche ed un follow-up sistematico, in particolare nei soggetti giovani.

Imposto di n. CENTOTRENTUNO PAGINE  
collaborazione n. 110 del 5/8/2013



IL SEGRETARIO

*Cinzia Forleo*

## **TITOLO: MICROLITIASI ALVEOLARE POLMONARE: CASO SINGOLARE DI LUNGA SOPRAVVIVENZA**

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):** Castellana Giorgio

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:** U.O.C. Malattie dell'Apparato Respiratorio Università degli Studi di Bari – Direttore Prof. Onofrio Resta

### **ABSTRACT**

Introduzione: La Microlitiasi Alveolare Polmonare (MAP) è una malattia rara caratterizzata dalla diffusa deposizione endoalveolare di minute concrezioni calcifiche, i microliti. L'Italia è la seconda nazione al mondo per numero di casi (61). Sono descritti casi sporadici e familiari, alcuni dei quali presentano una mutazione del gene SCL3A4, codificante per il trasportatore del fosfato Na-dipendente Iib espresso dai pneumociti di tipo II. In alcuni pazienti la diagnosi è accidentale in seguito a Rx del torace, la clinica è a lungo silente e la malattia evolve molto lentamente. In altri, invece, progredisce rapidamente verso insufficienza respiratoria e cuore polmonare, cause di exitus. All' Rx si osservano calcificazioni micronodulari diffuse bilaterali ("tempesta di sabbia"), prevalenti in sede medio-basale. Ulteriori indagini diagnostiche sono la HRCT, il BAL e la biopsia trans-bronchiale. Ad oggi l'unico trattamento possibile è il trapianto polmonare. L'uso del BAL terapeutico e dei bisfosfonati è controverso.

*u*

Caso clinico: Questo poster presenta il caso di MAP più longevo al mondo dal momento della diagnosi, formulata da Perosa e Ramunni nel 1958. Attualmente il paziente ha 85 anni ed una storia di malattia di 58 anni. All'epoca del riconoscimento radiografico, il paziente era pressoché asintomatico e presentava solo un murmure vescicolare smorzato e aspro. L'Rx del torace dimostrava numerosi elementi puntiformi brillanti di densità calcifica diffusi su tutto l'ambito polmonare, maggiormente concentrati in sede centrale e ilare, tali che il profilo cardiaco era poco distinguibile. Sinora il quadro clinico-radiologico non ha mostrato significative variazioni rispetto alle descrizioni precedenti.

Conclusione: Il paziente descritto rappresenta il caso di MAP più longevo al mondo ed è un esempio raro per la stazionarietà clinico-radiologica della malattia.

## **MALATTIA RARE: CALCINOSI TUMORALE FAMILIARE: MANAGEMENT ODONTOIATRICO E ORTODONTICO**

**Cazzolla A.P., Lacarbonara V.A., Lacaita M.V., Miccoli S., Riccitiello F.\*, Lacaita M.G.**

**Unità Operativa Complessa di Odontostomatologia – Direttore: Prof. G.F. Favia- Policlinico Universitario di Bari\_ Sezione di Pedodonzia: Resp. Prof.ssa Lacaita; \*Dipartimento di scienze Odontostomatologiche e Chirurgia Maxillo-Facciale-Università degli Studi di Napoli Federico II**

Il Centro Interregionale di Riferimento (C.I.R.) per le Malattie Rare della Unità operativa complessa di Odontostomatologia-Università degli Studi di Bari- Presidio della Rete Nazionale (P.R.N.) si occupa delle patologie genetiche caratterizzate dalla presenza di dismorfismi maxillo-facciali, anomalie dei tessuti duri e molli del cavo orale. Obiettivo del Centro è inquadrare la malattia da un punto di vista clinico e genetico attraverso un approccio multidisciplinare e di stabilire criteri di diagnosi, protocolli di trattamento e di riabilitazione, al fine di ottenere la prevenzione e il controllo degli esiti avvalendosi, laddove è possibile, di tecnologie innovative.

Si presenta il caso del paziente B.G. di 17 anni affetto da calcinosi tumorale familiare che rappresenta un gruppo di rare malattie autosomiche recessive caratterizzate da alterazioni del metabolismo osseo con deposizione di cristalli di fosfato di calcio in sede iuxta-articolare (anca, spalla e gomito) e nei tessuti viscerali (cuore, ) con limitazione funzionale dei movimenti e per questo trattate con i chelanti per il fosfato e i bifosfonati. Il pz. riferisce dall'età di 9 anni episodi ricorrenti parossistici di dolore alle gambe per lo più notturni non rispondenti ai FANS e alla terapia antalgica. Sottoposto a ricoveri in altri centri e a diverse biopsie con differenti diagnosi (osteomielite cronica multifocale ricorrente, osteogenesi imperfetta,...) l'esame genetico ha fornito l'esatta diagnosi di FTC. Le deposizioni di cristalli di fosfato di calcio hanno interessato il distretto maxillo-facciale con deformità scheletrica e ipoplasia mandibolare, elementi dentari anomali, inclusi con radici corte e bulbose e obliterazione della camera pulpare. *Ch*

Nel nostro CIR è stata eseguita la biopsia del tessuto gengivale e successivo esame istologico, rimozione chirurgica delle inclusioni dentali, trattamento ortopedico- ortodontico per la correzione della malformazione scheletrica maxillo-facciale, con risoluzione del dimorfismo.

Questo terapia si è presentata difficoltosa per le alterazione del metabolismo osseo e per le terapie farmacologiche assunte dal paziente (bifosfonati).

La capacità di eseguire questi trattamenti in pazienti con FTC così come per altre malattie rare è un risultato importante che permette di stabilire protocolli terapeutici e migliorare così la vita sociale di questi pazienti.

## Una toracoalgia davvero atipica

S. Chimienti, L. Catalano, C. Cecere, A. Perrone, C. Sabbà  
Università degli Studi di Bari  
U.O. di Medicina Interna Universitaria "C. Frugoni"  
Direttore Prof. Carlo Sabbà



Donna di 35 anni giungeva c/o il PS di Bari per sintomatologia caratterizzata da toracoalgie ricorrenti accompagnate da parestesie all'arto superiore sin che persistevano da cinque mesi. Alla nostra osservazione l'obiettività polmonare, addominale e neurologica erano negative. PA 120/80 mmHg, FC 72 bpm. Si effettuavano prelievi ematochimici e si avviava consulenza cardiologica. L'elettrocardiogramma, l'ecocardiogramma e la Troponina risultarono negativi per IMA ma si proseguì curva enzimatica e si dispose il ricovero in ambiente internistico. Durante il ricovero si effettuò ECG da stress risultato negativo per ischemia. Si avviò consulenza neurologica. Venne eseguita RMN del Rachide cervicale che evidenziò dislocazione delle tonsille cerebellari nel canale cervicale; cavità siringomielica plurisegmentata estesa da C3 a D2 che sembrava prolungarsi nel segmento dorsale. Normale il cono midollare. Fu fatta diagnosi di "Sindrome di Arnold Chiari tipo I" e la pz fu sottoposta ad intervento chirurgico. La Sindrome di Arnold Chiari è una patologia malformativa della fossa cranica posteriore caratterizzata dal mancato sviluppo delle strutture ossee e dall'ingombro provocato dalle strutture in essa contenute. Sia il cervelletto che il tronco cerebrale dislocano attraverso il forame magno nel canale spinale. Si associa a mielomeningocele, siringomielia, spina bifida e idrocefalo. Si distinguono due tipi principali in relazione alle strutture craniche e nervose interessate dalla malformazione. Nella Sindrome di Arnold Chiari tipo I le tonsille cerebellari dislocano nella parte superiore del canale cervicale con conseguenti sintomi da coinvolgimento dei nervi cranici (disfagia, disfonia ecc) , da compressione midollare (parestesie e più raramente toracoalgie), da interessamento del tronco encefalico (cardiopalmo, apnee notturne), da ipertensione endocranica. L'età di esordio tipica è quella giovanile. È una malformazione rara, nel 2% dei casi è familiare. Conclusioni: anche se la maggior parte delle toracoalgie che si rivolgono al PS sono di natura cardiopolmonare, a volte, bisogna ampliare lo spettro diagnostico. Questo raro caso ne è la dimostrazione. La diagnosi precoce ha permesso di intervenire tempestivamente consentendo l'arresto della progressione della siringomielia.

## **ABSTRACT GESTIONE DELLA POMPA DI ALIMENTAZIONE**

**Relatore Dietista Dott.ssa Clara Di Gregorio**

La disfagia è un disturbo della deglutizione e del passaggio degli alimenti solidi e/o liquidi dalla cavità orale allo stomaco.

Molte patologie, per lo più neurodegenerative, presentano tale disturbo.

La disfagia espone i pazienti al rischio di introdurre particelle di cibo o bevande nelle alte vie respiratorie e nei polmoni con conseguenze che possono essere anche molto gravi (polmonite ab ingestis).

Il paziente disfagico va incontro con molta frequenza a malnutrizione calorico/proteica per un inadeguato apporto alimentare con conseguente perdita di peso, carenza di varie sostanze (vitamine, minerali...)

Quindi il paziente che non è più in grado di deglutire qualsiasi consistenza di cibo necessita di Nutrizione Enterale tramite SNG/SND o tramite PEG/PEJ.

Il Team nutrizionale composto dal medico nutrizionista e dalla dietista prescrive il Piano Nutrizionale e verifica periodicamente l'andamento clinico del paziente.

Attraverso la Nutrizione Enterale si somministra al paziente la miscela prescritta mediante una pompa peristaltica per alimentazione; tale uso ha tra i suoi vantaggi:

- la possibilità di infondere quantità dosate in tempi diluiti, con l'osservanza di momenti di riposo per l'apparato digerente (specie notturni),
- una gestione più semplice, in quanto programmata, senza ricorso ad uso di schizzettoni da parte di chi assiste il paziente,
- una maggiore igiene.

Nella presa in carico globale del paziente assistito a domicilio, anche il care giver, preventivamente informato e formato, può gestire l'uso di una pompa di alimentazione.

La gestione di una pompa di alimentazione prevede un insieme di pratiche igienico-sanitarie da eseguire secondo protocolli stabiliti, atte a prevenire contaminazioni ed un problem solving riguardante i vari tipi di allarme.

## **Modelli cellulari ed animali per lo studio della neuropatia periferica Charcot-Marie-Tooth type 2B**

Cogli Laura, Bramato Roberta, De Luca Maria, Bozzetti Maria Pia, Bucci Cecilia

Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali (DiSTeBA), Università del Salento, Via Provinciale Monteroni 165, 73100 Lecce

La malattia Charcot-Marie-Tooth di tipo 2B (CMT2B) è una neuropatia periferica rara ulceromutilante causata da quattro mutazioni nel gene *rab7*. Rab7 è una piccola GTPasi ubiquitaria che regola le tappe tardive dell'endocitosi. In precedenza abbiamo dimostrato che Rab7 regola diversi processi specifici dei neuroni come ad esempio il traffico e la trasduzione del segnale delle neurotrofine e la crescita dei neuriti ponendo le basi per la comprensione di come mutazioni in una proteina ubiquitaria come Rab7 causino una neuropatia assonale. Inoltre, proteine Rab7 mutanti che causano CMT2B alterano questi processi.



Nell'ambito di questo progetto ci proponiamo di aumentare le conoscenze sui meccanismi alla base di questa patologia investigando innanzitutto il ruolo di questi mutanti in cellule di controllo e fibroblasti di pazienti. A questo proposito studieremo traffico e segnalazione di diversi recettori, assemblaggio e funzioni dei filamenti intermedi, e autofagia. Abbiamo anche generato dei modelli di CMT2B in *Drosophila melanogaster*, un modello animale utilizzato già con successo per alcune malattie neurodegenerative, che ci serviranno per approfondire le cause dell'insorgenza di questa patologia. Inoltre, stiamo saggiando l'efficacia di composti di vario genere nella modulazione dell'attività di Rab7 e dei mutanti per cercare di revertire il fenotipo malato.

L'aumento delle conoscenze sui meccanismi molecolari alla base della CMT2B servirà per identificare possibili bersagli molecolari che potranno essere utilizzati per lo sviluppo di farmaci efficaci.

## CASE REPORT: LA SINDROME DEL CRI DU CHAT

D. De Giovanni<sup>1</sup>, E. Sacco<sup>1</sup>, M. Mancini<sup>1</sup>, A. Dell'Anna<sup>1</sup>, S. Gorgoglione<sup>1</sup>, M.A. Candela<sup>2</sup>,  
A.V.P. Cella<sup>2</sup>, M. Pettoello Mantovani<sup>1</sup> e R. Magaldi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di specializzazione in Pediatria-Università degli Studi di Foggia

<sup>2</sup>S. C. di Neonatologia E Terapia Intensiva Neonatale di Foggia

*chi*

Elide è nata da taglio cesareo a 33.2 ws per ritardo di crescita e flussimetria alterata dopo gravidanza caratterizzata da iperemesi nel primo trimestre e sindrome influenzale nel secondo. Liquido amniotico e funicolo normali. Apgar 6/8. Peso alla nascita 1030 grammi (<3°). Intubazione oro-tracheale in prima ora, somministrazione di surfattante endotracheale e bicarbonati per via endovenosa in prima giornata. La neonata presentava all'esame obiettivo caratteristiche cliniche peculiari: microcefalia (C.C.<3°), micrognazia ed epicanto. L'ecografia cerebrale evidenziava una ventricolomegalia di grado lieve-moderato bilaterale. La RMN descriveva un quadro di microcefalia, apparente riduzione dello spessore del tronco encefalico a livello ponto-bulbare con ampliamento degli spazi periferici della convessità cerebrale. A distanza di pochi giorni veniva richiesto l'esame del corredo cromosomico a causa di un pianto acuto e flebile associato a problemi alimentari. La delezione del braccio corto del cromosoma 5 ed una contemporanea duplicazione del segmento sul braccio lungo poneva la diagnosi di Sindrome del "Cri du Chat". Come indicato nelle linee guida della Società Italiana di Genetica Umana (relative ai tests genetici mediante analisi arrayCGH) il riarrangiamento riscontrato è stato confermato tramite tecnica FISH sui cromosomi ottenuti dal sangue periferico della piccola Elide. L'analisi del cariotipo dei genitori è risultato essere nella norma per entrambi, permettendo la conclusione che trattasi di un riarrangiamento de novo.



## **Sindrome di Prader Willi: non sempre una sindrome con ritardo mentale**

AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome): De Nitto Elena<sup>1</sup>, Delvecchio Maurizio<sup>2</sup>, Cerrato Carla<sup>1</sup>, Galdi Sonia<sup>1</sup>, Quaglia Gabriella<sup>1</sup>, Mozzillo Enza<sup>1</sup>, Franzese Adriana<sup>1</sup>

Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:

<sup>1</sup> Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Napoli

<sup>2</sup> UOC Pediatria, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

*CM*

La sindrome di Prader-Willi (PWS) è dovuta alla mancata espressione di alcuni geni sul 15q paterno ed è caratterizzata da ipotonia neonatale, iperfagia, obesità, bassa statura, ipogonadismo, dimorfismi, disturbi comportamentali e psichiatrici, ritardo mentale di grado variabile. AM giunge alla nostra attenzione all'età di 7 aa per obesità severa (BMI 30.6 kg/m<sup>2</sup>). Anamnesi: ipotonia neonatale e difficoltà di suzione; ritardo nell'acquisizione delle tappe di sviluppo, deambulazione a 21 mesi; iperfagia con incremento ponderale dall'età di 2 aa; russamento notturno e apnee del sonno dall'età di 4 aa; orchidopessi all'età di 5 aa. Esame obiettivo: bassa statura e bassa velocità di crescita, ipertricosi, fronte stretta, rime palpebrali rivolte in alto e all'esterno, labbro superiore sottile, bocca a carpa, palato alto, acromicria, tapering fingers, epatomegalia. Esame obiettivo neuropsichiatrico: affettuoso e socievole, ben inserito nel contesto familiare, nessun problema cognitivo e di apprendimento, parla 2 lingue, utilizza in maniera eccellente il computer, non presenta disabilità motorie, né limitazioni nella cura di sé e nelle relazioni. Si somministrano test psicometrici da cui risulta QI tra 75° e 90° centile (classe II). Si richiede test di metilazione che mostra disomia uniparentale del cromosoma 15. La diagnosi di PWS va sospettata in pazienti obesi con dimorfismi suggestivi anche in presenza di un QI normale, presente solo nel 5% dei pazienti affetti in età scolare.

## **Ruolo del processo infiammatorio nella patogenesi della Sclerosi Multipla.**

De Riccardis Lidia<sup>1</sup>, Rizzello Antonia<sup>1</sup>, Urso Emanuela<sup>1</sup>, De Robertis Francesca<sup>2</sup>, Danieli Antonio<sup>1</sup>, Acierno Raffaele<sup>1</sup>, Trianni Giorgio<sup>2</sup>, Storelli Carlo<sup>1</sup>, Maffia Michele<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>*Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali, Università del Salento, Lecce.*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Neurologia, Ospedale "Vito Fazzi", Lecce.*

*Ch*

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia cronica demielinizzante di tipo autoimmune che colpisce il sistema nervoso centrale (SNC). Sebbene alla base dello sviluppo della SM vi siano meccanismi immunologici piuttosto complessi, il ruolo principale della patogenesi di questa malattia è attribuito ai linfociti T CD4<sup>+</sup>. Non si conosce ancora l'evento scatenante l'attivazione del processo infiammatorio ma sembra plausibile che i linfociti T siano attivati in periferia e acquistino la capacità di oltrepassare la BEE, di interagire con le cellule presentanti l'antigene site nell'ambito del SNC e di produrre una serie di citochine pro-infiammatorie. Per comprendere il ruolo della risposta infiammatoria nella patogenesi della SM è stata analizzata la mappa proteomica dei linfociti CD4<sup>+</sup> isolati dal sangue periferico di soggetti affetti da SM (in prima diagnosi e non sottoposti a trattamento farmacologico) e controllo. Sono state riscontrate differenze nell'espressione di alcune proteine implicate nel metabolismo energetico (es.  $\alpha$ -enolasi, proibitina, fosfoglicerato mutasi e tioredossina perossidasi) che ci inducono a pensare che i CD4<sup>+</sup> dei soggetti SM, così come le cellule tumorali, producano ATP tramite la glicolisi piuttosto che per mezzo della fosforilazione ossidativa. Andando a misurare il metabolismo bioenergetico delle stesse cellule mediante respirometria è stato messo in evidenza che nei linfociti CD4<sup>+</sup> di soggetti SM si osserva una significativa riduzione del consumo di ATP e dell'indice di controllo respiratorio rispetto ai soggetti controllo. Le disfunzioni del metabolismo energetico presenti nelle cellule mononucleate del sangue periferico di soggetti affetti da malattie autoimmuni come la SM, possono portare a squilibri nei meccanismi di chemiotassi, fagocitosi e degradazione con un possibile peggioramento del quadro clinico della patologia.

## **TITOLO: I GLIOMI OTTICI nella NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 1**

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):** De Santis Leonardina, Poli Emanuela, Nardella Giovanna, Miglionico Lucia, Maggio Angela, Ladogana Saverio

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:** Scuola di Specializzazione in Pediatria di Foggia, IRCC Casa Sollievo della Sofferenza – U.O. di ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA - SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)

I Gliomi delle vie ottiche, tipicamente Astrocitomi Pilocitici di basso grado, sono i più comuni tumori maligni endocranici nei pazienti con Neurofibromatosi di tipo I. Si presentano nel 15% dei bambini affetti da NF1, sono diagnosticati soprattutto nella prima decade di vita, hanno un decorso benigno e in meno del 50% dei casi causano sintomi, quali proptosi, deficit visivo e pubertà precoce per sofferenza ipotalamica, richiedendo un trattamento chemioterapico. Dal 1999 al 2012, c/o l'Oncoematologia Pediatrica dell'IRCCS di San Giovanni Rotondo, sono stati diagnosticati 14 nuovi casi di Gliomi Ottici in pazienti con NF1 (5 maschi e 9 femmine), localizzati esclusivamente a livello dei nervi ottici (43%), o con uguale frequenza a livello ipotalamo-ottico-chiasmatico, del chiasma o dei tratti ottici (19%). Di questi 14 bambini, 8 hanno necessitato di trattamento chemioterapico secondo il Protocollo Low Grade Glioma per peggioramento del visus, esoftalmo o rapido aumento delle dimensioni della lesione cerebrale. L'età media d'inizio della chemioterapia è di 4.6 anni con un range compreso tra 23 mesi e 7 anni. Dei bambini trattati, in 2 casi si è assistito ad una netta riduzione delle dimensioni del glioma, mentre negli altri casi il quadro radiologico si è confermato stazionario allo Stop-Therapy. Riguardo l'evoluzione clinica, il trattamento chemioterapico ha consentito di stabilizzare il deficit visivo presente all'esordio, migliorando nel 50% dei casi l'ampiezza del campo visivo.

**TITOLO:**

**Anemie ereditarie nel bambino: network e ricerca.**

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):**

Del Vecchio Giovanni Carlo, Scardapane Arnaldo, Lattarulo Michele, Giuliani Rachele\*, Maggio Aurelio\*\*, Ceci Adriana\* e De Mattia Domenico.

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**

Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari, \*Consorzio Valutazioni Biologiche e Farmacologiche.  
\*\*A.O. "Riuniti Villa Sofia Cervello"- Palermo.



Il CIR "Anemie ereditarie nel bambino" della U.O. Pediatria "F. Vecchio" dell' Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico - Bari è impegnato nella ricerca e nell'assistenza ai pazienti pediatrici affetti da anemie ereditarie. Tra i progetti in cui il Centro è attualmente coinvolto vi sono il Progetto LIC-NET e il Progetto DEEP.

Il progetto LIC-NET, proposto dall'Associazione Piera Cutino Onlus, ha l'obiettivo di costruire una rete internazionale che possa promuovere la diffusione della tecnica MRIR2, Risonanza Magnetica per Immagini (MRI) R2, in alternativa all'agobiopsia del fegato, per la rilevazione dei livelli di ferro intraepatico o Liver Iron Concentration (LIC), non solo nelle talassemie, ma in tutte le patologie ematologiche con emosiderosi.

Il Progetto DEEP (Deferiprone Evaluation in Paediatrics) risponde all'esigenza, indicata come prioritaria dal Comitato Pediatrico (PDCO) dell'Agenzia Europea dei Farmaci (EMA), di adattare farmaci "off-patent" agli specifici bisogni dei pazienti pediatrici e si propone di completare i dati di sicurezza ed efficacia del chelante orale Deferiprone in soggetti appartenenti a tutte le fasce d'età affetti da anemie ereditarie trasfusione-dipendenti (talassemia ed altre). Il progetto, che è stato avviato con un finanziamento del 7° Programma Quadro Europeo (FP7 Cooperation Work Programme "Health-2009-4.2-1), vede coinvolti anche altri paesi dell'area mediterranea quali Albania, Cipro, Egitto, Grecia e Tunisia.

## Sindrome adreno-genitale: frequenze alleliche di mutazioni del gene CYP21 in una casistica pugliese

AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome): Delvecchio Maurizio<sup>1</sup>, Ventura Anna Maria<sup>2</sup>, Acquafredda Angelo<sup>2</sup>, Zecchino Clara<sup>2</sup>, Faienza Maria Felicia<sup>2</sup>, Cavallo Luciano<sup>2</sup>

Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:

<sup>1</sup> UOC Pediatria, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

<sup>2</sup> UOC "B. Trambusti", Azienda Ospedaliero Universitario Policlinico Consorziale, Bari

*cu*

La sindrome adreno-genitale (SAG) è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva dovuta al blocco enzimatico della catena biosintetica del surrene che dal colesterolo porta alla sintesi di steroidi surrenalici. La causa più frequente, 90-95% dei casi, è il deficit dell'enzima 21-OH (CYP21). Esistono diverse forme di SAG: classica, con perdita di sali (che può mettere a repentaglio la vita del neonato maschio affetto) o virilizzante semplice, non classica.

Le mutazioni di CYP21 presentano una specificità etnica. In questo studio abbiamo voluto valutare la frequenza allelica di mutazioni in una casistica di 49 pazienti pugliesi. La V281L è risultata la più frequente, 33.6%, seguita da I172N e IVS2 -13A/C>G (11.2% ciascuna), P30L (10.2%), P453S (6.1%), Q318X (5.1%), R356W (3.1%). Nella nostra casistica, la mutazione V281L, caratterizzata da una buona attività enzimatica residua e tipicamente responsabile di SAG non classica, è più frequente che nelle casistiche anglosassoni e maggiore anche rispetto ad altre etnie europee. La IVS2 -13 A/C > G invece, mutazione grave e per lo più associata a forma classica, è inferiore nella nostra rispetto alle casistiche di Anglosassoni, Croati, Iranian e Thailandesi. Seppur con i limiti costituiti dalla dimensione del campione, questo lavoro conferma che le mutazioni del gene CYP21 sono etnia-specifiche ed evidenzia come la mutazione V281L, associata a fenotipo mild, sia la più frequente.

## Sindrome di Wolfram tipo 2: una possibile diagnosi

AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome): Delvecchio Maurizio<sup>1</sup>, Fattorusso Valentina<sup>2</sup>, Cerrato Carla<sup>2</sup>, De Nitto Elena<sup>2</sup>, Galdi Sonia<sup>2</sup>, Mozzillo Enza<sup>2</sup>, Franzese Adriana<sup>2</sup>

Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:

<sup>1</sup> UOC Pediatria, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

<sup>2</sup> Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Napoli

La sindrome di Wolfram (WS) è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva e penetranza incompleta. E' identificata dall'acronimo DIDMOAD: diabete mellito (DM) e atrofia ottica (OA) costituiscono i principali criteri per la diagnosi clinica, ma possono essere presenti anche sordità (D) e diabete insipido (DI). Sono noti 2 geni-malattia: WFS1 e CISD2, quest'ultimo causa la WS tipo 2 (WS2), molto più rara. Nella WS2 sono presenti anche disordini della coagulazione ed ulcere peptiche recidivanti ma non DI.

Femmina, 17 aa, primogenita di genitori non consanguinei, giunta all'osservazione per esordio di DM non autoimmune e anemia sideropenica. Anamnesi patologica: 1) ulcere gastroduodenali recidivanti dall'età di 4 anni, 2) resezione parziale di duodeno malruotato e invaginato a 14 aa, 3) improvviso calo del visus e discromatopsia, con diagnosi di OA a 16 aa. Nel sospetto di WS2 esegue: esame audiometrico, che mostra ipoacusia neurosensoriale sulle alte frequenze, e tempo di aggregazione piastrinica, risultato patologico. Lo studio genetico conferma la diagnosi di WS2 (delezione nell'esone 2 del gene CISD2), mentre genitori e fratello risultano eterozigoti per la stessa mutazione. Questi ultimi eseguono studio di aggregazione piastrinica e audiometria che risultano alterati. Questo è il primo caso di WS2 da delezione nell'esone 2 di CISD2 e ci ricorda come, sebbene rara, la WS2 è una diagnosi possibile da sospettare in caso di DM, OA, D e sintomatologia intestinale. *cu*

**TITOLO :**

**LA RETE ASSISTENZIALE ATTRAVERSO I SUOI NODI.**

**LA PRESA IN CARICO DI PAZIENTI CON PATOLOGIE CRONICO-DEGENERATIVE, SPESSO ALTAMENTE INVALIDANTI, QUALI LA SLA ED ALTRE MALATTIE RARE.**

**LA REALTA' NELLA ASL TA**

AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO: Di Gregorio Adriana, Pergolesi Loredana con il contributo di tutti gli stake holders aziendali.

Nell'ambito dei Nuovi Modelli Assistenziali la funzione delle Reti con i propri Nodi ha realizzato percorsi di presa in carico globale dei pazienti, dimostrando la capacità di governare l'offerta in forma flessibile e con più erogatori. chi

L'attivazione della Rete SLA nella ASL TA ha concretizzato tale tipo di assistenza mediante la realizzazione di progetti finalizzati ed ha sviluppato le competenze professionali di ognuno, ottimizzandole con l'attivazione di processi formativi dedicati utilizzando risorse interne. Non ultima l'attenzione è stata rivolta alle famiglie nelle figure dei caregiver. Una forte integrazione tra Ospedale, Distretto Socio Sanitario e altre realtà territoriali ha permesso l'assistenza a domicilio di pazienti anche complessi ad opera di tutti i portatori di interesse.

Da un iniziale momento "empirico" scaturito dalla necessità di soddisfare la domanda composita si è passati alla definizione dei percorsi e all'applicazione di strumenti reali di integrazione, estendendoli ad un numero sempre maggiore di patologie.

Il cambiamento culturale ha coinvolto anche la conoscenza e la presa in carico dei pazienti affetti da altre Malattie Rare.

Sin dal 2001, allo sviluppo delle conoscenze teoriche si è accompagnata, con l'avvento del CoReMaR, nel 2009, una maggiore presa di coscienza del malato raro e dei suoi specifici e vari bisogni.

Precedentemente la dimissione era il momento di conoscenza del malato con la sua patologia nei vari stadi della malattia, talvolta anche avanzati; attualmente la presa in carico può avvenire già ai primi stadi con un coinvolgimento di tutti i Nodi della Rete interessati.

Grazie alla presenza delle task force sulle Malattie Rare, concretizzate dal CoReMaR nei Distretti e alla proficua collaborazione offerta dalle Associazioni, il Territorio sarà in grado di offrire anche ai malati rari ed alle loro famiglie un idoneo supporto e, si auspica, una adeguata ed appropriata assistenza.

TITOLO:

**Rasopatie: Tecnologie Avanzate Laser nella Diagnosi e nel Trattamento Chirurgico di un Paziente con Sindrome di Noonan**

AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO:

Di Venere Daniela<sup>1</sup>, Franco Simonetta<sup>1</sup>, Miccoli Simona<sup>1</sup>, Cazzolla Maria Pia<sup>1</sup>, Napoli Anna<sup>2</sup>, Favia Gianfranco<sup>1</sup>

ENTE DI APPARTENENZA:

<sup>1</sup> U.O.C. di Odontostomatologia – Policlinico di Bari

<sup>2</sup> U.O.C. di Anatomia Patologica – Policlinico di Bari

Introduzione: Le RASopatie costituiscono un gruppo di malattie genetiche che include diverse sindromi malformative, tra cui la sindrome di Noonan (NS), causate da mutazioni dei geni che codificano per le componenti proteiche della via Ras/MAPK, con aumento della trasduzione del segnale. Queste malattie condividono un interessamento prevalentemente ectodermico e spesso di strutture di derivazione meso e/o endodermiche oltre che la predisposizione allo sviluppo di tumori benigni e maligni. CM

La NS è una malattia rara (incidenza 1:2.500), determinata nella maggior parte dei casi dalla mutazione del gene PTPN11 (locus 12q24.1) codificante per la proteina SHP2. Tale proteina viene attivata dai recettori tirosin-chinasici (RTK) a cui si legano fattori di crescita e porta allo scambio di GDP con GTP a livello di RAS, attivandola. SHP2 è un fattore critico nello sviluppo del cuore, delle cellule del sangue, delle ossa e di molti altri tessuti.

La sindrome è caratterizzata da facies tipica, bassa statura, anomalie cardiache, disturbi della coagulazione, variabile ritardo neurocognitivo e possibile associazione al cherubismo. Presentiamo un caso di NS con lesioni ossee multifocali craniche ed extracraniche.

Presentazione del Caso: Il paziente giunge alla nostra attenzione con lesioni osteolitiche multifocali, multilobulate, a margini ben definiti, coinvolgenti bilateralmente la mandibola e il mascellare superiore, le strutture della base e della volta cranica oltre che altri distretti ossei extracranici. Al Microscopio Confocale a doppia Scansione Laser (CSLM) si evidenziano con particolare intensità, non solo la componente gigantocellulare di queste lesioni, ma anche la componente stromale di piccolo e medio calibro. In presenza di queste caratteristiche è indicata una terapia chirurgica con tecnologia avanzata Laser.

Conclusioni: Il CSLM aumenta notevolmente la risoluzione e la profondità di campo e permette di ottenere immagini spettacolari per l'elevata definizione dei particolari e l'assenza di aloni dovuti alla luce diffusa dei piani fuori fuoco del preparato. Il Laser in chirurgia permette una minima necessità di anestesia locale, con minimo danno ai tessuti circostanti e minori complicanze nel decorso post-operatorio.



**TITOLO:**

Il robot: un aiuto per te

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):**

Dotoli Mariagrazia

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**

Politecnico di Bari – Dipartimento di Ingegneria Elettrica e dell'informazione – via Orabona n.4, 70125 Bari

**ABSTRACT**

Nell'ultimo decennio la robotica ha subito una profonda trasformazione di portata e dimensioni, determinata sia dalla raggiunta maturità del settore che dai progressi delle tecnologie affini. Soprattutto, dalla grande dominanza che aveva nel campo industriale, la robotica si è rapidamente espansa verso le più importanti sfide del mondo umano. Sempre maggiori sforzi sono concentrati nella direzione di costruire sistemi robotici sofisticati al fine non solo di rendere la vita dell'uomo più produttiva e più semplice ma anche di migliorarne la qualità e la durata. Si prevede che le prossime generazioni di robot possano convivere in modo sicuro ed affidabile con gli esseri umani nelle case, sui posti di lavoro e nelle comunità, fornendo integrazione e supporto in ambiti quali i servizi, l'intrattenimento, l'istruzione, la sanità e l'assistenza. Si va quindi verso una visione della robotica human-centered, nella quale i robot sono sempre più al servizio dell'uomo per migliorarne l'esistenza e per contenere ed eliminare, laddove possibile, alterazioni, imperfezioni, e malattie. Nel contesto del ruolo del robot come alleato dell'uomo nella lotta alle malattie, ed in particolare alle malattie rare, la relazione propone una panoramica sulle applicazioni esistenti e sugli sviluppi futuri della progettazione di robot nei settori di maggiore attinenza e rilevanza per la qualità della vita, ovvero la chirurgia, la diagnostica, la riabilitazione, la protesica e l'assistenza a persone disabili e anziane.



## INNOVATIVITA' DEL FARMACO ECULIZUMAB NELL' EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA (EPN)

### AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO

Faggiano Maria<sup>^</sup>, Amendolagine Sabrina \*, Patano Giuseppe C.\*, Rizzo Miriam\*, Ricco Alessandra §, Ria Roberto<sup>^</sup>, Lattarulo Michele ^

### Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:

<sup>^</sup> Area Farmaceutica A.O.Policlinico di Bari

\* Scuola di specializzazione in Farmacia Ospedaliera-Università degli Studi di Bari

§ U.O. Ematologia A.O.Policlinico di Bari- Università degli Studi di Bari

<sup>^</sup> U.O. Medicina Interna "Baccelli" A.O.Policlinico - Università degli Studi di Bari

*cu*

Nel 2007 è immesso in commercio eculizumab, anticorpo monoclonale umanizzato, per il trattamento dell'EPN, malattia "ultra-rara" del sangue, con sopravvivenza di 10-15 anni dalla diagnosi. Il farmaco, secondo AIFA, ha "Innovatività moderata", perché orfano, efficace nella riduzione di eventi trombotici, stabilizzazione dei livelli di Hb, riduzione del numero di trasfusioni. Il beneficio, relativo a qualità della vita (QdV) e sopravvivenza, non è stato valutato. Nel Policlinico di Bari si curano, con eculizumab, 2 pazienti (pz) affetti da EPN; si è pensato, valutando reazioni avverse (ADRs), numero di trasfusioni e di ricoveri ed infezioni, di ottenere informazioni sul miglioramento della qualità della vita. I pazienti, un uomo (U) ed una donna (D), sono seguiti rispettivamente in ematologia e in medicina interna "Baccelli".

Sono state esaminate le loro cartelle cliniche.

La diagnosi di U (43 aa) si ha nel 1998; la terapia è: trasfusioni continue, cortisonici, linfoglobuline e ciclosporina; il cortisone dà ADRs tipiche (edemi ed aumento del catabolismo lipidico). Seguono crisi emolitica, IRA, infezioni e diarrea con conseguente attività lavorativa pessima e discontinua per i continui ricoveri (6 gg/mese). Nel 2003, è sospesa la ciclosporina e diminuito il cortisone, ma non le trasfusioni; il pz ha un'osteopenia da cortisone, che, forse, provoca un adenocarcinoma. Sviluppa TIA. Con 2 dosi di eculizumab (2010), il pz ha 2 accessi ambulatoriali per la somministrazione, nessun ADRs, nessuna trasfusione, migliora l'aspetto fisico e lavora. D (52 aa) è ricoverata nel 2002 con crisi emolitica trasfondendo per 6 volte di seguito; inizia la terapia di cortisonici e immunosoppressori, con le tipiche ADRs. Trasfonde 1 volta al mese. La QdV è scarsa per malattia, ricoveri e ADRs. Ad un mese di somministrazione ambulatoriale (2 volte/mese) con eculizumab (2011), la pz smette trasfusioni e altre terapie, migliorando la QdV.

Si ritiene che, anche con 2 pz, la nostra esperienza possa aggiungere utili elementi perché la valutazione sull'eculizumab sia riconsiderata dall'AIFA per l'effettivo recupero della QdV, la riduzione delle terapie ad alta incidenza di effetti iatrogeni e la concreta ipotesi di un aumento della sopravvivenza che potrebbe superare i 15 anni, non ipotizzabile sino a qualche anno fa.

**TITOLO: Un caso di Malattia di Pompe late-onset in terapia con glucosidasi alfa umana ricombinante presso il Policlinico di Bari**

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):** Gadaleta Arianna \*, Lapenna Francesca °, Faggiano Maria ^, Lattarulo Michele ^, Troiano Maria §

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**

\*Scuola di specializzazione in Farmacia Ospedaliera-Università degli Studi "Aldo Moro" di Bari

^Area Farmaceutica - A.O. Policlinico di Bari

°U.O. Neurofisiopatologia - A.O. Policlinico di Bari

§ Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso, Università degli Studi "Aldo Moro" di Bari

*CU*

La malattia di Pompe o glicogenosi II è una patologia rara, autosomica recessiva, dovuta al deficit di glucosidasi alfa, enzima che degrada il glicogeno lisosomiale; questo polisaccaride, accumulandosi in alcuni tessuti, determina miopatia generalizzata, con interessamento, spesso rilevante, del cuore e dei muscoli respiratori. Può avere esordio infantile a rapida progressione o esordio tardivo (late-onset) a lenta progressione. La glucosidasi alfa ricombinante (Myozyme®), copia dell'enzima umano mancante, è l'unico trattamento approvato. I dati relativi alla sua efficacia nei pazienti late-onset sono molto limitati.

