

Anno XII Numero 3  
Dicembre 2010

"AIP Informa"

"Poste Italiane in A.P. art.2 comma 20/c legge 662/96 Brescia"

Editore: AIP ONLUS - Via del Medolo 2 - 25123 Brescia

Direttore responsabile: Sergio Castelletti

Redazione: Gloria Berretta, Giorgio Filippini

Realizzazione grafica: AIP ONLUS

Stampa: Color Art s.r.l. Rodengo Saiano Bs

Iscrizione Trib. di Brescia n. 411/1999 del 20/11/1999



Periodico di informazione dell'Associazione Immunodeficienze Primitive - Onlus

# Buon Natale

Aggiornamento Scientifico  
pag. 2

AIP Notizie  
pag. 9

IPOPI  
pag. 14

Grazie a...  
pag. 15

# Un nuovo modo per difenderci dalle infezioni

Giorgio Filippini\*

**E'** stato pubblicato un interessante lavoro sul numero di settembre di Nature Immunology del 2010, una delle più prestigiose riviste scientifiche. Si tratta di un lavoro multicentrico che vede la collaborazione di vari gruppi di ricerca internazionali. Per la parte italiana il lavoro è firmato dal Prof. Alessandro Plebani, Direttore della Clinica Pediatrica dell'Università degli Studi di Brescia e Direttore Scientifico dell'Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli degli Spedali Civili. Questo lavoro è stato reso possibile anche tramite il supporto della Fondazione C. Golgi di Brescia ed è frutto di una collaborazione con il Prof. Andrea Cerutti del Dipartimento di Medicina del Mount Sinai School of Medicine di New York e dell'Istituto Catalano di Ricerca e Studi Avanzati di Barcellona, che ha coordinato questo studio in cui viene identificata una nuova modalità attraverso la quale il sistema immune ci difende dalle infezioni.

Rivolgiamo qualche domanda al Prof. Plebani.

## **Innanzitutto in quale modo il sistema immune ci difende dalle infezioni?**

Non vi è dubbio che il meccanismo più efficace della difesa contro le infezioni è quello della produzione di anticorpi. Si tratta di un meccanismo molto sofisticato attraverso il quale il nostro organismo è in grado di produrre anticorpi contro numerosi antigeni che sono presenti sulla superficie dei molti batteri e virus che quotidianamente incontriamo e che sono causa di infezioni. Gli anticorpi prodotti riconoscono i molteplici antigeni presenti sulla superficie cellulare del microrganismo, lo circondano, lo bloccano e questo consente la sua eliminazione.

Se pensiamo alla miriade di microrganismi con i quali veniamo in contatto e ai numerosi antigeni che caratterizzano un microrganismo rispetto ad un altro, ci rendiamo conto di quanto debba essere sofisticato e complesso il lavoro che il sistema immune deve svolgere: distinguere i vari microrganismi, di questi riconoscere i diversi antigeni presenti sulla loro superficie e contro ciascuno di essi produrre anticorpi. In questo processo è necessario che le diverse cellule del sistema immune che sono coinvolte nella produzione di anticorpi si parlino, comunichino tra di loro, decidano il da farsi e come dividersi i compiti. E' come una catena di montaggio: ogni cellula coinvolta deve fare la sua parte e il prodotto finale è l'anticorpo che è specifico per ogni singolo antigene. E' un lavoro faticoso e molto ben integrato, anche perché gli anticorpi diretti contro i numerosissimi antigeni che caratterizzano i vari microrganismi vengono prodotti contemporaneamente. Inoltre queste cellule devono mantenere la memoria di quanto hanno incontrato precedentemente in modo

## Associazione Immunodeficienze Primitive Onlus

AIP "Informa", periodico d'informazione dell'AIP ONLUS  
"Poste Italiane in A.P. art.2 comma 20/c legge 662/96 Brescia"  
Editore: AIP ONLUS - Via del Medolo 2 - 25123 Brescia  
Direttore responsabile: Sergio Castelletti  
Redazione: Gloria Berretta, Giorgio Filippini  
Realizzazione grafica: AIP ONLUS  
Stampa: Color Art s.r.l. - Rodengo Saiano Bs  
Iscrizione Tribunale di Brescia n. 411/1999 del 20/12/1999

### Sede Legale

Clinica Pediatrica  
Università degli Studi di Brescia  
P.le Spedali Civili, 1 - 25123 Brescia

### Segreteria

Via del Medolo, 2 - 25123 Brescia  
Tel. e fax 030 3386557  
www.aip-it.org - info@aip-it.org  
C.F. 98042750178

### Comitato scientifico

Prof. Roberto Burgio, **Presidente Onorario**  
Università di Pavia  
Prof. Alberto G. Ugazio, **Presidente**  
Ospedale Bambin Gesù, Roma  
Prof. Alessandro Plebani - Università di Brescia  
Prof. Antonio Cao - Università di Cagliari  
Prof. Bruno Dallapiccola - Università di Roma  
Prof. Domenico De Mattia - Università di Bari  
Prof. Francesco Indiveri - Università di Genova  
Prof. Franco Dammanco - Università di Bari  
Prof. Generoso Andria - Università di Napoli  
Prof. Gianni Marone - Università di Napoli  
Prof. ssa Isabella Quinti - Università La Sapienza, Rm  
Prof. Luigi D. Notarangelo - Università di Brescia  
Prof. ssa M. Cristina Pietrogrande - Univ. di Milano  
Prof. Nicola Principi - Università di Milano  
Prof. Paolo Rossi - Università Tor Vergata, Roma  
Prof. Pier Angelo Tovo - Università di Torino

### Come iscriversi all'AIP

- come socio ordinario, con l'impegno di partecipare attivamente alla vita dell'Associazione, con una quota annuale di € 20  
- come sostenitore, con una quota libera.  
Entrambe le forme danno la possibilità di ricevere questo notiziario e di poter usufruire dei servizi offerti dall'Associazione.

Chi intende partecipare attivamente come socio ordinario dell'Associazione per le Immunodeficienze Primitive ONLUS, una volta effettuato il versamento, potrà richiedere il modulo di iscrizione da compilare, che gli sarà inviato con lo statuto.

### Come aiutare l'AIP

- **c/c postale** n. 11643251  
intestato all'Associazione per le Immunodeficienze Primitive ONLUS  
- **c/c bancario**  
Banca Popolare di Bergamo, Filiale Bergamo  
Brigata Lupi  
IBAN IT 16 R 05428 11120 00000000646  
intestato all'Associazione per le Immunodeficienze Primitive ONLUS

Ricordiamo che i contributi offerti da privati sono detraibili dalle imposte fino ad un massimo di € 2.065, mentre da Enti e Imprese sono detraibili dalle imposte fino al 2% del reddito d'impresa dichiarato, o fino ad un massimo di € 2.065



*Il prof. Alessandro Plebani*

da non ripetere lo stesso lavoro ogni qualvolta reincontrano lo stesso patogeno. Il tutto avviene in modo naturale, noi neanche ce ne accorgiamo, è un lavoro silenzioso e continuo, 24 ore su 24, tutti i giorni: per il nostro sistema immune non vi sono giorni di ferie. Se questo sistema di difesa si blocca, il rischio è quello di contrarre infezioni gravi che possono essere anche mortali.

La produzione di anticorpi non è immediata, il lavoro che ci sta dietro richiede tempo e infatti sono necessari circa 20 giorni per produrre un anticorpo specifico in grado di bloccare il microorganismo che è penetrato nel nostro organismo e di controllare l'infezione.

### **Non è un tempo troppo lungo?**

Per certi versi, sì. Infatti, in assenza di un sistema di difesa aggiuntivo più immediato, anche se meno specifico, che tenga sotto controllo l'infezione -in attesa che vengano prodotti gli anticorpi- l'infezione potrebbe progredire e portare anche a morte. Da qui la necessità di un'immunità che intervenga molto precocemente. Qui entra in gioco quella che viene denominata l'immunità innata, per distinguerla da quella sopradescritta che è denominata immunità adattiva o specifica. L'immunità innata può essere considerata l'immunità di trincea: agisce immediatamente, nel giro di ore o al più pochi giorni, ed utilizza dei "sensori" presenti sulla superficie cellulare (noti come TLR o Toll-like receptors) che riconoscono strutture

molecolari condivise da patogeni differenti. Una volta riconosciute queste strutture molecolari, vengono prodotte sostanze denominate citochine che uccidono o rallentano la crescita del patogeno. L'immunità innata serve quindi per controllare la prima carica dei microrganismi, dando il tempo all'immunità adattiva di produrre anticorpi ad elevata avidità (avidità qui sta per efficacia protettiva), processo che richiede 2-3 settimane, al fine di sferrare l'attacco definitivo. Questo periodo di 2-3 settimane è necessario perché in questa risposta è indispensabile il contributo dei linfociti T; si parla in questo caso di risposta anticorpale T dipendente.

### **In che cosa consiste la novità di questo lavoro?**

In questi ultimi anni è stato osservato che anche l'immunità innata è in grado di contribuire alla produzione di anticorpi attraverso i TLR. Si tratta, in questo caso, di anticorpi prodotti in tempo molto più breve, perché non richiedono l'intervento dei linfociti T (viene per questo chiamata risposta T indipendente). Questi anticorpi prodotti più rapidamente hanno bassa avidità (quindi bassa efficienza), ma sufficiente per controllare il primo attacco dei microrganismi in attesa che venga attivata la via T dipendente che porta alla produzione di anticorpi con maggiore avidità.

In questo lavoro è stata dimostrata

l'esistenza di una nuova via che porta alla produzione di anticorpi a bassa avidità, via che è indipendente da quella mediata dai TLR. Questa nuova via vede come attore principale una molecola espressa sulla superficie dei linfociti B. Questa molecola è denominata TACI ed è il recettore di altre molecole denominate BAFF ed APRIL che vengono prodotte immediatamente dopo che alcune cellule del sistema immune sono state attivate. Il legame di BAFF ed APRIL con TACI attiva una via biochimica che porta il linfocita B a produrre anticorpi.

