il neurofoglio

Notizie di Neurologia Infantile dalla Fondazione Mariani

FONDAZIONE MARIANI

Direttore responsabile Luisa Bonora
Pubblicazione periodica
Registrazione n. 590 Trib. di Milano del 4-10-'97
Anno 26 numero 1 - Luglio 2023
Spedizione in abbonamento postale
comma 20/c, art. 2 legge 662/96 - Filiale

Il libro dei sogni

Presentiamo l'intervento del Presidente in occasione dell'evento "Fondazione Mariani: un hub per le malattie neurologiche pediatriche" del 19 giugno scorso

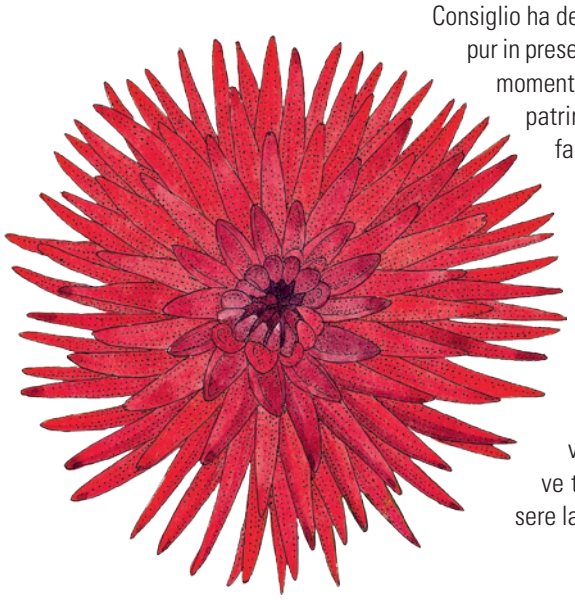
La dott.ssa Sara Bettoni, che modera il convegno di stasera, mi chiede di delineare quelle che sono le prospettive di Fondazione Mariani per i prossimi quarant'anni. Per rimanere nella provocazione mi viene da dire che per me è un gioco da ragazzi. E che do appuntamento qui al Museo della Scienza e della Tecnologia di Milano il 19 giugno 2063 per verificare tutti assieme se le prospettive, che più avanti proporrò, sono state realizzate. Comunque, i quarant'anni possono essere guardati non solo in avanti ma anche all'indietro, in quanto l'anno venturo, nel 2024, si concludono i primi quarant'anni di vita della fondazione, che è nata e ha cominciato a operare nel 1984.

Questa sera si è già accennato a quanto si è fatto in questi primi quasi quattro decenni, mi permetto quindi una sola aggiunta. Fondazione Mariani – con il supporto di Comitati Scientifici, Consigli di Amministrazione, dipendenti, collaboratori che si sono succeduti nel tempo – ha agito in modo da realizzare nella neurologia infantile quel "mondo migliore" auspicato da Luisa Mariani allorché, istituendola propose la frase destinata a diventare il motto della Fondazione: "in un mondo perfetto i bambini non soffrono, in un 'mondo migliore' potrebbero soffrire di meno"? Gli interventi che mi hanno preceduto mi consentono di rispondere sì alla signora Mariani.

Ora però parliamo di prospettive, anche se mi guardo bene dal proporre un orizzonte più lungo di qualche anno; figuriamoci di quaranta. Premetto che ho qualche difficoltà, innanzitutto perché sono abituato a parlare di quello che faccio, a organizzare quello che si deve fare e a parlarne quando l'ho fatto.

In secondo luogo, perché da amministratore della fondazione non posso non tenere conto dei margini finanziari consentiti dagli utili che il patrimonio della fondazione produce. Con i tempi che corrono, devo verificare quanto ho in cassa, prima di far avventurare la fondazione in nuove attività. Divido quindi le prospettive tra prospettive a breve e a lungo termine.

Per le prime non posso non ragionare in termini di budget, che oggi il CdA della fondazione è in grado di stabilire. Budget che da qualche anno si attesta su un impegno di circa 1.700.000 € all'anno e che il Consiglio ha deciso di mantenere inalterato, pur in presenza dei problemi che l'attuale momento pone in termine di resa dei patrimoni mobiliari. Problemi che fanno sì che la fondazione debba attingere in parte al suo patrimonio, che quindi ogni anno vede una riduzione, anche se modesta. Ma se, come ho detto sopra, il CdA ha deciso di mantenere inalterato il livello delle erogazioni annue complessive, allora le prospettive a breve termine non possono che essere la continuazione dell'attività in corso e il completamento delle attività per cui è prevista la conclusione nel 2024.



