

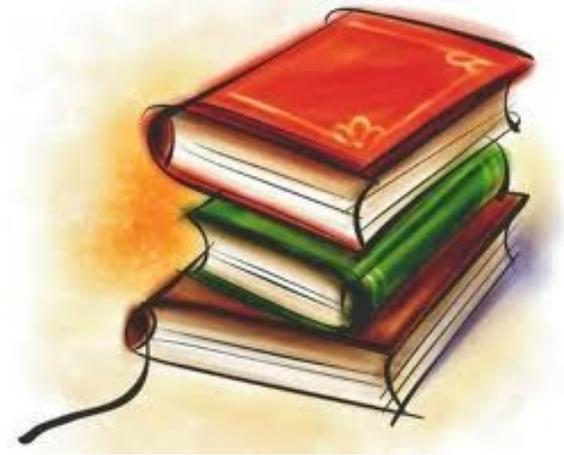
**GIORNATA REGIONALE SIDS, SIUD & ALTE - 2012**  
**1a GIORNATA SPEZZINA SULLE MALATTIE RARE**  
**PEDIATRICHE**



L'importanza del Centro per le malattie rare  
Gabriella Bernini, Firenze

**La Spezia, 17 Novembre 2012**

# Definizione



**malattia rara : cronica  
debilitante o limitante per la  
vita con una prevalenza  
inferiore a 5 casi su 10.000**

## *Caratteristiche di una malattia rara :*

- Spesso la diagnosi è tardiva
- Alta morbidity e cronicità
- Nella maggior parte dei casi non ci sono cure specifiche e quando ci sono spesso di difficile accesso
- Peso sociale e finanziario sia per i pazienti che per le famiglie

# Un esempio ...

## *Tumori stromali gastrointestinali (GIST):*

-0.1- 3% di tutti i tumori gastrointestinali

-5% dei sarcomi dei tessuti molli

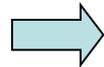
-1.5 casi /100.000/anno

-In Italia ~ 1.200-1500/anno

# *GIST*

- diagnosi tardiva o spesso errata
- cronicità, alta morbilità e mortalità
- qualità di vita compromessa
- peso sociale non indifferente sia per i pazienti che per le famiglie

*GIST*



*malattie rare*

# *GIST*

## *Possibilità di cure e di sostegno*

Dagli anni 2000 la  
ricerca ha conseguito  
notevoli successi

Nuovi farmaci sono  
disponibili

Dal 2002 prognosi migliore anche  
per i metastatici

Sopravvivenza globale ( 2 aa.) ~  
70%

## I tumori gastrointestinali stromali pediatrici sono eccezionali



- Incidenza sottostimata
- Mancanza di trials pediatrici
- Inadeguatezza della diagnosi
- Trattamenti inadeguati

0.02/million  
< 14 aa.

U.K. National  
Registry of  
Childhood  
tumors

2000  
(AIEOP/SICP)

# TREP

PROJECT  
tumori rari in età pediatrica



**Tutti i tumori solidi extracranici con  
una incidenza  $< 2$ /milione  $< 14$  anni e o  
 $< 21$  anni**

**Sono esclusi i tumori del sistema  
emopoietico e quelli inseriti in altri  
trials clinici**

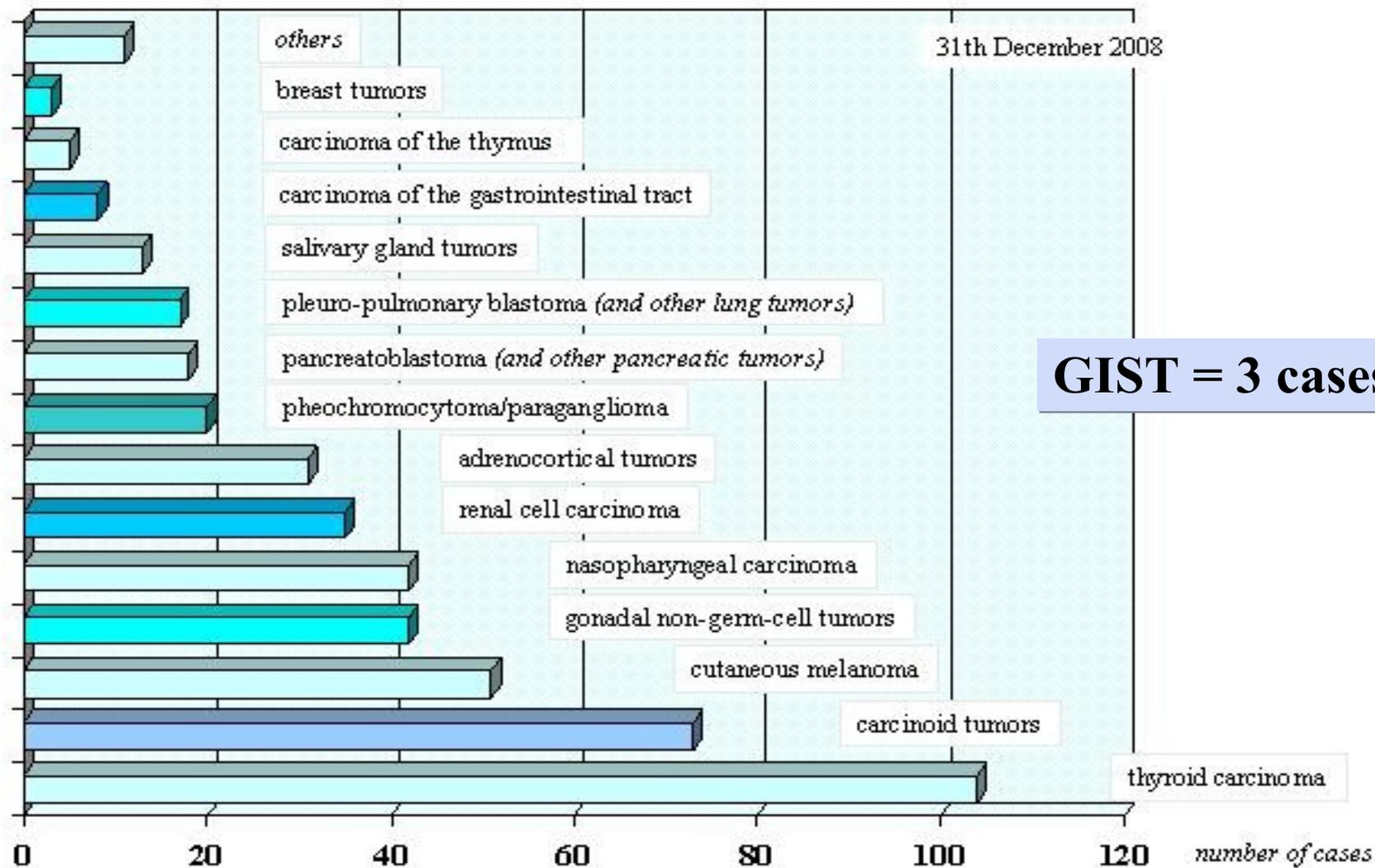


Figure 1. Tumor types registered in the TREP project from January 2000 to December 2008

Total 474

## *Il dubbio diagnostico .....*

Molto spesso la malattia si esprime in maniera subdola con sintomi anche fuorvianti

-il fatto che sia rara induce a errori di diagnosi

**Un tumore in un bambino  
può sembrare all'inizio una  
malattia reumatica ....**

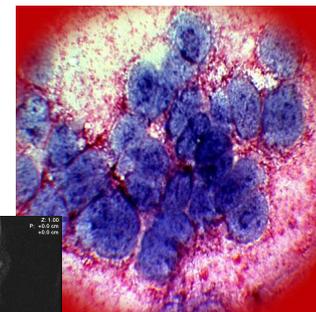
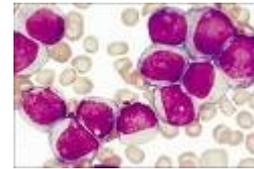
Qualche esempio :

improvvisamente un dolore ...

unico segno iniziale la  
febbricola ...

una tumefazione dolente  
della mandibola ...