Essendo TACI un recettore costitutivamente espresso dai linfociti B, e BAFF ed APRIL sostanze prodotte da cellule del sistema immune diverse dai linfociti T, si arriva così alla produzione di anticorpi attraverso una nuova via T indipendente più veloce anche se meno efficace. Dal momento che la produzione di BAFF ed APRIL può avvenire anche in assenza dell'antigene (è sufficiente un fatto infiammatorio) si comprende come questa modalità di produzione degli anticorpi spieghi la presenza nel nostro sangue di anticorpi (i cosiddetti "anticorpi naturali") dei quali non è rintracciabile nessuna esposizione precedente all'antigene e la cui produzione è sempre stata considerata un enigma, almeno fino ad ora.

Inoltre, questa modalità di produzione degli anticorpi contribuisce a mantenere i livelli sierici di immunoglobuline



## Quota Associativa 2011

Ricordiamo agli Associati di versare la quota associativa per l'anno 2011 entro il prossimo 28 febbraio.

È possibile effettuare il pagamento tramite versamento sul c/c postale n. 11643251 intestato all'Associazione per le Immunodeficienze Primitive ONLUS, oppure su c/c bancario Banca Popolare di Bergamo, Filiale Bergamo Brigata Lupi IBAN IT 16 R 05428 11120 000000000646, intestato all'Associazione per le Immunodeficienze Primitive ONLUS.

In caso di mancato iscrizione verrà sospesa la spedizione del Notizario AIP.

Per informazioni:

telefonare in segreteria al n. 030 3386557 oppure scrivere una e-mail all'indirizzo: [info@aip-it.org](mailto:info@aip-it.org)

La Segreteria

nei valori di normalità anche in assenza di esposizione agli antigeni e spiega la condizione di ipergammaglobulinemia osservata nelle malattie caratterizzate da infiammazione cronica, dal momento che in queste malattie vi è una costante ed elevata produzione di BAFF ed APRIL.

**Quali ricadute pratiche può presentare questa scoperta?**

Un nuovo modo per difenderci dalle infezioni

Questa scoperta presenta almeno due aspetti che la rendono importante. Uno più strettamente di tipo scientifico perché aggiunge nuove conoscenze sulle modalità attraverso le quali

il sistema immune ci difende dalle infezioni. Ci rendiamo sempre più conto che la produzione di sostanze che hanno il compito di difenderci dalle infezioni (es. gli anticorpi) avviene attraverso non una ma più vie biochimiche, che presentano differenti gradi di efficacia protettiva. In altre parole vi è una ridondanza di vie. E' verosimile che questa ridondanza sia stata generata e poi mantenuta, attraverso l'evoluzione, per garantire la conservazione della specie, mediante sia la creazione di difese specifiche e più efficaci che la formazione di vie alternative. In quest'ultimo caso, il blocco di una via specifica per la presenza di un difetto genetico può essere superato dall'attivazione delle vie alternative anche se meno efficaci.

L'altro aspetto è più strettamente di tipo medico e applicativo. Conoscere le molecole coinvolte nei meccanismi

di difesa ci consente di sviluppare strategie più efficaci di prevenzione o di terapia delle infezioni. Nel caso specifico si potrebbe pensare all'impiego di molecole come BAFF o APRIL per il trattamento di episodi infettivi gravi e potenzialmente mortali come le sepsi. Un'altra ricaduta applicativa è nel campo delle patologie autoimmuni. In questi disordini, i linfociti B producono anticorpi che, invece di reagire contro agenti infettivi, riconoscono e distruggono componenti del nostro organismo, provocando danno tessutale e disfunzione di vari organi. Studi recenti hanno evidenziato che TACI gioca un ruolo nello sviluppo delle malattie autoimmuni. Sviluppare dei farmaci in grado di modulare l'attivazione di TACI può costituire la base per lo sviluppo di strategie terapeutiche nuove e più efficaci per queste malattie. ■

\*Consigliere AIP Nazionale.



**A**d ogni nuova edizione, il Congresso internazionale sulle immunodeficienze primitive si presenta sempre più ricco di contenuti e ancora più utile per l'aggiornamento medico.

Ultime novità da Istanbul:  
Congresso  
ESID 2010

Raffaele Badolato, Annarosa Soresina, Vassilios Lougaris  
Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Brescia e Spedali Civili di Brescia

Le novità maggiori hanno riguardato l'identificazione di nuove forme di immunodeficienza, come anche l'individuazione di nuovi geni. E' stata ampliata la lista di geni responsabili di immunodeficienza combinata grave, includendo anche le mutazioni di Corin 1A, gene importante per la motilità dei linfociti dal timo. Inoltre, Jean Lauren Casanova ha riportato numerosi altri casi di suscettibilità selettiva a infezioni erpetiche dovute

te a mutazioni di TLR3 definendo i meccanismi patogenetici. In questo ambito, il Prof Luigi Notarangelo ha presentato i suoi studi sulla induzione di cellule staminali pluripotenti (iPS) come strumento per studiare i difetti delle cellule neurali. Questa nuova tecnologia si basa sulla riprogrammazione di cellule somatiche (fibroblasti, linfociti, etc) per indurre la loro regressione a cellule staminali pluripotenti e quindi differenziarle in un altro tipo di cellule somatiche, per esempio cellule del sistema nervoso centrale. E' apparso evidente che questa tecnologia ha enormi potenzialità non solo per migliorare la comprensione delle malattie genetiche ma anche per nuovi approcci di terapia genica attraverso la ricombinazione omologa.

Nel corso del Congresso numerosi interventi erano indirizzati a chiarire la base genetica di nuove immunodeficienze come la sindrome da Iper IgE e la Candidiasi muco cutanea. Per quanto concerne la prima, gli studi presentati hanno messo in evidenza le numerose cause genetiche. Oltre alla forma classica a trasmissione autosomica dominante, altrimenti nota come sindrome di Job, dovuta a mutazioni di STAT3, sono stati riportati numerosi casi della forma autosomica



mica recessiva causata da mutazioni di DOCK8. Le differenze tra le due forme di Iper IgE appaiono marcate: mentre nella forma autosomica dominante vi è un interessante dello scheletro con la presenza di fratture patologiche, scoliosi, e il rischio di pneumatocele, nella forma autosomica recessiva, vi è un rischio elevato di infezioni virali in particolare in sede cutanea. Per questa ultima forma, vi sono numerose indicazioni sulla efficacia del trapianto di midollo osseo come cura della malattia.

Dati interessanti sono stati riportati da Seger in merito ai risultati di nuovi approcci terapeutici, in modo particolare della terapia genica e del trapianto di midollo osseo, dai quali emerge che tutt'ora la terapia genica rappresenta una terapia di tipo sperimentale, mentre maggiore applicazione trova il trapianto di midollo osseo.

Inoltre, si è parlato di organizzazione dei registri per le immunodeficienze e di uniformazione dei protocolli. I registri nazionali per le Immunodeficienze Primitive (PID) stanno diventando una realtà a livello globale. Anche in paesi di piccole dimensioni, dove spesso il sistema sanitario rende difficoltosa la caratterizzazione e il management di pazienti con malattie rare, come le Immunodeficienze Primitive (PID), la creazione di un registro nazionale aiuta a eliminare molti ostacoli. Durante il congresso dell'ESID2010 a Istanbul, sono stati presentati i dati di registri nazionali da paesi di tutto il mondo: Asia, America Latina, Europa dell'Est.

I loro dati hanno dimostrato che effettivamente la diffusione di conoscenza sulle Immunodeficienze Primitive permette ai pazienti che ne sono affetti di usufruire di cure e attenzioni cliniche ed infermieristiche di livello superiore. Il successo dell'esperienza Italiana con IPINET ha aperto la strada a tutti questi Paesi e anche all'Europa. Infatti, il registro dell'ESID fa riferimento per molti aspetti tecnici ed organizzativi al nostro IPINET.

Una tematica molto importante degli ultimi anni è stata la terapia con immunoglobuline per via sottocutanea. Lo studio Europeo tramite il registro

dell'ESID ha presentato i propri dati: ormai a livello Europeo più del 40% dei pazienti che devono eseguire la terapia con immunoglobuline, sceglie quella per via sottocutanea. Un dato molto interessante che è emerso durante il congresso riguarda il passaggio da IVIG a SCIG: più del 30% dei pazienti ha optato per la nuova modalità di somministrazione. Un dato interessante che dovrebbe far riflettere riguarda le fasce d'età: mentre i pazienti di giovane età (<16 anni) preferiscono il passaggio alle SCIG (>65%), nei pazienti adulti questo trend non supera il 20% (10-20% in base ai gruppi di età).

Diversi studi presentati durante il congresso hanno sottolineato l'efficacia e l'ottima tollerabilità dei prodotti in uso per via sottocutanea.

I cosiddetti trough levels (valori di IgG pre-infusione) rimangono più elevati con le immunoglobuline sottocute e in diversi studi è stata evidenziata una riduzione degli episodi infettivi in un periodo di osservazione di almeno 1 anno; chiaramente, studi di durata superiore con un numero superiore di pazienti serviranno per confermare questi risultati. La notizia più impor-

tante che emerge da tutti questi studi riguarda proprio i diretti interessati, cioè le persone che devono eseguire la terapia: la qualità di vita dei pazienti sotto SCIG è indubbiamente migliore. In particolare, in diversi studi presentati, il confronto della qualità di vita durante la terapia con IVIG e dopo il passaggio a SCIG ha confermato l'indubbio contributo delle ultime al miglioramento della qualità di vita, sia nei pazienti pediatrici ed adulti, che nelle loro famiglie.

Per ultimo, è stato presentato un nuovo preparato di immunoglobuline per via sottocutanea. Si tratta di un prodotto più concentrato (20%) che può essere conservato a temperatura ambiente (25°C) per almeno 24 mesi, rendendo quindi una terapia già comoda ancora più semplice e pratica. L'efficacia di questo prodotto è stata provata su un numero elevato di pazienti sia di età adulta che pediatrica, non sono stati segnalati effetti avversi e sarà presto disponibile in commercio.