Presentiamo il caso di un paziente di 55 anni, affetto da glicogenosi II late-onset diagnosticata nel 2010, in trattamento con Myozyme® alla posologia di 20 mg/Kg ogni 2 settimane dal novembre 2011. A fronte di una mancanza di progressione peggiorativa (ed anzi, di uno sfumato miglioramento del quadro respiratorio e biotico), il soggetto dipende da una costante premedicazione anche steroidea (positiva la reazione di attivazione del complemento, responsabile, sembrerebbe, di una reazione di ipersensibilità osservata durante la 18ma infusione e le successive 3) ed ha sviluppato le IgG anti glucosidasi alfa ricombinante, che, ad elevato titolo, sembrano poter interferire con l'efficacia di questa terapia. Alla luce di tale dato, ci si chiede se sia opportuno procedere con il trattamento, considerando che la spesa annuale per il farmaco è di circa € 560.000. Solo un monitoraggio dei segni clinici e dei livelli anticorpali specifici potrà guidare nel prendere decisioni al riguardo.

**STENTATO ACCRESCIMENTO E DISMORFISMI CRANIO-FACCIALI:  
UNA BAMBINA CON SINDROME CARDIO-FACIO-CUTANEA**

**Fischetto R, Mastrototaro MF, Carella F, Pesce S, Neri G, Papadia F**

*UOC di Malattie Metaboliche, Ospedale Pediatrico di Riferimento Regionale Giovanni XXIII  
Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bari*

*Ch*

Caso clinico: La piccola J giungeva alla nostra osservazione all'età di 9 mesi per grave ritardo di crescita staturponderale, difficoltà di alimentazione e dimorfismi cranio-facciali. Primogenita di genitori giovani e non consanguinei; la gravidanza, il parto ed il periodo neonatale avevano avuto decorso normale. A partire dal II mese di vita difficoltà di alimentazione ed arresto dell'incremento ponderale, per cui venivano eseguiti vari esami ematochimici basali risultati nella norma. E.O.: parametri auxologici inferiori al 3° centile, bozze frontali prominenti, capelli radi e sottili, plica epicanto bilaterale, strabismo, micrognatia, padiglioni auricolari ad angolazione posteriore, cute ridondante sul dorso delle mani, linee palmari profonde, fossetta presacrale. All'esame neurologico crisi di ipertono, ROT evocabili con componente spastica. Fundus, esame cardiologico, audiologico ed ecografico nella norma. Cariotipo standard, CGH-array, amminoacidi, acidi organici, isoforme sialotransferrine, screening celiachia nella norma. Il fenotipo osservato era evocativo per uno dei quadri clinici dovuti ad alterata funzione della cascata metabolica RAS-MAPK. L'analisi molecolare del gene B-RAF evidenziava mutazione "de novo" in eterozigosi C.1760 C>G (T559R) e faceva porre diagnosi di Sindrome Cardio-facio-cutanea.

**UOC di Malattie Metaboliche, Ospedale Pediatrico di Riferimento Regionale Giovanni XXIII**

**azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Giovanni XXIII", Università di Bari**

**Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bari**

## **BASSA STATURA DISARMONICA IN SINDROME TRICORINOFALANGEALE TIPO 3**

**R. Fischetto, M.P. Natale, M. Vendemiale, M. Gentile, F. Cariola, A. Gaeta, I. D'Addetta, F. Papadia**



La piccola MF, 10 anni, si ricovera presso il Reparto di Endocrinologia del nostro ospedale per bassa statura disarmonica. Gli esami ematochimici ed ormonali di routine risultarono tutti nella norma. Fu riscontrata una lieve zoppia ed eseguita consulenza ortopedica con Rx bacino ed anca sinistra. Furono evidenziati: coxa vara sinistra con, a livello del terzo esterno del collo femorale, un'area di osteorarefazione rotondeggiante con orletto sclerotico; inoltre sclerosi del nucleo cefalico e del sovrastante tetto acetabolare. In seguito fu eseguito Rx rachide in ortostasi con scoliosi dorso lombare sinistro convessa e marcata dismetria delle creste iliache per innalzamento della destra di circa 2 cm per sublussazione supero esterna dell'anca destra. La TAC bacino confermò la sublussazione supero esterna dell'anca destra con coxa vara bilaterale ed aspetto schiacciato dei nuclei femorali cefalici; in corrispondenza dell'anca sinistra, a livello della regione metafisi aria prossimale del femore, era presente area di rarefazione ossea ovalare ben circoscritta, falda di versamento intrarticolare omolaterale e, nello spazio articolare, minuta spicola ossea. Nel sospetto di una patologia congenita rara fu eseguita consulenza genetica ed avviato screening genetico metabolico e valutazioni specialistiche risultate tutte nella norma. La facies peculiare, la bassa statura, il quadro scheletrico e radiologico fecero sospettare una sindrome Tricorinofalangeale tipo 3 fu analizzato il gene TRPS1 che risultò mutato.

**CONCLUSIONI:** L'analisi molecolare del gene risultò positiva per mutazione missense H1233P nell'esone 7 del gene TRPS1 (di origine materna) confermando la diagnosi di SINDROME TRICORINOFALANGEALE TIPO 3.

# **DEFICIT STATURALE, IPERFAGIA, SCOLIOSI CONGENITA IN BAMBINA CON MICRODELEZIONE 16p11.2**

**R. Fischetto, M.P. Natale, M Carella, L. Zelante, I. D'Addetta, V. Favia, P.Rossiello, F.Papadia**

**^UOC di Malattie Metaboliche, Ospedale Pediatrico di Riferimento Regionale Giovanni XXIII**

**azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Giovanni XXIII", Università di Bari**

**Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bari**

La piccola CB giunge alla nostra osservazione all'età di 6 anni per ritardo di crescita disarmonico, iperfagia e facies peculiare. Era stata fino a quel momento in follow up endocrinologico per ritardo staturale da sospetto deficit di GH. Decorso della gravidanza, periodo neonatale, acquisizioni psicomotorie normali. Genitori sani non consanguinei, una sorella affetta da sordità neurosensoriale congenita. Fu eseguito screening clinico e laboratoristico, con esami mirati al riconoscimento di una patologia congenita: cariotipo standard, dosaggio amminoacidi sierici ed urinari, analisi dei mucopolisaccaridi urinari, tutti nella norma. L'esame clinico evidenziò una scoliosi, confermata all'esame radiologico ed associata alla presenza di vertebre a farfalla. L'esame neurologico e la RMN encefalo risultarono negativi, come anche la visita cardiologica ed oculistica. L'analisi CGH ARRAY risultò positiva per microdelezione di circa 2 MB sul cromosoma 16 nella regione 16p11.2 di origine de novo. u

Si tratta di una regione cromosomica associata a quadri di obesità grave ad esordio precoce e scoliosi congenita.

## NEUROFIBROMATOSI TIPO I FAMILIARE A PRESENTAZIONE ATIPICA DOVUTA A MICRODELEZIONE CROMOSOMA 17q11.2 .

Fischetto R, Masciopinto M, Melchionda S, Carella M, Di Cuonzo F, Papadia F.

U.O. Malattie Metaboliche Genetica Endocrinologia, PO Giovanni XXIII, AOU Policlinico Consorziale Bari  
Servizio Genetica Medica, IRCSS Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo.  
U.O. C. Neuroradiologia, A.O.U. Policlinico Consorziale, Bari.

### **Introduzione.**

La Neurofibromatosi di tipo I (NF1) è una malattia genetica, a trasmissione autosomica dominante, con una frequenza di circa 1:3000 nati. Si tratta di una malattia multi sistemica caratterizzata da eterogeneità dei segni clinici anche nell'ambito dello stesso nucleo familiare (macchie cutanee caffè latte, neurofibromi, glioma ottico, lentiggini ascellari, noduli di Lisch, alterazioni scheletriche). E' causata da mutazioni del gene NF1 ( neurofibromina) che, in circa l'80-90% dei pazienti, sono puntiformi. Delezioni complete del gene sono presenti in circa il 5% dei pazienti con fenotipo clinico peculiare.

### **Caso clinico.**

La piccola D.D. è giunta alla nostra osservazione per ritardo del linguaggio associato a dismorfismi cranio facciali, alterata pigmentazione cutanea e pubertà precoce. All'esame obiettivo: peso ed altezza superiori al 90°, macrocrania, lineamenti grossolani del viso, mani e piedi grandi, numerose macchie caffè latte (>10) e neurofibromi (3), un nevo melanocitario in regione addominale. Furono eseguite valutazioni cliniche e di laboratorio che evidenziarono: ritardo cognitivo moderato con iperattività e disturbo dell'attenzione, età scheletrica avanzata, valutazione cardiaca ed oculare normale.

La RMN encefalo evidenziava lesioni localizzate a livello dei talami bilateralmente e nella sostanza bianca degli emisferi cerebellari, da riferire a tipiche manifestazioni benigne in corso di NF1. La ghiandola ipofisaria risultava di dimensioni lievemente superiori alla norma per l'età. La RMN del rachide mostrava multipli neurofibromi a carico dei tronchi nervosi.

Fu avviato screening genetico con cariotipo standard ed analisi di mutazione puntiforme del gene NF1 (mediante PCR, DHPLC e sequenziamento diretto) risultati negativi. L'analisi mediante MLPA di estese delezioni o delezioni/ duplicazioni intrageniche ha consentito di dimostrare la delezione intera del gene, nella probanda e nella madre, che aveva pure le stesse caratteristiche somatiche e comportamentali (gigantismo, macrocrania, sfumato ritardo cognitivo, alterazioni neuroradiologiche, assenti noduli di Lisch). L'analisi CGH-Array documentava una delezione di 1,4 Mb in 17q11.2, comprendente i geni OMIM NF1, RNF135, SUZ12 e confermava il sospetto diagnostico di un caso familiare, a trasmissione dominante,

Da un punto di vista clinico la diagnosi molecolare di una larga delezione di NF1 è importante perché oltre ad essere associata a presentazione clinica più grave, ha un aumentato rischio di tumori maligni a carico dei nervi periferici e quindi di ridotta aspettativa di vita. La sorveglianza tumorale diventa quindi obbligatoria.

*Ch*

## **TITOLO: Grave ipernatriemia come modalità di presentazione della Oloprosencefalia**

Fischetto R<sup>a</sup>, Tummolo A<sup>a</sup>, Bellantuono R<sup>b</sup>, Carella M<sup>c</sup>, Orbon M.A<sup>a</sup>, Palumbo O<sup>c</sup>, Papadia F<sup>d</sup>.

<sup>a</sup>U.O. Malattie Metaboliche e Genetica Medica - Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

<sup>b</sup>U.O. Nefrologia Pediatrica - Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

<sup>c</sup>Servizio di Genetica Medica IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

Cellulare e e-mail dell'autore che presenta il contributo: 335/7306779, albinatummolo@yahoo.it

**Introduzione** La Oloprosencefalia (HPE) è la più comune malformazione del prosencefalo. Essa determina deficit neuro-cognitivo severo, anomalie facciali della linea mediana e può essere associata a mutazioni a carico di oltre dieci geni tra cui SHH, SIX3, GLI2, FGF8.

**Case report** La paziente giunge all'osservazione clinica all'età di 5 anni per episodio di lipotimia e contrazione della diuresi in concomitanza ad ipodipsia marcata. Ricoverata in urgenza, fu riscontrata marcata ipernatriemia (Na sierico >180 mEq/l) e segni laboratoristici di IRA. La valutazione genetico-metabolica della storia clinica (ritardo dello sviluppo intrauterino e delle acquisizioni neuro-motorie) e dell'esame obiettivo (microcefalia e facies peculiare), ha indotto ad approfondimento di tipo neuro-radiologico e genetico. La RMN encefalo evidenziava "malformazione della linea mediana con assenza del setto pellucido, del rostro e del ginocchio del corpo calloso, ipoplasia del peduncolo ipofisario e dell'ipotalamo". Tale quadro era compatibile con diagnosi neuro-radiologico di HPE. L'analisi CGH-array evidenziava la presenza di microdelezione sul cromosoma 2 nella regione 2p21, comprendente il gene SIX3. Tale indagine, estesa ad altri componenti del nucleo familiare, evidenziava la stessa microdelezione anche nella madre e in un fratello, affetto da deficit cognitivo border-line con RMN encefalo nella norma.

**Conclusioni** Le mutazioni del gene SIX si associano frequentemente a casi familiari di HPE con gravi quadri malformativi cerebrali. In questa famiglia la medesima anomalia cromosomica, di origine materna, è stata ereditata sia dalla sorella che dal fratello, con quadro clinico diverso: grave diselettrolitemia e ritardo cognitivo nella prima, quadro più sfumato con ritardo cognitivo isolato nel fratello. L'interazione tra meccanismi genetici ed ambientali può in parte spiegare questo fenomeno rendendo difficile per questa malattia una chiara correlazione genotipo-fenotipo ed una previsione univoca della modalità di presentazione di tale disturbo.



**TITOLO: STENTATO ACCRESCIMENTO E DISMORFISMI CRANIO-FACCIALI:  
UNA BAMBINA CON SINDROME CARDIO-FACIO-CUTANEA**

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):** Fischetto Rita, Mastrototaro Maria Felicia, Carella F, Pesce S, Neri G, Papadia Francesco

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:** UOC di Malattie Metaboliche, Ospedale Pediatrico di Riferimento Regionale Giovanni XXIII Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bari

*du*

Caso clinico: La piccola J giungeva alla nostra osservazione all'età di 9 mesi per grave ritardo di crescita staturale-ponderale, difficoltà di alimentazione e dimorfismi cranio-facciali. Primogenita di genitori giovani e non consanguinei; la gravidanza, il parto ed il periodo neonatale avevano avuto decorso normale. A partire dal II mese di vita difficoltà di alimentazione ed arresto dell'incremento ponderale, per cui venivano eseguiti vari esami ematochimici basali risultati nella norma. E.O.: parametri auxologici inferiori al 3° centile, bozze frontali prominenti, capelli radi e sottili, plica epicanto bilaterale, strabismo, micrognatia, padiglioni auricolari ad angolazione posteriore, cute ridondante sul dorso delle mani, linee palmari profonde, fossetta presacrale. All'esame neurologico crisi di ipertono, ROT evocabili con componente spastica. Fundus, esame cardiologico, audiologico ed ecografico nella norma. Cariotipo standard, CGH-array, amminoacidi, acidi organici, isoforme sialotransferrine, screening celiachia nella norma. Il fenotipo osservato era evocativo per uno dei quadri clinici dovuti ad alterata funzione della cascata metabolica RAS-MAPK. L'analisi molecolare del gene B-RAF evidenziava mutazione "de novo" in eterozigosi C.1760 C>G (T559R) e faceva porre diagnosi di Sindrome Cardio-facio-cutanea.

## IL PIANTO CHE FA DIAGNOSI

U.O.C. UTIN-NEONATOLOGIA OSP. "A. PERRINO" - BRINDISI

Autori: Francesco Cucci, Enrico Rosati, Raffaella Giannuzzi, Lorenzo Quartulli, Maria Donata Avantiaggiato, Barbara Carlucci, Antonella Colucci, Danila Lestingi, Giovanna Pontrelli, Antonia Maria Taliento, Antonio Talo', Paola Vacca, Giuseppe Latini.

Abstract:

Il caso : E. primogenita SGA nata alla 31 W di gestazione da T.C. per sofferenza fetale. Intubata e trasfusa alla nascita per grave anemia normocromica normocitica, evidenza un pianto a tipo "miagolio di gatto", che associato a microcefalia, micrognatia, solco palmare unico, DIV ed ipotonia generalizzata ci fanno sospettare la Sindrome del "Cri du chat ". Ad evidenza ecografica più tardiva: miocardio non compatto. Il cariotipo conferma : ampia delezione del braccio corto del cromosoma 5 (5p-). L'incidenza di suddetta sindrome varia tra 1/15.000 e 1/50.000 nati vivi e comporta un grave ritardo psicomotorio e mentale. Non frequentemente sono presenti gravi malformazioni cardiache, renali ed altre meno gravi: ernie inguinali, sindattilia, lussazione congenita delle anche, piede piatto o equino-varo, ipospadia, criptorchidismo. Non riportato in letteratura il miocardio non compatto e la grave anemia. Lo striscio periferico, evidenziando policromasia delle emazie e normoblasti indirizza verso un' anemia emolitica o da perdita.

L' incompatibilità Rh materno-fetale con test di Coombs indiretto più volte negativo nella madre ed il diretto negativo alla nascita nella pz. esclude sia una isoimmunizzazione che una trasfusione feto-materna e l'anamnesi ostetrica un distacco placentare. La presenza alla nascita dei segni clinici di scompenso cardiaco dx è compatibile con uno stato anemico ingravescente, ma le indagini eseguite non ne rilevano la causa.

Autore che presenta il contributo : Dr. Francesco Cucci

Ente di appartenenza : UTIN - Ospedale "A. Perrino" BRINDISI

Cell. 3407732413

Email : [cuccifranco@libero.it](mailto:cuccifranco@libero.it)

## MALATTIE REUMATICHE RARE

Francesco La Torre

UOC Pediatria, Ospedale "Antonio Perrino", Brindisi

Le malattie reumatiche sono patologie spesso rare, caratterizzate da processi infiammatori che possono interessare vari parti dell'organismo: articolazioni, organi ed apparati interni. Spesso la malattia ha un decorso prolungato nel tempo e le cure devono protrarsi per molti anni associandosi in alcune di esse ad importante alterazione della qualità di vita e riducendo in diversi casi il grado di autosufficienza.

Per tanto è facile comprendere come tali patologie possano essere ancora più invalidanti quando colpiscono un bambino, in cui l'aspettativa di vita è più lunga di un adulto e in cui la presenza di una patologia cronica determina un totale coinvolgimento familiare. Quindi si tratta di patologie con grande impatto sociale, soprattutto in età pediatrica.

Alcune di esse sono state riconosciute come malattie rare, permettendo un migliore assistenza per i bambini affetti da tali patologie:

PIU' FREQUENTI	
Patologia	codice esenzione
Sindrome di Kawasaki	RG0040
Sindrome Henoch-Schonlein ricorrente	RD0030
Connettivite Indifferenziata	RMG010
Endocardite Reumatica	RG0010
Malattia di Behcet	RC0210
Dermatomiosite	RM0010
Poliarterite Nodosa	RG0030

MENO FREQUENTI	
Connettivite mista	RM0040
Polimiosite	RM0020
Granulomatosi di Wegener	RG0070
Fascite Eosinofila	RM0040
Malattia di Lyme	RA0030
Sindrome Ehlers-Danlos	RN0330
Policondrite	RM0060
Sindrome di Cogan	RF0270
Poliangiite microscopica	RG0020
Pachidermoperostosi	RN0620
Malattia di Takayasu	RG0090
Osteodistrofie Congenite	RNG060
Amiloidosi primitiva e familiare	RCG130

<b>RARISSIME IN ETA' PEDIATRICA</b>	
Sindrome Churg-Strauss	RG0050
Arterite di Horton	RG0080
Fascite Diffusa	RJ0020
Crioglobulinemia Mista	RC0110

Purtroppo non sono state inserite altre patologie, che non hanno ad oggi un codice di esenzione, ma che necessitano di una valutazione costante nel tempo e spesso di terapie immunosoppressive o bio-tecnologiche:

<b>MALTTIE REUMATOLOGICHE SENZA ESENZIONE</b>
Febbre familiare del Mediterraneo (FMF)
Sindrome TRAPS
sindrome Iper IgD (deficit parziale della mevalonato-chinasi),
Criopirinopatie (CAPS): CINCA, Muckle Wells, Orticaria da Freddo
Osteomielite Cronica Ricorrente Multifocale (CRMO)

Molte di queste malattie reumatologiche rare sono curabili con la corretta terapia, ma a tutt'oggi non è possibile ottenere la guarigione completa in molte di esse, che nei casi più aggressivi portano anche a grave invalidità futura o addirittura a morte.

CM

Ecco il ruolo della ricerca in questo campo che va sempre coltivata e intensificata per cercare di migliorare l'efficacia del trattamento, cercando di prevenire il più possibile le complicanze che tali malattie comportano e l'invalidità futura.

TITOLO:

**Schwannoma Maligno del Palato in Paziente con Neurofibromatosi 1: Grading Prognostico con Microscopio Confocale a doppia Scansione Laser**

AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO:

Franco Simonetta<sup>1</sup>, Miccoli Simona<sup>1</sup>, Cazzolla Maria Pia<sup>1</sup>, Maiorano Eugenio<sup>2</sup>, De Falco Vincenzo<sup>1</sup>, Favia Giorgio<sup>3</sup>

ENTE DI APPARTENENZA:

<sup>1</sup> U.O.C. di Odontostomatologia – Policlinico di Bari

<sup>2</sup> U.O.C. di Anatomia Patologica – Policlinico di Bari

<sup>3</sup> U.O.C. di Chirurgia Plastica, Ricostruttiva ed Estetica – Campus Bio-Medico di Roma

Introduzione: Lo Schwannoma maligno, o tumore maligno delle guaine nervose periferiche (MPNST) è tra i tumori maligni dei nervi periferici più differenziato in senso neurale, rara neoplasia ad eccezionale localizzazione mascellare, molto infiltrante e aggressivo. Può insorgere ex novo (36%) o originare da un neurofibroma plessiforme pre-esistente, complicando il quadro della Neurofibromatosi 1 (NF1) nel 10-15% dei casi.

Riportiamo un caso di MPNST del palato in un paziente con precedente diagnosi di NF1 e descriviamo l'iter diagnostico e terapeutico evidenziando l'importanza del ruolo dell'odontoiatra nell'intercettare precocemente queste patologie.

Presentazione del Caso: Il paziente giunge alla nostra attenzione con neoformazione voluminosa in stadio avanzatissimo del palato e riferisce dolore e alterazione della sensibilità nella regione interessata. La lesione appare di colorito bianco-grigiastro e consistenza duro-elastica, caratteristiche comuni a quelle dei neurofibromi. All'rx OPT e TC testa-collo si riscontra radiotrasparenza a contorni non definiti di 6-7 cm di diametro, interessante l'emipalato destro con erosione delle corticali e infiltrazione diffusa della midface e della skull base. La PET con fludesossiglucosio è una prova sensibile e specifica per la diagnosi differenziale del MPNST dai neurofibromi plessiformi benigni e risulta positiva metastasi polmonari. Si completa l'iter diagnostico con biopsia incisionale.

Risultati: All'esame microscopico tradizionale si osserva un incremento di cellule fusiformi, rigonfie e con nucleo ipercromico, disposte in fasci. La caratteristica area centrale necrotica circondata da cellule disposte a palizzata è suggestiva di MPNST e permette la diagnosi differenziale dai leiomiomi e fibrosarcomi. Al Microscopio Confocale a doppia Scansione Laser si riscontra negatività alla fluorescenza nello spettro del rosso e del verde indicando una dedifferenziazione cellulare che è associata a maggiore infiltrazione, aggressività e metastasi precoci con prognosi infausta (20% di sopravvivenza a 5 anni).

Conclusioni: L'intervento precoce dell'odontoiatra nel riconoscimento della natura di questo tumore determina un miglioramento della prognosi poiché un attento esame clinico e una tempestiva diagnosi istologica possono permettere il corretto inquadramento terapeutico con ampia escissione chirurgica.

**TITOLO:****UNA RARA SINDROME RIVELATA DA UN'ANOMALA PIGMENTAZIONE CUTANEA****AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):**

Giannini Michele<sup>1</sup>, Suppressa Patrizia<sup>1</sup>, Lastella Patrizia<sup>1</sup>, Logoluso Francesco<sup>2</sup>, Triggiani Vincenzo<sup>2</sup>, Sabbà Carlo<sup>1</sup>

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**

<sup>1</sup>Centro Sovraziendale per l'Assistenza e la Ricerca delle Malattie Rare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari; <sup>2</sup> UOC Endocrinologia; AOU di Bari

Un uomo di 39 anni, di altezza elevata (196 cm), si presenta alla nostra osservazione con lesioni pigmentate delle labbra, gengive e cute periorale. Viene formulato un primo sospetto diagnostico di Sindrome di Peutz-Jeghers (PJS). Tuttavia, l'assenza di polipi amartomatosi del tratto GI, caratteristica patognomonica della PJS, ha escluso tale diagnosi. L'ecografia tiroidea mette in evidenza multipli noduli ipo-ecogeni, rivelatisi lesioni di tipo adenomatoso. Alla luce di queste osservazioni, dell'alta statura e delle caratteristiche scheletriche, vengono condotte opportune indagini endocrinologiche. I dosaggi ormonali mostrano livelli aumentati di GH e IGF-1, ridotti di testosterone, e normali di prolattina. Viene dunque sospettata diagnosi di acromegalia, ed effettuata RMN cerebrale. La RMN evidenzia un adenoma ipofisario, compatibile con il sospetto di Syndrome Carney Complex (CC). Per confermare tale sospetto diagnostico, abbiamo pertanto investigato l'eventuale presenza di lesioni mixomatose, rivelate all'esame ecocardiografico (mixoma in atrio sinistro). La diagnosi clinica di Carney Complex è confermata dalla presenza di due o più criteri maggiori, o da un criterio minore in concomitanza di un parente di primo grado affetto. Mutazioni nel gene PRKAR1A sono responsabili di questa sindrome. Il nostro paziente presenta 4 criteri maggiori: macchie cutanee pigmentate con tipica distribuzione, mixoma cardiaco, acromegalia secondaria ad adenoma GH-secernente, noduli ipo-ecogeni tiroidei.

**TITOLO:****MANIFESTAZIONI CLINICHE DI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA TELEANGIECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA****AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):**

Giordano P<sup>1</sup>, Lenato GM<sup>2</sup>, Suppressa P<sup>2</sup>, Piccarreta P<sup>1</sup>, Sangerardi M<sup>1</sup>, Lastella P<sup>2</sup>, Dicuonzo F<sup>3</sup>, Scardapane A<sup>4</sup>, Fiorella ML<sup>4</sup>, Sabbà C<sup>2</sup>

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**

<sup>1</sup>UO di Pediatria, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università di Bari "A. Moro"; <sup>2</sup>Centro Sovraziendale per l'Assistenza e la Ricerca delle Malattie Rare, Policlinico, Università di Bari "A. Moro"; <sup>3</sup>UO di Neuroradiologia, Policlinico di Bari; <sup>4</sup>UO di Radiologia, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università di Bari "A. Moro", <sup>5</sup>UO di Otorinolaringoiatria, Policlinico di Bari.

Am

**INTRODUZIONE:** La Teleangiectasia Emorragica Ereditaria (o Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia, HHT) è una patologia ereditata come carattere autosomico dominante. La patologia è causata da mutazioni nei geni *ENG* (HHT1) ed *ALK1/ACVRL1* (HHT2) e si manifesta con angiodisplasie diffuse in diversi organi. Le complicanze secondarie alle malformazioni artero-venose (MAV) possono verificarsi anche in età pediatrica. Tuttavia, vi sono ancora dati molto limitati riguardo le caratteristiche dei pazienti HHT pediatrici. Obiettivo del presente studio consiste nel valutare le caratteristiche cliniche di un'ampia coorte di pazienti HHT in età pediatrica.

**METODI.** I bambini sono stati arruolati nello studio mediante test genetico di mutazione precedentemente identificata nella famiglia di origine. Il test genetico ha escluso la mutazione in 39 bambini, mentre 52 erano portatori di mutazione.

**RISULTATI.** Un totale di 44 bambini ha accettato lo screening strumentale (età media: 10,3; range 1-18 anni). Lo screening cerebrale ha riscontrato MAV in 7/44 pazienti (15,9%), tre dei quali presentavano grosse MAV, tutti HHT1. Lo screening polmonare ha individuato MAV in 20/44 pazienti (45,4%), con indicazione al trattamento in 9 pazienti. Lo screening epatico ha evidenziato MAV in 23/44 pazienti (52,3%). Teleangiectasie nasali erano presenti in 30/44 casi.

**CONCLUSIONI.** I bambini con HHT hanno alta prevalenza di MAV, che richiedono opportuno protocollo di screening strumentale.

# TITOLO: STUDIO LONGITUDINALE DELL'EVOLUZIONE IN ETÀ EVOLUTIVA DELLE MALFORMAZIONI ARTEROVENESE NELLA TELEANGIECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA

## AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):

Giordano P<sup>1</sup>, Suppressa P<sup>2</sup>, Lenato GM<sup>2</sup>, Piccarreta P<sup>1</sup>, Lastella P<sup>2</sup>, Quaranta D<sup>3</sup>, Buonamico P<sup>4</sup>, Covella B<sup>1</sup>, De Mattia D<sup>1</sup>, Sabbà C<sup>2</sup>

## Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:

<sup>1</sup>UO di Pediatria, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università di Bari "A. Moro"; <sup>2</sup>Centro Sovraziendale per l'Assistenza e la Ricerca delle Malattie Rare, Policlinico, Università di Bari "A. Moro"; <sup>3</sup>UO di Dermatologia, Policlinico di Bari; <sup>4</sup>UO di Medicina Interna "A. Murri", Policlinico di Bari.

CS

Introduzione. La Teleangiectasia Emorragica Ereditaria (o Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia, HHT), è un'angiodisplasia autosomica dominante, con lesioni vascolari in diversi organi. Mutazioni nei geni *ENG* ed *ALK1/ACVRL1* sono responsabili dell'HHT. Al fine di definire la sorveglianza radiologica per questi pazienti, sarebbe cruciale conoscere l'evoluzione naturale delle MAV nel tempo e l'eventuale insorgenza di MAV de novo, soprattutto nell'età dello sviluppo. Obiettivo del presente studio è pertanto effettuare un'osservazione longitudinale di AVM viscerali in una coorte di pazienti HHT pediatrici.

Metodi. Pazienti pediatrici affetti da HHT sono stati inizialmente sottoposti a screening di MAV e nuovamente monitorati a distanza di alcuni anni.

Risultati. Un totale di 11 pazienti (10,2±4,8 aa) sono stati soggetti al primo screening ed al monitoraggio strumentale dopo un periodo medio di 6.5 anni. Negli 11 pazienti che hanno accettato la sorveglianza, in un paziente è stata individuata una MAV polmonare de novo. In nessun paziente si è osservata formazione de novo di MAV cerebrali, inclusi i due pazienti che al primo screening già mostravano pregresse lesioni ischemiche cerebrali, secondarie a MAV polmonari.

Conclusioni. Il nostro studio mostra che un tempo di sorveglianza strumentale di 6 anni dopo il primo screening è adeguato per monitorare l'evoluzione vascolare nei pazienti HHT pediatrici.



## **Displasia immuno-ossea di Schimke: malattia rara multi sistemica.**

Giordano Mario, Santangelo Luisa, Capozza Manuela, Puteo Flora, Gigante Maddalena\*, Di Palma Annamaria °, Messina Giovanni, Carbone Vincenza, De Palo Tommaso

UO Nefrologia e dialisi Pediatrica, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico, Bari

\* Centro di Medicina Molecolare per la diagnosi di Malattie Rare, Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti, Foggia

° Istituto di Nefrologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico, Bari

G. Ilaria, 5 anni, nata pretermine con un peso neonatale di 720 g, da TC per sofferenza fetale ed oligoidramnios giunge alla nostra attenzione per comparsa di proteinuria (1,5 gr/die) casualmente riscontrata nel corso di follow-up per ipotiroidismo in trattamento sostitutivo dai primi mesi di vita. Alla nostra prima osservazione, la piccola presenta ritardo di crescita staturò-ponderale, capelli radi, sottili ed ipopigmentati, cute ipopigmentata, facies triangolare con naso a sella, normale sviluppo neuro-psicologico.

Nelle prime fasi di osservazione viene confermato il riscontro di proteinuria non nefrosica, di difficile inquadramento perché non attribuibile alle più frequenti patologie nefrologiche. Inoltre, nel corso del ricovero, vengono evidenziate ulteriori anomalie: in particolare registriamo una anomalia del fenotipo linfocitario con riduzione della popolazione T linfocitaria ed incremento dei B linfociti, e la presenza di una modesta deviazione scoliótica dorso-lombare ad ampio raggio di curvatura con slivellamento craniale della cresta iliaca sinistra di circa 7 mm rispetto alla controlaterale. Inizia terapia con ACE-inibitore senza miglioramento, per cui, nel successivo ricovero in cui vengono riconfermate le anomalie descritte, esegue (maggio 2012) agobiopsia renale con diagnosi istologica di glomerulosclerosi focale. Viene quindi implementata la terapia antiproteinurica.

La concomitanza di ipotiroidismo, glomerulosclerosi focale, anomalie del fenotipo linfocitario, insieme con l'ipopigmentazione di cute e annessi, i dimorfismi faciali, e della colonna vertebrale, suggerisce la diagnosi di Displasia immuno-ossea di Schimke (SIOD), malattia rara, multisistemica, autosomica recessiva, dovuta a mutazioni del gene SMARCAL1 (2q35) che codifica per la proteina hHARP, responsabile del rimodellamento della cromatina. Si effettua pertanto l'analisi genetica con sequenziamento diretto della regione codificante del gene SMARCAL1 e si evidenzia la condizione di eterozigote composto della paziente, essendo i genitori portatori di due diverse mutazioni.

La SIOD è una malattia rara (Numero Orpha ORPHA 1830) con una prevalenza < 1:1.000.000. Sebbene ad oggi le aspettative di vita siano ancora limitate alla prima adolescenza per infezioni, ictus ed insufficienza renale e midollare, dopo un anno di osservazione e di terapia con antiproteinurici, Ilaria presenta ancora le stigmati biochimiche della SIOD, mentre è completamente negativizzata la proteinuria.

---

Giordano Mario – UO Nefrologia e dialisi – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII – Bari

Recapiti: 338/7573423

mario.giordano@policlinico.ba.it

## EPILESSIA MIOCLONICA PROGRESSIVA NELLA SINDROME DI DOWN CON MALATTIA DI ALZHEIMER

**Giuseppe d'Orsi**, Elena Carapelle, Francesca Pacillo, Maria Grazia Pascarella, Marina Trivisano, Vincenzo Demaio\*, Maria Teresa Di Claudio, Luigi M. Specchio, Gruppo di Studio Pugliese per l'Epilessia-Demenza nella Sindrome di Down\*\*.

\*\*Collaboratori (19): Giuseppe d'Orsi, Elena Carapelle, Francesca Pacillo, Maria Grazia Pascarella, Marina Trivisano, Angela Lopopolo, Maria Teresa Di Claudio, Luigi M. Specchio, Gabriella De Stefano, Flavia Merla, Davide Seripa, Michele Falcone, Teresa Francavilla, Concetta Luisi, Angela La Neve, Vincenzo Demaio, Salvatore Ottaviano, Mauro Minervini, Potito Salatto.

Centro Epilessia Universitario – Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso, Ospedali Riuniti di Foggia. \*Opera Don Uva, Bisceglie.

Cm

Già dal quarto decennio di vita la quasi totalità di pazienti affetti da Sindrome di Down presenta modificazioni neuropatologiche tipiche delle Malattia di Alzheimer. Di recente, sono stati segnalati in letteratura scientifica aneddotici casi di soggetti adulti (>40 anni) affetti da Sindrome di Down che sviluppano un quadro sindromico caratterizzato da epilessia mioclonica associata ad una demenza di tipo-Alzheimer, i cui confini clinico-evolutivi e neurofisiologici sono ancora in via di definizione. Dal gennaio 2010 al dicembre 2012, da una iniziale popolazione di 28 pazienti con Sindrome di Down  $\geq$  40 anni, abbiamo studiato attraverso una completa valutazione clinica – neuropsicologica – neurofisiologica (video-EEG/poligrafia) – molecolare (cariotipo; genotipi APOE; studio geni APP, PSEN1, PSEN2; studio liquorale dei markers  $\beta$ -amiloide 1-42, 181p-tau and htauAg) 11 pazienti con una demenza conclamata di tipo Alzheimer associata ad una forma progressiva di epilessia mioclonica (con mioclono corticale spontaneo e riflesso, e fotosensibilità). Le caratteristiche clinico-evolutive e neurofisiologiche nei nostri pazienti concordano per un quadro sindromico tipo epilessia mioclonica progressiva e i dati molecolari confermano il ruolo del cromosoma 21 nella fisiopatologia di questo quadro sindromico, che a partenza da una malattia rara (sindrome di Down) giunge ad una malattia comune (malattia di Alzheimer).

## **CRISI EPILETTICHE, DISORDINI DEL MOVIMENTO E DISTURBI RESPIRATORI NELLA SINDROME DI RETT: STUDIO CLINICO E VIDEO-POLIGRAFICO.**

**Giuseppe d'Orsi**, Vincenzo Demaio\*, Luigi M. Specchio, Lorita La Selva\*\*, Gruppo di Studio Pugliese per l'Epilessia nella Sindrome di Rett\*\*\*.

\*\*\*Collaboratori (13): Giuseppe d'Orsi, Maria Grazia Pascarella, Marina Trivisano, Vincenzo Demaio, Maria Teresa Di Claudio, Luigi M. Specchio, Lorita La Selva, Concetta Luisi, Angela La Neve, Mauro Minervini, Teresa Calvario, Dante Galeone, Vittorio Sciruicchio.

Centro Epilessia Universitario – Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso, Ospedali Riuniti di Foggia. \*Opera Don Uva, Bisceglie. °Ambulatorio per l'Epilessia e l'EEG dell'Età Evolutiva, Ospedale San Paolo, Bari.