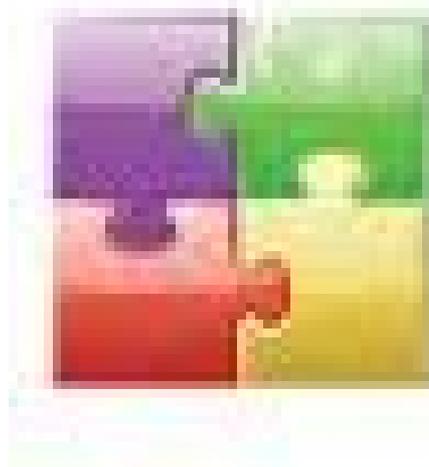
una tosse stizzosa e  
prolungata...





*Qualche segno, qualche sintomo,*

...



**Familiarità**

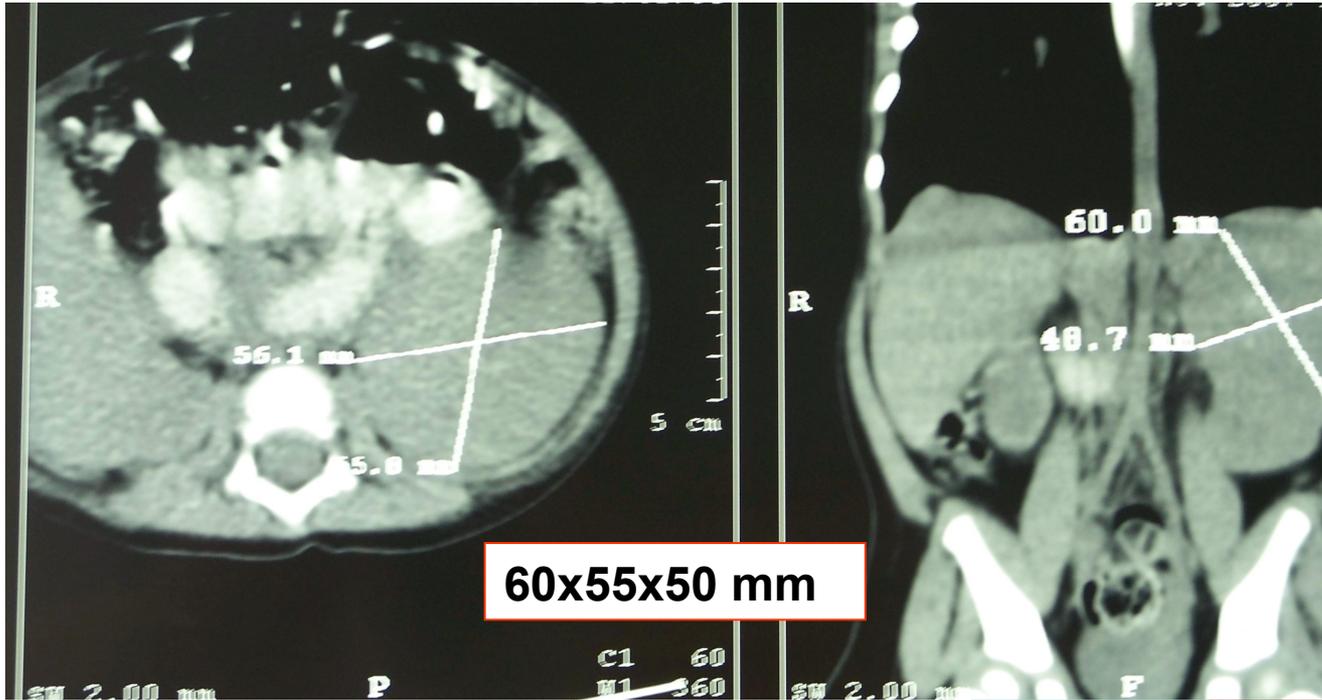
**Anomalie  
congenite**



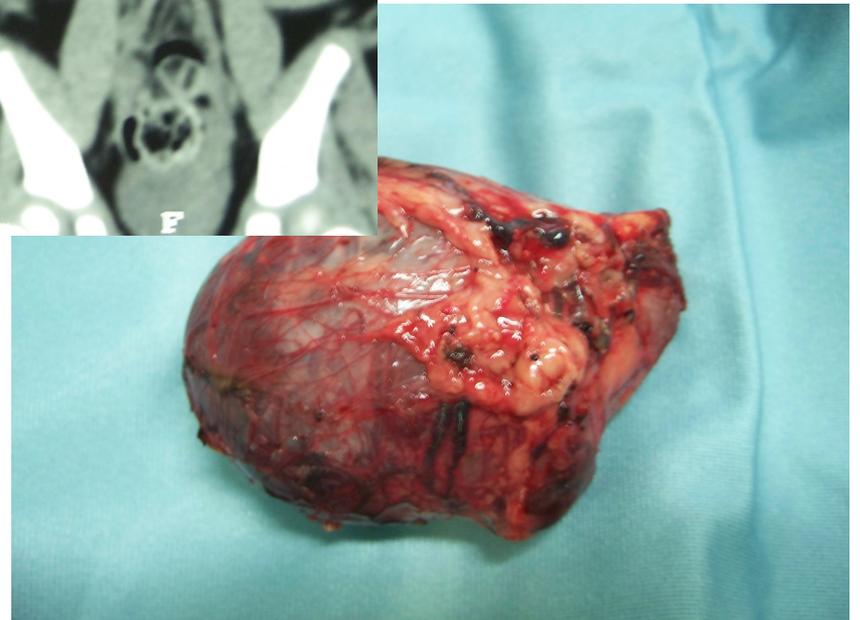
**Diagnosi**

**L'esame  
obiettivo**

*Femmina, mesi 8, virilizzazione genitale con turgore. Comparsa di peluria pubica, ipertrofia +++ clitoride*



**Primi segni all'età  
di 6 mesi**



# Carcinoma adrenocorticale in età pediatrica



Alcune note generali di interesse  
ai fini del dubbio diagnostico:

- 0.3 -0.5% di tutti i tumori ped.  
Due picchi : a) < 3 anni di età  
b) adolescenza

Possibili associazioni :  
- emiipertrofia, s.Beckwith-  
Wiedemann, s.Gardner, Li.-Fraumeni

Virilizzanti  
( 50-70%),  
cushingoidi,  
miste,  
femminilizzanti  
(+-)

Secernenti > 80% dei casi  
Solo rilievo di massa 10%

Ipertensione

Lesioni bilaterali sincrone possibili  
Metastasi all'esordio 20-30% dei casi  
- polmoni, fegato, scheletro

*Data from the TREP/AIEOP Italian Collaborative Study Group*

# TUMORI ENDOCRINI EREDITARI

**MEN I**

Sindrome  
cancerosa  
familiare  
endocrina

+++  
paratiroidi  
ipofisi

**MEN IIA**

Neoplasia multipla  
endocrina  
autosomica  
dominante

Alta penetrazione

+++  
K. Tiroide,  
**feocromocitoma**

**MEN IIB**

Fenotipo marfanoide  
Neurinomi delle mucose  
( ++ labbra, lingua,  
palpebre , cornea )

Ganglioneuromi  
gastroenterici  
**Carcinoma midollare  
tiroide ( fanciullezza )**

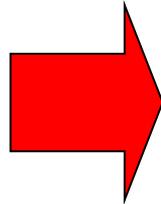
# MEN II

A

B

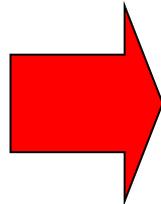
Entrambe  
presenti nella età  
pediatrica

MEN II A



carcinoma midollare tiroide,  
adenoma paratiroide,  
**feocromocitoma**

MEN II B



**insorgenza del tumore nel lattante**  
ganglioneuromi del tratto intestinale  
anomalie scheletriche

*Mutazioni  
gene RET*

Quante...