Per le prospettive a lungo termine apro il libro dei sogni. Ma prima di aprirlo consentitemi di fare riferimento a come in altre occasioni ho dipinto Fondazione Mariani. Una fondazione che, da quasi quarant'anni, opera in un'alta torre che si affaccia con una porta grande su una piazza sempre affollata e una porta più piccola su un vicolo laterale. La porta grande è rimasta sempre chiusa; dalla porta piccola sono entrati e usciti, in un continuo viavai, i più grandi esperti della neurologia infantile che hanno prodotto in assistenza, formazione e ricerca quanto è oggi riconosciuto, anche internazionalmente, alla Fondazione dalla comunità scientifica. E la gente comune che affolla la piazza, poco o nulla ha saputo di quello che succedeva dentro la torre.

Recentemente si è deciso di aprire la porta grande per far conoscere alla gente comune quello che Fondazione Mariani fa e per chiedere di darle una mano. Se questo aiuto verrà, allora quanto scritto nel libro dei sogni, potrebbe avverarsi. Nel libro si parla: nel settore Assistenza, dell'aumento dei Centri Fondazione Mariani e della creazione di una rete tra essi che li colleghi, in modo da poter dare un aiuto sempre maggiore ai bambini affetti da malattie neurologiche; nel settore Formazione, di una continuazione dell'attività come oggi attuata, magari con l'aggiunta di nuove modalità; nel settore Ricerca, di un mio sogno: quello di incontrare, in un viaggio a Siracusa, Bari, Ancona o in qualunque altra città, un medico e i genitori di un bambino con una malattia neurologica; con i genitori che ringraziano il medico per quanto ha fatto per il loro figlio e con il medico che, sapendo che sono il presidente di Fondazione Mariani, mi ringrazia perché ha saputo come agire, grazie agli strumenti che la Fondazione ha messo a sua disposizione.

Questi sono i sogni. E, per cercare di realizzarli, Fondazione Mariani chiederà a chi popola la piazza se c'è qualcuno che l'aiuti a realizzarli.

Lodovico Barassi
Presidente Fondazione Mariani

Le illustrazioni pubblicate in questo numero del *neurofoglio* sono tratte da *Inventario illustrato dei fiori* di Virginie Aladjidi e Emmanuelle Tchoukriel, edito da L'ippocampo Edizioni. Si ringrazia l'Editore per la gentile concessione.

Sommario

2-3 Sempre più hub

4 Neurosviluppo e plasticità cerebrale

5 Tre "consensus" sulle malattie neurocutanee

6 FM-DREAM: formazione e farmaci

7 Pubblicazioni

8 Prendete nota: cosa c'è di nuovo!

Riflettori su

Sempre più hub

Potenziare il proprio ruolo di hub per la neurologia pediatrica è l'obiettivo di Fondazione Mariani per il futuro. Se ne è parlato il 19 giugno all'evento moderato da Sara Bettoni, che traccia la sintesi dell'incontro

Studiare nuove terapie contro le malattie neurologiche dei bambini, diffondere le conoscenze acquisite, stare accanto ai piccoli pazienti e alle loro famiglie. I tre pilastri di Fondazione Mariani – Ricerca, Formazione e Assistenza – sono i punti di partenza per consolidare il ruolo dell'ente come hub di riferimento per la neurologia pediatrica in Italia e non solo. Tema affrontato lunedì 19 giugno nel convegno ospitato dal Museo Nazionale della Scienza e della Tecnologia Leonardo da Vinci di Milano "Fondazione Mariani: un hub per le malattie neurologiche pediatriche". Esponenti dei Comitati Scientifici della Fondazione e rappresentanti di enti e istituzioni hanno dialogato per capire quale percorso intraprendere per raggiungere l'obiettivo. Ne è nato un confronto ampio e tuttora aperto che incrocia le nuove frontiere della ricerca e le necessità di una messa a terra rapida dei risultati degli studi, il supporto da parte del pubblico e del privato e il bisogno degli scienziati di sentirsi liberi di sviluppare il proprio lavoro al di fuori di schemi precostituiti, il moltiplicarsi delle piattaforme di formazione e la conseguente esigenza di una bussola per potersi orientare nella mole via via crescente di dati.
Il cammino, avviato quasi 40 anni fa per volontà dei coniugi Pierfranco e Luisa Mariani, prosegue. Le tappe da conquistare sono ancora molte. Di seguito, alcuni degli spunti emersi durante l'incontro, utile "bagaglio" per continuare il viaggio.