*Am*


La sindrome di Rett è una malattia rara e progressiva dello sviluppo neurologico legata nella maggior parte dei casi a mutazioni nel gene MECP2 (Xq28). Crisi epilettiche, disordini del movimento e disturbi respiratori possono caratterizzare il quadro clinico della malattia con una conseguente difficoltà nella diagnosi e nella gestione. Monitoraggi video-poligrafici prolungati sono stati effettuati longitudinalmente in sette pazienti pugliesi ai fini di una adeguata diagnosi differenziale. Nel particolare, è emerso: 1- Eventi parossistici anamnesticamente riconducibili a crisi epilettiche si caratterizzavano per episodi di alterazione del respiro o di attività motoria; manifestazioni parossistiche motorie considerate di natura non epilettica avevano invece una genesi comiziale. 2- Le crisi epilettiche erano di solito di tipo focale; tuttavia, crisi miocloniche e ricorrenti stati mioclonici potevano inserirsi nel corso della malattia. 3- Mioclono multifocale e asincrono emergeva in cinque pazienti. Jerk-locked back-averaging dell'attività EEG dimostrava un'origine corticale in tutti i casi. 4- Episodi di apnea alternati ad iperventilazione comparivano quasi esclusivamente in veglia; in un caso, era stata documentata anche la presenza di apnea centrale durante sonno. 5- Tachicardia e alterazioni del ritmo cardiaco emergevano in cinque casi. La video-poligrafia integra la clinica nella diagnosi differenziale delle manifestazioni parossistiche che caratterizzano la storia naturale della sindrome di Rett (d'Orsi G et al, *Epilepsy & Behavior*, 2012; 25: 401-407).

**TITOLO: COMPLICANZE ENDOCRINOLOGICHE IN UNA POPOLAZIONE PEDIATRICA DI SOGGETTI CON NEUROFIBROMATOSI TIPO 1**

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO: Guglielmi Mariangela°, Rutigliano Irene°, Foglia Michela°, Liberatore Pio°, Maccarone Pasquale Pio, De Meco Carmela, Massimo Pettoello-Mantovani°, Sacco Michele Carmine**

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**  
U.O. di Pediatria, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)  
°Clinica Pediatrica, Università di Foggia

**INTRODUZIONE:** La neurofibromatosi tipo 1 (NF1) è una patologia neuroecotodermica a carattere autosomico-dominante, caratterizzata da espressività clinica variabile. Complicanza temibile sono i gliomi delle vie ottiche (OPT) che interessano circa il 15% dei soggetti con NF1 e possono manifestarsi con pubertà precoce (PP), per attivazione prematura dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Nei pazienti affetti da NF1 sono descritti altri disordini endocrinologici, quali bassa statura da Deficit di GH (GHD) soprattutto in presenza di lesioni sovrassellari.

**OBIETTIVI:** Stabilire la prevalenza di PP e GHD nei bambini con NF1, e l'eventuale relazione con OPT. 

**PAZIENTI E METODI:** Abbiamo analizzato, mediante studio retrospettivo, i dati relativi ai pazienti affetti da NF1 in follow-up multidisciplinare presso la nostra Struttura, dal 2001 ad oggi. La popolazione oggetto dello studio era costituita da 121 pazienti (63 maschi e 58 femmine).

**RISULTATI:** La PP è stata diagnosticata in 4 bambini (3.3% della nostra popolazione, 3 maschi e 1 femmina). Il GHD è stato riscontrato in 3 bambine. In 17 soggetti è stata effettuata diagnosi di OPT (tasso di prevalenza 14%). Tutti i bambini con PP presentavano OPT, mentre nessuno dei soggetti con GHD presentava interessamento delle vie ottiche.

**CONCLUSIONI:** Nella nostra casistica la PP si è manifestata esclusivamente nei bambini con NF1 affetti da OPT. La prevalenza di GHD è stata del 1.7%. Il follow-up auxologico-endocrinologico si impone nei pazienti con NF1 per valutarne la crescita e l'eventuale comparsa di disordini dell'accrescimento e dello sviluppo puberale.

## **Rete malattie rare: infrastrutture logica e organizzativa a supporto dei bisogni assistenziali**

*INTINI S<sup>1</sup>, LOSACCO G<sup>2</sup>, ANNICCHIARICO G<sup>3</sup>.*

*<sup>1</sup>Dirigente Farmacista Coordinamento Regionale Malattie Rare (CoReMaR); <sup>2</sup>Dirigente Medico Coordinamento Regionale Malattie Rare (CoReMaR);*

*<sup>3</sup>Coordinatrice Coordinamento Regionale Malattie Rare (CoReMaR) – Puglia*

**Le malattie rare** sono patologie di origine e tipologia assai diverse a per 80 % a trasmissione genetica. Possono colpire tutti i distretti e sistemi del corpo umano, la quasi totalità delle malattie rare sono anche croniche e invalidanti, e determinano sempre una riduzione della qualità della vita.

Il D.M. 279/2001 istituisce la rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie.

In Puglia nel 2009 si ha l'istituzione Centro di Assistenza e Ricerca Sovraziendale e del Coordinamento Regionale Malattie Rare con DGR 2485/2009. Il Coremar ha individuato i Centri Interregionali di Riferimento (CIR) e i Presidi della Rete Nazionale (PRN) e coinvolto le Associazione dei Pazienti con malattia rara. Gli Operatori della rete attualmente sono circa 800.

I lavori svolti in 4 anni hanno permesso di allestire ed implementare una rete malattie rare di operatori sanitari supportata da una infrastruttura logica, una rete di collegamento sicura sia interna che esterna alla Regione Puglia.

**Prof Isabella Laura Simone, dr Eustachio D'Errico, Dr Antonio Leo**  
**Centro Malattie del Motoneurone, Clinica Neurologica Amaducci, Dipartimento di Scienze**  
**Mediche di Base, Neuroscienze e Organi di Senso,**  
**Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari**

### **Un caso di SLA**

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una patologia degenerativa cronica che coinvolge il primo e secondo motoneurone, caratterizzata da progressiva paralisi ed evoluzione sfavorevole. Il 50% dei pazienti muore entro 3-4 anni dall'esordio dei sintomi e soprattutto a causa del coinvolgimento dei muscoli respiratori.

La SLA rappresenta una malattia neurologica rara, con un tasso di prevalenza di 6-8 casi/100.000 abitanti e una incidenza 0.4 e 2.6/100.000 abitanti all'anno, in Puglia l'incidenza media è di 1.6 casi ogni 100.000 abitanti. L'eziopatogenesi non è ben definita, per quanto si ritiene sia multifattoriale (danno ossidativo, eccitotossicità, disfunzione mitocondriale, alterazioni citoscheletriche, neuroinfiammazione e misfolding proteico). Il 5-10% dei casi è familiare, determinato più frequentemente da mutazioni del gene SOD1, FUS/TLS, TDP-43, C9ORF72. CW

La SLA è una patologia ad elevato impatto socio-assistenziale. La perdita di autonomia motoria e il coinvolgimento di funzioni vitali implica la necessità assistenza continuativa e impiego di ausili che si rendono essenziali per l'espletamento di ogni funzione, anche per la stessa sopravvivenza (ausili per la tosse, per la ventilazione meccanica assistita non invasiva e invasiva, per la nutrizione enterale e parenterale). Il rilevamento dei bisogni quali la mobilità intra e fuori casa, il controllo dell'ambiente circostante, la possibilità di comunicare ha portato allo sviluppo di avanzate tecnologie informatiche applicate alla domotica, le quali devono essere messe al servizio della persona malata, ai fini di rendere possibili anche i più semplici atti della vita quotidiana, spesso compromessi nel corso di tale patologia.

## MALATTIE RARE: MANAGEMENT CHIRURGICO E ORTODONTICO IN PAZIENTI IN TERAPIA CON BIFOSFONATI.

Lacaita M.G., Cazzolla A.P., Lacaita M.V., Ierardo G., Polimeni A.\*

**Unità Operativa Complessa di Odontostomatologia – Direttore: Prof. G.F. Favia- Policlinico Universitario di Bari- Sezione di Pedodonzia: Resp. Prof.ssa Lacaita; \* Unità operativa Complessa di Odontoiatria Pediatrica- Sapienza Università di Roma**



I bifosfonati ed in particolare gli aminobifosfonati, sono farmaci ad alta affinità per il calcio circolante e per quello presente sulla superficie ossea. Sono potenti inibitori del riassorbimento e del rimodellamento osseo bloccando il differenziamento e l'attività enzimatica (degradazione del collagene) degli osteoclasti; ad elevate concentrazioni permangono per molti anni nel tessuto osseo e sono in grado di indurre l'apoptosi degli osteoclasti.

Sono assunti per la terapia del morbo di Paget, mieloma multiplo, ipercalcemia maligna, metastasi ossee di tumori solidi, osteoporosi e malattie rare con alterazioni del metabolismo osseo (osteogenesi imperfetta, calcinosi tumorale, displasia cleido-cranica..). Tuttavia, l'assunzione di tali farmaci non è priva di effetti collaterali: esofagite, ulcere esofagee e gastriti, dermatiti, febbre, leucopenia, congiuntiviti, aritmie cardiache, ipocalcemia e osteonecrosi dei mascellari severa complicanza (70-80% dei casi) di interventi di chirurgia odontoiatrica.

Il Centro Interregionale di Riferimento (C.I.R.) per le Malattie Rare della Unità Operativa Complessa di Odontostomatologia -Università degli Studi di Bari- Presidio della Rete Nazionale (P.R.N.) si occupa del management chirurgico e ortodontico di pazienti con patologie rare in terapia con bifosfonati.

La gestione di tali pazienti prevede un'accurata valutazione dei fattori di rischio generali (età, malattie sistemiche, associazione con altri bifosfonati o altri farmaci, durata della terapia e dose totale assunta) e locali (concomitanza di patologie orali: ascessi e flemmoni).

L'attività del C.I.R. consiste nel riconoscere tali patologie, effettuare un'accurata prevenzione delle BONJ (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) (stadiazione clinica, sospensione dei bifosfonati per 1-4 mesi in concomitanza con i trattamenti chirurgici odontostomatologici) e nell'elaborare successivamente protocolli definitivi per il corretto approccio chirurgico e ortodontico di tali pazienti in considerazione delle modificazioni qualitative dell'osso durante la terapia con bifosfonati.

## **MALATTIE RARE: MANAGEMENT CHIRURGICO E ORTODONTICO IN PAZIENTI IN TERAPIA CON BIFOSFONATI.**

**Lacaita M.G., Cazzolla A.P., Lacaita M.V., Ierardo G., Polimeni A.\***

**Unità Operativa Complessa di Odontostomatologia – Direttore: Prof. G.F. Favia- Policlinico Universitario di Bari- Sezione di Pedodonzia: Resp. Prof.ssa Lacaita; \* Unità operativa Complessa di Odontoiatria Pediatrica- Sapienza Università di Roma**

*Cur*

I bifosfonati ed in particolare gli aminobifosfonati, sono farmaci ad alta affinità per il calcio circolante e per quello presente sulla superficie ossea. Sono potenti inibitori del riassorbimento e del rimodellamento osseo bloccando il differenziamento e l'attività enzimatica (degradazione del collagene) degli osteoclasti; ad elevate concentrazioni permangono per molti anni nel tessuto osseo e sono in grado di indurre l'apoptosi degli osteoclasti.

Sono assunti per la terapia del morbo di Paget, mieloma multiplo, ipercalcemia maligna, metastasi ossee di tumori solidi, osteoporosi e malattie rare con alterazioni del metabolismo osseo (osteogenesi imperfetta, calcinosi tumorale, displasia cleido-cranica..). Tuttavia, l'assunzione di tali farmaci non è priva di effetti collaterali: esofagite, ulcere esofagee e gastriti, dermatiti, febbre, leucopenia, congiuntiviti, aritmie cardiache, ipocalcemia e osteonecrosi dei mascellari severa complicanza (70-80% dei casi) di interventi di chirurgia odontoiatrica.

Il Centro Interregionale di Riferimento (C.I.R.) per le Malattie Rare della Unità Operativa Complessa di Odontostomatologia -Università degli Studi di Bari- Presidio della Rete Nazionale (P.R.N.) si occupa del management chirurgico e ortodontico di pazienti con patologie rare in terapia con bifosfonati.

La gestione di tali pazienti prevede un'accurata valutazione dei fattori di rischio generali (età, malattie sistemiche, associazione con altri bifosfonati o altri farmaci, durata della terapia e dose totale assunta) e locali (concomitanza di patologie orali: ascessi e flemmoni).

L'attività del C.I.R. consiste nel riconoscere tali patologie, effettuare un'accurata prevenzione delle (stadiazione clinica, sospensione dei bifosfonati per 1-4 mesi in concomitanza con i trattamenti chirurgici odontostomatologici) e nell'elaborare successivamente protocolli definitivi per il corretto approccio chirurgico e ortodontico di tali pazienti in considerazione delle modificazioni qualitative dell'osso durante la terapia con bifosfonati.



TITOLO:

**Sclerosi Tuberosa: il Laser a Diodi nel Trattamento della Fibromatosi Gengivale Ereditaria**

AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO:

Lacaita Maria Grazia<sup>1</sup>, Miccoli Simona<sup>1</sup>, Franco Simonetta<sup>1</sup>, De Falco Vincenzo<sup>1</sup>, Maiorano Eugenio<sup>2</sup>, Favia Gianfranco<sup>1</sup>

ENTE DI APPARTENENZA:

<sup>1</sup> U.O.C. di Odontostomatologia – Policlinico di Bari

<sup>2</sup> U.O.C. di Anatomia Patologica – Policlinico di Bari

*Clm*

Introduzione: La Sclerosi Tuberosa (ST), detta anche Sindrome di Bourneville Pringle, è una malattia rarissima (incidenza 1:10.000), determinata dalla mutazione dei geni TSC1 (locus 9q34) e TSC2 (locus 16p13) codificanti per proteine della via di segnalazione PI3K/AKT attivata da RAS, la cui assenza porta all'attivazione incontrollata di mTOR che regola finemente la crescita e la proliferazione cellulare.

La ST è caratterizzata da Fibromatosi Gengivale Ereditaria (FGE), amartomi dell'epidermide, ritardo mentale, epilessia e sclerosi della corteccia cerebrale.

Riportiamo un caso di ST in una paziente di sesso femminile di xx anni con FGE trattata con Laser a Diodi pulsato ad altissima potenza.

Presentazione del Caso: La paziente giunge alla nostra attenzione con tipiche lesioni multiple, di consistenza fibrosa e colorito pallido, sessili della gengiva che assume un aspetto globalmente iperplastico suggestivo di FGE e amartomi dell'epidermide diffusi a tutto il corpo, soprattutto su fronte e cuoio capelluto. In anestesia generale, per scarsa collaborazione della paziente, previa ridotta infiltrazione di anestetico locale, si esegue gengivectomia e gengivoplastica con Laser a Diodi pulsato ad altissima potenza ed esame istologico dei tessuti rimossi, senza applicazione di punti di sutura.

Risultati: La gengivectomia permette il mantenimento di una migliore igiene orale e previene complicanze associate alla fibromatosi gengivale quali sanguinamenti, inclusioni e ritenzioni dentali. L'esame istologico dimostra un aumento del numero dei fibroblasti con conseguente aumento del deposito di collagene, responsabile del tipico aspetto clinico.

Conclusioni: Il Laser a Diodi permette una minima necessità di anestetico locale, una buona precisione di taglio e una buona visuale degli strati profondi per l'assenza di sanguinamento dato il suo elevato potere coagulante. I margini chirurgici sono leggibili, i tessuti privi di artefatti, retrazioni, deformazioni e distacchi e permettono una precisa diagnosi istologica.

**TITOLO: TELEANGIECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA E POLIPOSÌ GIOVANILE: DUE SINDROMI CON UN PATHWAY CONDIVISO**

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):**

Lastella Patrizia<sup>1</sup>, Suppressa Patrizia<sup>1</sup>, Lenato Gennaro Mariano<sup>1</sup>, Stella Alessandro<sup>2</sup>, Resta Nicoletta<sup>2</sup>, Sabbà Carlo<sup>1,3</sup>

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**

<sup>1</sup>Centro Sovraziendale di Assistenza e Ricerca per le Malattie Rare, AOU Consorziale Policlinico di Bari, Italy, <sup>2</sup>UOC Laboratorio di Genetica Medica, Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari "A Moro", Bari, Italy, <sup>3</sup>UOC Geriatria, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari "A Moro", Bari, Italy



La Teleangiectasia Emorragica Ereditaria, o Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT), è una malattia vascolare autosomica dominante, caratterizzata da malformazioni o shunt arterovenosi (MAV) in diversi organi. L'HHT è causata da mutazioni nei geni Endoglin e (ALK1/ACVRL1). Le proteine codificate da ENG e ALK1/ACVRL1 sono coinvolte nell'angiogenesi, tramite la trasduzione del segnale del sistema TGF-beta/BMP. Il pathway più rilevante sembra essere mediato dall'effettore principale SMAD4. A conferma di tale scenario, mutazioni nel gene SMAD4, già riconosciute responsabili della Poliposi Giovanile, possono determinare manifestazioni tipiche di entrambe le sindromi: questa condizione, estremamente rara, è definita "Sindrome Combinata HHT- Poliposi Giovanile".

Tra i 524 pazienti HHT, reclutati dal Centro di Riferimento Interregionale per l'HHT di Bari negli ultimi 10 anni, in 2 casi è stata riscontrata una mutazione nel gene SMAD4.

L'esordio clinico è stato rappresentato da sanguinamenti GI nella prima paziente e da occlusione intestinale nella seconda paziente. Entrambe riferivano epistassi spontanee. L'indagine ORL ha rivelato teleangiectasie nella mucosa nasale e orale. In una delle due pazienti, lo screening strumentale ha evidenziato MAV polmonari e numerose teleangiectasie intestinali.

In conclusione, i pazienti con Poliposi Giovanile, portatori di una mutazione nel gene SMAD4, andrebbero sottoposti ad uno screening per le manifestazioni correlate all'HHT, in modo da evitare possibili complicanze secondarie a MAV.

**TITOLO:**

**ESEMPIO DI PRESA IN CARICO CONGIUNTA PER UN PAZIENTE AFFETTO DA SINDROME DI EHLERS-DANLOS**

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):**

Lastella Patrizia<sup>1</sup>, Suppressa Patrizia<sup>1</sup>, Valiani Vincenzo<sup>1</sup>, Piazzolla Maria Ilenia<sup>1</sup>, Colombi Marina<sup>2</sup>, Caiati Carlo<sup>3</sup>, Sabbà Carlo<sup>1</sup>

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**

<sup>1</sup> Centro Sovraziendale Malattie Rare, AOU Policlinico, Bari

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Sezione di Biologia e Genetica, Università degli Studi di Brescia

<sup>3</sup> UO Cardiologia Universitaria, AOU Policlinico, Bari



Un uomo di 53 anni, con sospetto di Sindrome di Ehlers-Danlos (EDS), si presenta alla nostra osservazione per una presa in carico. All'E.O. si evidenzia cute pastosa, iperestensibile sul collo; cicatrici atrofiche e papiracee sulle ginocchia e in sede pretibiale, e una piccola cicatrice atrofica in zona frontale. Ipermobilità articolare, sclere azzurre, palato ogivale, ughola ipoplasica, petto lievemente scavato, alluci valghi, piedi piatti. Il paziente ha una storia di difetti nella cicatrizzazione, un episodio di lussazione traumatica a 15 anni, ernia iatale, inguinale e addominale, reflusso gastroesofageo.

L'EC evidenzia prolasso della valvola mitrale di grado lieve-medio, insufficienza aortica di grado lieve-medio, modeste alterazioni mixomatose dei lembi valvolari, lieve ectasia della radice aortica e ipertrofia ventricolare sn. L'ECD venoso degli arti inferiori mette in evidenza una incontinenza tronculare della safena interna a dx e sn. Sulla base delle informazioni anamnestiche e del quadro clinico si conferma il sospetto di EDS. Si decide per una presa in carico congiunta con la Prof.ssa Colombi responsabile del Centro Connettivopatie Ereditarie di Brescia, che conferma la diagnosi di EDS di tipo classico ed esegue prelievo ematico per analisi dei geni COL1A2 e COL1A1. Viene identificata la mutazione c.934 C>T (p.R312C) nel gene COL1A1.

Su indicazione dei colleghi di Brescia si procede agli approfondimenti strumentali sul territorio pugliese e l'invio solo della documentazione per stabilire il follow-up più adeguato.

Questa modalità di presa in carico ha permesso di evitare una mobilità passiva continuativa, con minore disagio del paziente e riduzione dei costi di gestione per la Regione Puglia.

# Il ritardo della diagnosi

Letizia Andolfi  
Vicepresidente  
A.I.D. – Kartagener onlus

Al giorno d'oggi dalle malattie rare non si guarisce ma, fortunatamente, con molte, opportunamente trattate, si può convivere. Fondamentale per il paziente è che queste cure vengano effettuate nel più breve tempo possibile dalla diagnosi. La diagnosi precoce è quindi fondamentale.

*Am*

L'A.I.D. – Kartagener onlus (Associazione Italiana Discinesia Ciliare Primaria – Sindrome di Kartagener onlus) si occupa di persone affette da Discinesia Ciliare Primaria e da Sindrome di Kartagener.

L'associazione si propone il raggiungimento e il perseguimento dei seguenti obiettivi:

- Promuovere e coordinare progetti di ricerca scientifica finalizzati;
- Elaborare protocolli genetici e medici che siano applicabili su tutto il territorio italiano;
- Coordinare attraverso il proprio Comitato Tecnico Scientifico le ricerche sulla Discinesia Ciliare Primaria (PCD) e Sindrome di Kartagener negli Istituti di ricerca nazionali;
- Promuovere e divulgare le conoscenze sulla Discinesia Ciliare Primaria (PCD) e sindrome di Kartagener;
- Tradurre in italiano pubblicazioni estere;
- Promuovere la realizzazione di un canale informativo specifico per le scuole di ogni ordine e grado;
- Raccogliere, coordinare, divulgare e pubblicare i risultati delle ricerche nazionali ed internazionali;
- Organizzare periodici convegni scientifici per verificare, confrontare e informare sui risultati della ricerca sulla Discinesia Ciliare Primaria (PCD) e Sindrome di Kartagener,
- Promuovere e gestire i contatti con le Associazioni affini, attive nei paesi esteri;
- Organizzare periodiche riunioni dei pazienti, delle famiglie e dei riabilitatori.

Ed è proprio durante le riunioni fra pazienti che emerge il dato allarmante delle diagnosi tardive. I primi sintomi della malattia si possono manifestare molto precocemente. Il distress respiratorio neonatale, la rinite e la ostruzione nasale cronica a insorgenza precoce, devono sempre far nascere il sospetto della malattia ed avviare un iter diagnostico. Eppure non sempre è così.

Posso testimoniare casi di diagnosi fatta a 21, 37 o addirittura 45 anni, con grave ripercussione sullo stato attuale di salute

Di solito, quando la diagnosi si definisce tardi è perché il paziente, stanco di soffrire senza un perché e stanco di girare da un medico all'altro e da un ospedale all'altro senza vedere miglioramenti nel suo stato di salute, inizia a navigare su internet ed alla fine, il sospetto diagnostico sorge nel paziente stesso. Solo allora si rivolge ai centri di riferimento trovando finalmente il medico che conosce la PCD e la Ks

Donna di 37 anni, per anni ha sofferto di problemi respiratori, tosse catarrale, sinusite e, non per ultimo, di difficoltà nel concepimento. Per anni i medici che l'hanno curata l'hanno curata in base ai sintomi senza

avere mai il sospetto che potesse essere una discinesia ciliare primaria. La subfertilità femminile è causata dalla immobilità delle ciglia dello epitelio delle tube uterine che sono responsabili del trasporto dell'ovocita. Per anni ha provato ad avere bambini, ma, non avendo una diagnosi di PCD, le hanno effettuato tre inseminazioni intrauterine di 1° livello. Per ogni ciclo ha dovuto effettuare cure ormonali, ma il 1° livello è totalmente inutile vista l'immotilità delle sue ciglia. Si arriva al 2007 quando, stanca di soffrire senza sapere il perché, effettua una ricerca su internet, e, senza essere medico, le viene quel sospetto diagnostico che è mancato nei medici che aveva interpellato negli anni passati. Ha quindi contattato un medico competente in PCD che con specifici esami diagnostici conferma il tutto. Quando le viene diagnosticata la pcd è in attesa del suo primo bimbo. Avuto alla terza ICSI.

In teoria per i pazienti con Kartagener la diagnosi dovrebbe essere più facile considerato il situs inversus. In realtà posso testimoniare di rx toraciche rigirate nel presunto verso giusto, così che tutti gli organi tornano nella norma, e il medico continua a domandarsi a cosa possano essere dovute le bronchiectasie.

*du*

1975, Bambina con problemi respiratori fin dai primi mesi di vita, portata dai genitori da vari medici che la curano per i sintomi riscontrati al momento. Per 6 anni la bambina passa l'infanzia da un ospedale all'altro, da un medico all'altro, poi, per caso, a fronte della necessità di una RX toracica finalmente, trova un radiologo scrupoloso ed attento nel suo lavoro che, sviluppata l'RX, nota gli organi posti in maniera speculare rispetto alla norma e non si limita a rigirare la lastra, ma richiama la bambina per una radioscopia, confermando il situs inversus. E' il 1981 quando viene fatta la diagnosi di Sindrome di Kartagener. Purtroppo però, nonostante il situs inversus e tutti i problemi respiratori correlati, comprese le bronchiectasie, e nonostante la diagnosi corretta, il pediatra che l'ha in carico non sa come gestirla e continua a trattarla in base ai sintomi del momento. Siamo nel 2001 quando la bambina, ormai donna, tramite internet contatta l'associazione che la informa di un centro di riferimento per la PCD e Ks a 800km da casa sua. Una volta arrivata a destinazione, la fisioterapista di quel centro le spiega che esiste un centro di riferimento anche nella sua città. Da più di dieci anni è seguita in maniera corretta, le sono state insegnate tutte le tecniche di fisioterapia respiratoria e finalmente le terapie farmacologiche sono corrette, ma, tutti gli anni di cure non adeguate le hanno procurato bronchiectasie, infezioni da Pseudomonas e la capacità funzionale del polmone notevolmente ridotta.

La PCD è una condizione relativamente rara. E' necessario che se ne conosca l'esistenza e le caratteristiche in quanto può essere responsabile di malattia polmonare cronica in grado di interferire notevolmente sulla qualità di vita. Conoscerla e diagnosticarla tempestivamente e precocemente restituisce ed assicura una buona qualità di vita.

Attualmente esistono vari centri di riferimento sparsi in tutt'Italia per la diagnosi e la cura della Discinesia Ciliare Primaria e della Sindrome di Kartagener. Questi centri però, dovrebbero essere in contatto tra loro e comunicare di più e meglio, perché non è possibile che il paziente debba fare viaggi della speranza, il più delle volte di centinaia di Kilometri, e non essere informato che c'è un centro nella sua città.

## TITOLO: NEUROFIBROMATOSI TIPO 1 E SINDROME DI VON HIPPEL-LINDAU: CASE REPORT

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO:** Liberatore Pio°, Rutigliano Irene°, Foglia Michela°, Guglielmi Mariangela°, Maccarone Pasquale Pio, De Meco Carmela, Massimo Pettoello-Mantovani°, Sacco Michele Carmine

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**  
U.O. di Pediatria, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)  
°Clinica Pediatrica, Università di Foggia

*CM*

CASO CLINICO: L.F., bambino di 11 anni con Neurofibromatosi tipo 1 (NF1), giunge a ricovero per cefalea. Durante la degenza vengono eseguiti: Holter pressorio che documenta ipertensione sistolica isolata di I grado, ecodoppler dei vasi renali che rivela stenosi di grado severo dell'arteria renale sinistra (confermata all'esame angiografico) e RMN encefalo che evidenzia formazione extra-assiale in fossa cranica posteriore (FCP) di 1.2 cm. Si intraprende terapia con nifedipina (10 mg/die), per iniziale rifiuto materno all'esecuzione di trattamento endovascolare. Successivamente, viene posizionato stent intravascolare per inefficacia della terapia antipertensiva. Al controllo neuroradiologico a distanza la lesione encefalica in FCP risulta aumentata di volume (>2 cm). La rimozione chirurgica della formazione espansiva permette la diagnosi istologica di Emangioblastoma, con sospetto diagnostico per Sindrome di Von Hippel Lindau (VHL).

CONCLUSIONI: La NF1 è una malattia autosomica dominante, multisistemica e progressiva, con molteplici complicanze. Tra queste l'ipertensione arteriosa, presente nel 6% dei pazienti, è per lo più causata da stenosi dell'arteria renale, feocromocitoma o coartazione dell'aorta. L'emangioblastoma, invece, rappresenta la lesione più caratteristica della malattia di VHL. In letteratura sono stati riportati rari casi di associazione tra VHL-NF1: considerando che entrambe le patologie fanno parte del gruppo eterogeneo delle sindromi neurocutanee, è possibile ipotizzarne una comune origine embriodisplastica. Resta da chiarire se il nostro caso si possa definire "overlapping NF1-VHL" (test genetico in corso).

TITOLO:

**La Sindrome del Cri du Chat: Descrizione di un nuovo Elemento Diagnostico della Sindrome (la Fibromatosi Gengivale)**

AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO:

Limongelli Luisa<sup>1</sup>, Tempesta Angela<sup>1</sup>, Cazzolla Maria Pia<sup>1</sup>, Lacaita Maria Grazia<sup>1</sup>, Maiorano Eugenio<sup>2</sup>, Favia Gianfranco<sup>1</sup>

ENTE DI APPARTENENZA:

<sup>1</sup> U.O.C. di Odontostomatologia – Policlinico di Bari

<sup>2</sup> U.O.C. di Anatomia Patologica – Policlinico di Bari

Introduzione: La sindrome del Cri du chat è una malattia rara da delezione di un frammento del braccio corto del cromosoma 5 contenente geni codificanti per proteine come Semaforina e  $\delta$ -Catenina, che guidano la migrazione dei precursori neuronali e lo sviluppo corticale precoce. I neonati manifestano: microcefalia, ritardo psicomotorio anche grave, problemi respiratori, responsabili del suono laringeo che simula il miagolio, e alterazioni odontostomatologiche come micrognazia e morso aperto anteriore. Il lavoro riporta il caso, unico in letteratura, di una paziente affetta da suddetta sindrome, che, oltre alle consuete alterazioni del quadro odontostomatologico, ha manifestato fibromatosi diffusa multifocale. *cu*

Presentazione del Caso: La paziente di 21 anni affetta dalla sindrome, pervenuta alla U.O.C. di Odontostomatologia del Policlinico di Bari ha mostrato un grave ritardo psicomotorio e cognitivo e comportamenti autolesionisti. All'esame clinico si è resa manifesta la fibromatosi gengivale bilaterale dei settori posteriori. In anestesia generale è stata eseguita l'escissione biotipica dei tessuti esuberanti gengivali sul versante palatale di destra di cm 3x1 ed esame istologico.

Conclusioni: Al Microscopio Confocale a doppia Scansione Laser si è evidenziata intensa fluorescenza del chorion dovuta alla presenza di fibre collagene di grandi dimensioni con molti cross-link tipici della fibromatosi. In microscopia tradizionale si è evinta un'estesa fibrosi del chorion con infiltrazione flogistica cronica aspecifica a sede perivascolare. La scoperta di questo nuovo segno clinico, finora sconosciuto, deve far considerare l'importanza della sua diagnosi precoce per intraprendere terapie odontostomatologiche intercettive e preventive onde evitare le complicanze legate alla fibromatosi quali inclusioni dentarie, malocclusioni, sanguinamento gengivale e impossibilità alla masticazione.

## **SIMaRRP - Sistema Informativo Malattie Rare della Regione Puglia**

*LOSACCO G<sup>1</sup>, INTINI S<sup>2</sup>, MALERBA M<sup>3</sup>, ANNICCHIARICO G<sup>4</sup>.*

*<sup>1</sup>Dirigente Medico Coordinamento Regionale Malattie Rare (CoReMaR); <sup>2</sup>Dirigente Farmacista Coordinamento Regionale Malattie Rare (CoReMaR);*

*<sup>3</sup>Divisione informatica e Telematica – InnovaPuglia S.p.a.; <sup>4</sup>Coordinatrice Coordinamento Regionale Malattie Rare (CoReMaR) – Puglia*

**Il SIMaRRP** è un sistema informativo organizzato in moduli, e consente: la certificazione ed esenzione dei nuovi casi, la segnalazione malattie non comprese, l'invio flussi al Registro Nazionale delle Malattie Rare presso l'ISS e il recupero dei dati pregressi, ovvero degli assistiti con diagnosi di malattia rara già noti ai servizi. La DGR 1695 del 07/08/2012 ha avviato il SIMaRRP in Puglia.

La Convenzione tra A.Re.S. Puglia e Registro MR del Veneto ha permesso l'implementare in Puglia un sistema informativo delle malattie rare come Unico sistema di monitoraggio delle attività a supporto della presa in carico delle persone con malattie rare. Il SIMaRRP crea la condivisione del know-how e della base informativa tra le regioni italiane in convenzione producendo una sinergia per condividere protocolli di diagnosi e cura. In Italia aderiscono 7 Regioni con 23 MI di cittadini, 7 Sistemi Informativi autonomi ma che condividono un'unica base informativa che conta 550 tra CIR e PRN.

In Puglia Dopo l'emanazione della DGR 1695 del 07/08/2012 si è avuto un notevole incremento degli inserimenti dei certificati.



## SINDROME X FRAGILE

Dott.ssa Luigia Morciano

A.O."Card. G. Panico" - Tricase (Le)

La Sindrome X Fragile (FXS) è la forma più frequente di ritardo mentale ereditario. Si tratta di una malattia X-linked dominante associata a un sito fragile (FRAXA) che si esprime a livello della parte terminale del braccio lungo del cromosoma X, in Xq27.3.

Ha una prevalenza stimata di 1:4000 maschi e 1:6000 femmine.

La malattia è dovuta ad un'amplificazione e successiva metilazione di una sequenza di triplette CGG, localizzata nella porzione 5' trascritta ma non tradotta del primo esone del gene FMR1 (Fragile Mental Retardation 1), responsabile di un blocco della trascrizione.

Le mutazioni di questo tipo sono state definite mutazioni dinamiche perché tendono a modificarsi nel passaggio da una generazione all'altra.

Gli alleli normali hanno un numero di triplette compreso fra 6 e 44 e sono trasmesse stabilmente attraverso le generazioni. I soggetti affetti hanno un numero di ripetizioni CGG che supera le 200 copie. Questa condizione si accompagna a metilazione di quasi tutte le citosine della sequenza stessa. La metilazione sopprime la trascrizione del gene e determina l'assenza della proteina FMRP (Fragile Mental Retardation Protein), proteina codificata dal gene FMR1, la cui assenza condiziona la sindrome con comparsa dei segni e dei sintomi tipici.

La proteina FMRP che si lega selettivamente a RNA messaggeri espressi nel cervello umano e ai ribosomi viene espressa non solo nel cervello, ma anche in altri tessuti come testicoli, ovaie, esofago, timo, milza e ad un livello inferiore anche colon, utero, tiroide e fegato.

La FMRP possiede, inoltre, un segnale di localizzazione nucleare (NSL) e un segnale di esportazione nucleare (NES) che fanno ipotizzare che la proteina possieda un ciclo vitale "a spoletta" fra nucleo e citoplasma. Questa peculiarità avrebbe grande importanza soprattutto nei neuroni dove dendriti e assone sono distanti dal nucleo della cellula. L'intervento di FMRP consentirebbe di avere mRNA già posizionati sui ribosomi in modo che la cellula possa sintetizzare in periferia le proteine necessarie per una risposta neuronale rapida e specifica.

Il fenotipo clinico è caratterizzato da statura al di sopra della media, macrocefalia, viso lungo e stretto con ipoplasia della regione zigomatica, fronte alta e mandibola prominente, ipotelorismo, orecchie grandi, palato ogivale, macrodonzia totale o parziale, macroorchidia, strabismo, ipotonia muscolare generalizzata, alterazioni EEG, epilessia.

La displasia connettivale si esprime come iperlassità legamentosa, cute morbida e sottile e spesso prolasso della valvola mitralica. Per quanto riguarda il fenotipo comportamentale si possono rilevare disabilità intellettive di diverso grado, disturbi del linguaggio, ecolalia, ridotte abilità visuo-spaziali, ipersensibilità agli stimoli, incontinenza emotiva, comportamenti autolesionistici, iperattività con deficit di attenzione, manierismi e comportamenti ripetitivi.

La diagnostica è molecolare e prevede l'utilizzo di due tecniche: PCR (Polymerase Chain Reaction) e Southern Blotting che rispetto alla prima presenta maggiori vantaggi in quanto consente di riconoscere anche i portatori.

Non esiste ad oggi una terapia specifica per la Sindrome X Fragile tranne interventi personalizzati di tipo psicopedagogico ed abilitativo nei bambini ed adolescenti e socio-educativo e terapeutico-occupazionale negli adulti. È fondamentale avviare precocemente un progetto di vita personalizzato e multidisciplinare che segua progressivamente le necessità di crescita del bambino, dell'adolescente e dell'adulto ai fini di creare condizioni favorevoli a garantire una buona qualità della vita nelle diverse fasi.

Le conoscenze molecolari e neurobiologiche della FXS ha fornito una serie di sperimentazioni terapeutiche rivolte a riattivare FMR1, oppure a sopperire alla carenza di FMRP.

L'ipotesi prevalente che lega la proteina alle funzioni cognitive è che un recettore glutammatergico (mGluR), interferente sul controllo sinaptico, controlli la funzione di FMRP nella regolazione della trascrizione proteica locale a sua volta responsabile della modulazione della potenza di trasmissione sinaptica. Lo scopo di tale studio è stato quello di verificare se il blocco terapeutico di mGluR5 da parte di AFQ056 è in grado di migliorare i sintomi comportamentali nei pazienti con FXS. AFQ056 agisce inibendo l'attività del recettore mGluR5 che condiziona diverse funzioni cerebrali e in particolare i processi regolatori della memoria e dell'apprendimento.

La FMRP agisce da freno per le cellule cerebrali attivate dall'*mGluR5*. In assenza di FMRP sono iperattive con connessioni anormali nel cervello e conseguenti deficit comportamentali e cognitivi.

(Epigenetic Modification of the FMR1 Gene in Fragile X Syndrome Is Associated with Differential Response to the mGluR5 Antagonist AFQ056, *Science Translational Medicine* 2012).

Esiste la possibilità di riattivare il gene FMR1 con mutazione completa dopo trattamento con l'agente demetilante il DNA 5-azadeossicitidina (5-azadC). I trascritti vengono poi tradotti in proteina normale (*Biol Psychiatry 2012*).

Un miglioramento dell'iperattività sarebbe conseguente alla somministrazione di Acido Valproico in bambini ed adolescenti alla dose di 10-30 mg/kg al giorno per 6 mesi (*Am J Med Genet Un 2010*).