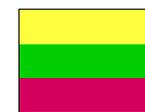
459 milioni abitanti

4,6 milioni nati nel 2009

3 - 4 % neonati con MR

137.000 - 183.000

+ nuovi bambini con malattia rara



**58 milioni abitanti**

**587.000 nati nel 2009**

**3-4 % popolazione neonatale**

**17.000 - 23.000**

**nuovi bambini con malattia rara**



*Molto spesso nasce con il bambino ... ma non si vede*

*La maggior parte viene diagnosticata in età pediatrica*

*L'85% ha una origine genetica*



++++

-Periodo  
neonatale

-Origine  
genetica



*Dalla nascita all'età adulta*

85%

La continuità delle cure, la  
continuità di una assistenza  
globale

# Malattie Rare Pediatriche



**Continuità nella cura**

# Neurofibromatosi

1



6 o più macchie caffè latte

0.5 cm o > in età prepubere

1.5 cm o > in età postpubere

2 o + neurofibromi

1/2.500

Macchie caffè latte,

Lentiggini ascellari

Neurofibromi

Gene NF1 cromos.17

**oppure**

1 o + neurofibromi plexiformi

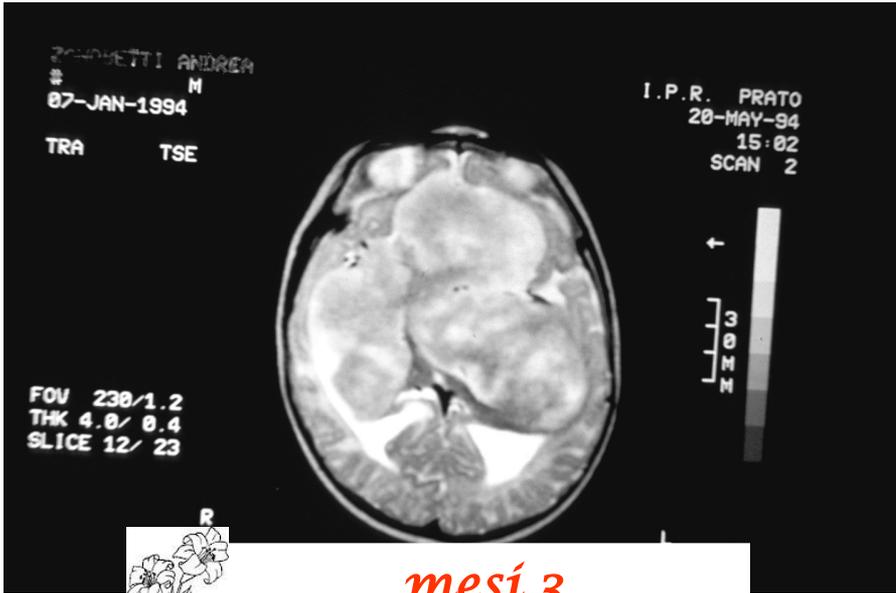
Lentiggini ascella o inguine

Gliomi ottici

Noduli di Lisch

Lesioni ossee (++ sfenoide)

Parenti di 1° grado con NF1



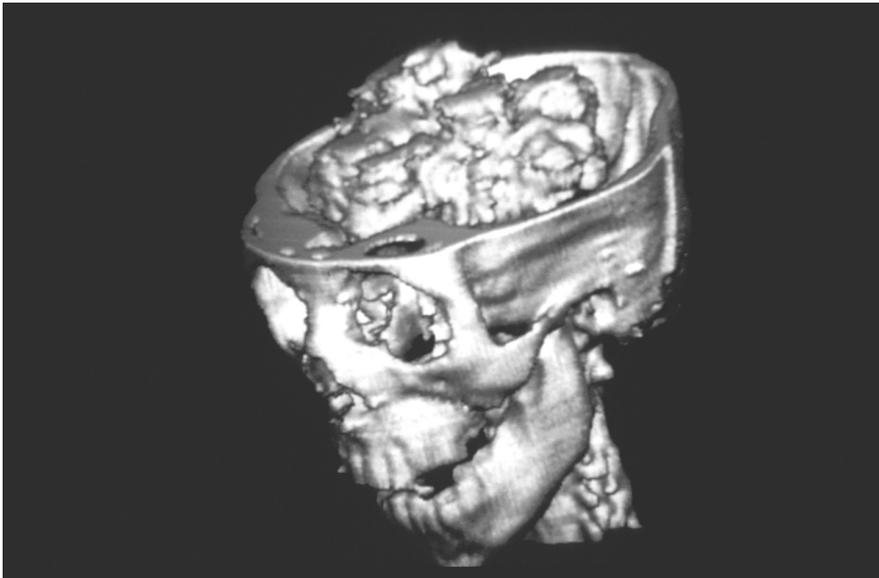
*mesi 3*  
*Glioma vie ottiche*



*anni 8 glioma*  
*vie ottiche*



... percorsi di vita diversi ,  
stesso destino...

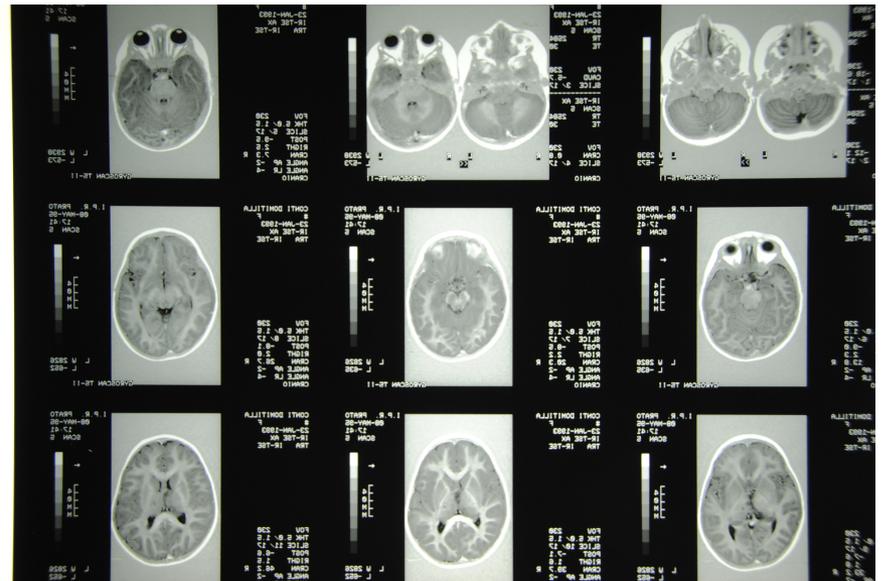
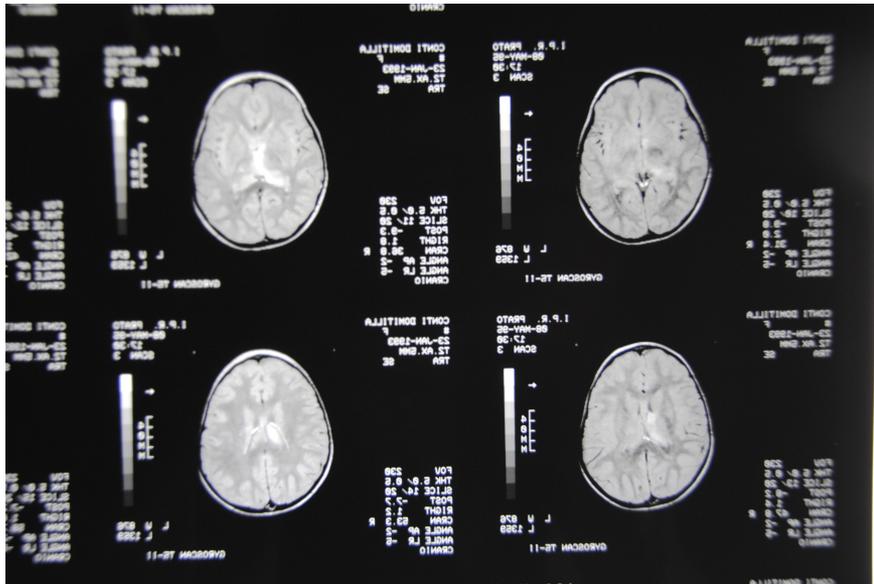