Centri Fondazione Mariani, creazione di percorsi di assistenza-fondazione-ricerca
Cosa vuol dire fare rete? E perché è un vantaggio – e non un sacrificio – creare connessioni con altre realtà? Francesco Longo, membro del Comitato Scientifico di Fondazione Mariani e professore di Management pubblico e sociosanitario all'Università Bocconi di Milano, ha posto l'accento su questi due aspetti fondamentali nel suo intervento. L'organizzazione, la cessione di parte del potere ad altri e la fiducia reciproca sono alcuni degli ostacoli nella creazione delle reti. Tuttavia, le interconnessioni sono imprescindibili: impossibile rinunciarvi se si vuole progredire. «Non sono una scelta, ma una condizione data – il pensiero di Longo –. Se riconosciute e organizzate, le reti possono creare valore». Proprio in questo solco si pone la Fondazione Mariani con i suoi centri, che si configurano come nodi stabili di un network ampio, capace di allargarsi anche a realtà meno solide.
Nel concreto, il modello si declina nella raccolta e nella condivisione di dati con più enti di ricerca, nella messa a disposizione di piattaforme di *bench learning* clinico, assistenziale e professionale e di strumenti di formazione e *knowledge transfer*. Il valore così creato deve poi essere trasformato rapidamente in terapie e nuove soluzioni per i pazienti. Lo ha ricordato Maria Cristina Messa, professoressa di Diagnostica per immagini all'Università Milano Bicocca ed ex Ministra dell'Università e della Ricerca, chiedendo che venga dato maggior sostegno al settore biomedico. «Il finanziamento pubblico è pari all'1,4% del PIL, contro una media europea del 2,1. Anche il numero di ricercatori è inferiore. Nonostante questo, il 33,2% di tutte le pubblicazioni scientifiche prodotte in Italia è in campo biomedico». Strada in salita per l'innovazione: un maggior ricorso ai *venture capital* e una più forte propensione al rischio sono le vie indicate da Messa per crescere in competitività.

Reti di ricerca Fondazione Mariani, realizzazione di registri
I registri per patologia di Fondazione Mariani sono un esempio di come venga declinato il modello di interconnessione tra più centri. In particolare, la Fondazione sta sviluppando un innovativo progetto per catalogare le malattie neuropediatriche rare. RENDER (sigla che sta per *RarE Neuropediatric Diseases Electronic Registry*) sarà in lingua inglese, sarà compatibile con altri registri internazionali e i campi saranno codificati secondo un database internazionale. Ora in fase di test, la piattaforma sarà operativa dall'autunno, con l'inserimento dei dati dei primi pazienti. Enza Maria Valente, presidente del Comitato Scientifico dedicato alla Ricerca della Fondazione e professoressa di Genetica medica all'Università di Pavia, ne ha illustrato i dettagli. «Le malattie rare sono circa 8 mila, il 50% delle quali ha un coinvolgimento neurologico. Il 70% ha un esordio in età pediatrica, il 95% oggi non è curabile. È un problema sociale che ha un impatto importante». Con costi elevati per le cure: 400 mila dollari all'anno per i pazienti colpiti da malattie neurologiche rare. Una spesa che si riduce sensibilmente quando sono disponibili terapie. Ecco quindi che RENDER vuole essere una bussola per i ricercatori di questo settore, visto che ad oggi «la stragrande maggioranza di queste patologie rare non ha un proprio registro», ha sottolineato Valente. Al progetto collaborano la Fondazione IRCCS Mondino, l'Università di Pavia, l'IRCCS Istituto Gaslini di Genova, l'Università di Roma-la Sapienza, la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, il Policlinico Rossi e l'Università di Verona. I vantaggi? Una semplificazione del lavoro per gli esperti, minori costi, la flessibilità, la disponibilità di uno strumento per seguire l'evoluzione di una malattia passo passo e arrivare a una terapia. «Stanno emergendo una serie di strategie nuove, potenti e non troppo costose che ci aiuteranno a curare questi bambini», il messaggio lanciato. Il progetto RENDER ha il sostegno anche di Fondazione Cariplo, come ha ricordato Giulia Bechi, *programme officer* dell'area Ricerca scientifica e trasferimento tecnologico di tale ente, mentre Giovanni Leonardi, che ha rappresentato all'evento il Ministero della Salute quale segretario generale, tra le altre cose ha ricordato i finanziamenti pubblici stanziati per lo studio delle malattie rare.

Il Team di ricercatori della Rete Fondazione Mariani RENDER

Il palco con Sara Bettoni e il nostro Presidente Lodovico Barassi

Formazione Fondazione Mariani, piattaforma per disseminare conoscenza

Strettamente connessa alla ricerca è l'attività formativa. Che, nell'esperienza di Fondazione Mariani, è «pervasiva e capillare» secondo la definizione di Daria Riva, alla guida del Comitato Scientifico dedicato all'Assistenza e Formazione e primario emerito in Neuropsichiatria infantile della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Besta di Milano. Qualche numero rende l'idea dello sforzo compiuto finora: oltre 190 convegni, seminari e incontri dal 1984 a oggi, 18 mila professionisti coinvolti, pubblicazioni rivolte anche alle famiglie. Tra questi "The Neurosciences and Music", serie di congressi internazionali che approfondisce le ricadute dal punto di vista riabilitativo delle correlazioni tra musica e cervello, e il progetto DREAM (acronimo di *Disease Relief through Excellent and Advanced Means*), per formare operatori africani tramite la telemedicina. Al primo ciclo, nel 2022, hanno partecipato i medici dei due principali ospedali pubblici del Malawi e oggi sono stati aperti sei centri per l'epilessia. Tutte iniziative che per Alessandro Colombo, direttore dell'Accademia di formazione per il servizio sociosanitario lombardo di Polis, possono essere considerate un servizio pubblico. Voce anche ai pazienti tramite Eva Pesaro, vicepresidente di UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare. «Non si può parlare di ricerca senza coinvolgere tutti gli attori del processo a partire dalle persone con malattia», ha ricordato. Un esempio? Il progetto "Be Positive" di Fondazione Mariani, volto a valutare l'impatto della positività allo Screening Neonatale Esteso sui genitori.