Nei bambini affetti da FXS con ADHD la somministrazione di L-acetilcarnitina (LAC), farmaco noto come Nicetile, alla dose di 500mg per due vv/die, determina una significativa diminuzione dell'iperattività e un miglioramento del comportamento adattativo in assenza di effetti collaterali (*American Journal of Medical Genetics 2008*).

Un altro farmaco capace di agire sui sintomi relazionali della malattia è STX209 (Arbaclofen), agonista per recettori gamma-ammino butirrico B tipo acido o recettori GABA-B, ben tollerato al dosaggio di 10 mg due vv/die nei pazienti pediatrici e tre vv/die negli adulti per sei settimane (*Science Translational Medicine 2012*).

La minociclina, uno degli antibiotici più comunemente utilizzati per combattere l'acne, migliorerebbe la capacità di attenzione, il comportamento, il linguaggio e diminuirebbe l'ansia nella FXS così come anche nell'autismo e nella sindrome di Tourette (*BMC Neurol. 2010*). \* *un*

Spesso è anche necessario un trattamento farmacologico con stimolanti e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina per controllare disturbi d'ansia e atteggiamenti ossessivo-compulsivi oppure agenti antipsicotici per autolesionismo, aggressività e autismo.

## **La Farmacovigilanza**

Maria Grazia Morgese

Scuola di specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli studi di Bari, "A. Moro"-Dipartimento Farmaceutico territoriale ASL Foggia

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Foggia



La farmacovigilanza rappresenta quell'insieme di attività che vengono intraprese allo scopo di garantire un utilizzo appropriato e sicuro dei farmaci. Pertanto è un'attività finalizzata a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e ad assicurare, per tutti i medicinali in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione. L'importanza di questa attività risiede anche nel fatto che il 5% delle ospedalizzazioni sono legate a reazioni avverse e che queste rappresentano la quinta causa di morte in Europa. Pertanto, al fine di promuovere una maggiore salvaguardia della salute pubblica, a partire da luglio 2012 è entrata in vigore una nuova legislazione che recepisce il Regolamento europeo 1235/2010 e la Direttiva europea 2010/84/EU, e che introduce una serie di innovazioni. A parte venire consentito un maggiore coinvolgimento del cittadino e del malato, viene anche garantita una maggiore trasparenza nel flusso dei dati. Una importante novità, che riguarda in particolare le malattie rare, è l'obbligo di segnalare le reazioni avverse derivante dall'uso "off-label" dei farmaci. Come è noto, nell'ambito delle malattie rare questa scelta terapeutica è spesso una necessità e non un'alternativa. Di particolare interesse sono i dati resi noti all'EMA nello scorso settembre derivanti da una breve indagine pilota promossa da Eurordis. Sebbene l'86% degli intervistati si sia dichiarato soddisfatto della propria esperienza con l'uso di farmaci prescritti "off-label", 3 persone su 4 non hanno ritenuto esaustive le informazioni ricevute sui vantaggi e sui rischi delle terapie con farmaci "off-label", mentre un terzo degli intervistati ha dichiarato di aver manifestato effetti collaterali. Pertanto alla luce di questi dati, si evince che un percorso virtuoso è stato intrapreso, ma molto resta da fare per combattere la "cultura" della sottosegnalazione in farmacovigilanza.

**TITOLO: Cura della CIDP di Puglia**

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome): Marra Massimo, Longo Raffaella**

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza: CIDP talia**

*Am*

La CIDP, sigla usata nella comunità scientifica per indicare la Polineuropatia Cronica Infiammatoria Demielinizzante, è una malattia rara progressivamente invalidante riconosciuta con codice RF0180.

I pazienti di CIDP, se trattati con farmaci appropriati, possono riuscire a mantenere una qualità della vita accettabile e a conservare il loro ruolo nella famiglia e nella società. Laddove invece fossero trattati con cure non appropriate e o in ritardo, la patologia irrompe con estrema rapidità manifestando danni funzionali non sempre recuperabili e laddove ciò fosse possibile, avviene con tempi estremamente lunghi e costi elevati.

Al momento i farmaci a base di immunoglobuline umane risultano essere, in base a linee guida europee e ad evidenze scientifiche internazionali, le cure che assicurano i migliori benefici e i minori effetti collaterali. La prescrizione e somministrazione di tali medicinali è sino ad ora stata effettuata, trattandosi di malattia rara e nonostante si parli di farmaci off-label, cioè di farmaci che non hanno tra le indicazioni la specifica patologia, senza particolari difficoltà burocratiche.

Alcune regioni, tra le quali ad esempio la Regione Piemonte, seppure soggetta al Piano di Rientro, ha con proprio provvedimento del 18.02.2011 riconosciuta l'appropriatezza d'uso delle immunoglobuline endovena per una serie di patologie tra le quali la CIDP.

In Puglia, invece, la situazione è alquanto eterogenea e la risoluzione necessita della istituzione di un tavolo tecnico regionale che possa assicurare, su tutto il territorio della regione, uniformità di trattamento terapeutico nel rispetto della persona e del suo diritto alla salute.

## I DIFETTI PRIMITIVI DELL'IMMUNITÀ COME MODELLO PER LA DIAGNOSI E LA CURA DELLE MALATTIE RARE

**Martire Baldassarre\***, Lassandro Giuseppe, Di Mauro Antonio, Sangerardi Maria, Mastrorilli Violetta, De Mattia Domenico

U.O. C. Pediatria "F. Vecchio" Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico – Bari

\*Responsabile del Centro Interregionale di Riferimento per le Immunodeficienze Primitive

La diagnosi, la terapia e più in generale, l'assistenza ai bambini affetti da Immunodeficienza Primitiva (IDP), presentano una serie di problemi di complessa soluzione legati essenzialmente alla rarità di queste malattie. E tuttavia fare una diagnosi " certa e precoce " è di estrema importanza in quanto tutte le ID possono essere curate e molte possono guarire. Con l' obiettivo di offrire a tutti i bambini con IDP una diagnosi certa e precoce, di definire la storia naturale della malattia e i rischi di complicanze a lungo termine, è nata alla fine degli anni '90, ad opera del Comitato Strategico e di Studio per le Immunodeficienze dell'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP), e con il supporto dell'Associazione Immunodeficienze Primitive (AIP), una rete di Centri diffusi su tutto il territorio nazionale (IPINET: Italian Primary Immunodeficiency Network). I centri hanno discusso, condiviso e adottato protocolli di diagnosi e terapia di alcune tra le più comuni Immunodeficienze, identificando anche per ciascuna di esse, un centro coordinatore. La caratteristica principale del "protocollo di malattia" (consultabile al sito [www.aieop.org](http://www.aieop.org)) è quella di fissare criteri di diagnosi univoci, di renderli disponibili su tutto il territorio nazionale e di fissare rigorosi criteri di terapia. La rete si è dotata di una Banca Dati specifica, sita presso il Centro Operativo AIEOP del CINECA a Bologna, a cui ogni Centro partecipante invia i dati di registrazione, diagnosi e di follow-up annuale dei pazienti arruolati. Naturalmente, l'informatizzazione di tutto il sistema rende più veloce la diffusione delle informazioni e delle novità e rende più semplice la condivisione delle esperienze di tutti gli operatori coinvolti. Altrettanto importanti rimangono gli incontri periodici dei diversi Centri per discutere gli aspetti più difficili e controversi sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico, per apportare le modifiche e gli emendamenti necessari ai protocolli, sia in base all'analisi dei risultati ottenuti, sia in rapporto alle nuove conoscenze acquisite. IPINET ha inoltre individuato sul territorio nazionale, alcuni laboratori di riferimento (es. Bari e Roma per la Malattia Granulomatosa Cronica, Roma e Brescia per la Agammaglobulinemia..) dove è possibile inviare i campioni di sangue tramite un servizio postale gratuito, garantito dall'AIP, per ottenere la diagnosi genetica della malattia. Ad oggi 9 IDP sono state " protocollate " con oltre 1800 pazienti arruolati nei vari Registri di malattia. Questi dati sono quindi confluiti nel Registro Europeo delle IDP, che ha mutuato dalla rete IPINET il nostro modello operativo di gestione delle immunodeficienze. In particolare il nostro Centro è responsabile del coordinamento del Registro Italiano della "Malattia Granulomatosa Cronica" e della diagnostica biochimica e molecolare di questa malattia, per tutto il territorio nazionale. Nel nostro Centro di Riferimento Interregionale (*identificato dalla Regione Puglia con delibera del 31 luglio 2012*) abbiamo diagnosticato e trattato oltre 140 casi di Immunodeficienza Primitiva nel corso degli ultimi 10 anni (vedi Poster). I pazienti vengono assistiti essenzialmente in regime farmaceutico ambulatoriale o di Day Hospital secondo specifici protocolli assistenziali, disegnati sulla base delle raccomandazioni definite dal Comitato Strategico e di Studio, che abbiamo contribuito a produrre e che sono stati adottati anche a livello regionale. L' iter prevede la conferma molecolare della diagnosi immunologica e quindi il counseling genetico alla famiglia. Contestualmente il paziente entra in un protocollo di gestione globale che investe gli aspetti terapeutici, di profilassi e di sorveglianza delle complicanze associate alla malattia. Il "cammino" percorso in questi anni ha permesso di focalizzare alcuni problemi che sono cruciali nel determinare la qualità di vita dei soggetti con ID primitiva. Ad esempio, i dati disponibili hanno evidenziato che per i pazienti con XLA e CVID lo sviluppo di sinusopatia cronica e di broncopneumopatia cronica rimane la complicanza più comune, nonostante una corretta terapia con IVIG: stiamo quindi mettendo a punto strategie terapeutiche più efficaci. Studi prospettici condotti sui pazienti affetti da Malattia Granulomatosa Cronica inoltre, hanno consentito di ottimizzare la profilassi farmacologica continuativa, necessaria per il trattamento questa condizione. Questo modello operativo ha molte caratteristiche che lo rendono adatto alla gestione delle malattie rare: assicura una copertura ampia e tendenzialmente uniforme del territorio nazionale, garantisce il controllo diagnostico sia ai pazienti che ai centri partecipanti, assicura una raccolta longitudinale dei dati e di protocolli aggiornati. In ultima analisi consente di offrire i migliori strumenti di diagnosi e il miglior trattamento disponibile a tutti i pazienti che afferiscono alla rete dei Centri, evitando a loro e alle loro famiglie migrazioni ormai non più sostenibili sia in termini economici che di qualità di vita. A fronte di questo enorme sforzo organizzativo e di risorse umane ed economiche messo in campo negli ultimi dieci anni, c'è purtroppo da registrare a livello regionale, una ancora insufficiente interazione tra i diversi livelli di assistenza; tra strutture ospedaliere di terzo livello e i servizi di base, medici di medicina generale (MMG), pediatri di libera scelta (PLS) e specialisti ambulatoriali, che molto spesso sembrano ignorare l'esistenza di questo sistema operativo consolidato ed efficace a due passi da casa. D'altro canto occorre che gli stessi organi Regionali della Sanità Pubblica promuovano l'integrazione fra le reti assistenziali, la collaborazione tra presidi di alta specializzazione e gli altri presidi sanitari identificati ed inclusi nella rete regionale, anche promuovendo la diffusione dell'informazione su realtà già da lungo tempo operanti efficacemente in questo settore, al fine di realizzare la tanto

**TITOLO: STUDI PRE-CLINICI SU UN MODELLO ANIMALE DI DISTROFIA MUSCOLARE DUCHENNE:  
VALUTAZIONE DI EFFICACIA DI GLPG0492, UN NUOVO FARMACO ANABOLIZZANTE**



**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):** Massari A.M.<sup>1</sup>, Cozzoli A.<sup>1</sup>, Capogrosso R.F.<sup>1</sup>, Sblendorio V.<sup>1</sup>, Dinardo M.M.<sup>1</sup>, Jagerschmidt C.<sup>2</sup>, Namour F.<sup>2</sup>, Camerino G.M.<sup>1</sup>, De Luca A.<sup>1</sup>

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**

<sup>1</sup>Dipartimento di Farmacia-Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Italia

<sup>2</sup>Galapagos SASU, Romainville France

La Distrofia muscolare Duchenne (DMD) è una miopatia pediatrica degenerativa X-linked dovuta a difetti del gene della distrofina, colpisce 1/3500 maschi e non ha terapia. Il topo mdx è un mutante distrofico spontaneo; il suo fenotipo può essere reso simile a quello umano con protocolli di esercizio messi a punto nei nostri laboratori (De Luca et al., Neurobiol. Dis., 2008). Tale modello, accettato a livello internazionale, è utile per studi farmacologici pre-clinici e ha permesso la registrazione di farmaci "orfani" e trials clinici sui pazienti. Questo studio riporta i dati ottenuti con GLPG0492, modulatore selettivo non steroideo del recettore degli androgeni (SARM), in sviluppo contro la cachessia. GLPG0492 (30 mg/kg/die s.c. per 4 settimane) ha mostrato un significativo aumento della forza muscolare ( $0.168 \pm 0.006$  kg; n=6 vs.  $0.142 \pm 0.006$  kg; n=7;  $p < 0.01$ ) ed ha preservato la performance muscolare in un test di affaticamento, surrogato del "6 min walking test" utilizzato in clinica. *Ex vivo*, il trattamento ha aumentato la forza di contrazione del diaframma e ha migliorato gli indici funzionali cellulari nel muscolo EDL. Nel diaframma GLPG0492 ha ridotto l'area di tessuto non muscolare e i livelli di TGF- $\beta$ . Studi successivi hanno confermato l'efficacia a dosi inferiori (0.3-30 mg/kg s.c. per 12 settimane) *in vivo* ed *ex vivo*. Ulteriori indagini chiariranno il potenziale terapeutico di GLPG0492 nella DMD (con il supporto della Charley's Fund e Nash Avery Foundation USA).

**TITOLO: ELEMENTI MORFOLOGICI SINTOMATICI PER LA CLASSIFICAZIONE BIOMETRICA  
DI MALATTIE RARE**

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):**

Mastronardi Giuseppe, Carnimeo Leonarda, Piscitelli Pasquale

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**

Dipartimento di Ingegneria Elettrica e dell'Informazione  
Politecnico di Bari

*Clu*

La biometria si basa sul fatto che ogni persona è un individuo unico riconoscibile attraverso inequivocabili indicatori d'identità come mani, dita, viso, orecchie, voce, odore, sudorazione, iride, gestualità, sequenza del DNA, mappa delle vene, ecc. Una caratteristica biometrica è quindi strettamente legata all'individuo e non può essere persa, dimenticata, duplicata o comunque compromessa. In dettaglio, un sistema biometrico è un sistema in grado di identificare un individuo attraverso la classificazione automatica di una o più caratteristiche fisionomiche, somatofisiche o comportamentali. Le applicazioni di queste tecnologie sono molteplici e spaziano dall'identificazione personale al controllo degli accessi. Particolari tratti biometrici possono mettere in luce informazioni personali con evidenza sintomatologica e contribuire anche alla diagnosi di malattie rare. In questa presentazione si vogliono evidenziare elementi morfologici sintomatici per la classificazione biometrica di malattie rare, che siano determinabili in modo poco invasivo per il soggetto portatore, e affidabili in contesti di riconoscimento. In base alle varie scelte biometriche è possibile ottenere differenti gradi di identificazione, considerando che il livello di sicurezza di un sistema biometrico può essere variato agendo su opportune soglie, che stabiliscono quanto stringenti debbano essere i requisiti di somiglianza delle caratteristiche biometriche per essere significativi. Usando metodi morfometrici è possibile classificare le sintomatologie relative ad esempio alle sindromi di Williams, di Tracher-Collins, di Nager.

**CREAZIONE DI MODELLI VIRTUALI NORMALI  
PER LA CARATTERIZZAZIONE DI ALTERAZIONI MORFOLOGICHE DEL VOLTO**

Giuseppe Mastronardi, Cinzia Accettura, Massimiliano Dellisanti Fabiano Vilardi, Antonio Petrella  
Dipartimento di Ingegneria Elettrica e dell'Informazione  
Politecnico di Bari – Via Orabona, 4 – Bari

*Ch*

Da una collaborazione intrapresa tra il Politecnico di Bari e l'Ospedale "Sollievo della Sofferenza" di S. Giovanni Rotondo, sono state recentemente avviate alcune attività finalizzate alla caratterizzazione di MR (Malattie Rare). Tra queste è sorta la necessità di confrontare i volti appartenenti a soggetti affetti da particolari sindromi come, per esempio, la sindrome di Williams. Queste sindromi sono caratterizzate dalla presenza di alterazioni morfologiche del volto e lo scopo della ricerca è ottenere metodi di rilevazione di queste alterazioni rispetto a un modello di volto normalizzato.

Dopo aver acquisito le tre proiezioni fondamentali del volto del paziente (frontale – laterale sinistra – laterale destra), su queste, mediante apposito software, si costruisce il modello normalizzato del volto partendo dai punti fisionomici più comuni che vanno a caratterizzare la maggior parte delle proporzioni più regolari del volto umano. A tal fine, si imposta la ricostruzione del modello del volto di riferimento in modo da ottenere comuni caratteristiche fisionomiche in analogia al paziente per sesso, razza ed età.

Una volta realizzato il modello, le patologiche differenze fisionomiche vengono quantificate confrontando tra loro alcuni indici. Le forme presenti in un volto (arcate sopraccigliari, profilo del naso, cavità acustiche e oculari, conformazione delle labbra, etc.), possono, infatti, essere caratterizzate da luoghi geometrici (es. triangoli) ottenuti collegando tra loro i diversi punti di repere, opportunamente selezionati per tipologia di alterazione. Due di questi indici hanno fornito la maggiore capacità di discriminazione: l'indice di compattezza ( $I=A/P^2$ ) e l'indice di somiglianza (S), ottenuto dalla matrice di accumulazione della GHT (Trasformata Generalizzata di Hough).

Tale ricerca mira ad offrire un supporto decisionale per la formulazione di diagnosi precoci di sindromi che si manifestano attraverso modificazioni genetiche dei tratti normali del volto.



## **Rilevazione biometrica dello strabismo mediante PCA/LDA-HMM per l'analisi precoce di Malattie Rare.**

**MASTRONARDI Giuseppe, DALENO Domenico, DEPASQUALE Roberto F.**

**Dipartimento di Ingegneria Elettrica e dell'Informazione, Politecnico di Bari**

*An*

La biometria, nel campo medico, è una risposta alla sempre più persistente esigenza di automatizzare le procedure di diagnostica precoce di patologie. Il sistema proposto, utilizzabile sia in real-time che su immagini già archiviate, è basato su un nuovo approccio di visione artificiale finalizzato alla classificazione biometrica, in particolare è usato per effettuare l'analisi degli occhi al fine di riconoscere fenomeni di strabismo, per ottenere una precoce diagnosi di malattie rare. Il sistema combina diversi tipi di algoritmi noti in letteratura: i classificatori Haarcascade, utilizzati per l'individuazione nel volto umano degli occhi, il Principal Component Analysis (PCA) combinato con il Linear Discriminant Analysis (LDA), utilizzati per ridurre la "dimensionalità" dell'immagine, ed infine le catene di Markov Nascoste (H.M.M.), utilizzate per classificare e riconoscere tra gli occhi analizzati quelli affetti da strabismo. Il sistema è stato testato sia su un campione di volti acquisiti in tempo reale che da volti già archiviati su file immagini. Dalla verifica sperimentale, eseguita su un campione di modeste dimensioni, 40 individui di cui 23 con anomalie di strabismo, il risultato ottenuto è stato abbastanza incoraggiante, infatti, la percentuale di individuazione di casi di strabismo è stata pari al 99%.

## EMOFILIA: LA RETE PUGLIESE PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE EMOFILICO

Mazzone Grazia\*, Sgarangella Angelica\*, Azzollini Teresa\*, Mucciaccia Valentina Lucia\*,  
Antonacci Stefania^, Chielli Angela^.

\*SSFO (Scuola di Specializzazione in farmacia Ospedaliera – Bari), ^Farmacia Territoriale ASLBA

*ay*

INTRODUZIONE. L'emofilia è una malattia ereditaria recessiva umana comportante una grave insufficienza nella coagulazione del sangue dovuta alla mancanza, totale o parziale, del "fattore VIII" (emofilia A), o del "fattore IX" (emofilia B). I fattori della coagulazione, utilizzati per queste patologie, rappresentano i farmaci a più alto costo attualmente in commercio. Per poter meglio monitorare scelte e appropriatezze d'uso e permettere una corretta dispensazione, la Regione Puglia con DGR 1235 del 25/05/2010 ha ratificato l'accordo Regione-Federfarma sulla distribuzione di questi farmaci. A partire dal 01/07/2010 gli stessi sarebbero stati dispensati direttamente dalle Farmacie dei Servizi Farmaceutici Territoriali delle ASL. Con questo Studio si è voluta verificare la qualità "percepita" da parte dei pazienti della Rete sia come presa in carico da parte dei Clinici che nella gestione della dispensazione del Farmaco.

MATERIALI E METODI. Abbiamo contattato i pazienti afferenti alle farmacie Territoriali della ASL e abbiamo somministrato un questionario solo a quelli che hanno voluto partecipare a questa raccolta dati chiedendo loro il grado di soddisfazione sulle modalità di dispensazione e di soddisfacimento per la funzionalità della Rete Regionale istituita per loro.

RISULTATI. 1) Su 27 pazienti intervistati 16 pazienti preferiscono la modalità nuova di dispensazione attraverso le farmacie territoriali della ASLBA. Di questi 15 dichiarano di preferirla per la disponibilità del farmaco e del personale e per la garanzia del servizio, 1 paziente per contribuire alla riduzione della spesa sanitaria. I restanti 11 pazienti preferirebbero che la dispensazione avvenisse per il tramite delle farmacie convenzionate ma solo per la vicinanza delle farmacie nei luoghi di residenza. Il giudizio sul grado di soddisfazione del servizio è stato: 15 pazienti risultano abbastanza soddisfatti, 8 molto soddisfatti, 4 poco soddisfatti.

CONCLUSIONI. Nel complesso i pazienti appaiono soddisfatti delle nuove modalità di erogazione, si sentono parte di una rete che li tutela soprattutto nei momenti in cui avvengono complicanze serie; l'unica criticità emersa riguarda il loro bisogno di avere un centro dedicato alla patologia che li riguarda che possa affrontare le diverse e complicate espressioni della malattia, conseguenti anche se non direttamente collegate alla stessa.

## **EMOFILIA: UNA MALATTIA RARA AD ALTO IMPATTO ECONOMICO E SOCIALE.**

Mazzone Grazia\*, Sgarangella Angelica\*, Antonacci Stefania<sup>^</sup>, Chielli Angela<sup>^</sup>.

\*SSFO (Scuola di Specializzazione in farmacia Ospedaliera – Bari), <sup>^</sup>Farmacia Territoriale ASLBA

**INTRODUZIONE.** Con la DGR 1235 del 25/05/2010 la Regione Puglia ha previsto la dispensazione dei Fattori per la coagulazione da parte delle Farmacie dei Servizi Farmaceutici Territoriali delle ASL. Con questo Studio si è voluto verificare: 1)La valutazione dell'utilizzo dei plasma derivati sia acquistati direttamente dalle Aziende che ricevuti quali prodotti di "Conto-lavoro". 2)La valutazione dei diversi fattori di coagulazione ricombinanti e in particolare del fattore VIII utilizzato nella nostra ASL.

**MATERIALI E METODI.** Abbiamo controllato i dati di spesa dei diversi fattori VIII della coagulazione e valutato su banche dati quali Micromedex, Terap e riviste quali New Journal, Haemophilia, Clinical Advances in Haematology e Oncology e Clinical Investigation le differenze tra i diversi fattori VIII della coagulazione sia plasmatici che ricombinanti.

**RISULTATI.** 1) Nella ASLBA ci sono 73 pazienti emofilici; nel 2011 sono state erogate per gli stessi 1.252.000 UI di fattore VIII della coagulazione plasma-derivato provenienti dal programma "Conto-lavoro" (Il plasma raccolto nella regione viene inviato alla azienda che ha stipulato un contratto in conto lavorazione, che provvede alla restituzione di farmaci emoderivati) e 7.487.000 UI di fattore VIII della coagulazione plasma-derivato (3 diverse altre specialità) non provenienti dal conto lavoro e quindi acquistate direttamente dalle aziende per un costo complessivo di 4.802.415 Euro. Sebbene nelle schede tecniche vi siano variabilità per il titolo del Fattore Von Willebrand (FVW), possiamo ritenere che almeno 2 su 3 delle specialità suddette siano comparabili con il plasma derivato del conto-lavoro, mentre il terzo ha FVW più elevato degli altri. 2) Per i Fattori VIII ricombinanti, alcuni lavori apparsi su riviste internazionali riportano variazioni tra Fattori di II e III generazione ritenendo questi ultimi più sicuri data l'eliminazione delle frazioni di Albumina presenti; proprio tra questi ultimi vi sono sostanziali variazioni di costo non giustificabili in termini di efficacia e/o sicurezza (IJPH Y9, Vol 8 n 2 suppl1/2011). In un recente articolo pubblicato su Blood (3/5/2012 vol 119 n° 18) è riportata l'esperienza nel Regno Unito della scelta di utilizzo del fattore VIII ricombinante a più basso costo, avendo ritenuto sovrapponibili per efficacia, sicurezza e modalità d'impiego tutti i ricombinanti presenti in commercio e ottenendo un risparmio pari al 50%.

**CONCLUSIONI.** Se si riuscisse a utilizzare come plasma-derivato solo il fattore VIII proveniente dal conto-lavoro e si riuscisse ad utilizzare tra i fattori ricombinanti quello a più basso costo, raccordando a livello regionale sia prescrittori che pazienti, il risparmio ottenuto potrebbe essere destinato, almeno in parte, alla gestione del paziente emofilico con l'implementazione nel centro di emofilia di figure quali lo psicologo e il fisiatra.

**TITOLO: Diabete Neonatale di origine genetica: dall' Etiopatologia alla Terapia Farmacologica**

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):**

Mele Antonietta, Calzolaro Sara, Cannone Gianluigi, Conte Diana, Tricarico Domenico

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**

Dipartimento di Farmacia-Scienze del Farmaco, Università degli Studi "Aldo Moro"

*dm*

Il diabete neonatale è una patologia genetica rara a insorgenza precoce, entro 6 mesi dalla nascita. Caratterizzata da mancanza di risposta autoimmune contro le cellule  $\beta$ -pancreatiche o contro insulina e altri antigeni di origine pancreatica. I neonati affetti da questa patologia mostrano iperglicemia severa dovuta a ridotto rilascio di insulina dal pancreas e disturbi neuromuscolari. La patologia è associata a mutazioni dei geni *KCNJ11* e *ABCC8* che codificano rispettivamente per le subunità Kir6.2 e SUR1 (recettore per le solfaniluree) del pancreas che regolano il rilascio di insulina. La terapia farmacologica è ad oggi basata sull'utilizzo di insulina. Di recente è stato proposto l'utilizzo di antidiabetici orali in particolare di glibenclamide in età neonatale per il trattamento delle iperglicemie, ad oggi non sono disponibili terapie farmacologiche mirate ai geni mutanti responsabili della patologia.

Lo sviluppo di terapie mirate alla cura di queste forme genetiche di diabete neonatale rappresenta un obiettivo di ricerca farmacologica.

L'utilizzo di antidiabetici orali in questi pazienti in età neonatale richiede necessario lo stretto monitoraggio degli effetti collaterali di questi farmaci.

## **TITOLO: Paralisi Periodiche Neuromuscolari: dall' Ezipatologia alla Terapia Farmacologica**

### **AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):**

Mele Antonietta, Calzolaro Sara, Cannone Gianluigi, Di Nardo Maria Maddalena, Camerino Giulia, Conte Diana, Tricarico Domenico

### **Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**

Dipartimento di Farmacia-Scienze del Farmaco, Università degli Studi "Aldo Moro"

CM

Le paralisi periodiche (PP) sono patologie rare di tipo autosomico-dominante che interessano l' apparato neuromuscolare. Esse sono caratterizzate da debolezza muscolare e variazioni della concentrazione ematica di potassio. Le PP sono classificate in ipercaliemiche (hyperPP), ipocaliemiche (hypoPP) e sindrome di Andersen, tutte legate a mutazioni dei canali ionici. Ad oggi, il trattamento delle PP consiste nell'uso off-label di Acetazolamide (ACTZ) e Diclorfenamide (DCP), inibitori dell'anidrasi carbonica in grado di ridurre la frequenza degli attacchi. Ma l'ACTZ non si dimostra efficace in tutti i pazienti. Nei ratti ipocaliemici l'efficacia di ACTZ e DCP è dovuta all'attivazione dei canali al  $K^+$ - $Ca^{2+}$  attivati (BK). In questo lavoro, gli effetti di ACTZ, DCP, Methazolamide (MTZ), Bendroflumethiazide (BFT), Ethoxzolamide (ETX), Idroclorotiazide (HCT), NS1619, apertore selettivo dei canali BK, della quercetina e del resveratrolo sono stati valutati sulla subunità  $\alpha$  del canale BK umano (hslo) espressa in cellule HEK293. Esperimenti di patch clamp hanno dimostrato che la corrente whole-cell-hslo è potenziata da tutti i farmaci studiati con potenza ed efficacia diversa ad eccezione di HCT. Inoltre, BFT e ACTZ sono i farmaci più potenti a  $-60mV$  e la loro azione è potenziata dal  $Ca^{2+}$  intracellulare. Il BFT è il farmaco più potente ed efficace a tutti i voltaggi e potrebbe essere impiegato nelle hyperPP sia come apertore dei canali BK che per la sua azione diuretica. Gli effetti di ACTZ e DCP osservati a concentrazioni submicromolari spiegano il loro uso nelle hypoPP. Finanziamenti Telethon.

TITOLO:

**Neurofibromatosi 1: Diagnosi Istopatologica e Pianificazione Terapeutica Chirurgica con Microscopio Confocale a doppia Scansione Laser**

AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO:

Miccoli Simona<sup>1</sup>, Franco Simonetta<sup>1</sup>, Lacarbonara Vitantonio<sup>1</sup>, Lacaíta Maria Grazia<sup>1</sup>, Napoli Anna<sup>2</sup>, Favia Giorgio<sup>3</sup>

ENTE DI APPARTENENZA:

<sup>1</sup> U.O.C. di Odontostomatologia – Policlinico di Bari

<sup>2</sup> U.O.C. di Anatomia Patologica – Policlinico di Bari

<sup>3</sup> U.O.C. di Chirurgia Plastica, Ricostruttiva ed Estetica – Campus Bio-Medico di Roma

*Cu*

**Introduzione:** La Neurofibromatosi 1 (NF1) è una malattia genetica autosomica dominante rara (incidenza 1:4.000) causata da mutazione del gene oncosoppressore NF1 (locus 17q11.2) codificante per la neurofibromina, attivatore dell'attività GTPasica di RAS. La proteina mutata (inattiva o incompleta a seconda delle mutazioni del gene) non è funzionante con conseguente aumento della trasduzione del segnale della via RAS/MAPK e patologica attivazione del segnale mitogeno.

Clinicamente è caratterizzata da neurofibromi plessiformi, macule cutanee caffè-latte, lentiggini ascellari, noduli di Lisch, displasia ossea, facies Noonan-like e deficit neurocognitivi lievi.

Il nostro studio si pone l'obiettivo di sottolineare la difficoltà dell'iter diagnostico di queste patologie e la possibilità di ricorrere a strumenti ad altissima tecnologia come il Microscopio Confocale a doppia Scansione Laser (CSLM), fondamentale per la diagnosi e le strategie terapeutiche chirurgiche.

**Materiali e Metodi:** Sono stati identificati 20 casi di NF di tipo con manifestazioni cutanee e mucose. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a prelievi biotici incisionali e/o escissionali, i tessuti sono stati fissati in formalina tamponata al 10%, inclusi in paraffina, tagliati e colorati con Ematossilina-Eosina e tricromica di Masson. I vetrini ottenuti sono stati osservati al microscopio ottico tradizionale e al CSLM Nikon Eclipse E-600 con doppia fluorescenza nello spettro del verde e del rosso e fotografati. Le immagini ottenute sono state elaborate con software dedicato EC-1, con un'accuratezza di particolari elevatissima.

**Risultati:** Lo studio comparato tra le immagini istopatologiche tradizionali e le immagini degli stessi campi ottici al microscopio confocale laser, fa rilevare che all'interno dei neurofibromi diverse sottopopolazioni di cellule di Schwann hanno aspetti morfologici simili in microscopia tradizionale ma differenti aspetti di fluorescenza al CSLM. Queste differenze sono legate al grado di differenziazione e maturazione cellulare, dipendenti dalla percentuale di neurofibromina citoplasmatica: la differenziazione delle cellule di Schwann è inversamente proporzionale all'aggressività dei neurofibromi e pertanto influenza l'ampiezza dei margini di resezione chirurgica.

**Conclusioni:** Il CSLM sembra essere una tecnica semplice, a bassi costi, in grado di evidenziare morfologicamente lo stato di differenziazione cellulare delle popolazioni delle cellule di Schwann, senza dover ricorrere a complicati e costosi studi di biologia molecolare.

## **L'ambulatorio tumori rari "Maria Ruggieri" e le fondamenta per una Rete Tumori Rari pugliese**

Michele Guida, Sabino Strippoli, Vito Lorusso, Angelo Paradiso

Ambulatorio Tumori Rari; U.O. Oncologia Medica. IRCCS "Giovanni Paolo II" Istituto Tumori, Bari

*Cur*

I tumori rari sono un gruppo eterogeneo di neoplasie che, globalmente considerate, rappresentano oltre 15% di tutti i tumori solidi. Il loro trattamento richiede approcci complessi e multidisciplinari non sempre reperibili sul territorio. Ciò è causa di un elevato grado di migrazione sanitaria in particolare dal sud verso il nord Italia. Inoltre, la difficoltà a reperire casistiche adeguate ostacola e scoraggia l'avvio di studi clinici e lo sviluppo di nuovi farmaci in tale settore dell'oncologia.

Da giugno 2011 presso l'Istituto dei Tumori di Bari è attivo l'Ambulatorio per lo studio e la cura delle neoplasie rare dedicato alla memoria della giovane insegnante Maria Ruggieri prematuramente scomparsa a causa di un tumore raro aggressivo, l'angiosarcoma.

L'ambulatorio è nato con l'obiettivo di migliorare l'assistenza ai pazienti con tumore raro e suggerire percorsi diagnostico-terapeutici innovativi e condivisi con i principali Centri italiani. Tale realtà rappresenta l'avvio di un percorso che possa progressivamente portare al riconoscimento del diritto alle migliori cure disponibili anche per questi pazienti.

L'attività di questo primo anno dell'Ambulatorio si è concretizzata in circa 150 visite per un totale di 48 pazienti affetti da 24 differenti tipi di neoplasia rara; è stato inoltre realizzato un database per la raccolta di tutti i casi afferenti all'Istituto ed avviati studi riguardante le caratteristiche genetico-molecolari di diversi tipi di tumore raro al fine di definire nuovi bersagli molecolari per terapie mirate innovative.

E' stato infine avviato un progetto per la realizzazione di una rete regionale per i tumori rari che coinvolgerà tutte le realtà oncologiche pugliesi.

Nel grafico sono riportate i principali tipi di neoplasie seguite nell'Ambulatorio.

## **MODELLO ASSISTENZIALE per MALATTIE RARE presso il SERVIZIO GENETICA MEDICA dell'A.O. "CARD.G.PANICO" Tricase (Le)**

MORCIANO LUGIA

Servizio Genetica Medica

U.O.C.Pediatria-Utin A.O."Card.G.Panico" Tricase (Le)

*Ch*

Nel 2003 l'A.O.Card.G.Panico avvia il Progetto Genetica proponendo sul territorio un SGM per la diagnosi pre e postnatale di patologie genetiche e assistenza di bambini rari,creando integrazione tra centri di riferimento e territorio. Erega visite e consulenze interdisciplinari intra ed extraospedaliere su richiesta del MMG, pediatra di famiglia, specialisti non riconosciuti Presidio di Rete Nazionale (PRN). Dopo la visita si programmano esami ematochimici,strumentali,citogenetici,genetico-molecolari e accessi di follow up per l'inquadramento diagnostico di cromosomopatie e sindromi complesse.La metodologia è quella del "case manager"grazie anche ad una rete multidisciplinare intra ed extraospedaliera di consulenti sensibili alle problematiche di malati rari.Il nostro SGM è stato riconosciuto PRN (Bollettino Ufficiale della Regione n.126 del 29 Luglio 2012) e come tale effettua diagnosi, certificazione e assistenza delle Malattie Rare per le quali è accreditato,incluse nell' allegato1 al DM 279/2001.La collaborazione con associazioni e strutture territoriali favorisce un giusto percorso diagnostico e terapeutico e consente di affrontare la patologia rara anche dal punto di vista psicologico e sociale ponendo le basi per un adeguato progetto di assistenza domiciliare.



## **IMPEDENZIOMETRIA INTRALUMINALE ED APPARENT LIFE THREATENING EVENTS (ALTE)**

Natale Maria Pia (1), Tedeschi Giuseppe (2), Tranchino Valentina (1), Brunetti Luigia (1)

(1) Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e cura di Apnee infantili, discinesie ciliari e Sindrome di Kartagener  
U.O. Pediatria "B. Trambusti" Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari  
Università degli Studi "A. Moro" di Bari

(2) Ospedale Dimiccoli di Barletta



**INTRODUZIONE:** la relazione tra ALTE e RGE è ancora controversa soprattutto perchè la maggior parte degli episodi di RGE non sono diagnosticabili attraverso l'utilizzo della tradizionale ph-metria delle 24 ore.

**SCOPO:** indagare l'esistenza di una associazione temporale tra gli eventi cardio-respiratori (CR) rilevati alla polisinnografia suggestivi di ALTE e RGE acido e non acido mediante indagine combinata pH-IIM ed individuare un pattern impedenziometrico specifico di questi pazienti.