# *5 mesi alla diagnosi solo macchie caffè latte*

*2 anni alterazioni diffuse strutture paraventricolari ds 3°  
ventricolo,, penduncolo cerebrale sin. , interessamento chiasma  
ottico*

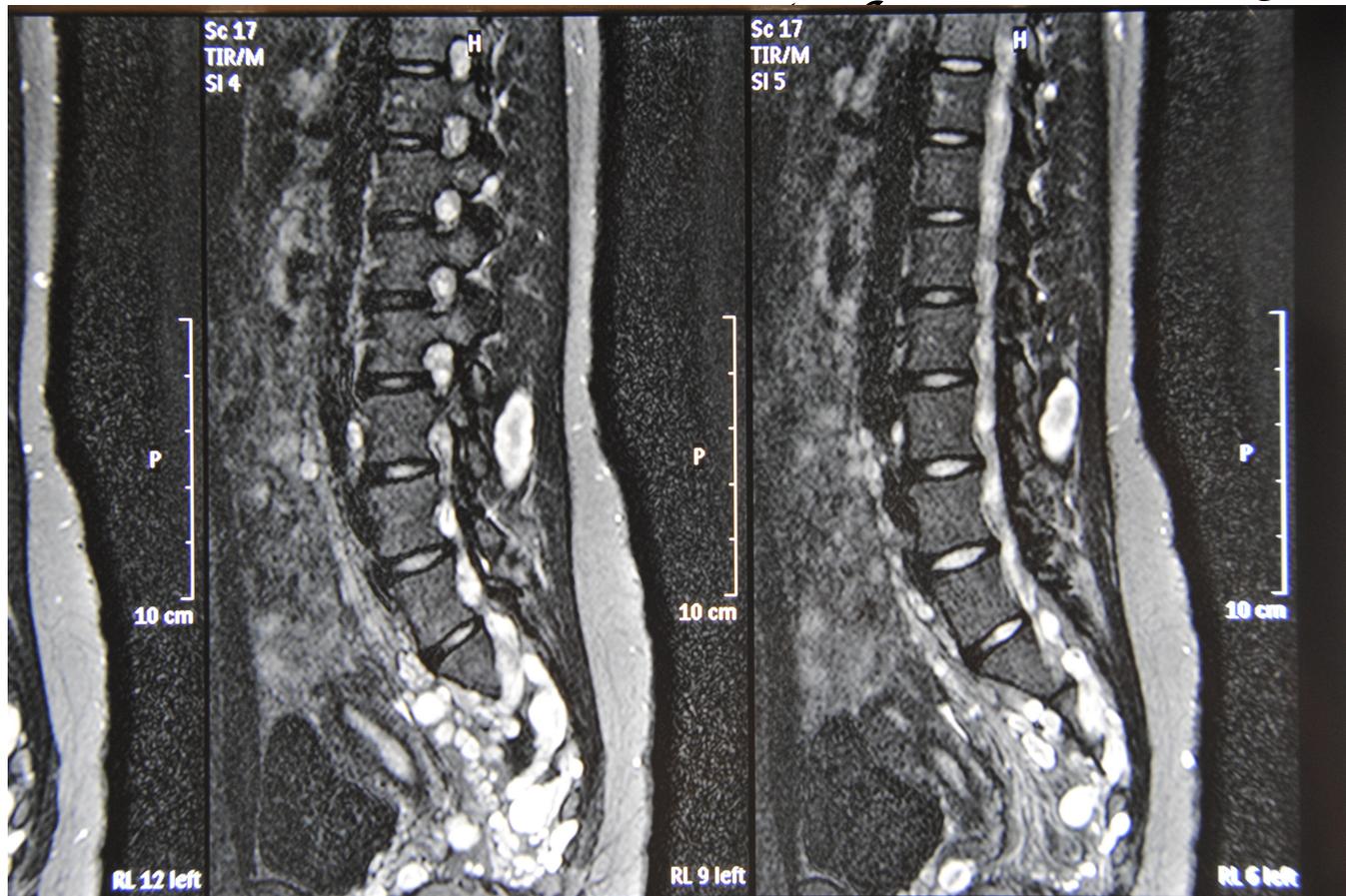
*+ noduli cutanei*



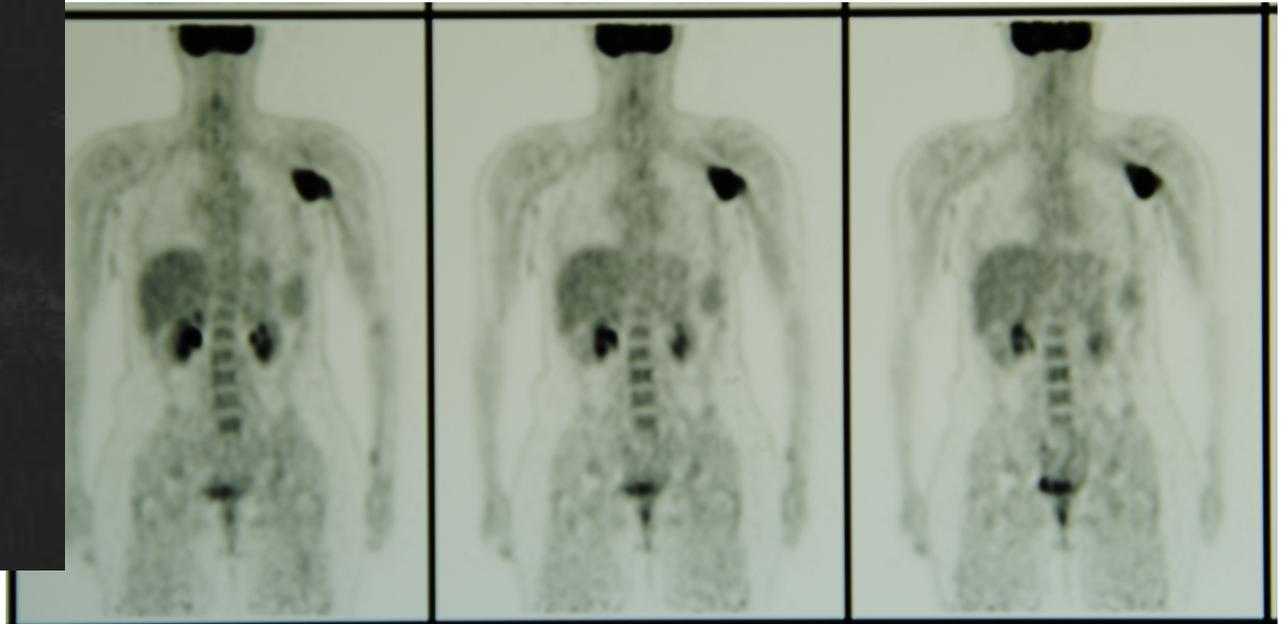
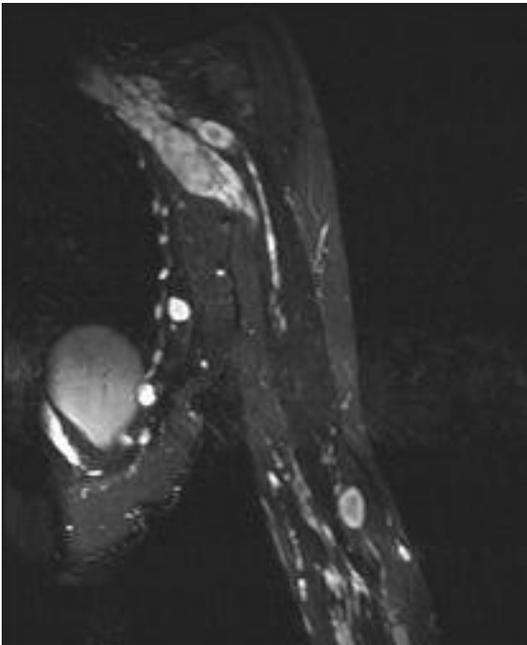
Novembre 2008 ( **anni 14 e mezzo** ) in seguito a sintomatologia dolorosa saltuaria viene eseguita RM colonna con m.d.c.