Prospettive

Radici ben salde, quelle della Fondazione. Così come sono chiare le mete a cui puntare nel prossimo futuro, descritte dal presidente Lodovico Barassi nell'intervento conclusivo del convegno. «Il motto della nostra fondatrice – ha detto – era: "In un mondo perfetto i bambini non soffrono, in un mondo migliore potrebbero soffrire di meno". A distanza di quasi 40 anni, quel mondo migliore è stato raggiunto». Ma per proseguire nel cammino, l'ente deve confrontarsi con nuovi scenari economici. «I nostri finanziamenti annuali ammontano al milione e 700/800 mila euro. Somme finora ricavate dall'investimento del patrimonio lasciato dai coniugi Mariani. Oggi però sono necessarie strategie diverse per mantenere inalterato il volume dei finanziamenti». Da qui l'auspicio di trovare alleati per raggiungere i risultati prefissati. Tra le prospettive di lungo termine, invece, Barassi ha citato l'ampliamento del numero di centri e l'applicazione di innovative modalità di formazione.

Sara Bettoni
Corriere della Sera

La parola a

Neurosviluppo e plasticità cerebrale

Questa la sintesi della *lectio magistralis* tenuta a Pavia dalla prof.ssa Fazzi alla giornata di studi organizzata a maggio dal Collegio Universitario S. Caterina da Siena

Il termine neurosviluppo si riferisce allo sviluppo e alla maturazione di vie e strutture del sistema nervoso centrale che influenzano le acquisizioni e il funzionamento delle competenze sensoriali, motorie, cognitive, comunicative, attentive e sociali e ovviamente somatiche, utili per un migliore adattamento dell'individuo all'ambiente. È un processo multidimensionale in cui, soprattutto nei primi anni di vita, il miglioramento e le acquisizioni in un dominio o area del neurosviluppo spesso agiscono come attivatori della progressione in altri, con un percorso di maturazione più lento o cronologicamente successivo. Le esperienze sensoriali/percettive, come per esempio quelle visive, hanno le caratteristiche di essere trasversali alle altre aree del neurosviluppo e cruciali per tutti gli altri domini.

Il cervello umano va incontro a enormi cambiamenti dall'inizio del concepimento all'età adulta, come è dimostrato da alcuni studi che documentano come ad esempio il numero delle sinapsi, relativamente scarso alla nascita, aumenti rapidamente, potremmo dire vertiginosamente, nei primi anni di vita, in termini di numerosità e complessità delle sinapsi e delle arborizzazioni dendritiche. Le microstrutture cerebrali subiscono modificazioni sempre più complesse con l'organizzazione dei circuiti neurali e preparano gli individui al compito di apprendere, attraverso il processo della neuroplasticità, cioè la capacità del sistema nervoso di modificarsi strutturalmente e funzionalmente in relazione all'esperienza e alle influenze dell'ambiente.

Nello sviluppo cerebrale è cruciale il concetto di periodi critici; un periodo critico nello sviluppo del cervello indica quando il cervello deve avere determinati stimoli ambientali per svilupparsi normalmente. Sono stati identificati pochissimi periodi critici nello sviluppo cerebrale, il periodo critico di sviluppo del sistema visivo è uno di questi. Gli scienziati hanno dimostrato che il sistema visivo richiede l'esposizione alla luce durante i primi sei mesi di vita per stimolare le connessioni che permettono a un neonato di vedere.