**METODI:** tra Ottobre '06 e Febbraio '08 abbiamo arruolato 25 lattanti giunti per un episodio di ALTE (gruppo ALTE) e 25 pazienti con sintomatologia suggestiva di RGE in assenza, però, nella loro storia clinica di episodi di ALTE (gruppo non-ALTE). Il gruppo ALTE è stato sottoposto a registrazione combinata IIM e polisinnografia mentre il gruppo non-ALTE è stato sottoposto esclusivamente a IIM per 24 ore. Dopo aver analizzato i dati forniti dall'IIM e gli eventi cardiorespiratori, abbiamo definito un' associazione temporale tra un evento CR ed un RE quando i due eventi si verificavano in una finestra temporale di  $\pm 30$  secondi.

**RISULTATI:** nei pazienti del gruppo ALTE sono stati rilevati 739 RE di cui 502 (68%) debolmente acidi ed i rimanenti 237 (32%) acidi ed inoltre 744 eventi CR di cui 50 (6,7%) temporalmente associati a RE ed in particolare 28 (56%) precedevano gli eventi CR. Nel gruppo dei pazienti non ALTE sono stati rilevati 2451 RE.

**CONCLUSIONI:** il nostro studio non ha evidenziato una significativa correlazione tra gli eventi CR e il reflusso sia acido che non acido studiato alla IIM. Inoltre dal confronto tra il pattern IIM di lattanti con ALTE e quello di un gruppo di pazienti "non-ALTE" abbiamo rilevato che i pazienti del gruppo ALTE presentano un pattern differente caratterizzato da un maggior tempo di esposizione esofagea al reflusso non acido e di conseguenza un indice di reflusso non acido più elevato.

## **EPILESSIA COME CAUSA DI APPARENT LIFE THREATENING EVENTS (ALTE): CASO CLINICO.**

Natale Maria Pia (1), Tedeschi Giuseppe (2), Tranchino Valentina (1), Brunetti Luigia (1)

(1) Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e cura di Apnee infantili, discinesie ciliari e Sindrome di Kartagener U.O. Pediatria "B. Trambusti" Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari  
Università degli Studi "A. Moro" di Bari

(2) Ospedale Dimiccoli di Barletta

A.C. .13 mesi. Secondogenito, nato alla 39a settimana di gestazione da parto spontaneo. Peso alla nascita 3340 gr. Assenza di patologie perinatali. Giunge alla nostra osservazione per riferita comparsa di episodio di apnea della durata di circa 1 minuto con successiva perdita della coscienza e retrovulsione dei bulbi oculari. L'esame obiettivo evidenzia T.C. 38.2°C, obiettività cardiorespiratoria e addominale nella norma, faringe iperemico. Gli esami ematochimici di routine, gli esami colturali ed infettivologici risultati negativi; esami strumentali (RX torace, ECG, Ecocardiogramma, Ecotransfontanellare, ecografia dell'addome, NAP- pH-metria), fundus oculi, risultati nella norma. L'EEG in veglia risultava nei limiti per età; l'EEG in sonno metteva in evidenza un incremento di figure lente posteriori. A completamento diagnostico venne seguita RMN in anestesia risultata nella norma. Veniva pertanto posta diagnosi di "ALTE in paziente con flogosi delle alte vie aeree" e venne suggerito di eseguire follow up periodici presso il reparto di neuropsichiatria infantile. Dopo circa 3 mesi dalla dimissione il piccolo giunge nuovamente alla nostra osservazione per riferito episodio di irrigidimento degli arti superiori ed inferiori, retrovulsione dei globi oculari e perdita di coscienza. L'EEG di urgenza mostrava marcata asincronia interemisferica più lenta a sinistra con presenza di punte di elevato voltaggio ad espressione diffusa.

Il piccolo è stato successivamente dimesso con diagnosi di "episodio critico in paziente con pregresse ALTE"; esegue periodici controlli presso il reparto di neuropsichiatria infantile.

Da un punto di vista etiopatogenetico, le patologie neurologiche rappresentano una percentuale variabile tra il 9 e il 30% delle cause di ALTE. Le convulsioni, sia isolate che secondarie ad emorragie intracraniche, idrocefalo od ipossia, sono univocamente riconosciute come la manifestazione neurologica più comune nei casi di ALTE. Generalmente la recidiva di un episodio di ALTE di natura convulsiva si manifesta entro 1 mese.

*Lu*

## **TITOLO: Pseudoipoparatiroidismo tipo 1b e Ipotiroidismo: una rara associazione?**

Natale MP, Tummolo A, Masciopinto M, Ortolani F, Pesce S, Piccinno E, Cavallo T, Papadia F

U.O. Malattie Metaboliche e Genetica Medica – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

**BACKGROUND** Lo pseudoipoparatiroidismo (PHP) rappresenta un gruppo di disordini caratterizzato dalla resistenza periferica all'ormone paratiroideo (PTH), che determina una condizione di ipocalcemia, iperfosfatemia ed incremento dei livelli sierici di PTH.

**CASE REPORT** Riportiamo il caso di due sorelle affette da PHP tipo 1B. La sorella maggiore è giunta alla nostra attenzione per convulsioni in apiressia. Gli esami ematochimici mostravano: ipocalcemia severa ed alterazioni aspecifiche dell'EEG. All'esame obiettivo la piccola presentava bassa statura con facies tondeggianti, ritardo puberale (familiarità per ritardo puberale), apparente assenza di anomalie scheletriche. Gli esami ematochimici di routine evidenziavano PTH elevato, ipocalcemia persistente, iperfosfatemia, TSH ai limiti alti della norma, fosfatasi alcalina, funzionalità epatica e renale nella norma. Posta diagnosi clinica di PHP, è stata intrapresa terapia con calcio carbonato e 1-25OH-colecalciferolo. Veniva contestualmente avviato studio genetico che confermava la diagnosi di Pseudoipoparatiroidismo tipo 1B a trasmissione autosomica dominante (perdita isolata della metilazione a livello della DMR dell'esone A/B e di una delezione di 3-kb a carico del gene STX16 ) ed inviata a follow up trimestrale per monitoraggio del rapporto calciuria/creatininuria e della calcemia. A due anni dalla diagnosi, comparsa di ipotiroidismo attualmente in trattamento con L-tiroxina. La sorella minore, asintomatica, è stata sottoposta a studio del metabolismo calcio-fosforo con riscontro di calcemia normale, fosforo ai limiti alti della norma, PTH elevato, ipercolesterolemia, funzionalità tiroidea nella norma. L'analisi genetica ha evidenziato la stessa mutazione riscontrata nella sorella. Nel corso del follow-up anche quest'ultima ha presentato aumento dei valori di TSH necessitando anch'essa di intervento terapeutico.

**CONCLUSIONI** L'associazione PHP-ipotiroidismo è stata già riportata in letteratura. Entrambe le nostre pazienti hanno presentato a distanza di pochi anni dalla diagnosi di PHP segni laboratoristici di ipotiroidismo. La funzionalità tiroidea dovrebbe pertanto essere parte integrante del follow-up di pazienti affetti da PHP. Studi ulteriori potrebbero chiarire l'esistenza di un substrato genetico comune alle due condizioni.

**TITOLO:**  
**VASCULITI PRIMARIE SISTEMICHE RARE E SINDROMI INFIAMMATORIE IMMUNOMEDIATE**  
**INDOTTE DA INFEZIONI DA ENTEROBATTERI. ESPERIENZA DEL PRESIDIO OSPEDALIERO DI ANDRIA**

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):**  
NENNA SAVERIO°, MASELLA ANNAMARIA°, CARBONE LARA°, BRUNO FRANCESCO ACHILLE°,  
TARRICONE NUNZIA RITA\*, DEL GAUDIO TITO\*

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**  
°UOC MEDICINA INTERNA, OSPEDALE DI ANDRIA; \*UOC PATOLOGIA CLINICA, OSPEDALE DI ANDRIA.  
AZIENDA SANITARIA LOCALE BT, ANDRIA (BT)

*cu*

Background: le Vasculiti Primarie Sistemiche (PSV) e le Sindromi Infiammatorie Immunomediate (IIS) sono malattie rare eterogenee ad eziologia sconosciuta. Abbiamo indagato il possibile ruolo patogenetico di infezioni da Enterobacteriaceae.

Metodi: furono valutati i pazienti affetti da sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) e/o febbre di origine sconosciuta (FUO) pervenuti all'osservazione presso l'Unità Operativa di Medicina Interna. La Proteina C-Reattiva (CRP) ed i globuli bianchi (WBC) furono considerati indici di SIRS e la procalcitonina (PCT) indice di sepsi. Furono analizzati campioni di sangue, urine ed espettorato per la ricerca di infezione da Enterobatteri. Fu valutata la sensibilità agli antibiotici e nei casi di antibioticoresistenza fu determinato il meccanismo di resistenza batterica analizzando la produzione degli enzimi ESBL, AmpC e KPC.

Risultati: 7 pazienti con SIRS e FUO evidenziarono aumento di WBC (media 14.300 cellule / mmc) e PCR (media: 71 mg / l), mentre la PCT risultò negativa (media: <0,05 mcg / ml). 5 pazienti diagnosticati affetti da PSV (2 arterite di Takayasu, 1 Granulomatosi di Wegener, 1 Sindrome di Churg-Strauss, e 1 Porpora di Schönlein-Henoch) mostrarono sierologia negativa per anticorpi anti-nucleo (ANA) ed anticorpi contro gli antigeni nucleari estraibili (ENA), mentre gli anticorpi anti citoplasma dei neutrofilari (cANCA/PR3 e pANCA/MPO) risultati positivi. 2 pz affetti da vasculite secondaria a IIS come il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) presentarono positività per ANA ed ENA, mentre gli ANCA risultarono negativi. Tutti i pazienti mostrarono positività ai test microbiologici: furono isolati 5 ceppi di *Escherichia Coli* e 2 ceppi di *Pseudomonas aeruginosa*. Le immagini <sup>18</sup>F-FDG PET-TC eseguite mostrarono assorbimento lineare lungo le pareti dei vasi nei pazienti con PSV, ma non nei pazienti con vasculite secondaria ad IIS.

Conclusioni: ipotizziamo il ruolo delle malattie infettive da Enterobatteri nella patogenesi di patologie rare quali le Vasculiti sia Primitive, sia secondarie associate alle Sindromi Infiammatorie Immunomediate.

Sindrome di Lhermitte Duclos: Un caso ad insorgenza infantile associato ad epilessia.

A. M. Papantonio, G. Grilli, C. Mundi; L. Balestrucci, AN. Polito, S. Circo, PL Marzocco.

## INTRODUZIONE

La sindrome di Lhermitte Duclos rappresenta una rara malformazione amartomatosa del cervelletto, descritta originariamente dai due autori francesi nel 1920 e consistente in una megalia dei fogli emisferici, popolati da un insieme anormale di cellule ganglionari. Si tratta, quindi, di un'associazione di neoplasia cerebellare con multiple anomalie displasiche (megalencefalia, idromielia, eterotopie, microgiria). Inoltre, sono presenti anomalie somatiche (polidattilia ed emangiomi multipli). La sindrome è oggi inquadrata nell'ambito dei gangliocitomi displasici. La diagnosi di LDD viene confermata attraverso l'esecuzione di RM cerebrale. L'eziologia non è certa in alcuni pazienti sono state identificate mutazioni germinali nel gene oncosoppressore PTEN. am

Il trattamento neurochirurgico decompressivo non è necessaria nel paziente asintomatico. I pazienti sintomatici possono beneficiare di asportazione parziale della displasia.

Presentiamo il caso di un ragazzo di 12 anni, giunto alla nostra osservazione all'età di 9 anni per disturbo delle competenze dello sviluppo psicomotorio globale, cefalea, crisi focali, disturbi del movimento, tremori e atassia della marcia.

La presentazione del caso clinico suddescritto ha lo scopo di porre l'attenzione sulla necessità di monitorare la comparsa di segni neurologici, disturbi del movimento caratterizzati prevalentemente da tremori e atassia nonché di episodi critici parziali, in pazienti con ritardo dello sviluppo psicomotorio in quanto potrebbero rappresentare la spia di una Sindrome di Lhermitte Duclos assai rara ad esordio in età infantile.

**TITOLO: Mutazioni del trasportatore mitocondriale del citrato causano l'agenesi del corpo calloso e dell'ipoplasia del nervo ottico**

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):**

Pasquale Scarcia<sup>1</sup>, Edvardson Simon<sup>2</sup>, Porcelli Vito<sup>1</sup>, J alas Chaim<sup>3</sup>, Soiferman Devorah<sup>2</sup>, Kellner Yuval<sup>4</sup>, Shaag Avraham<sup>2</sup>, Korman Stanley H<sup>2</sup>, Pierr i Ciro Leonardo<sup>1</sup>, Fraenkel Nitay D<sup>5</sup>, Segel Reeval<sup>6</sup>, Schechter Abraham<sup>7</sup>, Frumkin Ayala<sup>2</sup>, Pines Ophry<sup>4</sup>, Saada Ann<sup>2</sup>, Palmieri Luigi<sup>1,8</sup>, Elpeleg Orly<sup>2</sup>

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**

<sup>1</sup>Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica – Università degli Studi di Bari ALDO MORO

<sup>2</sup>Monique and Jacques Roboh Department of Genetic Research, Hadassah, Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel

<sup>3</sup>Bonei Olam, Center for Rare Jewish Genetic Disorders, Brooklyn, New York, USA

<sup>4</sup>Department of Microbiology and Molecular Genetics, IMRIC, Faculty of Medicine, Hebrew University, Jerusalem, Israel

<sup>5</sup>Department of Respiratory Rehabilitation, Alyn Hospital, Jerusalem, Israel

<sup>6</sup>Institute of Medical Genetics, Shaare-Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel

<sup>7</sup>Meuhedet Health Services, Jerusalem, Israel

<sup>8</sup>CNR Institute of Biomembranes and Bioenergetics, Bari, Italy



L'agenesi del corpo calloso (ACC) è stata associata a diversi difetti della catena respiratoria mitocondriale e degli enzimi del ciclo dell'acido citrico. In questo studio sono riportati i dati relativi ad una paziente che mostrava un severo difetto del neurosviluppo, caratterizzato da ACC e ipoplasia del nervo ottico. Essa presentava elevati valori di 2-idrossiglutarato e degli intermedi del ciclo di Krebs nelle urine e un incremento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) ed una diminuzione del potenziale di membrana mitocondriale nei fibroblasti. Questi dati suggerivano un'alterazione del metabolismo mitocondriale. Mediante il sequenziamento dell'intero esoma della paziente sono state individuate due varianti alleliche del gene SLC25A1, che codifica per il trasportatore mitocondriale del citrato. Tali varianti determinano le mutazioni amminoacidiche G130D e R282H. Le due varianti segregano nella famiglia ma risultano essere estremamente rare nei soggetti controllo, dove sono presenti sempre in eterozigosi con l'allele wild-type. Le analisi in silico della struttura del trasportatore mitocondriale hanno evidenziato che i residui amminoacidici mutati sono molto conservati all'interno della famiglia dei carrier mitocondriali (MCF) e potrebbero alterare la funzionalità della proteina. Questo dato predittivo è stato validato studiando la proteina ortologa di lievito sia da un punto di vista fenotipico che funzionale. Infatti il ceppo di lievito che presentava la proteina con le due mutazioni ha mostrato un difetto di crescita in condizioni di stress. Inoltre le proteine mutate ricostituite in vescicole fosfolipidiche mostravano una scarsa capacità di catalizzare il trasporto di citrato. In conclusione, i nostri dati hanno evidenziato un collegamento tra un difetto del gene del carrier mitocondriale del citrato e l'agenesi del corpo calloso.

**“Quale Musica per quale handicap?** Esperienze di musicoterapia in un Centro per videolesi pluriminorati”  
(video in programma) durata max 30 minuti

Relatore

Rocco Peconio, pianista e musicoterapista

Centro Studi “Il Manifesto Musicale”, Triggiano (BA)

La comunicazione scientifica illustra la metodologia e i risultati ottenuti in favore di bambini ciechi affetti da pluriminorazioni e malattie spesso non diagnosticate attraverso il setting di musicoterapia. Am

L'esperienza con bambini “eccezionali” (Nordoff-Robbins) viene illustrata dall'autore, pianista e musicoterapista presso il Centro Provinciale “G. Messeni Localzo” di Rutigliano (BA), luogo in cui la prassi musicoterapica si inserisce in una più ampia esperienza riabilitativa costituita anche da attività psicomotoria e stimolazioni visive.

Il bambino cieco pluriminorato rappresenta un’ “eccezione” rispetto il concetto di normalità, privo degli elementi comunicativi essenziali per la sopravvivenza.

Compito del musicoterapista è di cercare, nel piccolo paziente, gli elementi sonoro-musicali utili alla promozione di una relazione positiva, di stabilire un contatto, di offrire al bambino in trattamento, affettività e opportunità di restare sé stesso nel processo di cambiamento.

I suoni nascono dall'incontro fra la musicalità del bambino e il musicoterapista.

La Musica che si crea è il risultato di una costante osservazione dell'autore di tutto ciò che, nella pluriminorazione, può divenire comportamento sonoro, ritmo vitale e comunicazione empatica.

**EMOGLOBINA YAOUNDE' [ $\beta$ 134 (H12) VAL $\rightarrow$ ALA] ED EMOGLOBINA D OULED RABAH [ $\beta$  19 (B1) ASN $\rightarrow$ LYS]: DUE VARIANTI EMOGLOBINICHE RISCONTRATE NELLA POPOLAZIONE PUGLIESE**

A.C.Pietrapertosa, D.Campanale, A.Vitucci, A.Palma, G.Specchia

EMATOLOGIA CON TRAPIANTO UNIVERSITA' DEGLI STUDI - BARI

Riportiamo la descrizione di due rare varianti emoglobiniche: la Hb D Ouled-Rabah e la HbYaoundè nella popolazione pugliese. L'Hb D Ouled-Rabah [ $\beta$ 19 (B1) Asn $\rightarrow$ Lys] è stata riscontrata in alta frequenza in una ben precisa comunità nomade (Kel Kummer Tuaregs) di 367 individui altamente endogamica. Recentemente questa variante è stata attribuita più generalmente a popolazioni di lingua berbera. L'Hb Youndè ( $\beta$ 134 (H12) VAL $\rightarrow$ ALA) è una variante emoglobinica silente ed asintomatica, descritta in associazione con l'Hb Kenitra ( $\beta$  69 [E13] GLY $\rightarrow$ ARG) in un probando del Camerun e successivamente trovata in un bambino in regione sub-sahariana nell'ambito di un programma di screening neonatale. Recentemente è stata descritta in una famiglia caucasica sia in eterozigosi che in associazione con Hb C. Il probando con Hb D Ouled -Rabah nata in Puglia, ma di origine algerina, presentava microcitosi ed una emoglobina anomala del 47% in A<sub>2</sub> window in HPLC (Biorad -Variant2-Dual kit); la successiva analisi delle catene globiniche in RP HPLC mostrava una variante delle catene  $\beta$  globiniche identificata come Hb D Ouled Rabah dal sequenziamento genico. L'Hb Yaoundè è stata identificata dal sequenziamento in un probando di origine pugliese con origini familiari non chiare, che presentava microcitosi e Hb A<sub>2</sub> borderline; non mostrava alcuna emoglobina patologica in HPLC, ma presentava una variante della catena  $\beta$  globinica del 50% in HPLC Reverse Phase; il gene  $\alpha$  globinico risultava essere normale. Questo studio mostra come flussi migratori hanno modificato anche in Puglia l'assetto genico amplificandone il caratteristico polimorfismo.



## **MALATTIE RARE ED IPOVISIONE: ASSESSMENT DIAGNOSTICO E RIABILITATIVO.**

**Luisa Pinello**

**Responsabile Centro Specializzato per l'Ipovisione in Età Infantile e dell' Età Evolutiva della Regione Veneto e del Centro Interregionale Accreditato per le Malattie Rare Oculari**

*Am*

Le malattie rare oculari sono condizioni morbose frequentemente genetiche, spesso croniche e/o invalidanti, caratterizzate da profili di disabilità visiva complessi e frequentemente causa di ipovisione. Esse possono essere isolate o presenti in condizioni morbose sistemiche.

In Italia il Ministero della Salute ha disposto tramite il Decreto n. 279/2001 la strutturazione di un complesso sistema di assistenza e monitoraggio nazionale per i malati affetti da malattie rare, comprendenti le malattie rare oculari, prevedendo particolari benefici per questo gruppo di pazienti per favorire la presa in carico e la gestione degli esiti a distanza, che possono comportare ipovisione o cecità. Nel Decreto sono contenute nel gruppo delle malattie dell'apparato visivo, tra cui le distrofie retiniche ereditarie, le degenerazioni e distrofie corneali, le neuropatie ottiche ereditarie, e in altre patologie sistemiche aventi un interessamento oculare, appartenenti ad altri gruppi nosologici, quali ad esempio le malformazioni congenite (ad es. colobomi del disco ottico, aniridia, anomalie del segmento anteriore come la Axenfeld-Rieger e la Peter's Anomaly), e le malattie del metabolismo (opacità corneali nelle malattie lisosomiali, albinismo oculo-cutaneo, ecc.) o tumori. L'assessment della funzione visiva risulta fondamentale per un corretto e specifico approccio diagnostico, terapeutico e riabilitativo di queste patologie.

Le patologie causanti ipovisione nel bambino sono infatti frequentemente, in un caso su tre, malattie rare, cioè condizioni morbose poco frequenti per definizione, ma anche poco conosciute, poco studiate e spesso mancanti di una terapia adeguata, ma dove è possibile una presa in carico clinico-riabilitativa.

Le cause più frequenti di ipovisione in età evolutiva dopo il cerebral visual impairment sono costituite dal gruppo delle malattie genetiche (distrofie retiniche ereditarie, albinismo) e malformazioni congenite (colobomi, anidridia, ecc.).

Nell'ipovisione vi può essere associato plurihandicap presentando problematiche:

- a) di approccio diagnostico
- b) di gestione clinica
- c) di gestione riabilitativa ed educativa

Lo scopo dell'assessment visivo è quello di :

- fornire una precisa definizione delle funzioni visive superiori
- capire il ruolo dell'ipovisione nello sviluppo ed educazione del bambino.

Un soggetto con ipovisione in età evolutiva, in particolare se vi è associata pluridisabilità, non può essere valutato con una visita oculistica standard, presso un reparto di Oculistica ospedaliera, ma necessita di essere inviato precocemente per un accurato e specifico assessment visivo ed un precoce trattamento riabilitativo presso un Centro di Riferimento per l'Ipovisione.

L'assessment diagnostico dovrebbe descrivere accuratamente la situazione del soggetto con menomazione visiva al fine di creare un programma riabilitativo tailor-made che tenga conto di tutti gli aspetti potenziali della persona.

L'assessment visivo comprende la valutazione oftalmologica funzionale, strumentale e del comportamento neurovisivo effettuando i seguenti esami:

- anamnesi
- valutazione ortottica e del nistagmo
- riflessi pupillari
- acuità visiva p.l. e p.v. con metodica preferenziale (Teller Acuity Cards) o con ottotipi (ETDRS Lea symbols o MAV) in relazione all'età e collaborazione del bambino per valutare la presenza di ipovisione

- stereopsi
- senso cromatico (Tavole di Ishihara, tavole prescolari, test Montessori, Farnsworth D-pan15) : può essere alterato nelle distrofie retiniche e nelle otticopatie.
- sensibilità al contrasto con ottotipo (ETDRS Lea Hyvarinen o MAV) , o con metodica preferenziale (Hiding Heidi test ) : può essere alterato nelle opacità corneali, del cristallino, nelle otticopatie e nell'ipovisione in generale.
- valutazione dell'abbagliamento per evidenziare fotofobia (marcata nell'albinismo, nell'acromatopsia e nella distrofie retiniche clm)
- estensione e stabilità del campo visivo (metodica per confronto, Perimetro di Befie, di Goldmann): nelle distrofie tipo retinite pigmentosa si restringe fino a diventare tubulare
- test di valutazione del campo maculare
- presenza di difetti refrattivi (autorefrattometria o retinoscopia)
- tonometria per valutare la presenza di glaucoma
- esame a lampada a fessura per evidenziare degenerazioni e distrofie corneali, le alterazioni dell'iride e del cristallino.
- oftalmoscopia del fondo oculare per le distrofie retiniche, maculopatie ereditarie ed otticopatie ereditarie tipo Leber.
- eventuale esame in sedazione o narcosi.

Altre indagini sono inoltre fondamentali per un completo assessment diagnostico: PEV flash, pattern, flicker, ERG (fotopico e scotopico), eventuali FAG, OCT, Microperimetria ed auto fluorescenza, topografia corneale, RMN, TAC, esami della funzionalità uditiva ed altre valutazioni in relazione alle disabilità associate presenti.

In conclusione qual è l'obbiettivo della valutazione visiva in un bambino con ipovisione ?

Capire com'è la qualità della visione del bambino per poi favorire lo sviluppo di abilità adeguate per lo sviluppo.

Come la scelta della terapia consegue ad una corretta diagnosi, così risulta essenziale partire da un assessment diagnostico funzionale oftalmologico e sistemico per arrivare ad un approccio riabilitativo integrato multidisciplinare olistico del soggetto ipovedente.

Le aree da riabilitare sono quelle con cui la disabilità visiva interferisce:

(Colenbrander 1994)

- ◆ capacità della vita quotidiana
- ◆ destrezza nella mobilità ed orientamento
- ◆ comunicazione
- ◆ lettura e scrittura

Le abilità da ri-abilitare o da apprendere nel bambino sono:

- Orientamento, mobilità e sviluppo posturo-motorio
- Attività della vita quotidiana
- Comunicazione
- Capacità di utilizzare la visione per vicino
- Sviluppo (età evolutiva).

Ciò che connota la diversità del bambino rispetto all'adulto in ambito riabilitativo è che le abilità da apprendere servono per consentire e promuovere il suo sviluppo globale.

La riabilitazione visiva può essere attuata con:

- *Low vision therapy*
- *Riabilitazione visiva con ausili : ottici / non ottici (in base allo sviluppo cognitivo)*
- *Interventi educativi*
- *Terapia occupazionale*
- *Orientamento e mobilità ed autonomia personale*
- *Altro*

## **Ausili**

Esistono un numero considerevole di ausili ottici e non ottici.

La scelta dell'ausilio si basa sulla possibilità di rispondere in modo efficace e tailor made ai bisogni del bambino in base all'età, al suo sviluppo cognitivo, alle sue abilità visive residue o potenziali.

La prescrizione dell'ausilio deve essere preceduta da un accurato assessment diagnostico di patologia d'organo e di funzionalità visiva, dopo aver corretto il difetto refrattivo di base ed avere espletato una fase di prova e di addestramento dell'ausilio proposto.

La modalità di erogazione avviene attraverso prescrizione del medico specialista oftalmologo del SSN, autorizzazione dell'ASL di appartenenza, fornitura e visita di collaudo che consente oltre a verificare l'idoneità e le modalità di utilizzo..

Sono prescrivibili gli ausili previsti nel decreto legge 27.08.1999 di tipo ottico (lenti, lenti a contatto, ingrandenti per vicino e lontano, ecc.), di tipo elettronico - informatici ed altri ausili (es. il leggio) Ch

La legge elenca quali dispositivi protesici ottici ed elettronici sono erogabili dal SSN su prescrizione dello specialista oculista che indicherà la diagnosi, la tipologia del presidio con i relativi codici, la variabilità nel tempo, la durata di applicazione ed il significato riabilitativo.

### *Ausili ottici per lontano*

- LAC (per aniridia, albinismo, acromatopsia, afachia da cataratta)
- Lenti spettrali filtranti protettive dalle radiazioni fototossiche o per abbagliamento
- Sistemi ingrandenti telescopici per lontano (galileiani, Kepleriani)
- Loupe monoculare
- Sistema con telecamera portatile e monitor portatile o visore LCD su occhiali o casco

### *Sistemi per vicino:*

- Lenti d'ingrandimento
- Lenti aplanatiche
- Bifocali ingrandenti
- Telescopi galileiani e kepleriani
- Occhiali ingrandenti ipercorrettivi monoculari o binoculari (prismi)
- Occhiali prismatici binoculari per miopi

### *Ausili tiflotecnici*

- Stampanti braille
- Sintetizzatore vocale
- Tavoletta per scrittura braille
- Display braille
- Macchina dattilobraille

### *Altri ausili*

- Banco inclinato
- Leggio
- Sedia ergonomica
- Sovralluminazione
- Protesi

### *Ausili elettronici*

- Videoingranditore fisso
- Videoingranditore portatile
- Software ingrandente per PC
- Sistema di riconoscimento e lettura testi con scanner e software applicativo OCR-ICR

L'utilizzo del video-ingranditore andrebbe introdotto in base alle abilità cognitive e oculo-prassiche del bambino, in particolare se presenti pluridisabilità.

In alcuni casi può essere utilizzato in ambito riabilitativo come proposta di stimolazioni visive ingrandite.

Prima di prescriverlo è necessario un assessment del campo visivo in quanto un campo visivo ristretto ne rende l'uso difficoltoso e faticoso

#### *Strumenti di supporto per l'organizzazione scolastica*

- Quaderni a rigature e quadrettature diversificate per ipovisione
- Pennarello a punta fine-media-grossa o matita a punta grossa.
- Libri con caratteri di stampa ed immagini ingranditi.  
(fornibili da centri specializzati su indicazione del cp adeguato)
- fotocopie ingrandite.
- evidenziatori.

Le patologie oculari causanti ipovisione nel bambino agiscono prevalentemente nelle prime fasi della vita, sono spesso rare e di complessa gestione e frequentemente associate a pluridisabilità. dy

Un precoce riconoscimento ed invio di tali patologie ad un Centro di Riferimento per l'assessment clinico funzionale e la presa in carico riabilitativa rappresenta l'aspetto fondamentale nella gestione dell'ipovisione in particolare nell'età pediatrica

Ogni livello di residuo funzionale è sfruttabile dalla riabilitazione visiva, attraverso la quale è assai spesso possibile migliorare molto la qualità della vita del bambino ipovedente e della sua famiglia, anche in presenza di ritardo intellettivo, perché il canale visivo è una finestra sul mondo attraverso la quale il soggetto con pluridisabilità può comunicare con l'esterno e ricevere stimoli di tipo diverso ed essere aiutato a riacquistare gran parte della sua autonomia visiva, in relazione all'età e alle sue esigenze di crescita personale.

## **STATINE E SECRETINA COME NUOVO APPROCCIO TERAPEUTICO PER I PAZIENTI AFFETTI DA DIABETE INSIPIDO NEFROGENICO**

*Giuseppe Procino, Serena Milano, Monica Carmosino, Maria C. Nicoletti e Maria Svelto  
Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica, Università degli Studi di Bari*

*Am*

Il diabete insipido nefrogenico (NDI) è una patologia caratterizzata dalla incapacità del rene di concentrare le urine in risposta all'ormone antidiuretico, vasopressina. Di conseguenza, il paziente NDI produce un enorme volume di urine, è cronicamente assetato ed a rischio di disidratazione. La forma congenita di NDI più comune è dovuta alla mutazione del gene che produce un recettore della vasopressina (V2R) non correttamente funzionante. Il bersaglio della vasopressina nel rene è il canale per l'acqua AQP2 che permette il riassorbimento di acqua renale per cui quando il recettore V2R è alterato, l'AQP2 non è in grado di svolgere il suo ruolo fisiologico. Nessuna delle terapie correnti è risolutiva o mirata al recupero della funzionalità dell' AQP2. Il nostro gruppo ha chiare evidenze sperimentali che le statine, largamente usate nella cura della ipercolesterolemia, sono in grado di recuperare la funzionalità della AQP2 indipendentemente dalla vasopressina. Abbiamo inoltre evidenze sperimentali che la secretina, un ormone coinvolto nel processo digestivo, è in grado di stimolare il proprio recettore (SCTR) sulle cellule renali producendo un effetto sull' AQP2 simile a quello indotto dalla vasopressina. Di grande importanza è l'osservazione che la somministrazione combinata di una statina, la fluvastatina, e secretina migliora notevolmente i sintomi della malattia nei topi affetti da NDI. Queste osservazioni gettano le basi per l'elaborazione di nuovi interventi terapeutici per il trattamento dell' NDI nell'uomo.

U4

### **Progetto Diaspro Rosso**

UNIAMO F.I.M.R. onlus, I.S.S. Centro Nazionale Malattie Rare, Coordinamenti regionali malattie rare del Veneto, della Liguria, della Campania, della Toscana e della Puglia, Regione Basilicata Dipartimento Salute, Sicurezza Sociale, Servizi alla Persona e alla Comunità, C.A.R.D. Coordinamento delle Associazioni Regionali di Distretto, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino Messina, AUSL Roma A, Azienda Ospedaliera di Rilievo nazionale Santobono-Pausilipon Napoli, Comune di Scandicci.).

Predisporre un accurato, efficace ed efficiente sistema di rilevazione dei bisogni assistenziali e dei costi sociali ed economici che comporta per le famiglie l'assistenza ai malati rari, definendo un possibile modello di rilevazione.

La presenza di un Malato Raro in famiglia contribuisce in maniera sensibile all'impoverimento del nucleo familiare, non solo perché le necessità assistenziali comportano un'oggettiva riduzione delle capacità lavorative del malato raro e/o dei suoi familiari, ma anche per i costi che la famiglia deve affrontare per trovare una risposta al proprio problema.

È stata realizzata nel 2012 un'indagine su oltre 200 malati con 5 patologie rare diverse che ha riportato dei risultati molto interessanti come:

- le famiglie dei malati rari che vivono nelle regioni del sud hanno una maggiore difficoltà ad arrivare a fine mese.
- all'aumentare della gravità del malato aumenta l'isolamento sociale e la fragilità della famiglia.

Progetto **Fantàsia**

Renza Barbon Galluppi

UNIAMO GOLDIN Impresa Sociale iscritta alla Camera di Commercio di Venezia

Una delle strategie elaborate dalla Commissione rispetto agli otto ambiti d'azione principali: è l'occupazione di cui si è certi che per raggiungere gli obiettivi di crescita nell'UE, è necessario che le persone con disabilità con un impiego remunerato siano più numerose sul mercato del lavoro aperto. L'associazione ha identificato delle criticità riguardanti l'occupazione delle persone disabili intellettive relazionali e si è impegnata a elaborare una soluzione in un momento di alta e sentita crisi economica dedicando particolare attenzione ai giovani disabili al momento del loro passaggio dall'istruzione al mondo del lavoro, creando un ambiente protetto e progettando un modello poi di trasferibilità dall'ambiente protetto al reale ambiente lavorativo. L'attività di ristorazione Fantasia risponde alla più piena autonomia economica sebbene il suo staff impiegato sia composto da ragazzi diversamente abili intellettivi e relazionali: attiva da aprile 2011, 8 dipendenti di cui 5 con disabilità (4 intellettiva e 1 fisica) e avviati 5 tirocini scolastici.

Fantasia è frutto di un'attenta analisi del cosa accade alle persone con disabilità lieve intellettiva relazione dopo la scuola, della non conoscenza culturale da parte degli esercenti basata sul fatto che queste persone abbiano delle abilità ma che necessitano di emergere con tempi più lunghi rispetto alla normalità. Abilità che una volta percepite e implementate permettono una mirata collocazione nel mondo del lavoro.

*Am*

**TITOLO: Antibiotici a largo spettro nella fibrosi cistica: dati di farmacoutilizzazione nella ASL Foggia**

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):**

Ricciardelli Roberta<sup>1</sup>, Morgese Maria Grazia<sup>2,3</sup>, Colecchia Aida<sup>4</sup>, Grasso Maria Angela<sup>1</sup>, Piccaluga Maria Felicia Cinzia<sup>1</sup>, Pinto Anna Michaela<sup>1</sup>, Barisciano Chiara<sup>1</sup>, Lombardi Renato<sup>4</sup>, Foglia Ada<sup>4</sup>.

1. Progetto Farmacovigilanza Regione Puglia -Dipartimento Farmaceutico Territoriale ASL Foggia
2. Scuola di specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli studi di Bari, "A. Moro"-Dipartimento Farmaceutico Territoriale ASL Foggia
3. Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Foggia
4. Dipartimento Farmaceutico Territoriale ASL Foggia



La fibrosi cistica è una patologia di tipo autosomico recessivo causata da un deficit nel gene che codifica per il "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator" noto come CFTR. Il CFTR è espresso nell'epitelio di diversi organi tra cui i polmoni, il pancreas, il tratto gastrointestinale, l'apparato riproduttivo, la pelle, nonché la mucosa nasale.

La perdita di funzionalità di questa proteina è responsabile della manifestazione della patologia negli organi dove il CFTR è espresso, tuttavia il coinvolgimento a livello respiratorio è responsabile dell'esito precoce nella malattia, infatti le manifestazioni polmonari sono la principale causa di morbilità e mortalità in questi pazienti. La terapia antibiotica, in particolare quella a largo spettro, pur rimanendo solo di tipo sintomatico, ha consentito di migliorare la qualità di vita dei pazienti. Obiettivo dello studio è stato valutare i dati di farmacoutilizzazione nell'anno solare 2012 di antibiotici a largo spettro nella ASL ex FG3.

Dall'analisi dei dati si è riscontrato che gli antibiotici maggiormente utilizzati sono stati il colistimetato di sodio (polv. sol. neb.) con DDD totali pari a 1770 con costo complessivo di € 74.473, la tobramicina (sol. neb.) con DDD totali pari a 1624 e costo complessivo di € 33.685, il meropenem triidrato (sol. iniett. ev) con DDD totali pari a 640 e costo di € 8193 e l'azitromicina diidrato (cpr) con DDD totali pari a 592 per un costo totale di € 1.098. Valutando gli andamenti prescrittivi, si evince che i dati presentati sono in linea con la più recente letteratura scientifica.



## Definizione di una nuova architettura in regioni ripetute per la proteina saccina mediante analisi comparativa tra le saccine dei vertebrati e mapping funzionale delle mutazioni del gene SACS umano

Alessandro Romano,<sup>1</sup> Alessandra Tessa,<sup>2</sup> Amilcare Barca,<sup>1</sup> Fabiana Fattori,<sup>3</sup> Maria Fulvia de Leva,<sup>4</sup> Alessandra Terracciano,<sup>3</sup> Carlo Storelli,<sup>1</sup> Filippo Maria Santorelli,<sup>2</sup> Tiziano Verri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche e Ambientali, Università del Salento, Lecce, Italia;

<sup>2</sup>Neurogenetica e Medicina Molecolare, IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa, Italia;

<sup>3</sup>Unità Neuromuscolare, IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Roma, Italia;

<sup>4</sup>Dipartimento di Neurologia, Università Federico II, Napoli, Italia.