*a livello di L3 formazione allungata > 4 cm mostra impregnazione dopo iniezione di m.d.c. Altre formazioni globose ++ a carico canali di coniugazione al passaggio lombosacrale e a sede sacrale con estensione allo spazio*



aprile 2011 ( *anni 18* ) compare tumefazione dolorosa plesso brachiale ascella sin. con formicolii e parestesie arto sup. sin.



*triton tumor* tumore maligno delle guaine nervose con differenziazione rabdomioblastica

Chemioterapia citoreduttiva come  
per RMS alveolare 4 cicli con  
buoni risultati ma ...



*Rivalutazione pre  
intervento su  
plesso brachiale*



REGIONE  
TOSCANA



*Chi ..., come...,  
quando...,  
cosa...,  
ed altro ancora ...*



**CONTINUITA'  
ASSISTENZIALE**

**RACCOMANDAZIONI**



La disciplina in materia di **ESENZIONE** dalla partecipazione alla spesa per i soggetti affetti da malattia rara è contenuta nel **Decreto Ministeriale 18 maggio 2001, n. 279** (allegato 1) che:

- **individua** le malattie rare che danno diritto all'esenzione,
- **definisce** le procedure per il riconoscimento del diritto,
- **prevede** l'istituzione di una rete assistenziale dedicata
- **prevede** l'istituzione del Registro nazionale delle malattie rare presso l'Istituto Superiore di Sanità

*M. Guarnieri, pdf,  
Regione  
Toscana*

2005

Registro Toscano  
delle Malattie Rare



Centro Nazionale Malattie Rare



CNMR

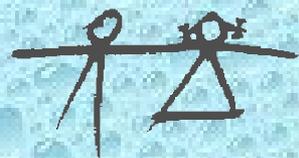
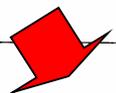
*D.N.*  
*279/2001*



**Una prerogativa dello  
RTMR è quella di  
registrare anche  
malattie rare non  
previste dal DM**

2. TUMORI (cod. ICD9-CM da 140-239) - RB

CODICE ESENZIONE	DEFINIZIONE MALATTIA E/O GRUPPO	MALATTIE AFFERENTI AL GRUPPO (esempi)	SINONIMO
RB0010	WILMS TUMORE DI	8.6/milione/anno	NEFROBLASTOMA
RB0020	RETINOBLASTOMA	4.6/milione/anno	
RB0030	CRONKHITE-CANADA MALATTIA DI	100 casi	
RB0040	GARDNER SINDROME DI	1/14.000 nati vivi	
RB0050	POLIPOSI FAMILIARE	>1/1.000.000/anno	
<del>RB0060</del>	<del>LINFOANGIOLEIOMIOMATOSI</del>	<del>100 nuovi casi/anno/nel mondo</del>	LINFOANGIOLEIOMATOSI POLMONARE
RBG010	NEUROFIBROMATOSI	NF1 1/ 2500 NF2 1/40.000	



RB0070 Gorlin -Goltz s. 1/50.000 - 150.000  
 RBG020 Complesso Carney 500 casi (?)

# CODICE DI ESENZIONE

R

X

X

X

X

X

RBG010

NEUROFIBROMATOSI

La lettera "R" è fissa ed indica che la malattia è individuata come rara

indica il settore della Classificazione Internazionale cui appartiene la malattia o il gruppo di malattie

il terzo carattere è costituito dal numero "0" nel caso di una malattia singola o dalla lettera "G" quando il codice si riferisce ad un gruppo di malattie; in tal caso, lo stesso codice identifica tutte le malattie afferenti allo stesso gruppo

Successivi caratteri indicano la numerazione progressiva interna a ciascun settore della Classificazione Internazionale



**Regione Toscana**

Diritti Valori Innovazione Sostenibilità



**Servizio  
Sanitario  
della  
Toscana**

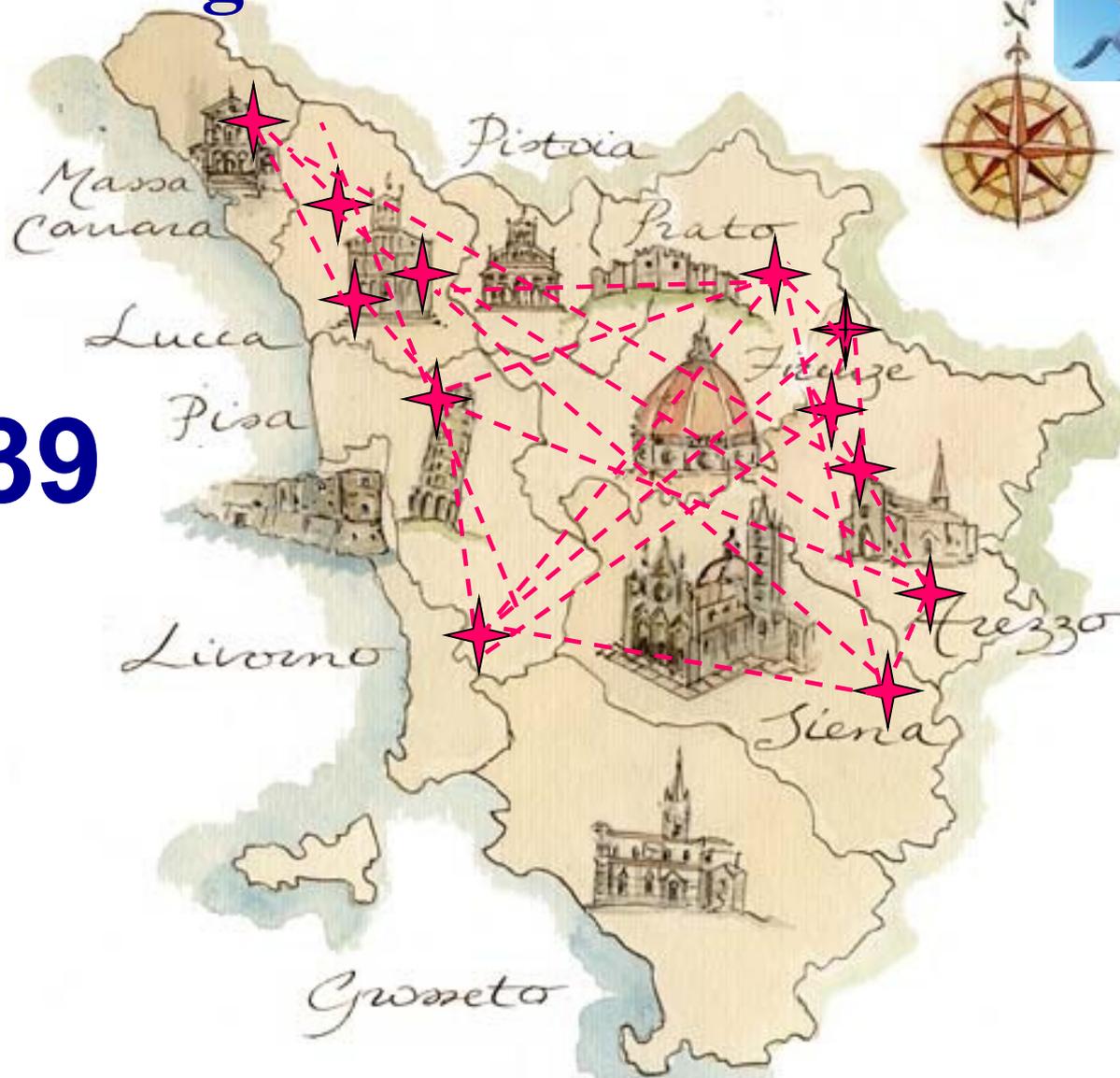


[www.rtmr.it](http://www.rtmr.it)