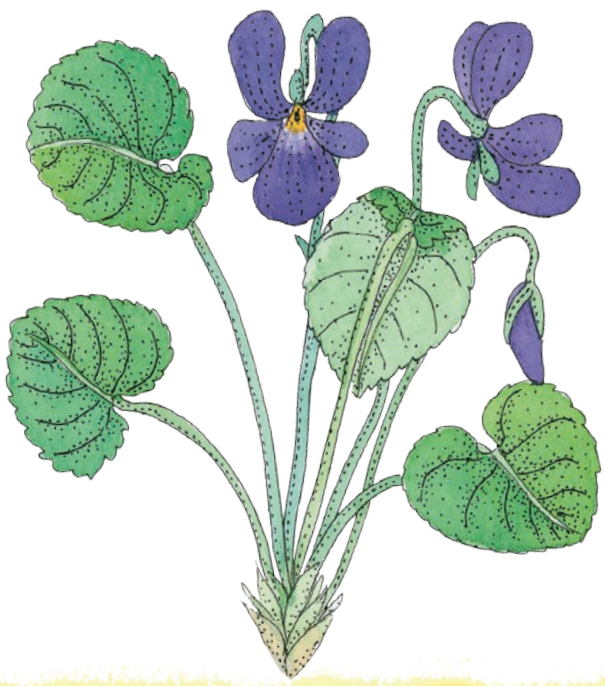
Lo sviluppo è maggiormente influenzato dalle "finestre di opportunità", dette anche "periodi sensibili", durante i quali il cervello è pronto per apprendere informazioni specifiche. La densità delle sinapsi può essere considerata come una misura della plasticità del sistema. Alcune funzioni, come quella motoria, hanno una finestra di opportunità prolungata mentre altre più breve. Un evento o una noxa patogena che danneggia in modo persistente e significativo questo processo dinamico, derivante da eventi di rischio ambientale e/o genetico-costituzionale, può portare a disturbi dello sviluppo neurologico e disabilità. Secondo l'ipotesi di David Barker sull'origine fetale delle malattie dell'adulto, eventi negativi durante lo sviluppo precoce, in periodi critici per le funzioni e la struttura del cervello, possono avere effetti permanenti sul medio e lungo periodo e causare rischi di sviluppare malattie mentali in età adulta.

I disturbi del neurosviluppo causano una compromissione del funzionamento personale, sociale, scolastico o lavorativo. Interessano più aree dello sviluppo con una frequente comorbilità tra loro. I quadri clinici possono manifestarsi come ritardi, come deficit o come eccesso di funzioni adattive e possono comportare alterazioni nel raggiungimento delle tappe di sviluppo attese negli appuntamenti evolutivi. L'inquadramento dei disturbi del neurosviluppo deve considerare i seguenti elementi: il ritardo/devianza nella maturazione di tappe e/o traiettorie evolutive; la cronicità che può comportare uno sviluppo deviante o atipico; la compromissione cognitiva primaria come nella disabilità intellettiva o secondaria; la sovrapposizione dei sintomi; il rischio genetico e ambientale e una maggiore prevalenza nel sesso maschile.

Anche se studi genetici non hanno identificato "i geni del neurosviluppo" comuni a tutti i disturbi, gli studi sui familiari affetti sottolineano la presenza di alcuni rischi genetici. Fattori di rischio ambientali sono associati a rischi perinatali o a esposizioni a sostanze tossiche. La fisiopatologia dei disturbi del neurosviluppo è ancora sconosciuta anche se sono state identificate anomalie nelle strutture corticali. La maggior parte dei disturbi dello sviluppo neurologico persiste durante l'adolescenza e l'età adulta, portando a difficoltà sociali e comportamentali e a una ridotta indipendenza nell'arco di vita.

Recentemente la letteratura segnala il concetto di co-occorrenza omotipica: i disturbi del neurosviluppo spesso coesistono tra loro (con forti sovrapposizioni ad esempio tra fenotipi motori, autismo e ADHD); ciò evidenzia che esiste una base comune sottostante alle diverse condizioni. Pertanto le teorie più attuali indicano il termine "disturbi del neurosviluppo" come un termine ombrello per indicare condizioni sovrapposte, che richiedono un approccio trans-nosografico che tenga conto delle traiettorie evolutive, dei tempi di maturazione di ogni funzione, delle finestre sensibili e dei vari fattori che integrano aspetti costituzionali e genetici con fattori di rischio con un ruolo determinante dell'ambiente e dei fattori epigenetici. Quindi è importante una diagnosi precoce, anche prima o oltre una definizione nosografica precisa per mettere in campo strategie di intervento precoce. Grazie a questi interventi possiamo incidere sulle traiettorie di sviluppo, riducendo l'impatto sui bambini affetti e sulle loro famiglie.

Elisa Fazzi
UO di NPIA, ASST Spedali Civili e Università di Brescia
Presidente SINPIA

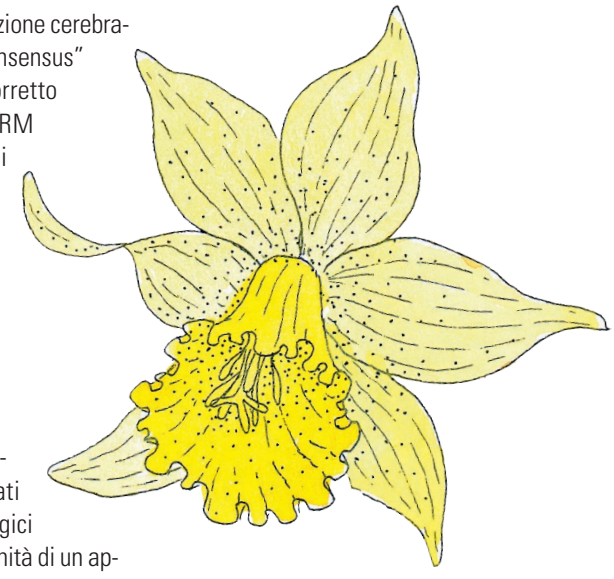


Scelto per voi

Tre "consensus" sulle malattie neurocutanee

Sono state raggiunte in occasione del nostro ultimo Corso di aggiornamento, come ci raccontano i direttori scientifici di questo intenso appuntamento formativo