CC4

L'ataxia spastica autosomica recessiva di Charlevoix-Saguenay (ARSACS) è una malattia neurologica con mutazioni nel gene *SACS*, che codifica la saccina, una proteina multi-dominio di 4579 amminoacidi. A causa delle enormi dimensioni, fino ad oggi non esistono ancora analisi adeguate di tipo biochimico per lo studio funzionale del gene *SACS* e/o del suo/i prodotto/i proteico/i; inoltre, come una mutazione a carico della saccina porti di fatto allo sviluppo dell'ARSACS rimane una tema largamente sconosciuto. Ad oggi, si sa che tre sequenze ripetute, note come Saccin Repeating Region (SRR) supra-domains, sono presenti lungo la catena amminoacidica della saccina. Tali sequenze sembrano coinvolte nell'esecuzione da parte della proteina di un'attività chaperone-simile. Noi abbiamo osservato che le tre regioni ripetute della saccina sono molto più grandi ( $\geq 1100$  amminoacidi) di quanto prima descritto, e organizzate in sotto-ripetizioni (*sub-repeats*) ben riconoscibili. Abbiamo chiamato le tre ripetizioni grandi *Saccin Internal RePeaTs* (*SIRPT1*, *SIRPT2* e *SIRPT3*) e le *sub-repeats* *sr1*, *sr2*, *sr3* e *srX*. L'analisi comparativa delle saccine dei vertebrati, in combinazione con un'analisi posizionale fine (*mapping*) di un ampio set di mutazioni umane, ha rivelato che *sr1*, *sr2*, *sr3* e *srX* sono funzionali. Inoltre, la posizione delle mutazioni patogeniche in *sr1*, *sr2*, *sr3* e *srX* sembra correlare con la severità del fenotipo clinico, severità definita sulla base dell'applicazione di un sistema di punteggio (*severity scoring system*) detto SPAX. I nostri risultati suggeriscono che l'emergere di una mutazione all'interno dell'una o dell'altra *sub-repeat* influenza in maniera notevole la gravità della "disfunzione" della saccina. La caratterizzazione del ruolo specifico di ciascuna *sub-repeat* potrebbe contribuire allo sviluppo di un modello di funzione completo e integrato per la saccina.

**ENFISEMA LOBARE CONGENITO  
CASE REPORT**

Ronzini M., Di Napoli G., Orofino A., Paradies G.

Ronzini Massimo

Chirurgia Pediatrica Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII Bari

**INTRODUZIONE:** L'enfisema lobare congenito (ELC) è una malformazione congenita con incidenza di 1-20.000/30.000 nati vivi (M/F:3/1), legata ad una alterazione dello sviluppo dell'apparato respiratorio inferiore, caratterizzato da iperinsufflazione di uno o più lobi polmonari. La più comune causa di ELC è legata ad una anomala interazione delle componenti polmonari di origine endodermica e mesodermica. Molte di queste malformazioni vengono sospettate in epoca prenatale.

**CASE REPORT:** B.D.M nato a termine (41 sett.) da gravidanza normodecorsa. Diagnosi prenatale ecografica di formazione cistica polmonare destra confermata in IV giornata di vita mediante TC con mdc ("in campo polmonare medio si rileva una formazione cistica di circa 2,8 x 2,3 cm con livello idroaereo e secrezione a densità superiore ai fluidi puri. La gran parte delle diramazioni bronchiali sono dislocate perifericamente alla cisti, con aspetti consolidativi parenchimali"). Il piccolo appare asintomatico, senza evidenza di distress respiratorio, con normale accrescimento staturale-ponderale. Ad otto mesi di vita ripete TC torace che documenta incremento delle dimensioni della formazione cistica (78 x 58 mm) e si avvia, quindi, ad intervento chirurgico. Sottoposto a toracotomia al IV spazio intercostale destro. Isolamento e dissezione di formazione cistica a contenuto aereo adesa ai lobi polmonari superiore e medio. Escissione della neoformazione previa legatura e resezione del bronco tributario della cisti. In II giornata post-operatoria rimosso drenaggio toracico. Dimissione in IV giornata, in buone condizioni cliniche generali. Attualmente in follow-up. CM

**DISCUSSIONE:** L'ELC è una patologia rara, benigna, che in assenza di condizioni critiche quale il distress respiratorio, non richiede un intervento chirurgico in emergenza. Pazienti con tale patologia vanno sottoposti a stretto follow-up. L'indicazione all'intervento chirurgico è dettato o dall'aumento di volume della malformazione o dalla comparsa di distress respiratorio. Nel caso da noi trattato l'aumento di dimensione al controllo TC ad otto mesi ha imposto l'intervento chirurgico con un regolare e rapido recupero del piccolo.

### **Un caso clinico di displasia setto-ottica**

Russi Lucia, D'Ambrosio Anna, Sabatino Maria Pia, Di Giorgio Alessandro, Grazia Pia De Santis, Palladino Rachele, Squeo Costantina, D'Agruma Leonardo\*, Sacco Michele\*\*

Presidio di Riabilitazione Extraospedaliero "Gli Angeli di Padre Pio", Fondazione Centri Riabilitazione Motoria Padre Pio ONLUS, San Giovanni Rotondo (FG); \*Servizio di Genetica Medica, IRCSS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG); \*\*U.O.C. di Pediatria, IRCSS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

C. G. è un'adolescente in cui il trattamento clinico (ipotiroidismo ecc.) e chirurgico (correzione strabismo) ospedaliero è stato tutelato e protetto da una presa in carico riabilitativa multi professionale: il nostro primo intervento, infatti, nel supportare una giovane mamma ad accogliere l'incertezza diagnostica, è stato teso al favorire il recupero delle tappe neuromotorie altamente inficiate da una imponente ipotonia e da un deficit dell'acuità visiva legato al nistagmo, che la costringeva ad una posizione anomala del capo, ed a un difetto refrattivo importante. Successivamente l'intervento è stato volto al disturbo dell'apprendimento in età scolare, con una particolare attenzione all'aspetto visuo-percettivo, e alle difficoltà comportamentali e relazionali tra mamma e figlia, che anche oggi si pongono.

### **Caso Clinico di Sindrome di Joubert**

Russi Lucia, D'Ambrosio Anna, Filoni Serena, Gorgoglione Loredana, Di Giorgio Alessandro, Biancofiore Lucia, Lauriola Antonietta, Mastroluca Antonella, Carella Massimo\*

Presidio di Riabilitazione Extraospedaliero "Gli Angeli di Padre Pio", Fondazione Centri Riabilitazione Motoria Padre Pio ONLUS, San Giovanni Rotondo (FG); \*Servizio di Genetica Medica, IRCSS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo (FG)

Il trattamento di L.C. è stato supportato tramite ricoveri in struttura in cui si attua <sup>CU</sup> una stimolazione intensiva dai tre mesi di vita, momento della definizione diagnostica. L.C. al suo arrivo presentava una massiva ipotonia con fuga dello sguardo e assenza di interesse comunicativo. Il nostro intervento ha focalizzato in ogni fase evolutiva le cadute preminenti, prospettando ed attuando una proposta terapeutica specifica. Attualmente la piccola che ha 18 mesi inizia a variare le posture, autonomamente sostiene il carico in stazione eretta e deambula con l'aiuto di un carrellino. Esprime le proprie esigenze con la parola-frase. L'attenzione visiva è favorita dall'uso di stimolazioni con oggetti ad alto contrasto e illuminazione adeguata.

### **Sindrome di Prader Willi: l'approccio neuro-riabilitativo**

Russi Lucia, D'Ambrosio Anna, Cristiantielli Olga\*, Lauriola Antonietta, Lombardi Angela, Vergura Filomena, Longo Anna, Squeo Costantina, Piemontese Maria Rosaria\*\*, Del Vecchio Maurizio\*\*\*

Presidio di Riabilitazione Extraospedaliero "Gli Angeli di Padre Pio", Fondazione Centri di Riabilitazione Motoria Padre Pio ONLUS, San Giovanni Rotondo (FG). \* Presidente Regione Puglia, Federazione Nazionale Prader Willi, \*\*Servizio di Genetica Medica, IRCSS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG); \*\*\*U.O.C. di Pediatria, IRCSS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

*CM*

I bambini affetti da Sindrome di Prader Willi vengono presi in carico dalle strutture riabilitative fin da piccoli e qui diventano "sorvegliati speciali", perdendo di spontaneità nell'agire dei genitori, fino a quando il team dei terapisti non diventa esso stesso una famiglia allargata che si fa carico dei successi e dei fallimenti dei ragazzi, seguendoli nel percorso evolutivo modulando l'intervento neuro riabilitativo di tipo psico-motorio ed in seguito logopedico-cognitivo, motivando sempre più i genitori a seguire il progetto riabilitativo, che diventa progetto di vita.

### **Esperienza nel follow-up di 15 casi di Sindrome di Rett**

Russi Lucia, D'Ambrosio Anna, Gatta Maria Teresa, Longo Anna, Vergura Filomena, Gorgoglione Loredana, Urbano Immacolata, Sabatino Maria Pia, D'Agruma Leonardo\*

Presidio di Riabilitazione Extraospedaliero "Gli Angeli di Padre Pio", Fondazione Centri di Riabilitazione Motoria Padre Pio ONLUS, San Giovanni Rotondo (FG); \*Servizio di Genetica Medica, IRCSS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

*Am*

Riportiamo un'esperienza di trattamento pluridisciplinare e multi professionale di 15 casi di bambine con Sindrome di Rett, alcune delle quali ormai donne, partendo dal 1997 in una fase in cui non vi era certezza genetica. Abbiamo affrontato diverse difficoltà che l'osservazione clinica ci poneva prevalenti nell'ambito respiratorio, nell'involuzione comunicativa e nell'evoluzione cifo-scoliotica. Le famiglie che seguiamo hanno raggiunto e mantengono una discreta qualità della vita poichè l'aver condiviso e facilitato la percezione dei bisogni e l'angoscia connessa alla presenza di apnee prolungate e/o di stereotipie permette di attuare dei percorsi di tutela con e senza ausili, accompagnati da referenti che vivono le conquiste e le sconfitte insieme a loro.

## TITOLO: LA SINDROME DI SHWACHMAN-DIAMOND E L'ETEROGENEITA' FENOTIPICA DI UNA MALATTIA RARA

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):** Rutigliano Irene, Campanozzi Angelo, Orban Maria Antonietta, Lotti Francesca, D'Altilia Nicola, Pacilio Anna, Calabrese Clementina, Gorgoglione Sara, De Gregorio Fabiola<sup>o</sup>, Vajro Pietro\*, Pettoello-Mantovani Massimo

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:** Clinica Pediatrica, Università di Foggia - <sup>o</sup>Clinica Pediatrica, Università Federico II, Napoli - \*Clinica Pediatrica, Università di Salerno

### Introduzione

La Sindrome di Shwachman-Diamond (SDS) è una rara patologia autosomica-recessiva caratterizzata da insufficienza pancreatica esocrina e disfunzione midollare. Il gene responsabile della sindrome (SBDS) è localizzato sul cromosoma 7q11. Attualmente in Italia sono noti 102 pazienti affetti, di cui 87 viventi.

### Caso clinico

Chiara giungeva alla nostra osservazione all'età di 6 mesi per scarso accrescimento staturo-ponderale. Gli esami ematochimici evidenziavano marcata ipertransaminasemia (GOTx7; GPTx12), con positività sierologica per ASMA. L'esame istologico condotto su biopsia epatica mostrava segni di epatite cronica di media attività. Veniva effettuata diagnosi di epatite autoimmune tipo I e impostata terapia immunosoppressiva (azatioprina e prednisone), con persistenza dell'ipertransaminasemia. Nel corso del follow up venivano registrati neutropenia e bassi livelli ematici di isoamilasi pancreatica. Esclusa la diagnosi di malattia celiaca (HLA DQ2-DQ8 negativi e biopsia intestinale nella norma) e di Fibrosi Cistica (test del sudore negativo, ricerca mutazioni CFTR negativa), il riscontro di bassi livelli di elastasi fecale ha portato ad indagare eventuali mutazioni a carico del gene SBDS con riscontro diagnostico per SDS.

### Conclusioni

La SDS rappresenta una condizione clinica eterogenea ad interessamento multisistemico. La rarità della sindrome e la complessità del suo fenotipo polimorfo rendono difficile la diagnosi e, talora, il management dei pazienti affetti. L'interessamento epatico rappresenta un elemento clinico del cluster della SDS, per quanto la sua patogenesi non sia attualmente stata chiarita.

## LA SINDROME DI EDWARDS (TRISOMIA 18). DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

E. Sacco<sup>1</sup>, D. De Giovanni<sup>1</sup>, P.P. Popolo<sup>1</sup>, B. Santangelo<sup>1</sup>, M.P. Falcone<sup>1</sup>, S. Gorgoglione<sup>1</sup>, A.M. Di Gianni<sup>2</sup>, M.A. Candela<sup>2</sup>, M. Pettoello Mantovani<sup>1</sup> e R. Magaldi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di specializzazione in Pediatria-Università degli Studi di Foggia

<sup>2</sup>S. C. di Neonatologia E Terapia Intensiva Neonatale di Foggia

Gloria è nata a termine (40,2 ws) da parto spontaneo. Pesa 2090 gr, è lunga 44 cm. Il ritardo di crescita intrauterino era già evidente alle ecografie fetali. Alla nascita la neonata accusa un modesto distress respiratorio, che dopo alcune ore di ossigenoterapia migliora. Presenta ipotonia e suzione ipovalida per cui viene alimentata con gavage.

Alla nostra osservazione la bimba mostra: microcefalia, con cranio stretto e dolicocefalia, microretrognazia, epicanto e ipertelorismo, orecchie angolate ad impianto basso, pterigium colli. Le mani ed i piedi presentano sovrapposizione delle dita (il V e il II dito ricoprono il IV e il III) ed i piedini hanno una forma tipica "a piccozza".

All'auscultazione cardiaca si segnala un soffio sistolico di 1/6 al mesocardio e all'apice cardiaco, l'ETG cuore documenta un forame ovale pervio, lieve insufficienza valvolare tricuspide ed un ampio difetto interventricolare con shunt bidirezionale. L'ETG cerebrale mostra multiple piccole cisti nei plessi corioidei, all'ETG renale moderata pielectasia bilaterale. Al fundus oculi vi è una modesta ipopigmentazione retinica.

Si esegue Cariotipo che conferma, su tutte le cellule analizzate, la Trisomia 18, sospetto già formulato in epoca pre-natale.

La Sindrome di Edwards o trisomia 18 è una malattia rara (incidenza stimata 1/6000-1/8000 nati). Oltre il 95% dei feti affetti muore in utero. Il 90% dei bambini nati muore nel primo anno di vita a causa delle complicazioni cardiache, renali o neurologiche o per infezioni ricorrenti. La presa in carico prevede il trattamento chirurgico delle malformazioni che riesce solo in piccola parte a migliorare la prognosi infausta di questa sindrome. Sono comunque descritti pazienti che sopravvivono, in alcuni casi, fino a età adulta, soprattutto in presenza di trisomia in mosaico o trisomia parziale (secondaria a traslocazione).

Oggi Gloria ha due mesi, è in terapia con diuretici ed inotropi positivi in attesa di poter essere operata al cuore.

È tornata a casa con i suoi genitori, che l'hanno desiderata ed amata consapevolmente ancor prima che nascesse.



**La Sindrome di Prader Willi: conoscere per riconoscere.**

**“La diagnosi precoce previene le complicanze e modifica positivamente la prognosi “**

**Proposta di una campagna di sensibilizzazione per il riconoscimento precoce della Sindrome di Prader Willi**

Dr Sacco Michele<sup>1</sup>, Crisantielli Olga<sup>2</sup>



<sup>1</sup> U.O.C. Pediatria –Ospedale “Casa Sollievo della Sofferenza” –IRCCS- San Giovanni Rotondo (FG)  
m.sacco@operapadrepio.it; tel 3891915218

<sup>2</sup> Presidente della Sezione Puglia-Basilicata della Federazione Nazionale Sindrome di Prader Willi

La Sindrome di Prader Willi (SPW) è una patologia multisistemica congenita dovuta alla assenza di espressione dei geni paterni, normalmente attivi, presenti nella regione del cromosoma 15 (15q11-13).E' una patologia rara la cui diagnosi è sicuramente sottostimata, come indica la prevalenza riportata variabile tra 1:15000 e 1.25000 .

Il quadro clinico presenta un andamento tipicamente bifasico. Il periodo neonatale e la prima infanzia sono caratterizzati da una marcata ipotonia muscolare, che condiziona la difficoltà di suzione con scarso accrescimento ponderale e ritardata acquisizione delle principali tappe dello sviluppo psicomotorio. Gli indicatori per il sospetto clinico precoce e per procedere quindi alle indagini genetiche sono il riscontro di ipotonia assiale e suzione ipovalida (*“Il neonato con SPW è ipotonico”*. *“Il neonato con SPW ha disturbi dell’ alimentazione.”*)

Successivamente tra il secondo e il quarto anno di vita, si assiste al progressivo miglioramento dell’ ipotonia e alla comparsa di iperfagia ingravescente, secondaria ad un mancato senso della sazietà. In pochi anni in assenza di un trattamento adeguato si instaura un’ obesità di grado elevato che porta nelle età successive a gravi complicanze di natura cardiorespiratoria, metabolica ed osteoarticolare. La morbilità e la mortalità (stimata al 3% per anno e al 7% dopo i 30 anni) sono legate essenzialmente alle conseguenze della grave obesità. *“Il bambino con SPW, in assenza di intervento , dopo il 2° anno di vita può diventare obeso. “*

La diagnosi precoce permette di porre tempestivamente in atto interventi di sorveglianza e di prevenzione primaria e secondaria che, nell’ insieme, risultano capaci di modificare positivamente la prognosi. A questo proposito è di fondamentale importanza il coinvolgimento di diverse figure specialistiche fin dal periodo neonatale.

Viene qui presentata una locandina/manifesto che con immagini e frasi slogan di forte impatto visivo veicola il messaggio finalizzato alla diagnosi precoce della SPW. Viene proposto quindi la sua più ampia diffusione (Neonatologie, Pediatrie Ospedaliere, PLS) a cura del Coordinamento Regionale Malattie Rare

Abstract "La sindrome di Prader Willi e la sindrome di Williams" (dr Sacco Michele)

L'approccio ospedaliero al bambino con sindrome genetica è necessariamente di tipo multidisciplinare (molte sono infatti le competenze specialistiche da mettere in campo) e prevede una stretta collaborazione con la famiglia e la medicina territoriale. D'altra parte è necessario una approfondita conoscenza teorica e pratica della malattia e delle sue problematiche per sottoporre il paziente ad esami diagnostici mirati ed ad un adeguato follow up.

Il case manager nella gestione clinica del paziente ha il ruolo di individuare gli specialisti da coinvolgere e ne coordina l'intervento facendo riferimento a specifiche raccomandazioni; valuta inoltre nel tempo l'evoluzione delle caratteristiche cliniche del paziente e l'eventuale insorgenza di complicanze mediche generiche e specifiche.

Il centro ospedaliero ha il compito di impostare i controlli clinici periodici mirati nel setting assistenziale più idoneo (ricovero, DH, ambulatorio) in accordo con il curante e scaricando la famiglia da onere organizzativo e inoltre, attraverso la sensibilizzazione specifica dei singoli specialisti, deve gestire la transizione.

La sindrome di Prader Willi e la Sindrome di Williams sono due esempi di patologia genetica rara che si prestano ad essere seguite secondo il modello assistenziale sopra descritto.

Ne vengono qui descritte le caratteristiche cliniche fondamentali sottolineando l'importanza del riconoscimento precoce anche al fine di attuare la migliore strategia di prevenzione primaria delle complicanze ad esse correlate.

TITOLO: Valutazione della qualità della vita in pazienti con deficienza di alpha1-antitripsina: studio prospettico di 3 anni

AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome): Salerno  
Francesco Giuseppe



Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza: Divisione di Pneumologia, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Cassano delle Murge (BA)

INTRODUZIONE: Il deficit di alpha1-antitripsina (AATD) si associa a patologia polmonare, generalmente a una BPCO. Rispetto ai BPCO senza AATD, i pazienti con AATD e BPCO presentano un accelerato declino della funzione respiratoria, per cui questi pazienti presentano frequentemente disabilità respiratoria. L'impatto sulla qualità della vita può essere significativo. SCOPO: Valutare, con uno studio osservazionale di 3 anni, la "Quality of Life/Health Status" dei pazienti con AATD, anche in rapporto alla terapia con AAT (Prolastin) esogeno. METODO: I pazienti inclusi nello studio sono stati reclutati dal Registro Italiano per il deficit di AAT. L'end point primario è stato descrivere le modificazioni in HRQoL dei pazienti con deficit di AAT, anche in relazione con la terapia sostitutiva (SGRQ e EuroQoL). RISULTATI: I dati hanno mostrato che i pazienti con AATD associato con BPCO hanno una riduzione dello stato di salute che può essere attenuato dalla terapia sostitutiva. Il relativo miglioramento dello stato di salute nel gruppo trattato può essere individuato con il SGRQ ma non con l'EuroQoL.

## UNA FORMA "ATIPICA" DI FIBROSI CISTICA

T Santostasi, A Diana, A Polizzi, VP Logrillo, A Manca, G Leonetti, D De Mattia  
CRR Pugliese per Fibrosi Cistica Pediatria "F. Vecchio" Az. Osp/Univ Policlinico Bari

La Fibrosi Cistica, malattia genetica più frequente tra le malattie rare, ha incidenza in Italia di 1/3500 nati e frequenza del portatore 1/30. Sono descritte oltre 1900 mutazioni del gene CFTR. Il test neonatale permette la diagnosi nel 95% dei casi, confermata dal test del sudore. La malattia cronica progressiva, ha insorgenza di solito nella prima infanzia, più raramente in età adulta. Le forme "atipiche" di FC, monosintomatiche, con test del sudore negativo, sono spesso diagnosticate nell'adolescenza e in età adulta.

Segnaliamo un caso che esordisce con una diagnosi ecografica di iperecogenicità intestinale fetale a 26 settimane di gestazione. Cm

Il test genetico effettuato ai genitori in gravidanza, evidenzia nel DNA paterno la mutazione D1152H in eterozigosi; negativa la madre. Il neonato, operato per ileo da meconio, è omozigote per la mutazione D1152H. Ulteriori approfondimenti (Real Time PCR) escludendo l'isodisomia del cromosoma 7, individuano nel DNA neonatale ed in quello materno una macrodelezione estesa dall'esone 17a al 18 che giustifica l'assenza della D1152H nella madre e l'apparente omozigosità nel figlio. Ripetuti test del sudore nel neonato presentano normale concentrazione del Cloro, pancreas e funzione respiratoria normali. Le condizioni cliniche attuali ad un follow up di 4 anni sono buone.

L'ileo da meconio riconosce una *forma classica* di FC, mentre la D1152H, associata a test sudore negativo e sufficienza pancreatica, caratterizza una *forma non classica o pre CF*.

La FC è una malattia a più facce e non sempre i parametri clinici ed i dati di laboratorio permettono di giungere rapidamente alla diagnosi.

# Il caremanager di malattia tra garanzia di servizio, diritti dell'ammalato e spending review

a cura di

Dr Saverio Nenna\*, Dr Francesco Bruno, Dr.ssa Annamaria Masella

\*Referente Malattie Rare ASL BT

La sanità italiana degli ultimi anni è profondamente cambiata e presenta notevoli difficoltà nel garantire equità di accesso ed omogeneità nei livelli di assistenza con il rischio di pregiudicare l'universalità delle cure prevista dalla Costituzione. Am

In tempi di *spending review* e di culture sanitarie prettamente economiciste, che richiedono il rispetto di manovre economiche restrittive tese al risanamento dei conti pubblici del Paese, i medici si trovano nella necessità di dover comunque garantire il rispetto dei diritti dell'ammalato e l'erogazione di servizi sanitari con adeguati livelli qualitativi dell'assistenza, nonostante le difficoltà organizzative e le carenze di risorse finanziarie.

L'evoluzione plurispecialistica e multidisciplinare della medicina richiede nuovi modelli di assistenza sia ospedalieri che territoriali, con radicale trasformazione della rete degli ospedali, dell'emergenza e della medicina territoriale. Al tempo stesso anche l'aumento della vita media e delle malattie cronico-degenerative con aumento delle disabilità impone una diversa organizzazione dell'assistenza territoriale, a partire dal ruolo del medico di medicina generale, sino ai nuovi assetti organizzativi che interessano l'assistenza domiciliare e la medicina specialistica ambulatoriale.

I processi di riorganizzazione delle strutture e dei servizi sanitari mirati ad ottenere la sostenibilità economica ed un riequilibrio della spesa ed i provvedimenti di *spending review* pur avendo pesantemente colpito il nostro Sistema Sanitario, a volte in maniera indiscriminata, non hanno tuttavia distrutto l'intero sistema, anzi hanno dato l'opportunità di affrontare, in un momento difficile, temi di grandissima importanza socio-sanitaria, sempre rimasti in sospeso, come quello delle Malattie Rare e della riforma della Medicina Territoriale.

Infatti nonostante le gravi difficoltà economiche il nostro Servizio Sanitario Nazionale si è dimostrato capace di dare risposte concrete su alcuni temi difficili, innanzitutto il provvedimento nel 2013 sui nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), che comprende il riconoscimento di alcune patologie che da tempo attendevano di essere incluse, tra cui la

sindrome da Talidomide. Dopo l'acquisizione da parte della Conferenza Stato-Regioni, tale provvedimento sarà inviato al Ministero dell'Economia e delle Finanze per la successiva fase di concertazione. Insieme all'aggiornamento dell'elenco delle Malattie Rare che danno diritto all'esenzione, rappresenta una risposta concreta alle decine di migliaia di persone che soffrono ed alle loro famiglie.

A proposito di riorganizzazione dell'assistenza territoriale alcune esperienze di *Disease and Care Management* sull'utilizzo di nuovi modelli assistenziali con integrazione ospedale-territorio, che prevedevano il ruolo centrale del **care manager** nella presa in carico e nella gestione territoriale delle *malattie cronico-degenerative* hanno evidenziato a distanza di 12 mesi una maggiore responsabilizzazione del paziente, migliorando la sua compliance alla terapia, educandolo all'autogestione della propria condizione e migliorandone le competenze (in particolare sugli stili di vita salutari e sostenendone il processo di cambiamento). Tutto ciò ha prodotto migliori risultati clinici per i malati ed evidente risparmio economico per il sistema sanitario.

Am

In questi modelli assistenziali il **care manager**, cioè l'infermiere messo a disposizione dal distretto o dai medici di medicina generale prende in carico il paziente e lo accompagna nel percorso delle cure specialistiche e della programmazione di ogni intervento assistenziale, trasformando una parte degli accessi spontanei del paziente in accessi programmati.

Il Care Manager si pone a fianco dell'individuo e della sua famiglia in ogni momento del percorso, sostenendolo anche nel cambiamento delle abitudini di vita ed educandolo a prendersi cura di sé.

Questo nuovo "**assistente alla salute**", guidato dal medico, opera con i pazienti in prima persona in ambulatorio, al domicilio e via telefono. Aiuta i pazienti a seguire il piano di cura stabilito dal medico, misura i miglioramenti ottenuti nello stato di salute e valuta i loro fabbisogni assistenziali.

Compito principale del caremanager di malattia, cioè del "**dirigente di cura**", non è quindi solo di sostenere e consigliare, ma anche di delineare le strategie ed i percorsi e di definire i compiti delle diverse istituzioni coinvolte nell'assistenza per dare unitarietà all'insieme delle azioni già effettuate e programmare quelle future con continuità e coerenza, così da garantire una vera "presa in carico globale" con interventi efficaci e creare equità territoriale delle cure.

Questo modello assistenziale innovativo centrato sul piano delle cure non può che portare beneficio sociale, migliorando anche lo stile di vita per tutti i pazienti, a prescindere dalle caratteristiche demografiche e culturali del paziente stesso. Tale modello potrebbe

contribuire a limitare i ricoveri e le richieste di prestazioni inappropriate ed allo stesso tempo a sottrarre i malati fragili e le loro famiglie a lunghe file ed attese nei poliambulatori dei distretti territoriali e negli ambulatori dei medici di famiglia. In definitiva l'integrazione dell'attuale assistenza territoriale con l'introduzione della figura del **Care Manager** potrebbe contribuire a ridurre il tasso di ospedalizzazione partecipando come alternativa necessaria ai ricoveri ospedalieri. Cm

L'avvio di questo modello assistenziale, l'integrazione dei professionisti della salute con le diverse componenti del tessuto sociale ed il coinvolgimento della community per le malattie rare potrà consentire la vera presa in carico da parte del SSN e l'inserimento del malato raro nel tessuto sociale e comunitario, rendendo così la vita *...ancora bella ...e meno rara.*

**\* Dr Saverio Nenna**

Direttore UOC Medicina Interna  
Ospedale di Andria – ASL BT  
Referente Malattie Rare ASL BT

[saverio-nenna@alice.it](mailto:saverio-nenna@alice.it)

[saverio.nenna@pec.omccobat.it](mailto:saverio.nenna@pec.omccobat.it)

TITOLO: L'ASPIRAZIONE TRACHEOBRONCHIALE

AUTORE: Scudella Filotea

ASL TARANTO: SISTEMA PER L'EMERGENZA TERRITORIALE 118

L'aspirazione tracheobronchiale è una manovra che ha l'obiettivo di mantenere pervie le vie aeree ; consiste nella rimozione meccanica delle secrezioni per mezzo di una fonte aspirante e di un sondino inserito nelle vie aeree tramite una via naturale (naso, bocca) o artificiale ( stoma , protesi respiratoria).I pazienti sottoposti a questa manovra non sono in grado di espellere autonomamente e efficacemente le secrezioni.Riveste notevole importanza capire come, quando e perché eseguire questa manovra e soprattutto conoscere le possibili complicanze di una esecuzione errata per una corretta e responsabile assistenza.L'aspirazione tracheobronchiale è una tecnica invasiva fastidiosa per il paziente e potenzialmente rischiosa pertanto va eseguita solo se vi è una reale necessità.

Brevemente viene illustrata la teoria e la pratica:-cura quotidiana della tracheotomia -segnali di allerta -manutenzione del materiale, lavaggio e sterilizzazione.

*clu*



TITOLO: Qualità della relazione genitore-figlio nella sindrome di Down: studio sull'efficacia dell'intervento di video feedback.

AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome): Simeone Michele\*, Foschino Maria Grazia\*, Castoro Germana\*, Costantini Alessandro\*

\*Servizio di Psicologia, A.O.U. Policlinico – Giovanni XXIII di Bari

Lo sviluppo del bambino con sindrome di Down (sD) è influenzato non solo dalle caratteristiche specifiche della condizione genetica ma anche dalla qualità della relazione genitore-figlio, elemento fondamentale di sostegno e stimolazione per il superamento dei limiti specifici imposti dalla disabilità. Tale relazione può tuttavia essere disturbata da diversi fattori che interferiscono in modo specifico con le capacità genitoriali di cura e accudimento e di conseguenza con il sano sviluppo del bambino: l'impatto traumatico della comunicazione della diagnosi, i timori e le ansie dei genitori per la salute del figlio, le difficoltà comunicative del bambino.

Risulta pertanto fondamentale dare un supporto precoce e tempestivo alla genitorialità sul piano psicologico e comportamentale.



Nel presente studio abbiamo verificato l'efficacia dell'intervento di video-feedback nel miglioramento della qualità globale dell'interazione madre-bambino con sD, utilizzando come indicatore la *disponibilità emotiva (EA)* basata sulla capacità genitoriale di leggere e rispondere appropriatamente ai segnali comunicativi del bambino, utilizzando una tonalità affettiva adeguata.

Lo studio ha coinvolto 11 diadi madre-bambino che hanno partecipato alla ricerca finalizzata «Integrazione dei processi Terapeutici Psico-Socio-Sanitari per la tutela dei bambini Down e delle loro famiglie».

I risultati mostrano differenze statisticamente significative tra le due valutazioni pre e post della EA in tutte le dimensioni considerate, nella direzione di un effettivo miglioramento della qualità della relazione madre-bambino.

TITOLO: Qualità della relazione genitore-figlio nella sindrome di Down: studio sull'efficacia dell'intervento di video feedback.

AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome): Simeone Michele\*, Foschino Maria Grazia\*, Castoro Germana\*, Costantini Alessandro\*

\*Servizio di Psicologia, A.O.U. Policlinico – Giovanni XXIII di Bari

Lo sviluppo del bambino con sindrome di Down (sD) è influenzato non solo dalle caratteristiche specifiche della condizione genetica ma anche dalla qualità della relazione genitore-figlio, elemento fondamentale di sostegno e stimolazione per il superamento dei limiti specifici imposti dalla disabilità. Tale relazione può tuttavia essere disturbata da diversi fattori che interferiscono in modo specifico con le capacità genitoriali di cura e accudimento e di conseguenza con il sano sviluppo del bambino: l'impatto traumatico della comunicazione della diagnosi, i timori e le ansie dei genitori per la salute del figlio, le difficoltà comunicative del bambino.

Risulta pertanto fondamentale dare un supporto precoce e tempestivo alla genitorialità sul piano psicologico e comportamentale.

Nel presente studio abbiamo verificato l'efficacia dell'intervento di video-feedback nel miglioramento della qualità globale dell'interazione madre-bambino con sD, utilizzando come indicatore la *disponibilità emotiva (EA)* basata sulla capacità genitoriale di leggere e rispondere appropriatamente ai segnali comunicativi del bambino, utilizzando una tonalità affettiva adeguata.

Lo studio ha coinvolto 11 diadi madre-bambino che hanno partecipato alla ricerca finalizzata «Integrazione dei processi Terapeutici Psico-Socio-Sanitari per la tutela dei bambini Down e delle loro famiglie».

I risultati mostrano differenze statisticamente significative tra le due valutazioni pre e post della EA in tutte le

## Abstract

Simona Bellagambi Membro del Consiglio Direttivo di EURORDIS Europea Organisation for Rare Diseases

La Rete transfrontaliera dei Centri di Competenza: indicazioni per i centri regionali

La peculiarità delle malattie rare data dal limitato numero di pazienti e scarsità e frammentazione di conoscenze e competenze in materia ne fanno un ambito unico cui l'Unione Europea può apportare un elevatissimo valore aggiunto.

*Am*

Il 19 gennaio 2011 è stata approvata prima dal Parlamento europeo e poi dal Consiglio dell'Unione europea la direttiva sull'assistenza sanitaria transfrontaliera che non è specifica per le MR ma che le indica direttamente negli art. 12 e 13. Aiuterà i pazienti che hanno bisogno di un trattamento specializzato, ad esempio quelli che cercano una diagnosi o il trattamento per una malattia rara.

La Direttiva incoraggia lo sviluppo di "Reti di riferimento europee" che riuniranno, su base volontaria, i centri specializzati dei Paesi Membri. La condivisione di buone pratiche assistenziali e il collegamento tra Centri di competenza permetterà di aumentare gli standard dell'assistenza. EURORDIS Organizzazione Europea delle Malattie Rare [www.eurordis.org](http://www.eurordis.org) che ha raccolto le esperienze e le aspettative dei pazienti europei (EURORDISCare) afferma che i Centri di Competenza e le Reti Europee avranno un ruolo chiave nel miglioramento delle vite dei pazienti affetti da MR facilitando la comunicazione tra le varie figure professionali, riducendo i tempi della diagnosi, fornendo e condividendo a tutti i livelli, anche territoriali, linee guida e terapie e fornendo le migliori tecnologie e trattamenti.

Prima di arrivare alle Raccomandazioni EUCERD -Comitato Europeo di Esperti sulle Malattie Rare- sui Centri e sulle Reti, la loro rilevanza per il miglioramento della vita dei pazienti e delle loro famiglie è stata sottolineata dal rapporto della RareDiseaseTaskForce, dalle Comunicazioni della Commissione Europea, dalle Raccomandazioni del Consiglio d'Europa, dai rapporti finali delle Conferenze Nazionali all'interno del progetto Europeo EUROPLAN e ovviamente dalla Direttiva Europea per l'assistenza transfrontaliera.

Le Raccomandazioni EUCERD [www.eucerd.eu](http://www.eucerd.eu) esplicitano le capacità e le modalità di lavoro che dovrebbero essere adottate dai Centri di Competenza ma anche i criteri per la loro designazione e la loro valutazione.

**TITOLO: Il Centro Sovraziendale delle Malattie Rare: risultati del percorso assistenziale**

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):**

Suppressa Patrizia, Lastella Patrizia, Prigigallo Filomena, Lenato Gennaro Mariano, Di Paola Maria Teresa, Piazzolla Maria Ilenia, Annicchiarico Giuseppina, Sabbà Carlo.

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**

Centro Sovraziendale per l'Assistenza e la Ricerca delle Malattie Rare, Clinica Medica "Cesare Frugoni", Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari

An

Il Centro Sovraziendale delle Malattie Rare è stato istituito con DGR 2485/2009 e prevede tre unità di personale medico, due di personale amministrativo ed un biologo; si propone di ottimizzare l'offerta assistenziale rivolta ai pazienti con malattia rara, in modo da renderla più facilmente fruibile da parte del paziente, delle loro famiglie e del personale socio-sanitario. Tali problematiche sono particolarmente rilevanti nelle Regioni meridionali, per l'alto tasso di mobilità passiva.

Nella fase progettuale, l'attività di start-up del Centro Sovraziendale è stata divulgata attraverso mezzi di comunicazione. Nella fase operativa, sono state raccolte ed evase le richieste di pazienti/medici mediante un'apposita flow-chart di intervento sequenziale di front-office, protocollo amministrativo, consulenze biomediche, archiviazione dei dati in formato cartaceo ed elettronico.

Il numero di pazienti afferiti è pari a 686. In 226/686 casi (33%), il paziente è stato inviato ad un CIR competente sul territorio regionale. In 151/686 casi (22%), la consulenza medica ha determinato l'invio di un prelievo di sangue per un'indagine genetica. In 55/686 (8%) casi il Centro ha effettuato una presa in carico assistenziale congiunta con il CIR competente, sul territorio regionale o extraregionale. I 139 pazienti affetti da patologie rare, per cui non è previsto un codice di esenzione secondo il DM 279/01, sono stati segnalati nel Registro Malattie Rare.