Insomma si è trattato di un Congresso molto ricco e promettente di sviluppi per il futuro. ■



© Serghie Valusocac - Fotolia.com

# Diagnosi molecolare delle malattie batteriche invasive

Jessica Iacobelli, Francesca Lippi, Clementina Canessa, Silvia Ricci, Chiara Azzari

Dipartimento di scienze per la salute della donna e del bambino  
Sezione di Pediatria  
Università di Firenze e Ospedale Pediatrico Universitario Anna Meyer

## Introduzione

La principale conseguenza dell'immunodeficienza è una aumentata suscettibilità alle infezioni la cui natura dipende prevalentemente dalla parte del sistema immunitario interessata. Un deficit a carico dell'immunità umorale, cioè quella mediata dagli anticorpi, si traduce di solito in una aumentata suscettibilità alle infezioni da parte dei batteri piogeni, mentre alterazioni che riguardano l'immunità cellulo-mediata, cioè quella guidata dai linfociti T, comportano per lo più infezioni da virus e altri microrganismi intracellulari.

In molti casi risulta importante la possibilità di diagnosticare l'agente patogeno responsabile del quadro infettivo al fine di poter intervenire nel modo più mirato e tempestivo possibile. A questo proposito per molto tempo è stato possibile utilizzare metodiche molecolari, cioè tecniche diagnostiche in grado di individuare il germe responsabile di una infezione evidenziando la presenza del suo RNA o DNA nei liquidi biologici del paziente, solo in ambito virologico. Oggi è invece possibile applicare tali tecniche anche nella routine delle malattie sostenute da batteri e questo, affiancandosi alle tradizionali tecniche colturali, rappresenta un enorme vantaggio sia dal punto di vista clinico che terapeutico.

## Metodi diagnostici standard

Il primo approccio diagnostico alle malattie batteriche è sempre stato rappresentato dal metodo colturale, cioè la dimostrazione della presenza dell'agente patogeno responsabile attraverso la coltura dei liquidi biologici. Consiste cioè nella coltivazione di germi nei cosiddetti terreni di coltura, che sono delle soluzioni solide o liquide contenenti sostanze nutritive che garantiscono le condizioni ambientali adatte alla loro crescita. Se l'esame colturale fa poi rilevare la presenza di germi in crescita, solitamente viene anche eseguito un antibiogramma, che consiste nel mettere a contatto i terreni di coltura ottenuti con vari antibiotici, al fine di evidenziare quello più efficace per la cura dell'infezione diagnosticata. Questa tecnica però può presentare dei limiti in quanto, ad esempio, può risultare falsamente negativa nel caso in cui venga effettuata dopo l'inizio di una terapia antibioti-

ca, o venga effettuata utilizzando una quantità di liquido biologico troppo ridotta o mal conservato. Richiede inoltre un tempo per essere effettuata che dipende dalla velocità replicativa del patogeno in questione. Ciò può quindi impedire o ritardare una diagnosi eziologica che è fondamentale soprattutto nelle forme invasive che necessitano di terapia tempestiva e mirata.

## Metodi diagnostici molecolari

Molti dei limiti che l'esame colturale ci impone possono essere superati grazie allo sviluppo di metodiche molecolari che possono affiancare i metodi colturali con una simile specificità ed una maggiore sensibilità. Infatti, a differenza dell'esame colturale, non richiedono la vitalità del germe, possono essere applicati direttamente sul campione biologico (senza cioè prima coltivare il campione), si possono utilizzare su tutti i tipi di liquidi biologici e offrono risultati in tempi rapidi. Inoltre permettono di rilevare la presenza di germi che difficilmente crescono in coltura. Per questo la sensibilità dei metodi molecolari è molto più elevata e ci consente di fare la diagnosi in un numero di casi molto più elevato (Figura 1).

Il metodo più usato è la **Polymerase Chain Reaction** (reazione a catena della polimerasi), comunemente conosciuta come PCR, che è una tecnica che permette di amplificare anche

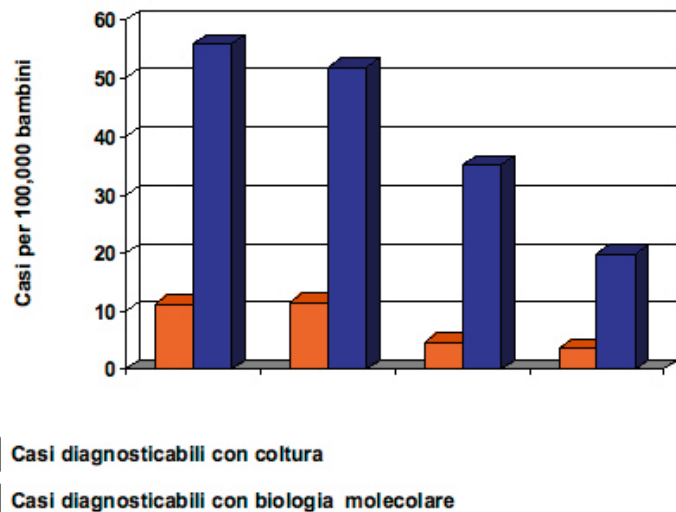


Figura 1 - Incidenza di malattie batteriche gravi da pneumococco diagnosticate con coltura (colonne blu) o con biologia molecolare (colonne arancioni). La sensibilità del metodo molecolare appare significativamente più alta. da Azzari C. et al., Journal medical microbiology 2008; 57: 1205-12.



un miliardo di volte una sequenza di DNA di cui si conoscano l'inizio e la fine. Le parti note della sequenza vengono utilizzate per disegnare due oligonucleotidi (brevi sequenze di DNA) sintetici, che vengono chiamati "primers", complementari alle sequenze poste alle estremità del DNA da amplificare. I "primers" servono quindi a dare inizio alla sintesi di DNA in vitro, catalizzata da un enzima che prende il nome di DNA-polimerasi.

E' molto importante utilizzare "primers" specifici per regioni geniche peculiari di ciascun batterio; conoscendo oggi geni specifici dei diversi batteri più frequentemente causa di infezioni, è possibile ricercare in una unica reazione anche più germi.

E' quindi possibile verificare l'avvenuta reazione e determinarne la positività o negatività per un determinato agente batterico mediante elettroforesi su gel di agarosio del frammento di DNA amplificato. L'uso di reazioni multiple che utilizzano miscele di "primers" specifici consente di escludere o confermare in poco tempo la presenza degli agenti più comuni di infezioni. Ad esempio, in caso di meningiti batteriche, l'utilizzo nella stessa reazione di primers specifici per *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae* tipo b e *N. Meningitidis* consente di effettuare diagnosi eziologica di meningite in oltre il 90% dei bambini. Si tratta di una tecnica ampiamente utilizzata che richiede circa 4 ore per l'esecuzione.

Ancora più rapida e sensibile è poi la **PCR real-time** che rileva il DNA batterico grazie all'emissione di un segnale fluorescente che viene emesso ad ogni ciclo di amplificazione, permettendo quindi una analisi quantitativa simultanea oltre che qualitativa. Questa tecnica, oltre ad essere più rapida (circa 45 minuti), ha un rischio di contaminazione scarsissimo in quanto la manipolazione del campione durante la procedura è ridotta al minimo.

Recentemente, nel sospetto di infezione batterica invasiva, è stato possibile utilizzare anche la sequenza intera di geni quali il 16S (subunità ribosomiale 16S dell'rRNA batterico), comune alla maggior parte dei batteri patogeni

in grado di causare infezioni invasive. L'amplificazione del 16S permette quindi di discriminare davanti ad un quadro clinico importante se si tratta di un'infezione batterica o da altra causa, ma pecca nella specificità. Se, però, dopo l'amplificazione si può effettuare la sequenza di tutto il frammento 16S, si riesce, nella maggior parte dei casi, ad individuare in maniera non equivoca il gene in causa. Si tratta quindi di una metodica che viene utilizzata in caso di un quadro che clinicamente ponga il dubbio di infezione batterica, ma il cui responsabile non possa essere ricondotto a nessuno dei più comuni agenti patogeni di cui si conoscono quindi le sequenze geniche specifiche. Il test di sequenza è molto complesso e richiede del tempo, questo lo confina a casi selezionati e a laboratori super specialistici.

### Campi di applicazione

Le tecniche di biologia molecolare sono ampiamente utilizzate nella diagnosi di meningiti/sepsi in cui l'utilizzo nella medesima reazione di primers specifici per più germi ha consentito di costruire dei veri e propri "pannelli" di germi specifici da ricercare a seconda del sospetto clinico e dell'età del paziente.

Tra le più recenti, da citare l'applicazione della PCR real time in grado di riconoscere contemporaneamente, oltre a *S.Pneumoniae*, *H.Influenzae* tipo B e *N. Meningitidis*, anche *E.Coli*, *S. Agalactiae*, *S.Aureus*, *Listeria Monocytogenes* spesso coinvolti nelle meningiti del neonato, che sono caratterizzate da segni e sintomi molto specifici e in cui il quadro può degenerare in poco tempo. Essa si è dimostrata inoltre molto più sensibile sul liquor nel sospetto di meningite rispetto alla coltura, anche nei bambini che avevano già effettuato terapia antibiotica. In particolare si è dimostrato che la coltura si negativizza dopo 1-2 giorni di terapia antibiotica, mentre i metodi molecolari possono mantenersi ancora positivi per un tempo medio di 4-5 giorni dall'inizio della terapia.

La PCR si è dimostrata utile anche nella diagnosi eziologica delle **polmoniti complicate** : anche in questo

caso esistono reazioni specifiche per il singolo germe, o che sono in grado di rilevare la presenza di diversi batteri contemporaneamente utilizzando miscele di primers specifici; tali tecniche sono applicabili, oltre che sul sangue periferico, anche sull'escreato o sul liquido di lavaggio bronco alveolare (BAL). La possibilità poi di ricorrere ad una analisi molecolare quantitativa rappresenta una ulteriore risorsa, perché correla con la prognosi e, quando effettuata su terreni non sterili (come l'escreato), dimostra una correlazione lineare tra carica batterica e la probabilità di diagnosi di polmonite.