*“casi pediatrici”*



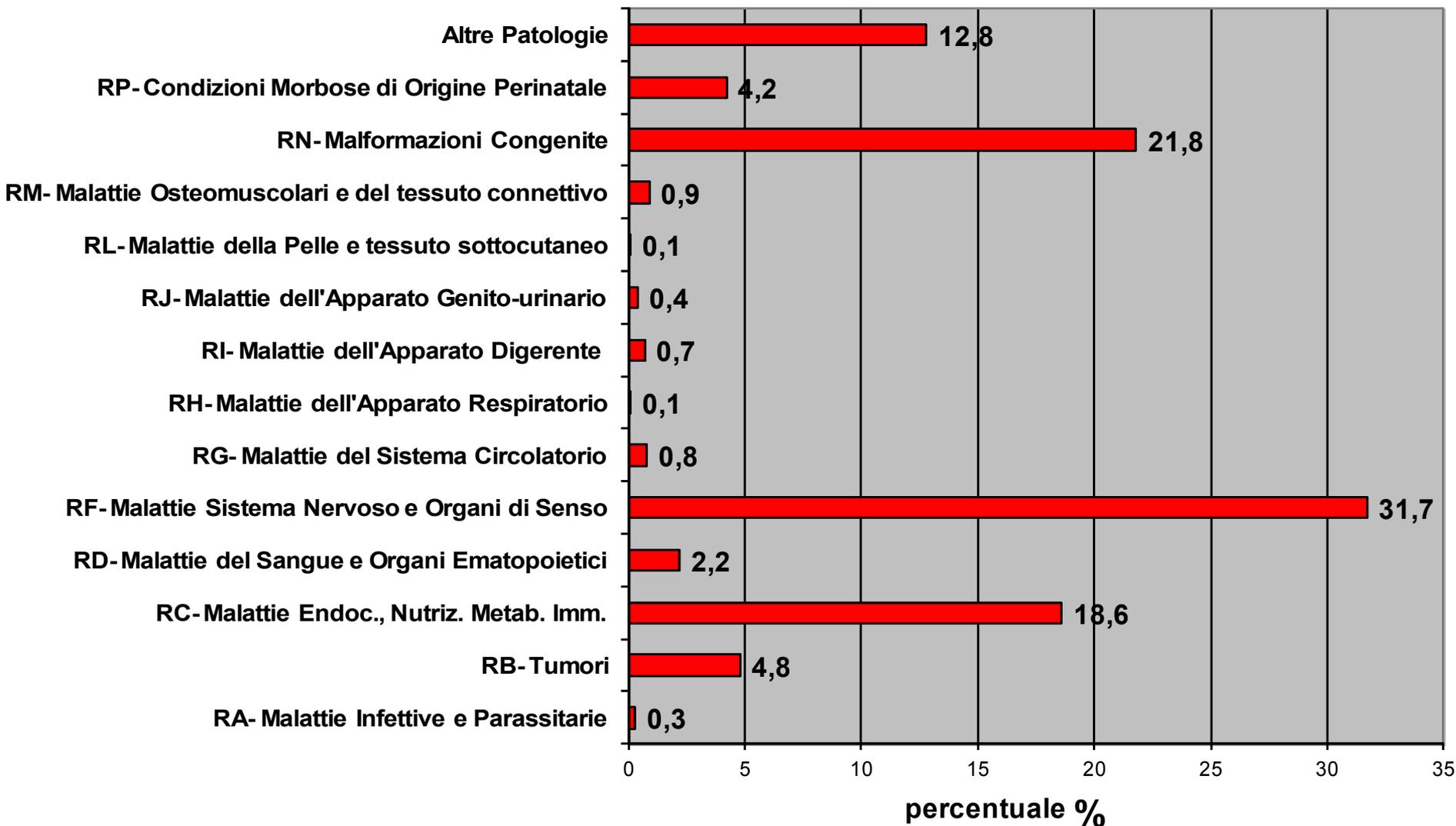
# Registro MR Pediatriche



**n. 5739**

**Rete Regionale PP. OO.**

# MALATTIE RARE PEDIATRICHE Regione Toscana



Fonte: RTMR, 2012

# Casi pediatrici “registrati”

**TOTALE CASI Adulti = n.17.685**

**TOTALE CASI PEDIATRICI = n. 5739**  
**(32.5%)**

***n. 68 maggiorenni al 1- 29 aprile (1.2%)***



**REGIONE TOSCANA**  
**GIUNTA REGIONALE**

**ESTRATTO DAL VERBALE DELLA SEDUTA DEL 27-09-2010 (punto N. 15)**

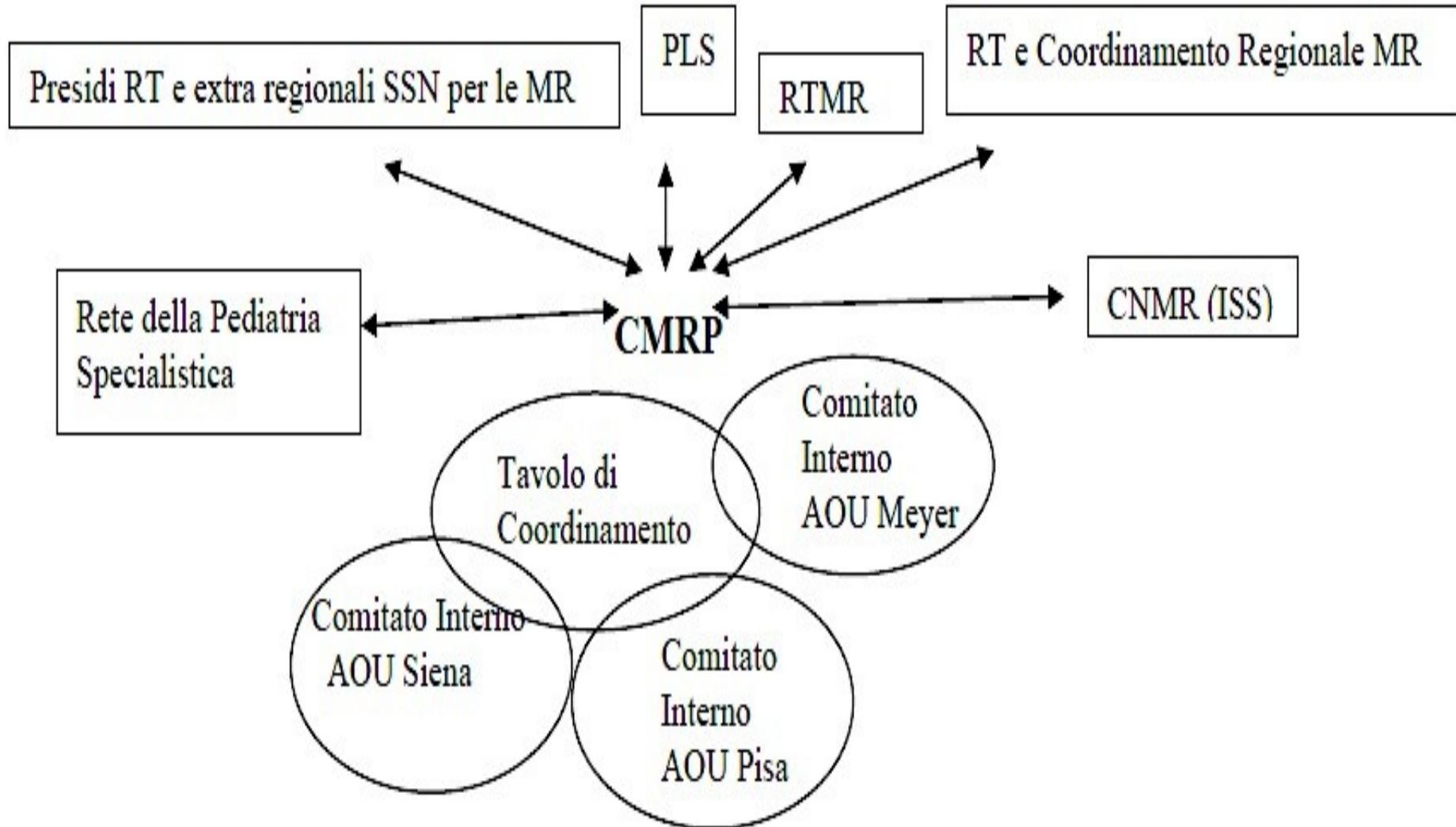
**Delibera**

**N.851**

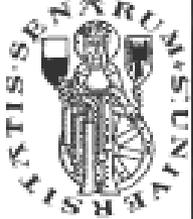
**del 27-09-2010**

~  
Approvazione del progetto "Centro Regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle Malattie Rare Pediatriche" presentato da AOU Meyer

# CENTRO REGIONALE MALATTIE RARE PEDIATRICHE



<b>Malattie Metaboliche</b>	<b>450</b>
<b>Neurologia</b>	<b>350</b>
<b>Oncologia</b>	<b>68</b>
<b>Genetica Medica</b>	<b>63</b>
<b>Immunologia</b>	<b>58</b>
<b>Endocrinologia</b>	<b>29</b>
<b>Epatologia</b>	<b>23</b>
<b>Neonatologia</b>	<b>19</b>
<b>Reumatologia</b>	<b>13</b>
<b>Nefrologia</b>	<b>11</b>
<b>Neuropsichiatria Infantile</b>	<b>2</b>
<b>Malattie Ereditarie dello Scheletro</b>	<b>1</b>
<b>TOTALE</b>	<b>1087</b>



# AOU Le Scotte (SI)



<b>Genetica Medica</b>	<b>432</b>
<b>Pediatria</b>	<b>293</b>
<b>Oculistica</b>	<b>249</b>
<b>Neurologia e Malattie Neurometaboliche</b>	<b>51</b>
<b>Medicina Molecolare</b>	<b>30</b>
<b>Anatomia Patologica</b>	<b>8</b>
<b>Neropsichiatria Infantile</b>	<b>7</b>
<b>Centro Malattie Ereditarie dello Scheletro</b>	<b>2</b>
<b>Ginecologia Pediatrica</b>	<b>2</b>
<b>Reumatologia</b>	<b>2</b>
<b>Totale</b>	<b>1076</b>



# AOU S. Chiara (PI)



Neonatologia	113	ORL-Audiologia	9
Citogenet e Genet molec	104	Genetica Medica	8
Oncoematol Pediat	95		
Pediatria	90	Malattie Infettive	7
Chirurgia Plastica	46	Reumatologia e Imm cl	6
Oculistica	33	Nefrologia	2
Endocrinologia	28	Pneumologia	2
Neurologia e Neurofisiopat	21		
Neurologia	9	Epatologia	1
		Gastroenterologia	1
		Neuroriabilitazione	1
<b>Totale</b>			