**TITOLO:****Caratterizzazione delle cellule endoteliali circolanti nella Teleangiectasia Emorragica Ereditaria****AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):**Suppressa P.<sup>1</sup>, Lenato G.M.<sup>1</sup>, Lastella P.<sup>1</sup>, Liso V.<sup>2</sup>, Mestice A.<sup>2</sup>, Sabbà C.<sup>1</sup>**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**<sup>1</sup>Centro Sovraziendale per l'Assistenza e la Ricerca delle Malattie Rare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari; <sup>2</sup> UOC Ematologia, AOU di Bari

Background: La Teleangiectasia Emorragica Ereditaria (o HHT, dall'acronimo inglese di Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia) è una rara displasia vascolare autosomica dominante (prevalenza 1–2:10,000 individui). L'HHT è causata da mutazioni nei geni Endoglin o ALK1/ACVRL1, con conseguente alterazione nel metabolismo delle cellule endoteliali. In un ampio numero di malattie cardiovascolari, è stato dimostrato il coinvolgimento delle cellule endoteliali circolanti (CEC). Le CEC possono rappresentare cellule progenitrici, originate dalle cellule staminali del midollo osseo, oppure cellule mature, derivate dalla mobilizzazione di cellule endoteliali di vasi preesistenti.

Obiettivi: Caratterizzare il numero di CEC nei pazienti HHT e confrontarle con controlli sani age-matched e pazienti affetti da malattie vascolari diverse dall'HHT.

Metodi: Il numero di CEC è stato quantificato mediante citofluorimetria di flusso. Le CEC sono state definite come CD31+/VEGFR2+/CD34+/CD45-. Inoltre, per una caratterizzazione più specifica, è stato anche indagato il numero di cellule ematopoietiche circolanti (CD34+/CD45low).

Resultati: Il numero di CEC nei pazienti HHT è risultato significativamente più elevato ( $50.1 \pm 80.5$ ) in rapporto ai controlli sani ( $10.9 \pm 14.5$ ) ed alle patologie vascolari diverse dall'HHT ( $5.3 \pm 11.9$ ) ( $p < 0.0005$ ). Al contrario, il numero delle cellule ematopoietiche non mostrava differenze significative.

Conclusioni: L'HHT è caratterizzata da un aumento di CEC, a causa di una più elevata proliferazione di cellule nel midollo osseo e/o una più marcata mobilizzazione da vasi preesistenti.

**TITOLO:****Un raro caso di Morbo di Erdheim-Chester o Istiocitosi X con interessamento polmonare in un uomo di 46 anni****AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):**

Talamo Salvatore [1], Scoditti Sergio [1], Giaffreda Roberto [1], Giannuzzi Antonia Angela [1], Pancosta Gianfranco [1], Scoditti Eliana [2], Toma Mattia [3]

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:***Ospedale "Vito Fazzi", U.O.C. Pneumologia - Utir, Lecce [1], Ospedale "Sacro Cuore di Gesù", U.O.C. Pneumologia, Gallipoli (LE) [2], Facoltà di Medicina Università di Chieti [3]*

Da quando fu descritta per la prima volta nel 1930 da Erdheim e da Chester ad oggi, si contano in letteratura circa 300 casi di Istiocitosi X o morbo di Erdheim-Chester (ECD) una forma estremamente rara di Istiocitosi a cellule non Langerhans ad interessamento sistemico la cui eziopatogenesi resta ancora sconosciuta. La malattia è caratterizzata da una eccessiva produzione ed accumulo nel tessuto connettivo dei vari organi viscerali, di cellule specifiche, gli istiociti, la cui naturale funzione è quella di combattere le infezioni. Gli organi in cui questi istiociti si accumulano risultano di conseguenza estremamente duri, densi, fibrotici. Dei 300 casi conosciuti, a prevalente interessamento epatico e viscerale, meno di un terzo presentavano un altrettanto raro coinvolgimento polmonare.

Presentiamo il caso di un uomo di 46 anni con ECD ad interessamento polmonare, osseo, cutaneo, panipopituitarismo, iposurrenalismo, ipogonadismo, deficit di GH, diabete insipido centrale e ipertensione polmonare precapillare.

Il coinvolgimento polmonare è caratterizzato radiologicamente da interessamento interstiziale del parenchima con aree "ground glass" ed aree con sovvertimento architetturale simil "honey combing". Dal punto di vista funzionale è presente desaturazione da sforzo, deficit ventilatorio misto di grado moderato e marcata riduzione della DLCO; il paziente è in trattamento con OTLT e steroidi per os (prednisone 12,5 mg/die). Al momento della diagnosi di ipertensione polmonare (2009) effettuata dopo cateterismo, è stata instaurata terapia con Bosentan fino al raggiungimento del dosaggio terapeutico; nei successivi controlli temporali fino ad oggi eseguiti, condotti con il test del cammino dei 6 minuti, si è assistito ad un iniziale miglioramento della distanza percorsa, in seguito una lieve riduzione ed infine una stabilizzazione dei valori. I valori di pressione in arteria polmonare si sono ridotti dai circa 80 mmHg (stima ecocardiografica) ai 60 mmHg dopo terapia con anti-endoteline.

**TITOLO:**

**Emoftoe in una adolescente: un caso raro di bronchiectasie in Sindrome Poliendocrina Autoimmune tipo I (APECED)**

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):**

Talamo Salvatore [1], Scoditti Sergio [1], Giaffreda Roberto [1], Giannuzzi Antonia Angela [1], Pancosta Gianfranco [1], Scoditti Eliana [2], Toma Mattia [3]

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**

*Ospedale "Vito Fazzi", U.O.C. Pneumologia - Uir, Lecce [1], Ospedale "Sacro Cuore di Gesù", U.O.C. Pneumologia, Gallipoli (LE) [2], Facoltà di Medicina Università di Chieti [3]*

*CM*

I dati in Letteratura indicano una incidenza molto bassa di patologie polmonari in Pazienti con Sindrome Poliendocrina Autoimmune tipo I denominata APECED (Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy), malattia autosomica recessiva causata dalla mutazione del gene AIRE coinvolto nel processo di educazione timica linfocitaria che comporta un difetto di maturazione dei linfociti T regolatori verso alcuni antigeni periferici, con la conseguente alta suscettibilità a manifestazioni autoimmuni nei confronti di vari organi, endocrini e non.

Le sporadiche ma severe manifestazioni respiratorie (9 casi su 110 segnalati in totale) sembrano per lo più legate al riscontro di autoanticorpi verso un canale regolatore del potassio (KCNKG) espresso nell'epitelio bronchiale: in 7 casi dei 9 con manifestazioni polmonari è stata riscontrata la presenza di tali autoanticorpi; in soli 4 casi è stata segnalata la comparsa di bronchiectasie.

La paziente del nostro studio, una adolescente di 16 anni, con diagnosi di APECED dal 2002 (ipoparatoroidismo, ipotiroidismo, candidosi mucocutanea ricorrente, menopausa precoce), presentava all'analisi sequenziale dell'intero gene AIRE due difetti molecolari: la mutazione W78R, peculiare dei Pazienti affetti da APECED di origine pugliese e, in associazione a questa, la delezione di due codoni (cod22 e 23) localizzati nel primo esone del gene compreso all'interno del dominio proteico HSR, sino ad ora non ancora descritta in Letteratura. I genitori della paziente, benché asintomatici, erano entrambi portatori della stessa mutazione W78R, il padre anche della delezione cod22 e 23.

La comparsa di emoftoe ha richiesto l'esecuzione di una TC torace che ha evidenziato la presenza di bronchiectasie cilindriche ed un controllo ORL che ha confermato una sinusopatia, misconosciute sino a quella data. Il BAL ha permesso di identificare una colonizzazione batterica delle bronchiectasie da *Pseudomonas Aeruginosa*. La spirometria era nei limiti della norma, l'esito di eventuali altre indagini clinico-strumentali verranno comunicate in seguito.

## DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO CASI CLINICI INTERATTIVI

G. Tedeschi, V. Tranchino, M.P. Natale, L. Brunetti

L'OSAS è un disturbo intrinseco del sonno caratterizzato da episodi prolungati di parziale ostruzione e/o di ostruzione completa intermittente delle alte vie che disturbano la ventilazione notturna e la struttura del sonno, solitamente associato ad una riduzione della saturazione ematica di O<sub>2</sub> (1).

Le apnee ostruttive nel sonno interessano i bambini di tutte le età, dal neonato all'adolescente, con una maggiore prevalenza in età prescolare (dai 2 ai 6 anni). I dati epidemiologici sono scarsi e discordanti. La prevalenza dei disturbi respiratori del sonno in età prescolare e scolare varia ampiamente: dal 3,2% al 27% per il russamento e dallo 0,5% al 3% per l'OSAS (2).

L'OSAS, se non trattata, può portare a serie complicanze. La semplice valutazione clinica, quindi, non è sempre sufficiente per porre una corretta diagnosi. Dalla storia clinica del bambino non si è in grado di distinguere il russamento primario dall'OSAS né di identificare i soggetti a rischio per complicanze future (3).

La visita pediatrica di routine dovrebbe comprendere sempre una storia clinica riguardante le abitudini del sonno e l'eventuale presenza di russamento notturno, sforzi respiratori o pause respiratorie. L'anamnesi è utile inoltre per selezionare i bambini che devono continuare il percorso diagnostico (4).

Il gold standard diagnostico dell'OSAS è la polisonnografia. Tuttavia, data la scarsità dei centri dotati di polisomnografo e l'alto costo dell'esame, sono disponibili tecniche di screening semplificate e a basso costo. La videoregistrazione notturna, la pulsossimetria o la polisonnografia ridotta sono molto utili e, quando positive, permettono di fare diagnosi di OSAS. Queste tecniche, comunque, hanno dimostrato di avere tutte un alto tasso di falsi negativi. Tuttavia sono validi come screening iniziale che ciascun pediatra può utilizzare per inquadrare il paziente e decidere se proseguire l'iter diagnostico o mantenere un'osservazione clinica nel tempo o prendere subito decisioni terapeutiche (4).

un

Tra i diversi casi clinici giusti alla nostra osservazione, di particolare interesse è quello di R.N. di 11 anni. Il piccolo presentava clinicamente lieve ipertrofia tonsillare, malocclusione con ostruzione nasale marcata; riferiva inoltre russamento notturno e cefalea. L'esame rinoscopedico mise in evidenza una rinosinusite acuta destra con presenza di essudato catarrale. Venne pertanto prescritta terapia con antibiotico, cortisonico topico e lavaggi nasali senza tuttavia nessun miglioramento della sintomatologia. Il paziente tornò alla nostra osservazione per peggioramento dell'ostruzione nasale e comparsa di frequenti apnee notturne. Venne dapprima eseguita una polisonnografia ("28 apnee ostruttive, un'apnea mista e 85 ipoapnee ostruttive, HAI 36.7") e successivamente nuova valutazione ORL ("verosimile ipertrofia adenoidea di II grado con lieve ipertrofia tonsillare"). A tale punto venne consigliato intervento chirurgico. All'osservazione chirurgica si presentava una massa rigonfia non capsulata del tratto naso-faringeo ostruente la parte superiore delle vie aeree e, come dimostrato dalla RM, infiltrante il Clivus, la giunzione C0-C1, ed il corpo sfenoidale. La diagnosi è stata di cordoma condroide, giudicato inoperabile in Italia. Il piccolo venne inviato al centro di Neurochirurgia presso il Presbyterian Hospital della Cornell University di New York, ove viene operato e successivamente sottoposto a radioterapia a Boston. A distanza di qualche anno il bambino sta bene, conduce una vita normale, pratica sport ed è tornato felice.



## **ATTENTION DEFICIT-HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD) IN BAMBINI CON DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO.**

Tedeschi Giuseppe (1), Tranchino Valentina (2), Natale Maria Pia (2), Brunetti Luigia (2)

(1) Ospedale Dimiccoli di Barletta

(2) Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e cura di Apnee infantili, discinesie ciliari e Sindrome di Kartagener U.O. Pediatria "B. Trambusti" Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari  
Università degli Studi "A. Moro" di Bari

L'ADHD (Disturbo da deficit d'attenzione ed iperattività) è uno dei più comuni disturbi psichiatrici dell'infanzia e dell'adolescenza, i cui sintomi principali sono sorprendentemente simili a quelli causati dal sonno interrotto e dalla privazione di sonno; un'importante linea di ricerca si è focalizzata sull'identificazione dei deficit neurocomportamentali in bambini con DRS. Scopo dello studio è stato esaminare la possibilità di associazione tra ADHD e i differenti stadi dei DRS. Sono stati arruolati 94 bambini (range 3-13 anni) con DRS; ognuno di loro è stato sottoposto ad una valutazione polisonnografica notturna; 49 hanno presentato OSAS di diversa entità e i restanti 45 russamento primitivo. I genitori hanno compilato un questionario convalidato per valutare la frequenza dei 18 sintomi di classe A del DSM IV; abbiamo considerato alto un valore medio delle risposte (punteggio IHS, inattention/hyperactivity scale) corrispondente a 12 e più risposte positive. L'analisi dei questionari ha evidenziato che la prevalenza del comportamento disattento/iperattivo in pazienti con DRS è significativamente superiore rispetto alla popolazione generale (11.9% vs 3.9%;  $p < 0,01$ ; O.R. 3.3); scomponendo il gruppo di pazienti con DRS in russamento e OSAS, abbiamo riscontrato che l'associazione è presente per l'OSAS (16,8% vs 6,9%;  $p < 0.005$ ; O.R. 4.9) ma non per il russamento (7.1% vs 3.9%;  $p = ns$ ; O.R. 1.9). I pazienti affetti da OSAS hanno ottenuto un punteggio IHS più elevato ( $p = 0.03$ ) rispetto ai pazienti con russamento primitivo. Da tale studio emerge come riconoscere e trattare precocemente i disturbi respiratori nel sonno occulti in bambini con ADHD potrebbe avere un impatto importante sulla qualità di vita dei piccoli pazienti.

## APPARENT LIFE THREATENING EVENT (ALTE) E VOLVOLO GASTRICO INTERMITTENTE: CASO CLINICO

Tedeschi Giuseppe (1), Tranchino Valentina (2), Natale Maria Pia (2), Brunetti Luigia (2)

(1) Ospedale Dimiccoli di Barletta

(2) Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e cura di Apnee infantili, discinesie ciliari e Sindrome di Kartagener U.O. Pediatria "B. Trambusti" Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari  
Università degli Studi "A. Moro" di Bari

cu

AN, 2 mesi, nato alla 40° sett da PS. Peso alla nascita 3100 gr. Dai primi giorni di vita rigurgito e/o vomito ad ogni poppata con miglioramento dopo terapia con ranitidina. Ad un mese di vita, dopo lavaggio nasale, ha presentato pallore cutaneo, rigurgito con successiva apnea, cianosi e perdita di coscienza; condotto presso il PS di altro nosocomio viene sottoposto a rianimazione primaria con ripristino della normale funzione respiratoria. Durante la degenza ha presentato rigurgiti quotidiani e ostruzione nasale; per la comparsa di rantoli a piccole bolle e per il ripresentarsi di un episodio analogo al precedente, il piccolo viene trasferito presso il nostro centro e ricoverato per inquadramento diagnostico di ALTE. All'ingresso condizioni cliniche discrete, obiettività cardiaca e addominale nella norma, rientramenti sottocostali, ronchi e rantoli subcrepitanti diffusi. Si dispone monitoraggio saturimetrico (SaO<sub>2</sub> in aria 94-96%). Durante la degenza ha presentato un ulteriore episodio di ALTE; sono stati effettuati esami ematochimici di primo livello, esami infettivologici ed urinocultura risultati nella norma ad eccezione di leucocitosi. Sono stati effettuati glicemia, lattacidemia, piruvatemia e chetonemia risultati lievemente alterati; ulteriori approfondimenti diagnostici hanno escluso malattie metaboliche. EEG, Eco-transfontanellare, eco addome sono risultati nella norma. Ha eseguito polisonnografia associata ad esame impedenziometrico delle 24 ore (IR 4.2% normale per età); non c'è stata correlazione significativa tra gli episodi di reflusso acido e non acido e gli eventi respiratori registrati. Sono emersi all'EcoCG pervietà della fossa ovale, all'ECG turbe della conduzione ventricolare destra, all'Rx esofago-stomaco voluminosa cascata posteriore gastrica e aspetto a volvolo intermittente, ipertonìa antro-pilorica, assenza di reflusso gastro-esofageo, lieve ritardo dello svuotamento gastrico. Pertanto viene disposto riposo gastrico con nutrizione via sondino naso-duodenale/digiunale per circa 40 giorni. Il piccolo è ora in attesa di rivalutazione per eventuale trattamento chirurgico e non ha presentato ulteriori episodi di ALTE.

TITOLO:

**La Teleangectasia Emorragica Ereditaria Orofaciale: Uso del Laser a Diodo ad Alta Potenza nella Terapia delle Lesioni Precoci e Avanzate**

AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO:

Tempesta Angela, Limongelli Luisa, Di Venere Daniela, Lacaita Maria Grazia, De Falco Vincenzo, Favia Gianfranco

ENTE DI APPARTENENZA:

U.O.C. di Odontostomatologia – Policlinico di Bari



Introduzione: La Teleangectasia emorragica ereditaria, o morbo di Rendu-Osler-Weber, è un disordine mucocutaneo ereditario autosomico dominante dovuto alla mutazione di geni coinvolti nella via di segnalazione mediate dal TGF $\beta$  importante nello sviluppo dell'endotelio vascolare, che induce una dilatazione anomala dei vasi terminali della cute e delle mucose e shunt artero-venosi dei visceri. Le teleangectasie, più spesso multiple (anche centinaia) si presentano come macule rosse, prima piane, poi nodulari. I rischi di queste lesioni sono: aumento del numero, aumento di volume, sanguinamento al minimo trauma e impetiginizzazione. Obiettivo del nostro lavoro è dimostrare l'efficacia del Laser a Diodi ad alta potenza nel trattamento preventivo di lesioni precoci (<1mm) e terapeutico di lesioni avanzate (>1mm).

Materiali e Metodi: Riportiamo i casi di 21 pazienti affetti dalla sindrome che mostrano teleangectasie multiple orali e periorali che necessitavano di trattamento preventivo e/o terapeutico. Ciascun paziente si è sottoposto a sedute multiple durante le quali, previa anestesia locale, si eseguiva la fotocoagulazione con Laser a Diodi all'Arseniuro di Gallio in modalità pulsata (periodi on 190/250 ms, off 250/450), con potenza di 14-20 W e lunghezza d'onda di 800nm, alternata a crioterapia e seguita da applicazione di gel a base di Sodio-Ialuronato e amminoacidi.

Risultati: Durante la seduta, si poteva rilevare una immediata coagulazione delle lesioni, senza sanguinamento, con notevoli miglioramenti in tutte le aree trattate e scarsi edema e dolore post-operatori.

Conclusioni: Il laser a Diodi è l'unica strategia terapeutica nel trattamento non invasivo di lesioni teleangectasiche orali e periorali in pazienti affetti da HHT con approccio differenziato a seconda che le lesioni siano precoci (<1mm) o avanzate (>1mm).

## CASE REPORT: UNA CAUSA RARA DI ALTE

Tranchino Valentina (1), Natale Maria Pia (1), Tedeschi Giuseppe (2), Brunetti Luigia (1)

(1) Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e cura di Apnee infantili, discinesie ciliari e Sindrome di Kartagener U.O. Pediatria "B. Trambusti" Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari  
Università degli Studi "A. Moro" di Bari

(2) Ospedale Dimiccoli di Barletta

P.M. maschio, 3 mesi. Nato a termine da PS, peso alla nascita 4,330 Kg. Non patologie neonatali. A 3 mesi il piccolo viene condotto presso il PS di altro presidio per un episodio di cianosi generalizzata, apnea di breve durata ed ipertono. Formulata diagnosi di "crisi di apnea in paziente con laringite" e rinvio al domicilio con terapia aerosolica. Si verifica un ulteriore episodio a distanza di 5 giorni per cui in PS viene consigliata terapia con cortisonico per os e claritromicina. Per la comparsa di dispnea viene condotto presso il nostro PS ove se ne dispone il ricovero. All'ingresso il piccolo presenta fischi e sibili udibili su tutto l'ambito polmonare. Si riscontrano rientramenti al giugulo, intercostali e sottocostali. Gli esami ematochimici ed infettivologici sono risultati nella norma, così come il test del sudore. L'Rx del torace evidenzia un addensamento al lobo superiore di sinistra e in sede basale destra. Per la scarsa risposta alla terapia, si esegue TAC torace: al passaggio laringo tracheale a destra è presente lesione a margini netti che presenta enhancement dopo mdc in stretto rapporto di continuità con il polo inferiore della tiroide. Detta formazione determina compressione ab estrinseco che causa in tale sede lieve alterazione del calibro della trachea. Esegue eco tiroidea risultata non dirimente, pertanto si sottopone ad angio RMN collo torace che evidenzia in corrispondenza della parete posterolaterale destra del laringe ipoglottico formazione nodulare di dimensioni di circa 9x7mm che si estende caudalmente ad interessare la cartilagine cricoide. La lesione aggetta nel lume aereo che appare stenosato (lume residuo di 2mm) e presenta caratteristiche morfologiche compatibili con angioma capillare. Il piccolo viene dimesso con diagnosi di "ALTE e dispnea in paziente con angioma sottoglottico" ed avviato al trattamento con propanololo.

*Cu*

## **ANALISI DEI MARKERS DI FLOGOSI DELLE VIE AEREE NEL CONDENSATO DI BAMBINI AFFETTI DA OSAS**

Tranchino Valentina (1), Natale Maria Pia (1), Tedeschi Giuseppe (2), Brunetti Luigia (1)

(1) Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e cura di Apnee infantili, discinesie ciliari e Sindrome di Kartagener U.O. Pediatria "B. Trambusti" Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari  
Università degli Studi "A. Moro" di Bari

(2) Ospedale Dimiccoli di Barletta

**INTRODUZIONE:** negli ultimi anni diversi autori hanno evidenziato un incremento di citochine proinfiammatorie (IL1, IL6, TNF $\alpha$ ) in soggetti con diverse patologie come la narcolessia, l'obesità e l'OSAS; in particolare recentemente sono stati riscontrati elevati livelli di IL6 nel condensato esalato di pazienti adulti affetti da OSAS dimostrando anche una correlazione tra severità dell'OSAS e grado di infiammazione a carico delle vie aeree.

*Lu*

**OBIETTIVO:** valutare i livelli di IL6 nel condensato esalato di bambini affetti da OSAS.

**MATERIALI E METODI:** sono stati arruolati 20 bambini (età media di 7 anni) con sospetta OSAS e 6 bambini (gruppo controllo), omogenei per sesso ed età. Tutti i bambini sono stati sottoposti ad anamnesi, ad un questionario riguardante i DRS, all'esame polisinnografico notturno ed alla raccolta del condensato dell'aria espirata.

**RISULTATI:** a tutti i bambini è stata posta diagnosi di OSAS. La concentrazione di IL6 nell'espriato condensato dei bambini con OSAS è risultata significativamente maggiore rispetto ai controlli [1.93(1.69-21.95) vs 1.68(1.61-1.74) p<0.05].

**CONCLUSIONI:** anche nei bambini affetti da OSAS si riscontra un incremento dei livelli di IL-6 nel condensato esalato, suggerendo l'idea che v'è infiammazione nelle vie aeree dei bambini affetti da tale sindrome e, considerando che anche nell'OSAS vi è un'infiammazione a carico delle vie aeree.

## CASE REPORT: SINDROME DI KARTAGENER IN DUE FRATELLI

Tranchino Valentina (1), Natale Maria Pia (1), Tedeschi Giuseppe (2), Brunetti Luigia (1)

(1) Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e cura di Apnee infantili, discinesie ciliari e Sindrome di Kartagener U.O. Pediatria "B. Trambusti" Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari Università degli Studi "A. Moro" di Bari

(2) Ospedale Dimiccoli di Barletta



A. maschio 18 mesi. Nato a termine da PS. A 20 sett. di EG diagnosi ecografica di destrocardia con DIV e aorta a cavaliere (corretto chirurgicamente a 3mesi). Alla nascita diagnosi di situs inversus. Sin dai primi mesi di vita infezioni ricorrenti delle basse vie aeree. In clinica esegue esami ematochimici che evidenziano incremento degli indici di flogosi, esami infettivologici ed immunologici nella norma, test del sudore negativo e nessuna mutazione CFTR. Il brushing nasale mostra la quasi totalità dei campi analizzati caratterizzata da ciglia immobili. Si esegue l'esame ultrastrutturale che rileva la completa assenza dei bracci di dineina esterni ed interni, la TC torace evidenzia un circoscritto rilievo consolidativo fibrodistelettastico come da broncopatia organizzata con bronchiectasie. La TC dei seni mostra ipertrofia della mucosa dei seni mascellari. Si pone diagnosi di Sindrome di Kartagener. Alla luce di tale diagnosi sottoponiamo ad indagini anche M. 3 anni, il fratello maggiore di A., anch'egli affetto da IRR. Nato a termine da PS. Dopo poche ore dalla nascita ha presentato distress respiratorio ingravescente con indici di flogosi ed esami colturali negativi. L'Rx torace mostrava accentuazione della trama polmonare. Somministrato surfactant per via ET, assistito con cPAP per 14 giorni. Sin dai primi mesi di vita infezioni ricorrenti delle alte e basse vie respiratorie. All'ingresso in Clinica M. presenta un quadro respiratorio broncostruttivo; all'ascultazione cardiaca si evidenzia presenza dei toni all'emitorace di destra. Esegue rx torace che conferma il sospetto di destrocardia. Si impone quindi l'esecuzione di brushing nasale caratterizzato da ciglia immobili, e dell'esame ultrastrutturale che mostra bracci di dineina esterni sono quasi sempre assenti mentre quelli interni risultano corti o assenti. Esegue ecocardiogramma (buon compenso cardiovascolare in situs inversus), eco addome (situs inversus completo), TC torace (segmento laterale del lobo medio fibrodistelettastico con bronchiectasie), TC dei seni paranasali (sinusite etmoidale). Anche per M. si formula diagnosi di sindrome di Kartagener. L'importanza di una diagnosi precoce si configura nella possibilità di un trattamento terapeutico adeguato che garantisca una migliore qualità di vita.

## ANALISI MOLECOLARE E CORRELAZIONE GENOTIPO-FENOTIPO IN FAMIGLIE CON IPERFENILALANINEMIE

R. Trunzo<sup>1</sup>, R. Santacroce<sup>1</sup>, G. D'Andrea<sup>1</sup>, V. Longo<sup>1</sup>, G. De Girolamo<sup>1</sup>, C. Dimatteo<sup>1</sup>, A. Leccese<sup>1</sup>, V. Lillo<sup>2</sup>, M. Margaglione<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Lab. Genetica Medica, U.O. Ospedali Riuniti di Foggia, Foggia, <sup>2</sup>Osp. Pediatrico Giovanni XXIII, Bari



L' Iperfenilalaninemia (HPA) è una patologia genetica con eterogeneità allelica e variabile espressione fenotipica, causata dall'enzima PAH. Lo studio è finalizzato all' identificazione delle mutazioni responsabili della carenza di PAH in pazienti con HPA (valori di Phe <7 mg/dl), provenienti dal Sud Italia, individuati mediante screening neonatale, e all'identificazione di criteri diagnostici più efficaci da mettere a disposizione dei pazienti per un eventuale trattamento alimentare specifico. Sono stati studiati 26 bambini con forme mild di HPA, diagnosticati presso l'Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII (Bari). Per la genotipizzazione dei probandi si è analizzato il gene PAH per la ricerca di mutazioni causative del fenotipo clinico. I difetti trovati sono 10 mutazioni missense (una non descritta), 1 delezione e 3 mutazioni di splicing. Nei pazienti con un solo dosaggio >2mg/dl e i successivi sempre nella norma è stata riscontrata o una sola mutazione in eterozigosi o assenza completa di mutazioni mentre nei pazienti con valori compresi tra 2 e 6mg/dl, sono state individuate due differenti mutazioni, in particolare un'associazione fra una mutazione descritta come causativa di PKU classica (in condizione di omozigosi) e una mutazione causativa di HPA non PKU o la coesistenza di 2 mutazioni responsabili di HPA. L'individuazione di queste 14 mutazioni conferma l'idea di marcata eterogeneità mutazionale della patologia. La conoscenza approfondita e l'eventuale correlazione genotipo fenotipo fra le mutazioni trovate e il quadro clinico può fornire un denominatore comune nella valutazione dei fenotipi metabolici, facilitare la diagnosi, la prognosi e individuare un test per lo stato di portatore nella popolazione.

COGNOME E NOME DELL'AUTORE: TRUNZO ROBERTA

ENTE DI APPARTENENZA: Servizio di Genetica Medica, U.O. Ospedali Riuniti di Foggia, Foggia

CELLULARE: 327/1597173

E-MAIL: [dalma17@libero.it](mailto:dalma17@libero.it)

## **TITOLO: Monitoraggio glicemico in continuo: una metodica utile anche in patologie diverse dal diabete tipo I**

Tummolo A, Ortolani F, Natale MP, Masciopinto M, Arpino N, Grande C, Morrica R, Pesce S, Vendemiale M, Piccinno E, Papadia F.

U.O. Malattie Metaboliche e Genetica Medica, Sezione Diabetologia – Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

Cellulare e e-mail dell'autore presentante il contributo: 3385065334, federicaortolani@hotmail.com



**BACKGROUND:** L'applicazione più comune dei dispositivi di rilevazione in continuo della glicemia (CGMS) è a tutt'oggi l'identificazione di eventi ipoglicemici in pazienti diabetici trattati con insulina (in particolare durante la notte) e la valutazione delle variazioni glicemiche giornaliere. Negli ultimi anni, lo sviluppo di sistemi sempre più avanzati, ha determinato un aumentato interesse verso le potenziali applicazioni anche in altri tipi di patologie da comprovata o sospetta alterazione del metabolismo glicidico di interesse pediatrico.

**METODI:** Tra i sensori di glucosio disponibili in commercio, il sistema Medtronic è stato utilizzato nella pratica clinica in 4 pazienti seguiti presso la nostra U.O. per disturbi del metabolismo glicemico diversi dal diabete tipo I: 1 (A) caso in follow-up per glicogenosi tipo IA, 2 casi (B-C) in osservazione per sospetti episodi ipoglicemici associati a eventi lipotimici, 1 caso (D) in fase di approfondimento diagnostico per sospetta glicogenosi tipo 0.

**RISULTATI:** Nel paziente A, l'uso del CGMS ha permesso di monitorare l'andamento glicemico e di constatare l'efficacia del trattamento con pasti piccoli e frequenti e nutrizione enterale continua notturna escludendo eventi ipoglicemici prolungati significativi. Nei pazienti B e C, ha permesso di escludere un'alterazione del metabolismo dei carboidrati alla base degli eventi lipotimici descritti. Nell'ultimo caso (D), l'uso della CGMS ha messo in evidenza episodi ricorrenti di ipoglicemia asintomatica ed evidenziato un mancato incremento della glicemia postprandiale con marcata tendenza alla ipoglicemia notturna. Sulla scorta di questi dati è stato possibile intraprendere opportuno trattamento per la profilassi degli eventi ipoglicemici notturni e di porre sospetto di disturbo del metabolismo glicidico, non attribuibile a deficit peculiare.

**CONCLUSIONI:** evidenze preliminari sull'uso del CGMS in ambiente metabolico pediatrico, suggeriscono che questa nuova tecnologia potrebbe essere applicata sia in fase diagnostica che di follow-up in pazienti con accertato o sospetto disturbo del metabolismo dei carboidrati al fine di identificare trend glicemici ed eventi ipoglicemici prevalentemente notturni, non altrimenti evidenziabili, e da approntare trattamento terapeutico adeguato.



### **Una community per le malattie rare**

UNIAMO F.I.M.R. onlus, Ministero della Salute, I.S.S. Centro Nazionale Malattie Rare, Age.Na.S., Coordinamenti regionali malattie rare del Veneto, della Liguria, della Campania e della Puglia, Regione Basilicata Dipartimento Salute, Sicurezza Sociale, Servizi alla Persona e alla Comunità, Eucerd, F.I.M.P., F.I.M.G., S.I.P., S.I.M.G, SimGePed, SIGU, orphanet, bio-banche, Federsanità-ANCI, C.A.R.D. Coordinamento delle Associazioni Regionali di Distretto, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino Messina, AUSL Roma A, Azienda Ospedaliera di Rilievo nazionale Santobono-Pausilipon Napoli, Comune di Scandicci, Società Italiana della Salute /Fi), Clinica pediatrica Università di Brescia Ospedale dei bambini, Spedali Civili di Brescia, Fondazione Istituto Neurologico Casimiro Mondino Pavia, Consorzio per le Valutazioni Biologiche e Farmacologiche.

Il progetto ha promosso una comunità di pratica con i rappresentanti dei principali attori del sistema delle malattie rare in Italia (pazienti, familiari, professionisti della salute, istituzioni), con l'obiettivo di creare un modello partecipato e condiviso per la valutazione della qualità dei Centri di Competenza per le malattie rare.

Il progetto ha valorizzato tutta la produzione normativa e documentale elaborata sul tema a livello regionale, nazionale e comunitario, sia da parte delle Istituzioni che delle organizzazioni di rappresentanza dei pazienti

Risultati ottenuti:

Condivisione di un unico linguaggio e dei contenuti

Definizione condivisa di Centro di Competenza

Creazione di un modello condiviso e trasferibile

Definizione dei criteri di qualità del Centro di Competenza

un

**TITOLO: Uno strumento affidabile e rapido per la quantificazione plasmatica di 18 farmaci psicoattivi.**

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome): VECCHIONE GENNARO, MARGAGLIONE MAURIZIO, GRANDONE ELVIRA**

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza: I.R.C.C.S. Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo (FG) e Genetica Medica, Università degli Studi di Foggia**

cu

La variazione individuale e la risposta clinica al trattamento con farmaci psicotropi è ancora un problema critico nella gestione dei pazienti psichiatrici. Recenti studi hanno dimostrato che ci sono risposte significativamente diverse tra gli individui in trattamento con lo stesso farmaco a causa delle variazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche. È ben noto che l'incidenza di effetti collaterali durante la terapia psicotropa è spesso correlata alla dose, e correlazioni simili sono stati trovati tra i livelli plasmatici e gli effetti terapeutici.

La nostra Unità Operativa ha sviluppato un metodo semplice, sensibile e specifico utilizzando la separazione in cromatografia liquida abbinata alla spettrometria di massa (LC-MS/MS) per l'analisi simultanea nel plasma di 18 farmaci (di natura sia basica che acida). Il principio è molto semplice e poco costoso offre alta sensibilità, specificità e linearità senza interferenze da matrice e componenti endogene. La cromatografia viene eseguita su una colonna a fase inversa mediante eluizione con una miscela di acetonitrile-H<sub>2</sub>O. La quantificazione dei composti viene eseguita in MRM (monitoraggio reazione multipla) cambiando la polarità di ionizzazione all'interno della seduta analitica. Un aumento ulteriore della sensibilità si ottiene in sMRM. L'intervallo di iniezione complessiva è inferiore a 5,5 minuti. Coefficienti di regressione delle curve di calibrazione e limiti di quantificazione (LOQ) ha mostrato una buona copertura in intervalli sia sopra che sub-terapeutici. I recuperi, sono  $\geq 94\%$ .

Questo metodo fornisce ai clinici la possibilità di identificare e quantificare, in tempi brevissimi, i farmaci assunti dai pazienti sia in casi di intossicazione (MRM mode) sia in casi di monitoraggio terapeutico (sMRM mode).

**DESCRIZIONE DEL FENOTIPO COMPORTAMENTALE IN UN CASO DI  
MICRODELEZIONE DEL CROMOSOMA 17q21.31**

Dott.ssa VENDEMIALE Marcella, Dott.ssa CORNACCHIA Domenica, Dott.ssa ROSSIELLO Anna, Dott.ssa LABBATE Arianna, Dott.ssa MASCIOPINTO Maristella, Dott.GENTILE Mattia, Dott. PAPADIA Francesco, Dott.ssa FISCHETTO Rita  
OSPEDALE PEDIATRICO "GIOVANNI XXIII" A.O.U. POLICLINICO DI BARI  
(e-mail [marcellavendemiale@alice.it](mailto:marcellavendemiale@alice.it) ; tel. 3283280008),

*cu*

Caso clinico: RM di 18a.1m. affetto da scoliosi, macrocrania, ritardo psicomotorio e convulsioni fino a 1a½ di vita. Ha eseguito analisi CGH-Array che ha dato come esito microdelezione del cromosoma 17q21.3. E' stato effettuato assessment neuropsicologico con la seguente batteria di test: WAIS-R; SPM; BVN12-18; Test Peabody; Vineland-Adaptive Behavior Scales; ABI; PSI-SF; VRS; Brief Cope; MSPSS. Il fenotipo comportamentale registra un quadro di grave ritardo mentale (QIT=32), intelligenza senso motoria. Reading e writing disabilities. La produzione verbale, è caratterizzata da scarso patrimonio lessicale e turbe della fonazione con eloquio incomprensibile, distorsioni, ripetizioni, digressioni, uso di suoni onomatopeici, frasi stereotipate, perseverazione dei contenuti ideativi e uso di gesti deitici e referenziali. Comprensione limitata ad ordini semplici. Deficitarie la MBT verbale e visuospaziale, la memoria semantica, l'attenzione condivisa, sostenuta e selettiva e la pianificazione di compiti semplici. Preservata la memoria episodica, buon riconoscimento del pericolo e di volti noti. Scarse le competenze prassico-motorie per disprassia ideomotoria e deficitaria organizzazione spazio-temporale. Schema corporeo adeguato a livello gnosico su di sé. Presenta atteggiamento fiducioso e positivo con adulti e coetanei, amabilità, buon controllo degli impulsi, apprensività, attaccamento positivo con le figure di riferimento, dipendenza e autonomie personali limitate ai bisogni primari. Il sistema emozionale risulta adeguato nella decodifica delle emozioni altrui con, tuttavia, scarsa capacità di sintonizzazione. Il quadro della microdelezione sembra correlare con un grave ritardo dello sviluppo psicomotorio e degli apprendimenti e comunicazione inintelligibile in soggetto con buone capacità relazionali di tipo estroversivo che sembrano rappresentare un punto di forza. Ulteriori studi sono necessari per stabilire se il fenotipo sopra descritto sia caratteristico della microdelezione.