Con i nuovi metodi molecolari, inoltre, è possibile determinare anche diversi sierotipi di un germe. Ciò è importante per avere informazioni sul possibile decorso, sulla prognosi e, dal punto di vista epidemiologico, per monitorizzare l'eventuale emergenza e diffusione di nuovi sierotipi.

### Conclusioni

In conclusione è utile sapere che, ad oggi, al fianco dei metodi colturali, esistono metodiche molecolari che rappresentano un valido strumento per una diagnosi sensibile e rapida in caso di infezioni batteriche gravi in età pediatrica.

Infatti, non richiedendo la vitalità del germe, tali metodi non vengono alterati dalle condizioni di trasporto e conservazione del campione e possono essere utilizzati in pazienti che hanno già iniziato terapia antibiotica. Inoltre permettono diagnosi specifica in poche ore e presentano una sensibilità significativamente più elevata rispetto ai metodi colturali.

Rappresentano quindi un mezzo utile per il clinico, che potrà ottenere il risultato in tempi molto più rapidi rispetto all'esame colturale e potrà pianificare corrette terapie o interventi di sanità pubblica solo quando richiesti.

Al momento attuale i metodi colturali rimangono comunque assolutamente necessari in quanto, oltre a fornire dati unici sull'antibioticoresistenza, sono essenziali per individuare singoli patogeni non inclusi nei protocolli molecolari. ■



La riunione biennale di medici, pazienti e infermieri quest'anno si è svolta a Istanbul dal 6 al 9 ottobre. Erano presenti ESID (European Society for Immunodeficiencies), IPOPI (International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies) e INGID (International Nursing Group for Immunodeficiencies), cioè medici, pazienti e infermieri/fisioterapisti.

Come incaricato dell'AIP per i rapporti internazionali mi sono recato all'even-

lineata alla conferenza, è la produzione di immunoglobuline direttamente all'interno del proprio paese, al fine di garantire un maggiore controllo sulla sicurezza del prodotto e una maggiore disponibilità del prodotto all'interno della nazione.

Seguendo poi gli aggiornamenti scientifici posso riportare gli importanti progressi fatti dalla ricerca in termini di terapia per alcune immunodeficienze primitive, ovvero, oltre al conosciuto trapianto di midollo osseo, con tutte

farmaci immunosoppressivi con una conseguente minore tossicità per l'organismo, e, quindi, minori problemi per il paziente e una maggiore possibilità di riuscita. Attualmente, se il trapianto di midollo viene eseguito fra soggetti compatibili ed è combinato ad una ridotta immunosoppressione, la probabilità di successo si avvicina al 100%. Questa tecnica di immunosoppressione ridotta è ancora sperimentale, ma sta dando ottimi risultati.

Per quanto riguarda il trapianto di cellule staminali attualmente il tasso di riuscita è pari all'88% per pazienti fino a 10 anni, mentre il risultato decresce all'aumentare dell'età, perché subentrano problemi di tolleranza ai farmaci e conseguente pericolo di infezioni superiori negli adulti rispetto ai bambini. Anche la terapia genica ha fatto dei progressi anche se, per ora, è stata sperimentata con cautela e su pochi pazienti in quanto comporta rischi non indifferenti.

Su molti pazienti tale terapia ha dimostrato un'efficacia temporanea, ma senza effetti collaterali a lungo termine, su pochi pazienti è riuscita con successo e pare dare risultati a lungo termine, ma il monitoraggio è tuttora in corso. In America sta nascendo un consorzio per le immunodeficienze primitive per raccogliere tutti i dati dei pazienti affetti da queste patologie, come vengono trattati e come reagiscono ai trapianti di midollo o di cellule staminali e alla terapia genica, per avere una solida

# Istanbul, 6-9 ottobre 2010 riunione IPOPI

Andrea Gressani\*

to, rappresentando l'Italia all'interno dell'IPOPI. IPOPI riunisce attualmente 36 associazioni da altrettanti paesi diversi. Ci sono state molte sessioni esplicative, di confronto, di scambio di informazioni a livello internazionale su come i pazienti affrontano i problemi legati alla malattia, su quali siano i problemi più frequenti e come risolverli. Anche in paesi emergenti come India, Brasile, Marocco ci sono associazioni di pazienti che, se pur piccole, si danno molto da fare per crescere oltre che cercare di risolvere problemi di approvvigionamento delle immunoglobuline sia a livello politico che di disponibilità reale del prodotto. In queste riunioni tali paesi hanno l'opportunità di incontrare direttamente rappresentanti delle case farmaceutiche e della PPTA, l'associazione delle case farmaceutiche che producono emoderivati quali le immunoglobuline, per trovare soluzioni ai problemi. Quest'anno la PPTA ha proposto il programma Achille non solo per approvvigionare tali paesi, ma anche per garantire la sicurezza del prodotto.

Spesso ci sono situazioni in cui la donazione volontaria di plasma non è sufficiente e quindi si ricorre alla donazione a pagamento.

Un'altra cosa molto importante, sotto-

le problematiche ad esso connesse, si stanno cercando soluzioni alternative meno rischiose.

Una di queste è sicuramente il trapianto di cellule staminali che, rispetto al tradizionale trapianto di midollo, ha meno rischi di rigetto. Inoltre, sia per il trapianto di midollo che per quello di cellule staminali, si sta ora sperimentando il condizionamento ridotto, cioè la rimozione del sistema immunitario che precede normalmente il trapianto ora viene fatta con quantità ridotte di



Foto ricordo per l'incontro IPOPI 2010



base dati da cui partire a fare analisi e statistiche per capire al meglio il problema, individuare le difficoltà che più comunemente si incontrano in queste procedure e come risolverle.

L'Europa pare essere più avanti rispetto all'America sulla terapia genica, grazie anche alla condivisione di informazioni e alla discussione delle problematiche fra specialisti e ricercatori che si dedicano alle nostre patologie.

E' stato creato anche un gruppo transatlantico che si è occupato di questa problematica di condivisione delle informazioni, ma ogni paese ha per ora i suoi protocolli sulla terapia genica e, spesso, questi sono in contraddizione tra di loro e, quindi, c'è ancora molto lavoro da fare.

Inoltre si sta sperimentando una tecnica per i trapianti che consiste nel prendere cellule dal donatore prima del trapianto, selezionarle, farle duplicare e, in caso di infezioni subito dopo il trapianto, utilizzare come cura tali cellule anziché i farmaci, perché presentano un'efficacia sicuramente maggiore.

Concludo dicendo che a livello mondiale tutti si stanno dando un gran da

fare per cercare di risolvere questi problemi, le ricerche sono molto complesse e, spesso, comportano molti fallimenti e pochi successi, per cui la tenacia di alcuni ricercatori va sicuramente riconosciuta e premiata. Rispetto alla precedente conferenza internazionale dell'ESID posso dire che si vedono notevoli passi avanti sia su nuove tecniche

risolutive come la terapia genica, ma anche sul miglioramento di tecniche esistenti come il trapianto di midollo osseo. Penso che tutto questo dovrebbe dare a noi un po' di conforto e farci ben sperare in un futuro in cui la soluzione ai nostri problemi non è lontana. ■

*\*Consigliere AIP Nazionale.*



*La moschea di Istanbul al tramonto*

# Motoclub in festa... pensando all'AIP

*Luciano Rossi\**

È stato bello anche quest'anno ritrovarci insieme per la festa della nostra associazione, il Motoclub Vaffantur.

Il nostro gruppo è stato creato per stare insieme in amicizia, con tanta voglia di divertirci e aiutare il prossimo.

Da tre anni, in occasione del raduno annuale, promuoviamo una lotteria, il cui ricavato viene devoluto all'AIP.

La scelta non è stata casuale ma suggerita dalla presenza di un nostro associato, che è in cura presso il Day Hospital di Immunologia degli Spedali Civili di Brescia.

All'appuntamento di quest'anno, fissato l'11 settembre, ci siamo ritrovati in 150 tra tesserati, simpatizzanti e famigliari.

Dopo un'amichevole partita di calcio (nella foto sotto le squadre prima della partita), tutti a mangiare, e, fra una barzelletta e uno scherzo, la serata è scivolata via fino al momento dell'estrazione

della fortunatissima lotteria dove tutti, o quasi, hanno vinto qualcosa.

Al termine la consapevolezza di essere riusciti in qualcosa di bello e utile.

Ora iniziano i preparativi per l'edizione 2011, sperando di trovare una soluzione che ci consenta di accogliere anche coloro, ed erano tanti, che, per motivi logistici, non hanno potuto partecipare quest'anno.

Ovviamente non mancherà l'ormai famosa lotteria, il cui ricavato sarà ancora per l'Associazione Immunodeficienze Primitive ONLUS. ■

*\*Presidente del Motoclub, Associazione Vaffantur, Molvena (Vi)*





Le malattie rare (MR) costituiscono una minaccia per la salute dei cittadini europei in quanto patologie potenzialmente letali o cronicamente debilitanti, caratterizzate da bassa prevalenza ed elevato grado di complessità. Nonostante la loro scarsa frequenza, esistono numerosi tipi di malattie rare che colpiscono milioni di persone.<sup>1</sup> Nell'Unione Europea è considerata rara una malattia che colpisce meno di 5 persone su 10.000. Il numero totale di persone che ne sono affette è peraltro elevato dato che sono note 5000/8000 malattie rare. I pazienti con una malattia rara in Europa si collocano tra i 27 e 36 milioni e rappresentano il 6-8% della popolazione.

Un contributo sostanziale al progresso della conoscenza delle malattie rare è dato da oltre un decennio di

# Le malattie rare in Europa

Bianca Pizzera\*

collaborazione e di coordinamento attraverso Programmi per la Salute Pubblica (DG-Sanco) e Programmi di Ricerca e Sviluppo Tecnologico (DG-Research) finanziati dalla Commissione Europea.