Durante il Corso "Malattie neurocutanee comuni e rare: come riconoscerle, cosa sapere, come e quando intervenire, come fare "rete" ", organizzato a Roma dal 23 al 25 marzo 2023, si sono svolte tre tavole rotonde volte a raggiungere una "consensus" per l'imaging nella diagnosi e nel monitoraggio delle neurofibromatosi e schwannomatosi, della sclerosi tuberosa e delle altre sindromi con predisposizione allo sviluppo di tumori, e delle sindromi neurocutanee con malformazioni e tumori vascolari.
Le tavole rotonde rispondevano a uno degli obiettivi primari del Corso, ossia l'aggiornamento rispetto alle novità nel campo della diagnostica, e miravano a chiarire alcuni problemi per i quali sussistono tuttora incertezze e non vi è uniformità di condotta nella pratica clinica.
Neuroradiologi esperti, quali il prof. Bruno Bernardi (Bologna), la dott. ssa Luisa Chiapparini (Pavia), il dott. Marco Moscatelli (Milano), il prof. Stefano Palmucci (Catania), la dott.ssa Maria Savina Severino (Genova) e il prof. Fabio Triulzi (Milano) hanno risposto a una serie di quesiti formulati sia da clinici di estrazione diversa che da neurochirurghi, riportando i risultati della loro esperienza personale e i dati della letteratura scientifica.
Nel caso della neurofibromatosi tipo I (NF1), la più frequente sindrome neurocutanea, ci si è confrontati e si è raggiunta una "consensus" rispetto a una serie di quesiti comuni nella pratica clinica, quali le indicazioni al monitoraggio delle aree focali di iperintensità nelle immagini T2 pesate alla RM encefalo (FASI) e alla somministrazione del mezzo di contrasto per il monitoraggio del glioma delle vie ottiche o per la diagnosi dei neurofibromi paraspinali. Inoltre, si sono affrontate le difficoltà: i) di diagnosi differenziale tra glioma e tortuosità o ispessimento del nervo ottico, tra FASI e tumori cerebrali e/o delle vie ottiche posteriori, tra ispessimento dei gangli spinali e neurofibromi, tra schwannomi e neurofibromi, tra neurofibromi plessiformi e non plessiformi; ii) di interpretazione delle lesioni captanti il mezzo di contrasto; iii) di definizione topografica dei neurofibromi paraspinali; iv) dei criteri radiologici indicativi di una possibile degenerazione maligna dei neurofibromi paraspinali.
La NF1 è stata oggetto di discussione anche nella tavola rotonda delle malformazioni vascolari. Dopo un confronto sulle diverse condotte adottate nei paesi europei rispetto agli Stati Uniti o all'Australia, alla luce dell'incidenza riportata dall'esperienza degli esperti e nella letteratura scientifica di stenosi delle arterie intracraniche, eventualmente associata ad angiopatia di moyamoya o aneurismi o altre malformazioni vascolari, si è raggiunta una "consensus" rispetto a diversi punti quali: l'indicazione a eseguire lo screening delle malformazioni vascolari mediante sequenze angiografiche a completamento della RM encefalo; la modalità radiologica più indicata per approfondire la diagnosi di occlusione arteriosa; i criteri radiologici utili a discriminare sulla necessità di effettuare un intervento chirurgico di rivascolarizzazione; il timing e la modalità di imaging a distanza.
Per le schwannomatosi, malattie neurocutanee più rare e di più di recente definizione, la tavola rotonda si è concentrata sulle modalità di imaging (RM total body con sequenze STIR vs. ecografia del nervo) e sul timing del monitoraggio giudicato più adeguato sulla base del carico lesionale.
La sclerosi tuberosa è stata oggetto di un'altra tavola rotonda nel corso della quale, chiarita la variabilità dei quadri neuroradiologici anche in base allo sviluppo e maturazione cerebrale, si è raggiunta una "consensus" rispetto al timing più corretto per l'esecuzione della RM encefalo con i riscontri possibili fin dall'epoca fetale. Si è chiarito inoltre il ruolo dell'ecografia transfontanellare nel primo anno di vita.
Infine, per le sindromi neurocutanee con predisposizione allo sviluppo di tumori e malformazioni vascolari, sono stati delineati i criteri radiologici utili a suggerire l'opportunità di un approfondimento radiologico, l'utilità dell'angiografia, la modalità migliore e il timing del monitoraggio neuroradiologico nella malattia di Von Hippel-Lindau contraddistinta da emangioblastomi multipli. Ancora, nel caso di malformazioni vascolari multiple, per esempio nel contesto della sindrome di Sturge-Weber, l'indicazione all'angiografia nel caso di malformazioni arterovenose multiple senza episodi clinici e radiologici compatibili con pregressa emorragia.