# CENTRO REGIONALE Malattie Rare Pediatriche

*Organizzazione*

*Innovazione*

*Valutazione*

*Formazione*

*Ricerca*



bisogni

OBIETTIVO

Famiglia  
con  
malattia rara



# OBIETTIVI IRRINUNCIABILI

- ✓ Appropriatezza
- ✓ Universalità
- ✓ Equità

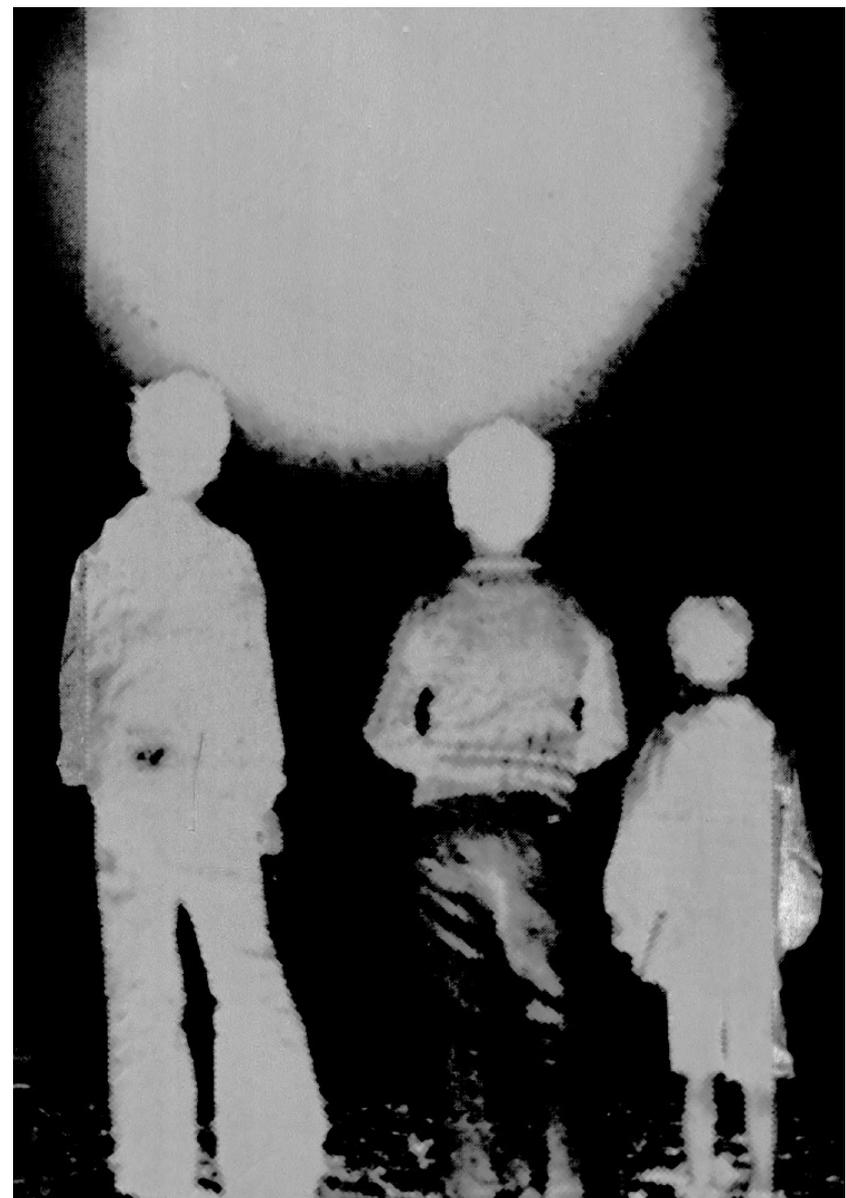


# OBIETTIVI IRRINUNCIABILI

*Saper ascoltare*



*Dimostrare con  
I fatti*



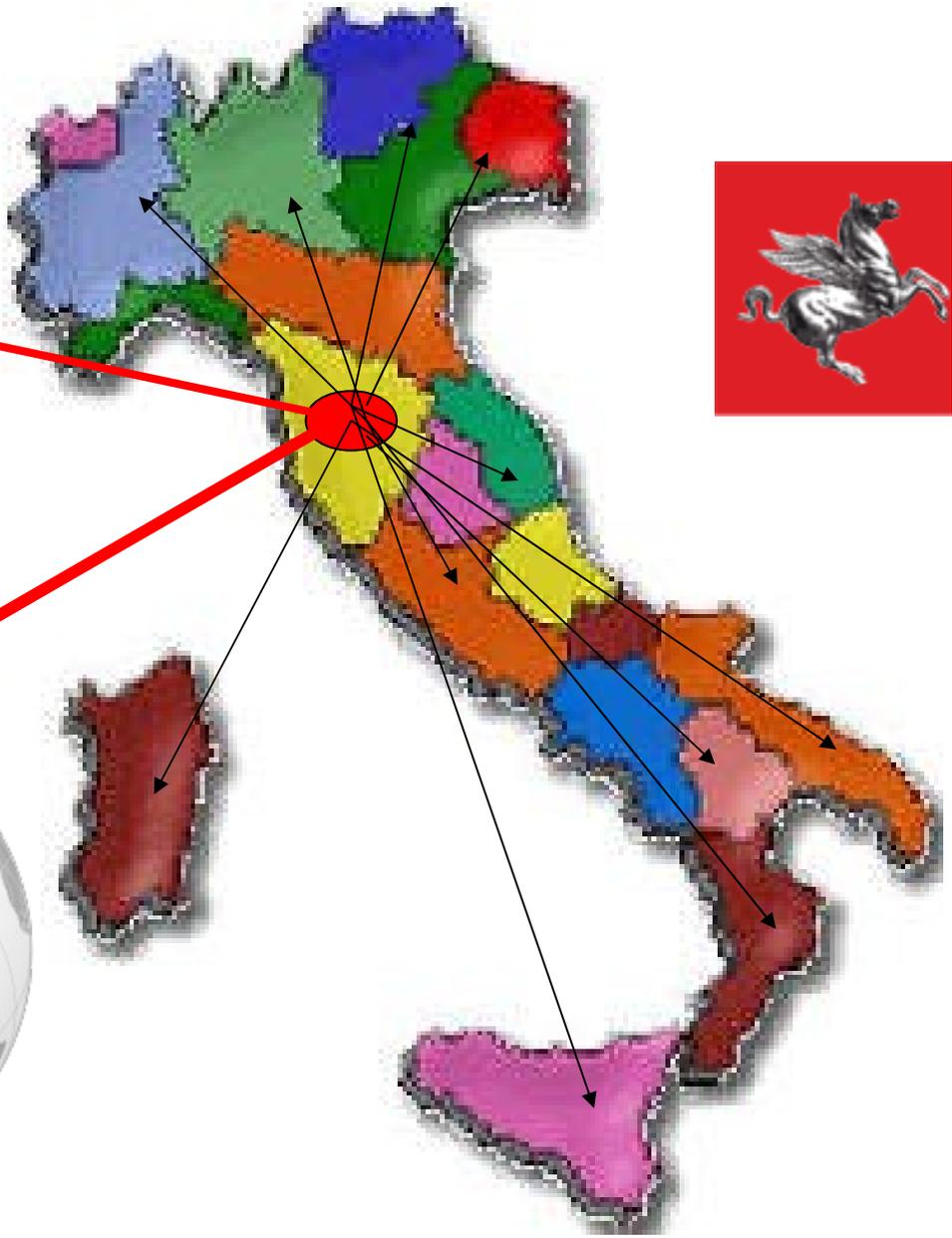
# OBIETTIVI IRRINUNCIABILI



*Intelligenza*



*Responsabilità*



REGIONE  
TOSCANA