**FENOTIPO COMPORTAMENTALE DI UN SOGGETTO CON  
MICRODELEZIONE DEL CROMOSOMA 16p11.2. di origine de novo**

Dott.ssa VENDEMIALE Marcella, Dott.ssa LABBATE Arianna, Dott.ssa CORNACCHIA  
Domenica, Dott.ssa ROSSIELLO Anna, Dott.ssa NATALE Maria Pia, Dott.CARELLA  
Massimo, Dott. PALUMBO Orazio, Dott. PAPADIA Francesco, Dott.ssa FISCHETTO Rita  
OSPEDALE PEDIATRICO "GIOVANNI XXIII" A.O.U. POLICLINICO DI BARI  
(e-mail marcellavendemiale@alice.it; cell. 3283280008)



Riportiamo lo studio neuropsicologico e comportamentale di B.C. di 7a.6m. con quadro clinico caratterizzato da obesità, bassa statura disarmonica e scoliosi congenita. La bambina presenta ritardo nello sviluppo linguistico espressivo (prime parole a 3a), con buon recupero della produzione verbale dopo logoterapia e comprensione in linea con l'età cronologica; attuale produzione verbale > comprensione. All'osservazione clinica evidenzia motricità dinamica generale adeguata, goffaggine nelle prassie fini, disattenzione, iperattività, impulsività, immaturità emozionale e comportamentale, bassa autostima, demotivazione, stancabilità. Adattabile e socievole mostra attaccamento diffuso. Riportate estrema iperfagia, ansia e scarsa autonomia. Per l'assessment neuropsicologico sono stati utilizzati i seguenti strumenti psicodiagnostici: WISC-III; BVN 5-11; CBCL 6-18; SAT; CRS-R; Test delle Campanelle Modificato; VMI; SAFA; test carta e matita; PSI-SF; Brief Cope; MSPSS. Il profilo cognitivo è lievemente deficitario (QIT:68) e disarmonico, a favore del dominio verbale (QIV:81;QIP:62). Le capacità mnestiche evidenziano adeguata MBT numerica, visuo-spaziale e MLT verbale; la MBT verbale appare sensibile al livello motivazionale. La libertà dalla distraibilità evidenzia una caduta nelle abilità di ragionamento numerico e generale. L'organizzazione percettiva e visuo-motoria evidenzia variabilità modulare con deficit marcato nella pianificazione cognitiva e anticipazione mentale per sequenze logico-temporali e nella percezione visuo-spaziale; aree di criticità nelle funzioni visuo-costruttive, nell'attenzione, percezione, memoria e processi di organizzazione e controllo delle risposte visuo-motorie; migliore l'integrazione visuo-motoria per compiti semplici di coordinazione oculo-manuale; nella media normativa le capacità di processamento corticale, riconoscimento delle informazioni, velocità di analisi ed elaborazione visuo-percettive; adeguate le prassie motorie verbali e su imitazione e le funzioni esecutive. La microdelezione nella regione 16p11.2 è stata riportata nello 0,5% di bambini con obesità di grado severo ad insorgenza precoce. Quando ricorra "de novo", e particolarmente ampia, è stata associata ad autismo e ritardo mentale di vario grado. La nostra pz presenta un assetto clinico e cognitivo più moderato, rispetto agli altri casi descritti in letteratura, in assenza di patologia autistica. Il caso osservato è suggestivo per una prima definizione di assessment neuropsicologico e individuazione di aree deficitarie a fini riabilitativi e conseguenti migliori adattamenti personali e sociali.

**STUDIO DEL FENOTIPICO COMPORAMENTALE IN UNA FAMIGLIA  
PORTATRICE DI MICRODELEZIONE DEL CROMOSOMA 2p21**

Dott.ssa VENDEMIALE Marcella, Dott.ssa ROSSIELLO Anna, Dott.ssa CORNACCHIA  
Domenica, Dott.ssa LABBATE Arianna, Dott.ssa D'ANIELLO Giacoma, Dott.ssa  
CARELLA Francesca, Dott.ssa TUMMOLO Albina, Dott. ZELANTE Leopoldo, Dott.  
CARELLA Massimo, Dott. PAPADIA Francesco, Dott.ssa FISCHETTO Rita.  
OSPEDALE PEDIATRICO "GIOVANNI XXIII" A.O.U. POLICLINICO DI BARI  
(e-mail [marcellavendemiale@alice.it](mailto:marcellavendemiale@alice.it); tel. 3283280008)

*CM*

Riportiamo il caso di una famiglia, fratello DV di 12a.11m, sorella DM di 8a.7m. e madre portatori della stessa microdelezione del cromosoma 2p21, ma con diverse presentazioni cliniche. E' stato effettuato assessment neuropsicologico e comportamentale con i seguenti tests:WISC-IV;BVN12-18;CBCL 6-18;CRS-R;SAFA;test carta e matita;FAT. M presenta oloprosencefalia con malformazioni complesse, ptosi palpebrale, ridotto accrescimento staturò-ponderale, ritardo dello sviluppo psicomotorio, astenia, regressione del controllo sfinterico notturno. Il profilo cognitivo evidenzia ritardo intellettivo medio-grave(QIT=47) con profilo disarmonico (CV=68; RP=56). V presenta normale sviluppo psicomotorio e staturò-ponderale, cefalea con nausea ed episodi di perdita di coscienza e della memoria dagli 11a. Il profilo cognitivo mostra intelligenza ai limiti della norma (QIT=80 CV=82 RP=85). Entrambi evidenziano compromissione variabile delle capacità di espressione verbale, conoscenza lessicale, ragionamento induttivo e sequenziale generale, attenzione e MBT, tutte maggiormente deficitarie in M, che presenta, altresì, una particolare compromissione nell'area visuo-spaziale, nelle capacità di tipo costruttivo e visuoperceptivo. Lo studio longitudinale del caso, evidenzia altresì, in M un declino intellettivo a livello globale e nello specifico una compromissione di tipo modulare nelle abilità di tipo costruttivo e visuoperceptivo. La regolazione comportamentale ed emotiva registra in entrambi i fratelli iperattività, impulsività, disattenzione, etero-aggressività, scarsa autonomia e carattere socievole; presenza di gioco solitario in M. Il caso esaminato evidenzia variabilità fenotipica e quadri neuroradiologici diversi, nell'ambito di stesso genotipo a trasmissione dominante familiare. Lo studio neuropsicologico del fenotipico materno potrebbe approfondire l'eventuale interferenza dei fattori ambientali sullo stesso background genetico.

## **Abstract**

**Titolo: Principi di terapia infusionale ed enterale nelle malattie metaboliche**

Autore: Inf. Zatton Margherita

Ospedale di appartenenza: Policlinico-Giovanni XXIII° - Bari

Le malattie metaboliche congenite sono malattie genetiche, cioè a carico di geni che codificano gli enzimi necessari alla trasformazione di alcune sostanze dette substrati in altre sostanze dette prodotti, determinando l'accumulo di un substrato dannoso per la cellula o la riduzione della capacità di sintesi di composti essenziali. Queste malattie sono numerosissime e si presentano con una grande variabilità clinica e una notevole complessità assistenziale tanto da richiedere, necessariamente, un approccio multi-disciplinare, multi-professionale e multi-dimensionale.

La sintomatologia è insidiosa e spesso i disturbi metabolici vengono scambiati per sintomi di altre patologie come per es. una sepsi gravissima. *du*

Questi neonati sono, quasi sempre, neonati a termine di peso normale che nelle prime ore non mostrano problemi particolari. E' indispensabile che il neonatologo riconosca il più rapidamente possibile un disturbo del metabolismo per, poi, indirizzare, senza perdere tempo prezioso, il piccolo al centro di riferimento.

L'approccio alle malattie metaboliche, fondamentalmente, deve riguardare la dieta, l'alimentazione per via enterale, la nutrizione parenterale e la terapia enzimatica.

Il neonato è il fulcro della triade "Neonato-Madre-Padre", cui dedicheremo e garantiremo non solo le nostre abilità tecniche e le nostre conoscenze scientifiche ma anche quelle di counselling, relazionali ed educative, fornendo adeguate e corrette informazioni e stimolando e coinvolgendo la famiglia a partecipare alle cure del proprio bambino, anche affidando loro l'esecuzione di semplici manovre, come l'igiene degli occhi, il cambio del pannolino e l'alimentazione.

**Dr L. Zelante**

### **DIAGNOSI GESTALTICA**

*Am*

Il termine Gestalt è mutuato da una forma particolare di Psicologia che si fonda sugli aspetti percettivi della realtà. Tradotto in termini più semplici, nella pratica clinica significa diagnosi “a colpo d’occhio”. Il “colpo d’occhio” in genere non fissa le forme di osservazione comune e trattiene quelle che si discostano dalla quotidianità, indipendentemente dal valore estetico.

La genetica clinica e, ancor di più, la Dismorfologia Clinica, fa largo uso di questo strumento. Naturalmente è una tecnica che fa affinata con la pratica continua e l’impressione soggettiva, lì dove è possibile, va poi confermata con riscontri clinici e di laboratorio. Il pericolo maggiore di questa metodologia consiste nella soggettività dell’osservazione che, portata all’estremo, rischia di portare all’assurdo pirandelliano “così è se vi pare”.

Saranno illustrati i parametri oggettivi dell’osservazione clinica l’insieme dei quali va a costituire il cosiddetto “fenotipo sindromico”. Gli individui con la stessa sindrome hanno in comune un insieme di segni clinici che sono al limite dell’osservazione ordinaria e che li fanno sembrare tutti membri di una stessa famiglia..

**Alessandra Bisceglia, una giornalista rara: le scelte della famiglia e il ruolo della sanità pubblica verso l'autonomia realizzata.**

*Abstract*

*Am*

Alessandra Bisceglia, una giovane donna, giornalista e autrice televisiva, dotata di straordinarie doti umane e professionali, di un talento e un coraggio fuori dal comune, e non di meno, l'esempio di un'autonomia realizzata. Affetta fin dalla nascita da una grave forma di malformazione vascolare che l'ha portata nel 2008 alla sua scomparsa, Alessandra era sempre pronta a mostrare la sua sicurezza e determinazione ravvisabile nelle scelte e negli obiettivi che giorno per giorno si poneva, nonostante la sua malattia e le difficoltà pratiche cui andava incontro costantemente.

In generale, il percorso verso l'autonomia per un bambino con una grave malattia cronica e invalidante riflette una serie di ostacoli specificatamente legati al suo deficit e agli atteggiamenti della famiglia e dell'ambiente di cui si circonda, e che spesso purtroppo possono impedire una crescita autonoma.

La reazione dei familiari può variare di caso in caso, da chi rifiuta la nuova situazione e dedica tutte le energie a far guarire il figlio, a chi sacrifica tutta la propria vita ad accudirlo, anche quando non è necessario. Il bambino, tuttavia, assorbe all'interno del nucleo familiare, il clima di accettazione o di rifiuto, il vissuto di ansia o serenità, di amore o insofferenza, legato alla sua presenza.

Tutti questi atteggiamenti possono ostacolare le possibilità di adattamento favorendo una regressione piuttosto che una crescita verso l'autonomia. È importante che le famiglie possano usufruire di validi sostegni di tipo psicologico, sanitario e pratico e ricordare che "difficile" non significa "impossibile". Favorire l'autonomia non vuol dire solo aiutare la persona a muoversi, vestirsi o mangiare da sola, ma anche metterla in grado di scegliere, decidere della propria vita, organizzarsi, assumersi responsabilità e doveri, avere interessi per sé. È ovvio che questi aspetti non possono essere raggiunti se un bambino con una malattia cronica e invalidante è visto come un recipiente passivo e non come agente attivo nelle relazioni che costruisce e sui diritti sociali di cui gode.

Come per le famiglie anche il ruolo della Sanità Pubblica è molto delicato e complesso, per questo può rappresentare sia un'importante risorsa sia un grosso ostacolo nel favorire la crescita verso l'autonomia di questi bambini e nel sostenere le famiglie nel modo più adeguato possibile. Allo stesso modo, anche l'integrazione fra servizi sociali e sanitari rappresenta una necessità imprescindibile per organizzare risposte e interventi fondati sul riconoscimento delle persone nella loro globalità e in rapporto ai loro contesti di vita. L'obiettivo è quello di aiutare il paziente ad accedere in maniera più efficiente alle sue risorse personali per accettare le conseguenze della sua malattia e generare maggiore efficacia nella cura e nel sostegno.

Dott.ssa Raffaella Restaino  
Psicologa-psicoterapeuta  
Presidente Fondazione Alessandra Bisceglia W Ale Onlus



## Studio biofisico di mutazioni del canale al cloro CIC-1, quali responsabili di Miotonia Congenita

Altamura Concetta, Desaphy Jean-François, Gramegna Gianluca, Dinardo Marilena, Mauro LoMonaco\*, Conte Camerino Diana

Dip. Farmacia-Scienze del Farmaco, Università di Bari-Aldo Moro

\*Dip. Neuroscienze, Università Cattolica di Roma

La Miotonia Congenita (MC) è una malattia genetica rara caratterizzata da una grave rigidità muscolare dopo contrazione volontaria. E' causata da mutazioni loss-of-function del gene che codifica per il canale al cloro CIC-1. Le mutazioni A531V, G190S e F167L, individuate in pazienti miotonici, sono state introdotte nel cDNA hCIC-1 mediante mutagenesi, espresse in cellule HEK293 e studiate mediante patch clamp. A531V riduce la densità delle correnti al cloro sebbene la voltaggio dipendenza sia simile al wild-type (WT). G190S induce uno shift della probabilità di apertura del canale verso potenziali positivi. Questi effetti spiegano pienamente il ruolo di A531V e G190S nella MC. Le correnti al cloro prodotte da F167L risultano invece simili al WT. Abbiamo quindi caratterizzato le mutazioni presenti nei pazienti eterozigoti portatori di F167L. Le mutazioni G284R, G355R, Y686X non generano alcuna corrente confermando il loro ruolo nel fenotipo clinico. R105C induce, in condizione simil-fisiologica, una riduzione della corrente, mentre P558S induce una profonda alterazione delle correnti al cloro. L'associazione di queste mutazioni con F167L potrebbe spiegare la MC. Rimane da capire il ruolo della mutazione F167L nell'espressione del fenomeno clinico nei pazienti miotonici recessivi. Supportato da Telethon-Italia e Association Française contre les Myopathies.

## Novità in terapia: spotlight su.....Talassemie

### Anna Pietrapertosa, Bari

La storia naturale della Talassemia Major è radicalmente cambiata negli ultimi 30 anni; i regimi trasfusionali ad alti livelli di emoglobina, adottati alla fine degli anni 60, il trattamento ferrochelante per via s.c. lenta disponibile dal 1978, hanno modificato il quadro clinico, migliorato la qualità della vita, la sopravvivenza ed hanno permesso un migliore controllo della siderosi.

Il sovraccarico di ferro, causa di morbidità e mortalità, nella Talassemia Major è secondario all'aumentato assorbimento intestinale di ferro, ma soprattutto al carico trasfusionale. Il ferro in eccesso introdotto con le emotrasfusioni, quando la transferrina è completamente satura, compare nel plasma come quota libera non legata alla transferrina (NTBI) e da qui parte una sequela di eventi che porta al danno d'organo. La terapia ferrochelante si delinea quale terapia "salvavita" in quanto rimuove il ferro in eccesso e protegge gli organi dagli effetti tossici dei radicali liberi prevenendo così le gravi complicanze d'organo quali la cardiopatia siderotica che ancora oggi è la prima causa di morte nei pazienti talassemici Major. I chelanti del ferro oggi registrati e disponibili sono: la deferoxamina (DFO), il deferiprone (DFP) ed il deferasirox (DFX). La DFO in infusione lenta s.c., introdotta alla fine degli anni 70, ha cambiato il volto della talassemia migliorando ed allungando sensibilmente le aspettative di vita. Tuttavia 1/3 dei pazienti in trattamento con DFO sviluppa siderosi d'organo a causa della gestione difficile di questa terapia che non può essere somministrata per via orale e per gli effetti collaterali nella sede d'iniezione. Alla fine degli anni 90 viene introdotto il primo chelante orale, il DFP, suddiviso in 3 somministrazioni die, che ha dimostrato un effetto benefico soprattutto sulla siderosi cardiaca. L'uso del deferiprone è limitato dalla comparsa di evento avverso grave quale l'agranulocitosi risolvibile con l'interruzione della terapia. Una novità terapeutica che sta ottenendo grandi consensi è la terapia combinata (DFO +DFX) che, sfruttando l'effetto shuttle cioè i potenziali sinergici dei due farmaci, è molto efficace nella riduzione del ferro cardiaco; migliora significativamente il T2\* cardiaco e di conseguenza la FE rispetto alla monoterapia. Nel 2007 viene registrato in Italia un nuovo ferrochelante orale: il DFX in compresse dispersibili in acqua, in monosomministrazione, che contribuisce a migliorare la compliance dei pazienti. È efficace nel ridurre la LIC e nella rimozione e nella prevenzione del sovraccarico di ferro cardiaco. I nuovi approcci terapeutici sono rappresentati da un nuovo ferrochelante orale FBS0701 in fase 2 di sperimentazione e dall'uso combinato di due chelanti orali DFX e DFP. Il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (CSE) rappresenta l'unico trattamento definitivo della Talassemia Major anche se limitato ai pazienti (all'incirca 30%) con donatori HLA compatibili. La terapia genica, basata sul trapianto di CSE autologhe trasdotte con un vettore virale esprime il gene sano della B globina è un'alternativa importante al trapianto allogenico di CSE per i pazienti che non hanno un donatore HLA compatibile. Le terapie ferrochelanti personalizzate, la terapia genica rappresentano il futuro della Talassemia. L'obiettivo è : buona qualità della vita, lunga sopravvivenza.

## **PRODOTTI NON EROGABILI A CARICO DEL SSN PER PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE RARE**

AUTORI: Antonacci Stefania<sup>^</sup>, Azzollini Teresa \*Valentina Lucia Muciaccia, Chielli Angela<sup>^</sup>.

\*SSFO (Scuola di Specializzazione in farmacia Ospedaliera – Bari), <sup>^</sup>Farmacia Territoriale ASLBA

**INTRODUZIONE.** Le prestazioni e i servizi che il SSN è tenuto a fornire a tutti i cittadini sono definiti dai LEA, il livello "essenziale" garantito a tutti i cittadini. Le Regioni possono comunque utilizzare risorse proprie per garantire servizi e prestazioni ulteriori rispetto a quelle incluse nei LEA. Tra le prestazioni di Assistenza integrativa c'è la fornitura di prodotti dietetici a categorie particolari di pazienti. Il Registro Nazionale di alimenti per fini medici speciali erogabili per le Malattie Metaboliche Congenite (RNMM) raccoglie tutti i prodotti erogabili a queste categorie di pazienti. Per i prodotti cosmetici utilizzati per malattie dermatologiche non abbiamo alcun riferimento normativo e ogni Regione si è auto-regolamentata. La nostra Regione Puglia ha definito le Istruzioni Operative per l'applicazione della DGR 23 dicembre 2003 n° 2238 in materia di Malattie Rare con nota A.Re.S. n° 1571 del 01/04/2005. Scopo del presente lavoro è quantificare quali e quanti prodotti vengano erogati dalla nostra ASL in deroga ai LEA e in deroga alle modalità operative, le criticità per i pazienti e per gli operatori del SSN.

**MATERIALI E METODI.** Sono stati esaminati i piani terapeutici prescritti ai 275 pazienti affetti da malattia rare e afferenti alla Farmacia Territoriale ex-CTO, sono stati raggruppati nelle varie patologie e sono state selezionate quelle per cui venivano prescritti dietetici non erogabili a carico del SSN o prodotti cosmetici. Sono stati conteggiati per tutta la ASL le diverse tipologie degli stessi

**RISULTATI.** I 275 pazienti selezionati sono stati suddivisi nelle 60 patologie diagnosticate. A 89 pazienti, riconducibili a 21 diverse patologie, vengono forniti dietoterapici; a numerosi pazienti vengono prescritti e forniti Integratori o Alimenti non riconducibili a quelli previsti nel Registro Nazionale degli Alimenti a Fini Medici Speciali per un totale di 56 specialità. A 22 pazienti afferenti alla Farmacia Terr.ex-CTO, riconducibili a 4 diverse patologie, vengono fornite 20 diverse tipologie di cosmetici, teoricamente non erogabili a carico del SSR. Le tipologie di cosmetici complessivamente utilizzate in tutta la ASLBA sono 103, mentre 91 sono le diverse tipologie di integratori/dietetici/fermenti lattici regolarmente autorizzati dai Distretti Socio Sanitari e che vengono erogati dalle Farmacie Territoriali.

**CONCLUSIONI.** Non esistendo ancora una normativa regionale per la presa in carico di pazienti che necessitino di prodotti non erogabili a carico del SSR, la ASL BA, in particolari situazioni, si trova a fornire per tali pazienti prodotti che per la normativa regionale vigente non dovrebbero essere forniti, con incredibili difficoltà per gli operatori sia per l'approvvigionamento che per l'allocazione di specifiche risorse, creando difformità di accesso alle cure anche tra pazienti di differenti distretti. Sarebbe auspicabile che per queste situazioni particolari le modalità operative fossero concordate a livello Regionale.

**TITOLO:**  
**BISOGNO DI AMARE E DI ESSERE AMATI**

**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):**

ARDITO EDDA

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**

ASSOCIAZIONE SINDROME X FRAGILE-SEZIONE PUGLIA



La vita affettiva e sessuale delle persone con disabilità è un argomento spesso taciuto su cui si addensano veti, imbarazzo, ignoranza e pregiudizi, ma chi, a causa di una malattia o di un incidente, vive una condizione di disagio sa bene quanto possa essere doloroso quando le proprie, legittime, aspirazioni alla felicità non possono realizzarsi.

“L’essere umano tende naturalmente al piacere, al benessere fisico e affettivo, che assumono ancor più significato e importanza se si vive una condizione di difficoltà o di privazione”, afferma la dott.ssa Priscilla Berardi, medico e psicoterapeuta che si occupa di sessualità.

Un disabile può avere dei compagni, ma è anche vero che, obiettivamente, non ha le stesse possibilità del normodotato, non perché abbia qualcosa in meno, ma perché il mondo e la società sono strutturati su caratteristiche umane diverse da quelle del diversabile, caratteristiche umane che la società stessa ha definito come normalità.

L’idea che i disabili siano esseri asessuati è un alibi comodo per evitare di dare risposte che la nostra società e la nostra cultura, per quanto disinvolute e disinibite possano sembrare, non sono ancora pronte a dare.

I pregiudizi e l’imbarazzo possono essere superati con un’informazione accurata che si propone di affrontare questo tema tanto delicato partendo dalla testimonianza di chi queste esperienze le vive nella sua quotidianità e di chi per lavoro da anni affronta i problemi e le difficoltà che la sessualità nelle persone disabili propone.

TITOLO: L'esperienza della Sindrome di Lowe: la storia di Francesco

AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome): Bellantuono Rosa\*\*, Foschino Maria Grazia\*, Vernola Giorgia\*\*\*

\* Psicologa, Psicoterapeuta Responsabile Servizio di Psicologia, A.O.U. Policlinico – Giovanni XXIII di Bari

\*\* Pediatra nefrologa

\*\*\* Psicologo specializzando Servizio di Psicologia, A.O.U. Policlinico - Giovanni XXIII di Bari



La Sindrome di Lowe è un disordine multisistemico caratterizzato da anomalie che intessano gli occhi, il sistema nervoso ed il rene. È una malattia molto rara ed invalidante, geneticamente determinata e trasmessa con modalità X-linked, con una prevalenza media di 1 caso ogni 500 mila.

Il quadro clinico presente alla nascita è composto da cataratta bilaterale, ipotonìa ed ariflessia neonatale. Nei mesi successivi si manifestano i segni clinici e biochimici di una disfunzione tubulare renale (sindrome di Fanconi) e le complicanze oculari quali glaucoma e cheloidi. Il ritardo psicomotorio è evidente durante l'infanzia e molto spesso si associano disordini di tipo convulsivo, ipotonìa con scarso tono muscolare e disturbi comportamentali.

Il presente lavoro intende dettagliare i processi bio-psico-sociali associati alla condizione della Sindrome di Lowe, attraverso la descrizione della storia clinica di Francesco affetto da questa malattia, e dei percorsi assistenziali messi in atto. Saranno evidenziati in particolar modo il racconto dei vissuti e le strategie di adattamento utilizzate dai genitori oltre che la qualità della vita e l'adattamento del piccolo paziente.

Nel poster sarà illustrato il programma assistenziale ed il modello di presa in carico integrato ed interdisciplinare utilizzato.

## **TITOLO: La domotica nelle gravi disabilità croniche**

Bevilacqua Vitoantonio<sup>1,2</sup>, Barone Donato<sup>1</sup>, Nuzzolese Nicola<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Dipartimento di Ingegneria Elettrica e dell'Informazione – Politecnico di Bari - <sup>2</sup>Ebis s.r.l., D'Ambruoso Dario<sup>3</sup>, Suma Marco<sup>3</sup>, Chiaradia Domenico<sup>3</sup> – <sup>3</sup>AMT Services s.r.l. Viale Europa, 22 - Bari

*Ch*

I dispositivi basati su (EEG), non invasivi, più economici e facilmente adattabili ai diversi ambienti, possono consentire funzioni di riabilitazione o neuro-riabilitazione di pazienti, laddove il feedback del paziente influisce enormemente sulle prestazioni conseguibili, ovvero possono essere utilizzati per applicazioni di BCI che consentono la navigazione all'interno di ambienti virtuali, il controllo di protesi per applicazioni cliniche, e la progettazione e implementazione di ambienti immersivi collaborativi e accattivanti, come quelli ludici, le cui potenzialità riabilitative sono, al momento, in fase di analisi e studio. Si ritiene infatti che gli scenari consentiti dalla realtà virtuale e aumentata, oltre ad offrire un' intuitiva, naturale e confortevole interfaccia per gli utenti, possano consentire la comunicazione e la interazione con il mondo circostante, con una maggiore accettazione, grazie all'effetto coinvolgente dell' intrattenimento. Infatti, da un lato applicazioni di VR e AR consentono di realizzare strumenti di ausilio utilizzabili in caso di ridotte abilità motorie, o sensoriali e, dall'altro, di ristabilire un canale di comunicazione con l'ambiente circostante, creando o simulando scenari immersivi tridimensionali che grazie a illusioni percettive possono fornire metodi alternativi di fruizione e interazione con il mondo circostante, o integrare in maniera alternativa la sensazione di movimento magari all'interno del corpo di un avatar virtuale o magari durante l'esplorazione di un mondo virtuale.

## **TITOLO: La Interazione Uomo – Macchina: ambienti assistiti dalla domotica**

Bevilacqua Vitoantonio<sup>1,2</sup> - <sup>1</sup>Dipartimento di Ingegneria Elettrica e dell'Informazione – Politecnico di Bari -<sup>2</sup>Ebis s.r.l.  
Loconsole Claudio<sup>3</sup>, Tattoli Giacomo<sup>3</sup>–<sup>3</sup>Percro Lab. Scuola Superiore Sant'Anna – Pisa , Buongiorno Domenico<sup>4</sup>, Volpe  
Alessio<sup>4</sup>, Papagno Francesco<sup>4</sup>-<sup>4</sup>AMT Services s.r.l. Viale Europa, 22 - Bari

*aw*

Il contributo illustra come la tecnologia resa disponibile, anche a livello sperimentale, grazie agli studi di Interazione Uomo Macchina e Sistemi Esperti, possa estendere gli ambiti di applicazione classici della domotica, ovvero quelli della interazione con le utenze e della automazione dei servizi domestici, a configurazioni assistite che consentono all'utente di interagire con il mondo circostante anche grazie a un diverso e potenziato utilizzo del proprio corpo e delle proprie funzionalità residue. In particolare, si presenteranno in dettaglio tre tipologie di segnali (EMG-EEG-Immagini) attraverso la cui elaborazione e utilizzazione sarà possibile configurare altri e tanti scenari assistenziali particolarmente avanzati e innovativi caratterizzati tutti dalla possibilità di porre al centro dell'attenzione la specificità della singola situazione di ridotta abilità ovvero la condizione di fragilità psico-fisica. La tecnologia disponibile consente, non soltanto di poter acquisire il segnale EMG proveniente da un muscolo, per misurarne il livello di forza e tener conto della dipendenza dal particolare movimento, dalla attività sinergica di più muscoli coinvolti in un unico movimento, dalla posizione ovvero dalla patologia di interesse, ma anche di poter sfruttare lo stesso segnale EMG per controllare esoscheletri intelligenti capaci di seguire in maniera confortevole la volontà di un utilizzatore che li indossa e riesce, con le proprie abilità residue, a utilizzarli e sfruttarli, protetto anche dalle configurazioni dannose o pericolose. Sistemi ancora più intelligenti combinati con tecniche di acquisizione di segnali audio-video percepiti dall'ambiente circostante possono anche riuscire a predire le intenzioni degli utilizzatori, ovvero correggere le percezioni errate derivanti per esempio da affaticamento, sudore o perdita dell'equilibrio.

**TITOLO: Il Complesso Molecolare KATP-PK come nuovo Target nelle Patologie Autoimmuni**



**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):**

Calzolaro Sara, Cannone Gianluigi, Mele Antonietta, Buttiglione Maura, Conte Diana, Tricarico Domenico

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:**

Dipartimento di Farmacia-Scienze del Farmaco, Università degli Studi "Aldo Moro"

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana

PANDAS (Disordine Autoimmune Neuropsichiatrico da Streptococco beta-emolitico A) è una patologia rara autoimmune con sintomi neuromuscolari caratterizzata da tic e sintomi ossessivo compulsivi. Di recente, l'enzima piruvato chinasi (PK) è stato identificato come uno degli antigeni PANDAS. Studi hanno dimostrato che la PK interagisce con i canali al potassio ATP-dipendenti (KATP) formando complessi macromolecolari. In questo lavoro, sono stati studiati gli effetti dell'anticorpo anti-PK(anti-PK-ab) sui canali KATP muscolari in fibre scheletriche di ratto e neuronali in linee cellulari di neuroblastoma umano (SH-SY5Y). Dagli esperimenti di patch-clamp sulle fibre muscolari emerge che l' incubazione a breve termine con l'anti-PK-ab aumenta la corrente KATP mentre quella a lungo termine riduce la corrente del canale e il diametro della fibra inducendo atrofia. Inoltre, l'applicazione diretta dell' anti-PK-ab su patch isolati causa rispettivamente blocco e apertura del canale in assenza e in presenza di ATP intracellulare. Nelle SH-SY5Y l'anti-PK-ab a breve termine potenzia le correnti KATP mentre a lungo termine le riduce causando anche morte cellulare. Esperimenti di immunoprecipitazione su estratti di cervello di topo con anticorpi anti-Kir6.1 e anti-Kir6.2, hanno dimostrato che la PK interagisce con queste subunità. I nostri dati indicano che PK e le subunità Kir sono associate. Il complesso KATP/PK può essere proposto come nuovo target nelle malattie autoimmuni associate alla produzione di anticorpi anti-PK come nella patologia PANDAS.

Finanziamenti PRIN, Telethon.



**TITOLO: Atrofia muscolare nelle malattie rare neurodegenerative: il fattore di crescita insulino simile come possibile approccio farmacologico.**



**AUTORI CHE PRESENTANO IL CONTRIBUTO (cognome + nome):** Cannone Maria, Camerino Giulia Maria, Desaphy Jean-François, Conte Diana, Pierno Sabata

**Istituto, Ospedale, Distretto Socio Sanitario o Associazione di Volontariato di appartenenza:** Dipartimento di Farmacia – Scienze del Farmaco, Università di Bari “Aldo Moro”

L'atrofia muscolare caratterizza diverse malattie rare neurodegenerative come la sclerosi laterale amiotrofica (SLA) e l'atrofia muscolare spinale (SMA). E' stato osservato che nella SMA i geni dell'atrofia vengono attivati nei muscoli dei pazienti e in alcuni modelli animali della patologia (Bricceno et al. 2012). Ad oggi non esiste una terapia efficace per contrastare queste malattie multifattoriali. Studi precedenti hanno valutato il fattore di crescita insulino simile (IGF-1) come possibile candidato (Murdocca et. al., 2012). Pertanto abbiamo utilizzato un noto modello animale di atrofia muscolare che si ottiene in seguito a sospensione degli arti posteriori (Desaphy et al., 2005). Per valutare gli effetti preventivi dell'IGF-1 sull'atrofia abbiamo utilizzato un modello di topo transgenico che sovraesprime l'IGF-1 nel muscolo scheletrico e lo abbiamo sottoposto a sospensione per 14 giorni. Il muscolo lento soleo del topo wild-type sospeso presenta una riduzione del peso e della sezione trasversa (CSA) delle fibre ed un aumento di geni dell'atrofia come MuRF1 e atrogin-1. L'overespressione dell'IGF-1 nel soleo del topo sospeso non determina alcun effetto benefico sul peso muscolare e sulla CSA, mentre l'espressione di MURF1 è significativamente diminuita verso i valori normali. In conclusione l'IGF-1 è in grado di contrastare parzialmente l'atrofia muscolare e potrebbe rappresentare una nuova strategia terapeutica per gli effetti muscolari di queste patologie.

## Malattie rare: farmaci biologici, come e quando?

Prof. F.P. Cantatore



### Abstract

I farmaci biologici sono diretti verso molecole che hanno un ruolo fondamentale nell'infiammazione e nei meccanismi autoimmunitari. Per questo motivo essi sono diventati un'ottima arma terapeutica nei confronti delle artriti. Tuttavia, considerando che molte di queste molecole hanno anche un ruolo nell'eziopatogenesi di altre malattie, non sorprende il fatto che negli ultimi anni si sono accumulate sempre maggiori evidenze riguardo il ruolo dei farmaci biologici in diverse malattie rare di interesse reumatologico. Risultati di una certa importanza si sono avuti con gli inibitori del TNF- $\alpha$  e più recentemente con il tocilizumab, antagonista del recettore dell'IL-6, nell'arterite a cellule giganti, nell'arterite di Takayasu, e nel morbo di Behçet. Inoltre, promettenti risultati si sono ottenuti con l'utilizzo di infliximab, inibitore del TNF- $\alpha$ , nelle vasculiti ANCA-associate e nella policondrite. Per quanto riguarda la dermatomiosite e la polimiosite sono riportati in letteratura casi di pazienti trattati con anti-TNF- $\alpha$  con risultati favorevoli. Nel morbo di Behçet, nella crioglobulinemia e nelle vasculiti ANCA-associate, invece, è stata ottenuta una risposta terapeutica utilizzando rituximab, anticorpo monoclonale anti-CD20. È sicuramente utile ricordare che molte di queste osservazioni sono basate su dati osservazionali non controllati e che, pertanto, futuri studi controllati sono necessari per confermare il possibile utilizzo delle terapie biologiche in queste malattie.

**Valutazione preclinica in vitro ed in vivo di farmaci bloccanti dei canali al sodio voltaggio-dipendenti, quali possibili alternative alla mexiletina nella terapia della miotonia.**

Ur

Carbonara Roberta, Desaphy Jean-François, Costanza Teresa, Conte Camerino Diana  
Dipartimento di Farmacia - Scienze del Farmaco, Sezione di Farmacologia, Università degli Studi di Bari Aldo Moro.

Le miotonie non distrofiche sono disordini neuromuscolari caratterizzati da un ritardo nel rilasciamento muscolare dopo contrazione e causate da mutazioni dei canali al cloro CIC-1 e dei canali al sodio voltaggio-dipendenti Nav1.4. Sono trattate con bloccanti di Nav1.4, tra cui il farmaco di elezione è la mexiletina, però associata a effetti collaterali e talvolta mancanza di efficacia. In questo studio abbiamo saggiato l'attività antimiotonica in vivo di farmaci bloccanti di Nav1.4, utilizzando un valido modello animale di miotonia farmacologicamente indotta, e condotto esperimenti di patch-clamp in vitro in condizioni simil-miotoniche. Abbiamo confermato l'attività antimiotonica di carbamazepina, propafenone e flecainide precedentemente riportata in alcuni casi di miotonia. Abbiamo inoltre dimostrato l'efficacia antimiotonica di orfenadrina e riluzolo, attualmente in uso nella pratica clinica per indicazioni diverse dalla miotonia. Tutti i composti sono risultati più efficaci della mexiletina in vivo, pertanto potrebbero rappresentare possibili alternative alla mexiletina nella terapia della miotonia (supportato da Telethon-Italia e Association Française contre les Myopathies).

## **Nuove prospettive per la diagnosi e la terapia delle cardiomiopatie ereditarie**

Carmosino Monica, Forleo Cinzia, Svelto Maria, Favale Stefano

Unità di Cardiologia del Policlinico di Bari, Divisione di Fisiologia del Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica dell'Università degli Studi di Bari

*Am*

Alterazioni genetiche di canali ionici o di proteine strutturali delle cellule cardiache determinano aritmie cardiache ereditarie rare generalmente denominate "cardiomiopatie", la cui tragica e finale complicazione, se non diagnosticate e trattate precocemente, è la morte improvvisa in età giovanile. La stessa anomalia genetica causante la cardiomiopatia potrebbe essere presente anche in più membri di una stessa famiglia, i quali potrebbero presentare un rischio elevato di incorrere in tale tragico evento. La morte improvvisa è quindi un evento devastante per la famiglia e la comunità, soprattutto quando si verifica nei giovani, ed è, quindi, una problematica socio-sanitaria rilevante.

Un approccio integrato di ricerca clinica e di base è fondamentale nell'elaborare un nuovo approccio diagnostico e terapeutico per i pazienti affetti da queste patologie genetiche rare. La corretta identificazione delle mutazioni geniche in famiglie con casi di cardiomiopatie e di morte improvvisa, associata a mirate valutazioni clinico-strumentali e alla caratterizzazione funzionale di tali mutazioni, permette infatti l'attuazione di strategie preventive della sindrome da morte improvvisa, l'adozione di idonei stili di vita, terapie gene-specifiche ed un follow-up sistematico, in particolare nei soggetti giovani.