Le MR sono state riconosciute una delle priorità di salute pubblica nel primo Programma di Azione Comunitaria sulle malattie rare (1999-2003) (normativa EU sulle MR Decisione 1295/1999) e successivamente confermate come priorità nel Programma di Salute Pubblica (2003-2007) e nel secondo Programma di Azione Comunitaria nel campo della Salute Pubblica (2008-2013).

Nel suo Libro Bianco "Un impegno comune per la salute: approccio strategico dell'UE per il periodo 2008-2013" del 23 ottobre 2007, che elabora la strategia dell'Unione in materia di salute, la Commissione ha identificato le malattie rare come settore prioritario di intervento.

Le malattie rare sono state una delle priorità del sesto programma quadro di ricerca e sviluppo tecnologico (FP6 2002-2006) e continuano ad esserlo anche nel settimo programma (FP7 2007-2013) poiché per sviluppare nuovi strumenti diagnostici e nuove terapie per le malattie rare, nonché ai fini della ricerca epidemiologica su tali patologie, servono strategie plurinazionali al fine di aumentare il numero di pazienti per

<sup>1</sup> Raccomandazione del Consiglio dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02)

ogni studio.<sup>1</sup>

In condizioni normali di mercato l'industria farmaceutica è restia ad investire in prodotti medicinali per le malattie rare a causa del limitato mercato per una singola malattia. La Commissione Europea in collaborazione con l'EMA (Agenzia europea dei medicinali) ha attuato una politica in materia di farmaci orfani. Il Regolamento 141/2000 del 16 dicembre 1999 definisce i criteri di designazione della qualifica di "Farmaco orfano" e offre incentivi (esclusiva di mercato per 10 anni, assistenza nell'elaborazione di protocolli, accesso alla procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio) per incoraggiare la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione di farmaci per diagnosticare, curare, o prevenire le MR. Quest'anno ricorre il 10° anniversario dell'adozione del Regolamento sui Farmaci Orfani in Europa, in questi anni sono stati ottenuti ottimi risultati, tuttavia alcuni Stati membri non garantiscono ancora il pieno accesso a tutti i medicinali orfani approvati.

La proposta di Direttiva Europea per l'applicazione dei diritti dei pazienti all'assistenza sanitaria transfrontaliera in Europa (Cross-Border Healthcare Directive) è stata approvata dalla Commissione Europea il 2 luglio 2008. È ancora in corso il lungo iter di approvazione, ma si prevede che la Direttiva sarà adottata dal Parlamento Europeo e dal Consiglio entro il 2011. Nel complesso questa Direttiva, una volta adottata, costituirà un quadro chiaro per assicurare che la qualità e la sicurezza dell'assistenza sanitaria siano garantite in tutta l'Unione e per promuovere la cooperazione tra i diversi sistemi sanitari al fine di assicurare un migliore accesso alle cure specialistiche.

L'11 novembre 2008 la Commissione Europea ha adottato una **Comunicazione** a cui ha fatto seguito l'8 giugno 2009 la **Raccomandazione del Consiglio d'Europa** sulle malattie rare, che definiscono una strategia comunitaria globale per aiutare gli Stati Membri nella diagnosi, trattamento e cura per i 36 milioni di cittadini europei affetti da malattie rare.

(i Regolamenti e le Direttive dell'UE sono atti giuridici vincolanti. In alcuni settori che sono di responsabilità degli Stati Membri (come per esempio la Salute Pubblica) l'UE non può produrre atti vincolanti, di conseguenza, per esortare gli Stati a formulare ed implementare obiettivi e strategie coordinate in questi settori l'UE produce degli atti non giuridici chiamati "Raccomandazioni". Per introdurre un nuovo atto come una Raccomandazione, o per spiegare le sue azioni programmate in un determinato ambito la Commissione spesso utilizza la cosiddetta "Comunicazione". Anche se non si tratta di atti vincolanti dal punto di vista giuridico per gli Stati Membri, le Comunicazioni e le Raccomandazioni hanno un forte peso politico).

Con questa Comunicazione e con la Raccomandazione del Consiglio, la Commissione intende definire una strategia globale per le MR, che permetta di intensificare in tutta Europa la cooperazione e il mutuo sostegno in questo delicato settore e spinga gli Stati Membri ad adottare propri piani nazionali e regionali. La strategia si articola su tre punti chiave:

- Migliorare il riconoscimento e la visibilità delle malattie rare (classificazione e codifica delle malattie rare).
- Sostenere politiche di sostegno per le malattie rare negli SM (prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione per le persone con malattie rare)
- Rafforzare la cooperazione europea e il coordinamento per le malattie rare a livello europeo (ricerca, centri di competenza, accesso alle informazioni, incentivi per farmaci orfani e screening).

Per implementare queste strategie comunitarie la Commissione ha finanziato due progetti:

- EUCERD, Comitato di esperti sulle malattie rare in seno alla Commissione Europea (che sostituisce la Task Force europea per le malattie rare).
- EUROPLAN, Programma Europeo per lo sviluppo di piani nazionali per le malattie rare.

## Comitato di esperti dell'Unione Europea sulle malattie rare



EUCERD è stato istituito con Decisione della Commissione Europea 2009/872/EC del 30 Novembre 2009. Il Comitato ha il compito di assistere la Commissione nell'elaborazione e nell'attuazione delle attività della comunità nel settore delle MR e di favorire gli scambi di esperienze, politiche e prassi pertinenti in materia tra gli Stati Membri.

In particolare il Comitato di esperti ha le seguenti responsabilità:

- 1) Assistere la Commissione a livello di cooperazione internazionale in materia di MR.
- 2) Assistere la Commissione nell'elaborazione di orientamenti, raccomandazioni e di qualsiasi altra azione definita nella Comunicazione della Commissione e nella Raccomandazione del Consiglio.
- 3) Esprimere pareri, raccomandazioni o relazioni alla Commissione, su richiesta di quest'ultima o di propria iniziativa;
- 4) Contribuire alla preparazione delle relazioni della Commissione sull'attuazione della Comunicazione della Commissione e la Raccomandazione del Consiglio.
- 5) Assistere la Commissione nel monitoraggio, valutazione e diffusione dei risultati delle misure adottate a livello comunitario e nazionale nel campo delle malattie rare;

Il Comitato è composto da 51 membri e da altrettanti supplenti:

- un rappresentante designato dal Governo di ciascun Stato Membro;
- quattro rappresentanti di organizzazioni dei pazienti;
- quattro rappresentanti dell'industria farmaceutica;
- nove rappresentanti di progetti sulle MR, in corso e/o conclusi, finanziati da programmi di azione comunitaria in materia di salute;
- sei rappresentanti di progetti sulle MR, in corso e/o conclusi, finanziati dai programmi quadro comunitari per la ricerca e lo sviluppo tecnologico
- un rappresentante del centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC)

Alle riunioni del Comitato possono partecipare rappresentanti dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA) e del Comitato per i medicinali orfani (COMP).

I membri del Comitato di Esperti dell'Unione Europea sulle Malattie Rare sono stati nominati con Decisione della Commissione del 27 luglio 2010, pubblicata sulla GU dell'Unione Europea 2010/C 204/02 del 28.07.2010. Il mandato ha una durata di tre anni ed è rinnovabile.

I membri per l'Italia sono:

- Rappresentante designato dal Ministro della salute: *Bruno Dalla Piccola* (Bambin Gesù, Roma)
- Progetti finanziati da programmi di azione comunitaria in materia di salute: *Domenica Taruscio* (CNMR, Roma); *Gemma Gatta* (Istituto Nazionale Tumori, Milano); *Luciano Vittozzi* (CNMR, Roma)
- Progetti finanziati dai programmi quadro comunitari per la ricerca e lo sviluppo tecnologico: *Giovanna Zambruno* (Istituto Dermatologico dell'Immacolata, Roma)
- Organizzazione dei pazienti : *Bianca Pizzera Piantanida* (Eurordis)

## Un'azione comune per la definizione di piani nazionali o strategie per le malattie rare in tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea



EUROPLAN è un progetto triennale finanziato dalla Commissione Europea nell'ambito del programma d'azione comunitaria nel settore della salute pubblica (2003-2008), è coordinato dal

Centro Nazionale per le Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità. Coinvolge 33 paesi e l'Eurordis (Organizzazione europea dei pazienti per le malattie rare).

Questo progetto mira essenzialmente a fornire un insieme di metodologie, di procedure, di casi di studio e di indicatori ed ha l'obiettivo di aiutare i paesi dell'Unione europea a definire propri piani nazionali o strategie che recepiscano le raccomandazioni europee per le misure da adottare nel campo delle malattie rare (Raccomandazione del Consiglio d'Europa 2009/C 151/02)

Il progetto EUROPLAN si articola in otto pacchetti di lavoro (Work Package) così suddivisi:

- WP 1-3: gestione del progetto EUROPLAN, e diffusione risultati e valutazioni;
- WP 4: raccolta di informazioni sulle iniziative già intraprese dagli Stati Membri;
- WP 5: sviluppo di indicatori per il monitoraggio, l'implementazione e la valutazione dei piani nazionali;
- WP 6: analisi di casi di studio per identificare esperienze di successo;
- WP 7: sviluppo dei contenuti delle raccomandazioni di EUROPLAN;
- WP8: organizzazione di 15 conferenze nazionali da parte di EURORDIS e delle Alleanze Nazionali in materia di recepimento del quadro politico europeo e della trasferibilità delle raccomandazioni del Consiglio dell'UE nei diversi paesi.

Eurordis, attraverso le Federazioni Nazionali per le malattie rare confederate, è responsabile della promozione e organizzazione delle conferenze. Sono coinvolti 15 paesi:

Bulgaria, Romania, Croazia, Germania, Ungheria, Polonia, Spagna, Svezia, Italia, Regno Unito, Olanda, Danimarca, Grecia ed Irlanda. Le conferenze nazionali hanno valenza politica e rappresentano una tappa fondamentale del progetto EUROPLAN.