Le tavole rotonde si sono rivelate molto valide e utili in quanto il dialogo e il confronto multidisciplinare hanno aiutato a migliorare le conoscenze e di conseguenza il percorso di diagnosi e cura del bambino con malattia neurocutanea accertata o sospetta. Hanno consentito infatti di chiarire ai clinici quali tecniche o modalità di neuroimaging siano da favorire sulla base del quesito clinico, e ai neuroradiologi quali siano i dubbi ai quali i clinici cercano risposta nel momento della richiesta di un esame di neuroimaging.
Tali tavole rotonde hanno inoltre contribuito a rispondere all'obiettivo secondario del Corso, ossia al proposito di "fare rete" attraverso l'elaborazione di progetti collaborativi tra centri distribuiti sul territorio nazionale per cercare di dare risposta alle domande che ancora non trovano risposte univoche.

Veronica Saletti
Centro Fondazione Mariani per le Disabilità complesse
SC Epilettologia e Neurologia dello Sviluppo
Fondazione Besta, Milano

Martino Ruggieri
AOU Policlinico, PO "G. Rodolico"
Università degli Studi di Catania

FM-DREAM: formazione e farmaci

Questi gli assi portanti del nostro progetto sull'epilessia in Malawi e Repubblica Centrafricana

Degli oltre 25 milioni di malati con epilessia in Africa subsahariana, circa l'85% non ha accesso alle cure, molti i bambini, e la grave carenza dei farmaci antiepilettici rappresenta uno dei principali ostacoli, anche causa di frequenti interruzioni di trattamento che deve invece essere necessariamente continuativo. In questi casi l'epilessia si aggrava costituendo una delle condizioni neurologiche che più di frequente necessita di ricovero. In Africa si muore di epilessia 3-5 volte più che altrove.
L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha di recente lanciato l'*Intersectoral Global Action Plan* (IGAP) che ha l'obiettivo di aumentare di almeno il 50% il numero di malati che accedono alle cure per l'epilessia entro il 2031. È un richiamo al mondo della neurologia nel diventare esperti di aree geografiche complesse come l'Africa subsahariana, un invito a operare con urgenza anche fuori dalle orbite tipiche del mondo della ricerca occidentale. A tale scopo è necessaria una nuova cultura che dia strumenti per leggere complessità divenute molto distanti dalle nostre. Il programma di formazione internazionale sull'epilessia FM-DREAM, promosso dalla Comunità di Sant'Egidio in partnership con Fondazione Mariani, si muove in questa direzione; riportiamo i presupposti che hanno determinato alcune scelte del nostro programma.

Farmaci antiepilettici e formazione del personale
Se mancano i farmaci, il personale sanitario subsahariano (quasi sempre non medico) non può mettere in pratica la formazione ricevuta; e quest'ultima ha dei costi, basti pensare al viaggio aereo dall'Italia all'Africa: senza farmaci si rischia di vanificare quanto investito in formazione. Inoltre, senza garanzia di ricevere i farmaci, i malati difficilmente tornano ai centri DREAM e continuano così ad avere crisi. Si perpetua l'idea millenaria che l'epilessia non è curabile, frutto di maledizione: una cultura senza speranza, stigma e condanna per tanti bambini.

Campagne di informazione (awareness)
Sono molto importanti, ma che impatto hanno senza che venga offerto ai malati l'accesso alle medicine? Lo abbiamo visto con l'HIV/AIDS: persone che grazie all'*awareness* si recavano a fare il test, risultavano positive, ma poi venivano messe in lista d'attesa, mesi o anni, nella speranza di ricevere la terapia antiretrovirale: lasciate sotto il peso di un macigno, senza cure né vie d'uscita. Non pochi i casi di suicidio. Bisogna allora mettere in campo ogni sforzo affinché assieme alla *awareness* sia offerto accesso alle cure. Diversamente il già ampio gap di sfiducia tra istituzioni e popolazione aumenta.

Costi per i mezzi di trasporto
Costituiscono una delle principali barriere per accedere alle cure: quelli pubblici sono inesistenti e la benzina costa quasi come in Europa. Un viaggio A/R per il centro di salute costa in proporzione 25 volte più che da noi, in media 1,8 euro, il 7% di uno stipendio. Il 41% della popolazione subsahariana vive sotto la soglia assoluta di povertà, con 1,9 dollari al giorno. Fare un viaggio in più, per esempio perché le medicine non erano disponibili quel giorno, fa sì che le famiglie non riescano poi a sostenere le spese correnti come affitto, scuola, vestiario, cibo etc. (è la *catastrophic health expenditure*).