# *Centro di Ascolto per le malattie Rare della Regione Toscana (CAMR)*



Servizio  
Sanitario  
della  
Toscana

Centro Nazionale Malattie Rare



CNMR

[Ascolto.rare@regionetoscana.it](mailto:Ascolto.rare@regionetoscana.it)



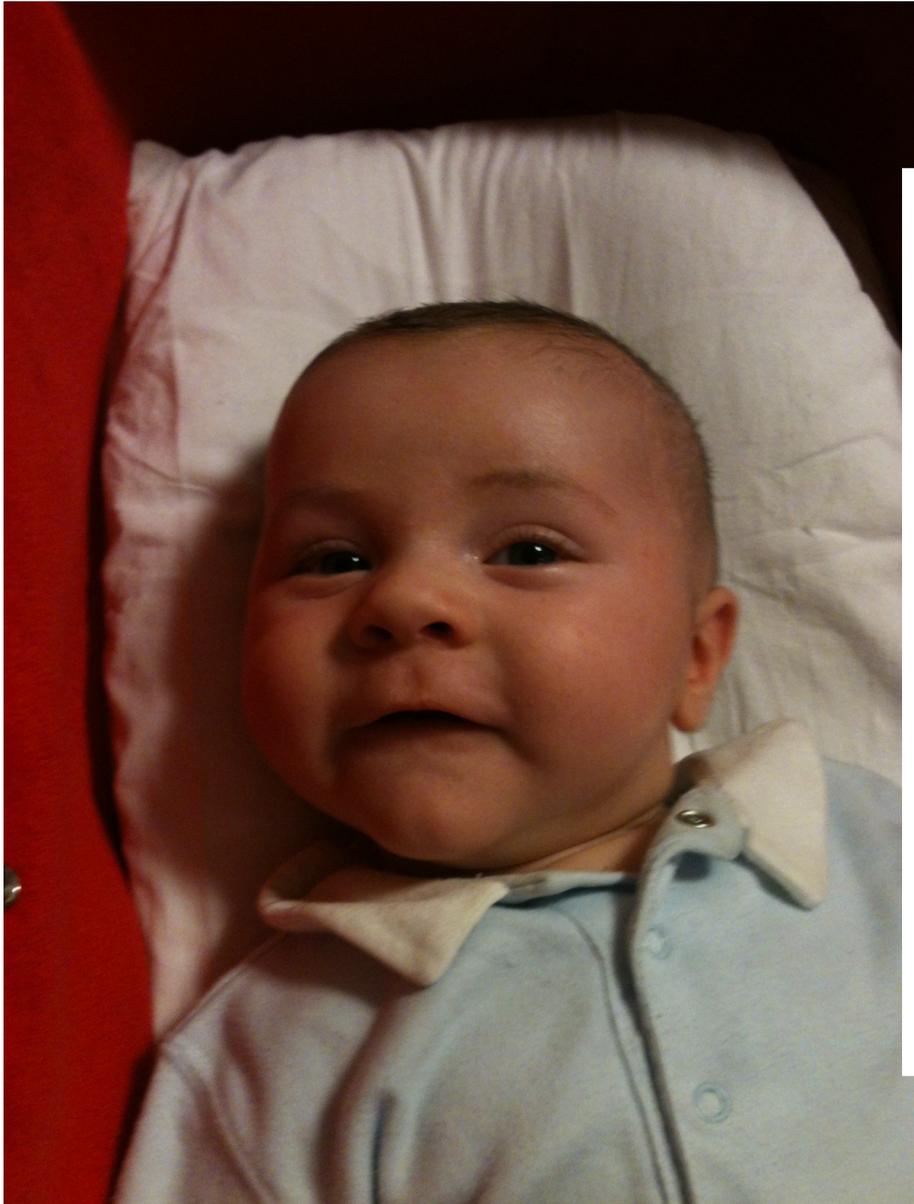
800800101



MALATTIE RARE



**Organo di informazione sulle  
malattie rare**



*“ I bambini non  
devono morire ! ,  
I bambini non  
devono soffrire !  
I bambini  
devono avere la  
gioia di vivere !”*

*( Cesare Cocchi, 1964 )*