## Conferenza Nazionale EUROPLAN in Italia



UNIAMO, Federazione Italiana per le malattie rare, quale rappresentante di Eurordis per l'Italia, ha avuto l'incarico di promuovere e orga-

nizzare la Conferenza EUROPLAN in Italia.

Il cammino di UNIAMO è partito da lontano. I primi contatti con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, sono iniziati nel novembre del 2009. A fine febbraio 2010, in occasione della giornata internazionale delle malattie rare, il neo Ministro della Salute Prof. Ferruccio Fazio ha nominato quali suoi rappresentanti il Prof. Dalla Piccola, Direttore Scientifico Ospedale Bambin Gesù di Roma, la D.ssa Congiu, Direzione Generale della Programmazione e il Dott. Ascone, Direzione Generale della Prevenzione.

Sono seguite riunioni mensili che hanno portato alla costituzione di un comitato organizzatore multidisciplinare, alla elaborazione di linee d'indirizzo sulla metodologia di lavoro, fino alla definizione del programma.

La Conferenza nazionale EUROPLAN ha avuto luogo a Firenze, presso il Centro Formazione Montedomini, nei giorni 11-13 novembre 2010.

Il programma si articolava in due sessioni plenarie e 6 gruppi di lavoro tematici in relazione ai capitoli della Raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea sulle malattie rare. Ogni gruppo era composto da rappresentanti dei pazienti, istituzioni sanitarie e sociali nazionali e regionali, società scientifiche, ricercatori, AIFA, Farminindustria, EUCERD, Telethon ed erano coordinati da un relatore e da un verbalizzante. Per scelta del Direttivo di UNIAMO il relatore e il verbalizzante di ogni gruppo erano pazienti o genitori di pazienti.

I temi di discussione per i rispettivi gruppi di lavoro riguar-

davano:

- 1) Governance
- 2) Codifica – Formazione e Informazione
- 3) Ricerca
- 4) Reti e Centri di esperienza
- 5) Empowerment
- 6) Farmaci orfani e accessibilità delle cure

Ciascun gruppo di lavoro aveva il compito di riassumere in un documento le priorità e le criticità individuate, una valutazione sulla trasferibilità delle Raccomandazioni di Europlan e le proposte concrete per lo sviluppo di un piano nazionale o di una strategia per le malattie rare da presentare alla sessione plenaria.

La Relazione finale della Conferenza nazionale, basata sulla conclusione dei lavori dei gruppi di lavoro, verrà consegnata ad EURORDIS

La sintesi delle relazioni di tutte le 15 Conferenze nazionali costituirà il rapporto finale del Work Package 8 che sarà presentato alla Conferenza internazionale finale che si terrà a Roma presso l'Istituto Superiore di Sanità nei primi mesi del 2011.

Un grande riconoscimento va alla signora Renza Barbon Galluppi, presidente di UNIAMO, alla signora Simona Bellagami, advisor di Eurordis per l'Italia, la Spagna e la Grecia, ed a tutto il Direttivo e collaboratori di UNIAMO per aver saputo riunire ad un unico tavolo tutte le parti interessate, pur nei loro differenti ruoli, nel settore delle malattie rare in Italia.

Il forte interesse dimostrato dai partecipanti ed il successo della Conferenza confermano la necessità di inquadrare le malattie rare in una strategia complessiva coerente a livello europeo, questo può avvenire solo attraverso la realizzazione di piani nazionali o di strategie ben definite al fine di garantire un livello di assistenza elevato, migliori diagnosi e cure adeguate, che portino a migliorare la prognosi e la qualità di vita per i 36 milioni di persone che soffrono di una malattia rara in Europa. ■

*\*Socio Fondatore AIP*

## Sezione Milano

*Silvia Scurati\**

**G**li amici della Parrocchia Santa Croce di Milano, per il secondo anno consecutivo, ci hanno ospitato nei locali della comunità dandoci l'occasione di offrire pasticcini e torte, gentilmente preparati e confezionati dalle abili cuoche dell'AIP milanese e da alcuni parrocchiani (nella foto accanto). All'uscita dalla Messa di domenica 19 settembre i parrocchiani hanno potuto gustare torte dolci e

salate, condiviso informazioni e notizie sulle attività dell'Associazione e, grazie alla loro generosità, ci hanno dato modo di raccogliere una cospicua somma di denaro. Esprimo riconoscenza alla Parrocchia per la cortese accoglienza e, certa di una collaborazione sociale ancor più numerosa per la prossima edizione, conto di ripetere l'iniziativa nel 2011. Ringrazio di

cuore tutti quelli che, presenti o assenti, hanno contribuito alla buona riuscita della raccolta fondi, e soprattutto i partecipanti che hanno saputo apprezzare e valorizzare l'entusiasmo della nostra organizzazione nella proposta "dolce e salata" di fine estate. ■

*\* Presidente AIP Sezione di Milano*





# Brescia, incontro 2010 medici-pazienti

Ciao a tutti i simpatizzanti AIP.

Oggi, sabato 4 dicembre, mi trovo qui nell'aula Nocivelli dell'Università degli Studi di Brescia per ascoltare qualcosa di nuovo sulle IDP e per incontrare vecchie conoscenze dell'AIP. Il convegno ha il titolo: "VII Giornata Incontro medici-pazienti AIP di Brescia".

Chi sono io? Sono uno dei tanti pazienti seguiti dall'equipe del Prof. Plebani e con lui, il Dott. Lougaris, la Dott.ssa Sorresina e le infermiere (sono ormai quasi 15 anni che li conosco) sono cresciuto e da loro ho imparato a conoscere i "trucchi" del mestiere per stare bene... E dall'incontro di oggi ho ancor più acquisito la consapevolezza che di "trucchi" non si tratta, ma dietro una diagnosi, un consiglio, una prescrizione medica si nascondono preziosi studi di ricerca, che validi "scienziati" conducono ogni giorno inseguendo indizi, cause e concause, trovando spiegazioni del perché si generano le IDP e cercando soluzioni per curarle.

Tralasciando gli aspetti tecnico-scientifici che lascio alla brava dei medici che ne danno ampi scritti in letteratura e sui notiziari dell'AIP, vorrei, con queste mie righe, riportarvi alcune semplici considerazioni, impressioni su cosa sia successo e cosa stia succedendo nel campo delle IDP da 20 anni a questa parte. Ovviamente si tratta di impressioni che si basano sulle mie conoscenze maturate in questi anni.

Questa mattina si è parlato di un nuovo prodotto "ultra-concentrato" per le sottocutanee, già diffuso in Europa e a breve commercializzato anche in Italia, il quale consentirebbe di ridurre i tempi di infusione, di somministrarlo a casa e di conservare il prodotto a temperatura ambiente anziché in frigorifero; esiste anche un nuovo sistema detto "push" che consentirebbe un'infusione giornaliera con la siringa anziché il classico flacone... E ancora ho appreso che i medici hanno scoperto che in alcuni pazienti con la CVID gli anticorpi sono presenti nel midollo, ma "addormentati", cioè manca un'informazione che ordini loro di intervenire... insomma gli anticorpi lazzaroni "oziano" in attesa che qualcuno o qualcosa dica loro cosa fare!!

La ricerca fa dunque passi da gigante e l'incontro di oggi è la testimonianza del complicato, a volte impossibile, ruolo dei medici ricercatori, che si prodigano ogni giorno tra provette e vetrini alla ricerca di qualche scoperta scientifica. E noi pazienti? Anche a noi l'Associazione assegna un ruolo: ognuno di noi (paziente, genitore, amico, simpatizzante) dovrebbe donare all'AIP parte del proprio tempo per raggiungere gli obiettivi che ci accomunano. Non sono richieste competenze particolari, ma è sufficiente la buona

volontà.

Chi poi ha dimestichezza con le moderne tecniche di comunicazione potrebbe mettersi in rete con il sistema per diffondere le conoscenze, in modo tale che le IDP non rimangano patologie orfane. Tutti uniti quindi, magari via web tramite face book, per contribuire con il proprio vissuto, la propria storia (anche medica) ad arricchire l'informazione sulle IDP.

Oggi, oltre al supporto scientifico-medico, ho ritrovato la famiglia dell'AIP con gli instancabili Bianca, Gloria e Michele, che sono ancora parti attive e cuore pulsante dell'associazione. Anche se in questi anni mi sono allontanato dall'AIP (ognuno del resto vive come meglio crede la propria malattia) ho ritrovato un gruppo ormai collaudato ma anche con nuovi volti giovani e con tanta voglia di fare e di investire...

Solo adesso che l'età avanza mi rendo conto di quanto sia importante farsi conoscere, fare in modo che il sistema conosca l'esistenza delle IDP come malattie rare. E questo per "farci valere", per avere anche noi pazienti una voce e per evitare di rimanere pazienti "orfani", figli di qualche bravo ricercatore, ma che, per ragioni incomprensibili e spesso ingiuste, non sono curati adeguatamente.

Al termine dell'incontro ho molto apprezzato sia l'illustrazione del progetto AIP-Regione Lombardia finalizzato alla diffusione della conoscenza sulle IDP attraverso corsi di formazione per i medici di base, sia l'impegno dell'IPOPI per far sì che le scoperte scientifiche circolino nei vari Paesi, cosicché non siano i pazienti a doversi spostare (magari all'estero) per ricevere le cure, ma siano le conoscenze a raggiungere i pazienti.

Spero di non avervi tediato con le mie parole; quello che ho cercato di dirvi è che il tempo passa, ma anche i pazienti, i figli dei pazienti crescono e cresce la speranza di un futuro migliore per tutti noi "IDP dipendenti".

Ma senza ricercatori, senza le associazioni, senza le famiglie che ci sostengono, tutto diventa più difficile.

Forza dunque! Complimenti per quanto è stato fatto finora e per quanto la buona volontà dei simpatizzanti AIP vorrà fare...

**Buon Natale a tutti...**

*Un paziente*



*I numerosi partecipanti all'incontro di Brescia*

# Biella, Corriburcina, 2010

Alberto Barberis\*

**D**omenica 24 ottobre si è svolta nel Parco della Burcina, alle porte di Biella, l'ormai tradizionale CORRIBURCINA, corsa non competitiva con lo scopo di devolvere a favore di AIP le somme ricavate con le iscrizioni.

Una calda luce autunnale e l'aria tersa e frizzante hanno accolto i podisti e gli amici di AIP che anche quest'anno hanno risposto numerosi alla pubbli-

cità e al volantinaggio fatti nelle settimane precedenti; si è così nuovamente riproposta un'occasione di festa nel ricordo di Marco Barberis che questa manifestazione ideò e organizzò nel 2004 e che, purtroppo, poco dopo ci lasciò improvvisamente.

Secondo la formula ormai collaudata, le gare hanno preso il via con la corsa dedicata ai bambini; i mini-atleti, convinti e grintosi, non si sono risparmiati

affrontando il percorso seguiti dai consigli dei genitori appostati lungo il tracciato e giungendo al traguardo allegri ed entusiasti; certo, qualcuno è arrivato anche con le lacrime agli occhi, ma ha trovato subito le braccia della mamma a consolarlo e una buona fetta di crostata a rifocillarlo.

Per gli adulti le cose erano più serie: tre giri del percorso comprendente salite e discese per un totale di 4,5 km. Al nastro di partenza c'erano quindi atleti allenatissimi, semplici appassionati di corsa, ma anche tante persone che hanno colto l'occasione per ritrovarsi e fare festa e ... una bella passeggiata; anche se la manifestazione non è competitiva, al via tutti sono scattati in avanti senza pensare a "gestire" la gara, innescando appassionanti lotte personali con il cronometro o con gli amici.

La soddisfazione dei partecipanti si è manifestata anche a fine corsa con l'affluenza al ristoro offerto dall'organizzazione dove venivano distribuite torte e bevande.

CORRIBURCINA si è così congedata ringraziando gli amici che hanno dimostrato ancora una volta il loro affetto alla nostra Associazione e tutti coloro che hanno lavorato per la sua realizzazione, la Direzione del Parco e l'ATL Biella per la grande disponibilità. L'arrivederci è al prossimo anno! ■

\*Consigliere AIP Nazionale.



Una fase della manifestazione

## AIP si aggiudica un bando della Regione Lombardia

Nei mesi scorsi AIP ha partecipato ad un bando indetto dalla Regione Lombardia per l'assegnazione di contributi a sostegno delle associazioni senza scopo di lucro ed associazioni di promozione sociale presenti sul proprio territorio.

La nostra Associazione ha presentato un progetto dal titolo "INFORMARE PER PREVENIRE: REALIZZAZIONE DI INTERVENTI DIVULGATIVI/FORMATIVI SULLE IDP RIVOLTI AL PERSONALE MEDICO DI BASE ATTRAVERSO IL CANALE DEI CORSI ECM ED INDAGINE CLINICA DELLA COMUNITÀ DI RIFERIMENTO", finalizzato a raggiungere la comunità medica per la diffusione di informazioni e di cultura sulle immunodeficienze primitive.

L'iniziativa di AIP è stata premiata con l'assegnazione

di un finanziamento di 10.000 EU che permetterà di realizzare incontri nelle varie provincie lombarde cercando di operare attraverso sinergie e collaborazioni con risorse locali come, ad esempio, gli Ordini Provinciali dei Medici.

Le tematiche dei corsi che verranno proposti ed i relatori che incontreranno medici e pediatri di base saranno definiti con l'apporto e la supervisione scientifica fornita da IPINET che, nella persona del Prof. Plebani, è parte insostituibile nella realizzazione di questo progetto. Gli incontri con i medici saranno anche occasioni per coinvolgerli in azioni di monitoraggio del territorio al fine di potere ottenere maggiori e dettagliate informazioni sulla diffusione delle patologie collegate alle IDP.



**S**abato 13 novembre si è svolto a Roma il primo incontro medici – pazienti, promosso ed organizzato dalla sezione Lazio di AIP, presso la Casina delle Poste sul Lungotevere Flaminio. L'evento ha rivestito caratteri significativi, in quanto ha visto la partecipazione di pazienti adulti e di genitori di pazienti in età pediatrica che hanno così potuto rendersi conto (per molti è stata la prima volta) delle problematiche relative alle IDP correlate all'età dei soggetti interessati. L'evento ha pertanto registrato la presenza di pazienti afferenti ai tre maggiori centri specialistici per le Immunodeficienze Primitive: il Policlinico Umberto I, l'ospedale pediatrico Bambino Gesù e il Policlinico di Tor Vergata, dando la possibilità ai partecipanti di dialogare e confrontarsi in base anche alle esperienze maturate nei propri centri di riferimento. L'incontro si è aperto con un benvenuto

## Sezione Lazio, incontro medici-pazienti

Fabrizio Lanfiuti Baldi\*

to del sottoscritto, al quale è seguita una breve presentazione dell'AIP, che cosa è, quali motivazioni di fondo animano l'associazione, il lavoro svolto ed i progetti futuri, ha preso poi la parola la professoressa Isabella Quinti moderatore dell'incontro che ha relazionato l'assemblea sullo svolgimento dell'evento. Durante gli interventi, ma in special modo al termine delle relazioni presentate dai medici, i partecipanti hanno avuto la possibilità di porre le domande che più gli stavano a cuore, è stato questo senza dubbio un momento che ha suscitato vivo interesse, uno degli scopi principali di questi incontri è infatti quello di dare la possibilità ai pazienti di dialogare con i propri medici, porgerci magari quei quesiti che nell'ambiente ospedaliero a volte così frenetico non si ha la possibilità di rivolgergli.

L'evento che si è poi concluso con un momento conviviale, ha avuto una buona partecipazione e tutti ci auguriamo che possa essere il primo di altri che

seguiranno. Avere la possibilità di assumere informazioni sulle IDP, condividere le proprie esperienze, scoprire che non siamo soli nell'affrontare la nostra malattia ci fa affrontare con più coraggio il nostro cammino quotidiano, e perché no, ci apre anche alla speranza che la nostra vita e quella dei nostri figli non è maledetta perché malata, ma che è bella perché ancorché a volte sofferente, è sempre degna di essere vissuta fino in fondo. ■

\*Consigliere AIP Sezione Lazio.



Tratto dal "Piccolo" di Trieste del 24/11/2010

LUTTO NEL MONDO DELLA SCIENZA

### Addio a Sabrina Tafuro per anni biologa all'Icgeb

**S**abrina Tafuro, Tafu per gli amici, non c'è più. Se n'è andata qualche giorno fa, sapendo da tempo di dover presto salutare tutti. Giovane ed entusiasta biologa molecolare, Tafuro ha lavorato per 14 anni al Centro di Ingegneria genetica (Icgeb) di Trieste, come borsista del Burlo Garofolo prima, e come studente di dottorato (PhD) in biologia molecolare poi. Solare, estroversa, allegramente ironica: la ricordano così gli amici nel laboratorio di Mauro Giacca, dove lavorava. «Mi piacerebbe ricevere il Nobel per la biologia» scherzava. L'autoironia era tra le sue doti migliori, assieme alla determinazione. «Lavoravamo a un progetto di terapia genica sulla malattia granulomatosa cronica» dice Lorena Zentilin, ricercatrice dell'Icgeb che ha conosciuto Tafuro nel 1991, condividendo e con lei parte della vita dentro e fuori dal laboratorio. «Abbiamo pubblicato diversi articoli, e Sabrina ha fatto la tesi di dottorato su queste ricerche». Dopo l'Icgeb il salto a Oxford, al Weatherall Institute of Molecular Medicine, per imparare l'immunologia molecolare. Poi il rientro a Trieste per un lutto familiare, e di nuovo un progetto di punta sul processo di crescita dei vasi sanguigni. «Sabrina aiutava tutti col sorriso. Aveva una contagiosa voglia di comunicare, e di rincorrere i suoi sogni», ricorda Ramiro Maldonado, ricercatore all'Icgeb. Galeotto fu un corso a Barcellona, dove Sabrina conobbe il suo futuro marito Eduard, poco prima di ammalarsi. Per seguire il cuore e continuare a specializzarsi, nel 2006 Sabrina si trasferì a Barcellona. In Spagna si è sposata e da lì ha detto addio a tutti. Col sorriso, e con quella lucida forza che oggi gli amici - tutti noi - prendiamo a esempio di vita.



Cristina Serra

## Grazie a...

**I**desideriamo esprimere la nostra più profonda gratitudine a tutte le persone che con la loro generosità ci sostengono nella lotta contro le Immunodeficienze Primitive.

Grazie agli amici e parenti di Archimede Damiani e Michele Crippa, che hanno voluto ricordare i loro cari con un'offerta all'AIP.

Rivolgiamo un grazie particolare al signor Augusto Gentile ed ai suoi colleghi e ci uniamo a loro nel ricordo del caro Thomas.

Ringraziamo tutti gli amici e i parenti

di Lauletta per i loro generosi contributi a favore della cura delle IDP e in particolare dell'Atassia Telangectasia. E grazie ad Antonio Maiorano, Teresa Bertinelli, famiglia Enrico Villa, Daniele Rosito, Tiziana De Blasio, Nicola Ciampi Sorbo, Emanuela Ramus.

Infine i nostri ringraziamenti più sinceri vanno a Banca Patrimoni Sella & C, a Enologia Zanotti di Luciano Zanotti, al Condominio San Carlo di Vimercate e all'Associazione Vaffantur per aver contribuito a sostenere i nostri progetti. ■





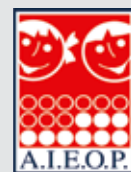
## IPINET - AIEOP

Italian Primary Immunodeficiencies Network

Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica

COMITATO STRATEGICO E DI STUDIO PER LE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

Coordinatore: Prof. Alessandro Plebani



### *I centri partecipanti ai Protocolli Diagnostici Terapeutici per le Immunodeficienze Primitive*

**ANCONA**, Clinica Pediatrica Ospedale Salesi, Prof. Coppa, Prof. P. Pierani, Tel.071/36363; **BARI**, Dipart. Biomedicina dell'Età Evolutiva Clinica Pediatrica I, Prof. D. De Mattia, Dott.B. Martire, Tel. 080/5478973 - 5542867; **BARI**, Clinica Pediatrica III Università di Bari, Prof. L. Armenio, Dott. F. Cardinale, Tel. 080/5426802; **BARI**, Dip.di Scienze Biomediche e Oncologia Umana Sez. Medicina Interna Policlinico, Prof. F. Dammacco, Prof. G. Raineri, Tel. 080/5478822-860; **BOLOGNA**, Clinica Pediatrica, Prof. A. Pession, Prof. M. Masi, Dott.ssa A. Miniaci, Tel. 051/6364678; **BOLOGNA** Div. Pediatria Ospedale "Maggiore", Prof. G. Ambrosioni, Tel. 051/6478564; **BRESCIA**, Clinica Pediatrica Spedali Civili, Prof. A. Plebani, Dott.ssa A. Soresina, Dott.V. Lougaris, Prof. R. Badolato Tel. 030/3995700; **CAGLIARI**, Centro TMO Ospedale Microcitemico Clinica Pediatrica Universitaria, Prof. Cao, Dott. F. Cossu, Tel. 070/6095512, **CAGLIARI**, Allergologia e Immunologia Clinica Policlinico Universitario, Prof. S. Del Giacco, Prof. P. Manconi, Tel.070/60286240; **CAMPOBASSO**, Div. Pediatrica Ospedale Cardarelli, Dott. I. Evangelista, Tel. 0874/4092272; **CATANZARO**, Div. Ematologia Ospedale Civile "A. Pugliese" Dott. S. Magro, Dott.ssa Consarino, Tel. 0961/883069/883205; **CATANZARO**, U.O. di Pediatria Università degli Studi di Catanzaro Ospedale Pugliese, Dott. R. Miniero, Dott.ssa E. Anastasio, Tel. 0961/883007; **CATANIA**, Div. Ematologia-Oncologia Ped. Clin. Pediatrica Università Catania, Prof. G. Schillirò, Dott. ssa M. Ricciardello, Tel. 095/3782536-3782490; **CHIETI**, Cattedra di Medicina Interna Immunologia clinica e Reumatologia Univ.D'Annunzio, Prof. R. Paganelli, Tel.0871/3556706; **COMO**, Divisione Pediatria Azienda Osped. "Sant'Anna", Dott. M. Sticca, Tel. 031/5855353; **COSENZA**, U.O. Pediatria Ospedale "Annunziata", Dott. D.Sperli, Dott. L. Carpino, Tel.0984/681343; **FIRENZE**, Dipart. di Pediatria Ospedale "A. Meyer", Prof.ssa C. Azzari, Tel. 055/5662542; **FIRENZE** Dipartimento di Biomedicina SOD Immunoallergologia Az Opsedaliero-Universitaria Careggi Firenze Prof. E. Maggi, Prof. S. Romagnani, Dott. A. Matucci, Dott.ssa A. Vultaggio Tel- 055-4296426 - 4296495; **GENOVA**, Seconda Divisione Pediatria Istituto G. Gaslini, Dott. E. Castagnola, Dott. M. Gattorno, Tel. 010/5636428/5636793; **L'AQUILA**, Clinica pediatrica Università degli Studi dell'Aquila, Dott. G. Nigro, Tel.0862/312029; **LECCE**, Unità Operativa di Pediatria, Dott. G. Presta, Dott.ssa A. Civino Tel. 0833/544104; **MANTOVA**, Pediatria Ospedale Poma, Prof. G. Zamboni, Dott.ssa S. Fasoli, Dr. Gambaretto, Tel. 0376/201454; **MESSINA**, Genetica e Immunologia Pediatrica Az. "G.Martino", Prof. C. Salpietro, Tel. 090/2213114; **MILANO**, Clinica Pediatrica II Università di Milano-Fondazione Ca' Granda, Prof.ssa MC. Pietrogrande, Dott.ssa RM. Dellepiane, Dott.ssa P. Pavesi, Tel.02/55032496; **MILANO** Fondazione IRCCS "Cà Granda" Osp. Maggiore Policlinico, Università degli Studi, Dip. Medicina Interna - UO Medicina Interna 1-A, Prof.ssa G. Fabio, Dott.ssa M. Carrabba, Tel. 02/55033353-02/55033563; **MILANO** Dip. Medicina e Chirurgia Università di Milano Polic. San Marco Zingonia-Osio Sotto, Prof. M. Pietrogrande, Tel.035/886308; **MILANO** Palazzo DIBIT Istituto San Raffaele, Prof.ssa MG. Roncarolo, Prof. A. Aiuti, Tel. 02/26434875 - 26434669; **MONZA** Clinica Pediatrica Ospedale "S. Gerardo", Prof. G. Masera, Prof. A. Biondi, Tel. 039/2333513; **NAPOLI** Unità Specialistica di Immunologia Dipart. di Pediatria Univ. Studi di Napoli "Federico II" Prof. C.Pignata, Tel. 081/664632; **NAPOLI** Divisione di Pediatria-Ematologia Ospedale "Pausilipon", Prof. V. Poggi, Dott. G. Menna, Tel. 081/2205410; **NAPOLI** I Divisione Medicina Pediatrica Ospedale Santobono, Dott. R. Di Nardo, Tel. 081/2205636; **NAPOLI**, Pediatria Ospedale S. Leonardo ASL NA5 Gragnano (NA), Dott. A. D'Apuzzo, Tel. 081/8711782; **NAPOLI** I Div. Pediatria Osp. SS. Annunziata, Dott. A. Pelliccia, Tel. 081/2542504/2542600; **NAPOLI** II Pediatria Ospedale Annunziata ASL NA1, Dott. A. Correrà, Tel. 081/2542544-634; **NAPOLI** Centro per la diagnosi e cura ID Primitive-Immunologia e Allergologia Clinica Univ. Studi di Napoli "Federico II", Prof. G. Marone, Prof. G. Spadaro, Tel. 081/7462261; **PADOVA**, Clinica Oncoematol. Pediatrica Università di Padova, Prof. L. ZanESCO, Prof. G. Basso, Dott. C. Putti, Tel. 049/8218003; **PADOVA**, Dip. Medicina Clinica e Sperim. Immunologia Clinica, Prof. G. Semenzato, Prof. C. Agostini, Tel. 049/8756523; **PALERMO**, U.O. Clinica Pediatrica, Prof. GM. Amato, Tel. 091/6666038/666249; **PALERMO**, Oncoematologia Pediatrica, Dott. P. D'Angelo, Dott. A. Trizzino, Tel. 091/6666130-6666015; **PARMA**, Oncoematologia Pediatrica Dip. di Pediatria Azienda Ospedaliera di Parma, Dott. G. Izzi, Dott.ssa P. Bertolini, Tel. 0521/702222/702210; **PAVIA**, Dipart.di Scienze pediatriche IRCCS Policlinico "San Matteo", Prof. G. Rondini, Prof. GL. Marseglia, Prof.ssa R. Maccario, Dott.ssa G. Bossi, Tel. 0382/502810-804-907; **PAVIA**, Oncoematologia Pediatrica IRCCS, Policlinico "San Matteo", Prof. F. Locatelli, Dott. M. Zecca, Tel.0382/502607; **PESARO**, U.O. Pediatria Neonatologia Az. Ospedaliera San Salvatore, Dott. L. Felici, Tel. 0721/362459; **PISA**, O.Oncoematol.pediatrica, Dott.ssa R. Consolini, Dott. C. Favre, Tel. 050/992840-992222; **RIMINI**, Divisione Pediatria Ospedale "Infermi", Prof. V. Vecchi, Dott.ssa P. Sacchini, Dott.ssa G. Rinaldi, Tel. 0541/705210; **ROMA**, Dipartimento di Medicina Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Prof. A.G. Ugazio, Prof. P. Rossi, Tel. 06/68592508; **ROMA**, Clinica Pediatrica Università Cattolica Sacro Cuore, Prof. A. Stabile, Tel. 06/30514348/30514290; **ROMA**, Ist. Clinica Pediatrica Università "La Sapienza", Prof.ssa M. Duse, Tel. 06/4404994; **ROMA**, Dipartimento Medicina Clinica Università "La Sapienza", Prof.ssa I. Quinti, Tel. 06/49972007-2036; **ROMA**, Centro Interdisciplinare Pediatria Policlinico Tor Vergata Univerità Tor Vergata, Prof. P. Rossi, Prof. V. Moschese, Tel. 06/20900736; **SALERNO**, Pediatria A.O.R.N."S.Giovanni di Dio E Ruggi d' Aragona", Dott.F. Cecere, Tel.089/672415/672416/672512; **SIENA**, Dipart. Di Pediatria Università di Siena, Prof. G. Morgese, Dott. Acquaviva, Tel. 0577/263415; **TREVISO**, Div. Pediatrica Osped. Regionale Treviso, Dott. G. De Zan, Dott.ssa S. Strafella, Tel. 0422/322266; **TRIESTE**, Clinica Pediatrica Ospedale Infantile "Burlo Garofolo", Prof. P. Tamaro, Dott. M. Rabusin, Tel. 040/3785342; **TORINO**, Dip. Scienze Ped. e dell' Adolescenza Osp. Infantile Regina Margherita, Prof. PA. Tovo, Dott.ssa S. Martino, Tel. 011/3135798; **VARESE**, Clinica Pediatrica Università di Pavia Ospedale "F. Del Ponte", Prof. L. Nespoli, Dott.ssa M. Marinoni, Tel. 0332/285300/299231/299390; **VENEZIA**, Dipart. Oncologia ed Ematologia Oncologica Ospedale P.F. Calvi, Noale (Ve), Prof. A. Porcellini, Tel. 041/5896221; **VERONA**, Centro Fibrosi Cistica Ospedale Civile di Verona, Dott. GA. Cazzola, Tel. 045/8072294; **VERONA**, Clinica Pediatrica Policlinico G.B. Rossi, Verona, Prof. A.Boner, Dott.ssa D. Degani, Tel. 045 8124392.