Un anno di cura per l'epilessia in Africa
Con carbamazepina costa 60 euro, con acido valproico 162 euro, con levetiracetam 472 euro: sostenibile? Nel 2022 la spesa per la salute pro-capite è stata meno di 60 dollari in oltre metà della popolazione subsahariana, che non avrebbe potuto essere curata con carbamazepina. Peggio per l'acido valproico: il 94% non vi può accedere. Per il levetiracetam poi, solo il Botswana (0,2% della popolazione subsahariana) può sostenerne le spese.

Nei paesi dove opera il programma Epilessia FM-DREAM, Malawi e Repubblica Centrafricana, lo stato spende per la salute di ciascuno cittadino una percentuale di PIL simile ai paesi occidentali. Nella pratica si traduce in 50,4 e 44,7 dollari pro-capite rispettivamente nei due paesi nel 2022.
Sale la spesa per la salute *out of pocket*, quella che il cittadino mette di tasca propria: in Repubblica Centrafricana supera il 42% del totale. E in Malawi quasi due terzi (62,6%) della spesa pro-capite per la salute proviene da aiuti esteri.
Alla luce di quanto finora esposto, appare evidente la scelta del programma Epilessia FM-DREAM di abbinare alle risorse per la formazione del personale quelle per una adeguata fornitura di farmaci antiepilettici che vengono forniti gratis, come accade in tutti centri DREAM per le altre patologie. In paesi dove il welfare è ampiamente insufficiente si attua così il principio tipico dei paesi occidentali dell'esenzione dal ticket per i meno abbienti.
Con l'adesione al progetto di importanti Istituzioni come l'Istituto Besta e la Società Italiana di Neurologia, attuiamo un modello efficace di cooperazione nel settore della salute pubblica globale. Un approccio innovativo nella cura dell'epilessia in Africa, aderente alla realtà e per tale motivo sempre più valorizzato.

Massimo Leone
Coordinatore del progetto FM-DREAM
UO Neuroalgologia Fondazione Besta, Milano
Programma DREAM Comunità di Sant'Egidio

Pubblicazioni

Special Issue

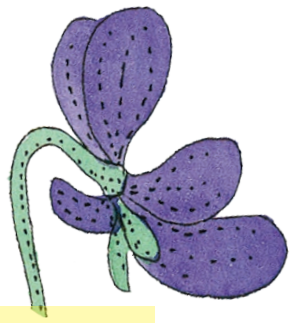
Developmental Cognitive/Behavioral Neuroscience and Sex/Gender Differences: Normality and Pathology

Guest Editors: Daria Riva and Sara Bulgheroni
Wiley, Journal of Neuroscience Research, Issue 101/2023, Volume 5

(Pubblicazione conseguente all'VIII Corso in Neuroscienze cognitive dello sviluppo "Neuroscienze cognitivo/comportamentali dello sviluppo e differenze di genere: normalità e patologia", Milano, 13-15 novembre 2019)

Segnaliamo con grande soddisfazione la recente pubblicazione di questo *Special Issue*, che sostituisce gli atti congressuali dell'VIII Corso di formazione permanente in Neuroscienze cognitive dello sviluppo, organizzato da Fondazione Mariani in collaborazione con la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Besta di Milano.
L'iniziativa ben traduce l'attività del Centro Fondazione Mariani per le Disabilità complesse presso l'Istituto Besta che, oltre all'ottimizzazione dei percorsi di diagnosi e cura, svolge un ruolo attivo sul fronte della formazione e della ricerca ad alto impatto clinico.
Il Corso è stata una proficua occasione di aggiornamento e acquisizione di conoscenze sui substrati neurobiologici delle differenze di sex/genere nei processi neuro cognitivi e comportamentali, affrontate in un'ottica di sviluppo tipico e nei disordini neuroevolutivi e neurologici dell'età evolutiva, da poter poi tradurre in percorsi diagnostici più specifici e indicazioni terapeutiche più individualizzate.
Lo *Special Issue* costituisce il prodotto tangibile della sfida raccolta dai molti ricercatori esperti nel settore della neurologia e neuroscienze dello sviluppo, i quali, come relatori del Corso prima e come autori delle pubblicazioni *peer-reviewed* poi, hanno presentato accurate e puntuali revisioni della letteratura, ma anche illustrato dati originali per una rilettura dell'*outcome* di sviluppo del bambino alla luce delle differenze di sesso/genere.
La pubblicazione presenta nella prima parte la revisione dei principali studi genetici, endocrinologici, di funzionamento cerebrale dedicati all'argomento. Nella seconda parte vengono prese in considerazione diverse funzioni cognitive superiori, come linguaggio e apprendimento, funzioni esecutive, attenzione, empatia e *social cognition*, descrivendone le differenze di sesso/genere, sia nello sviluppo tipico che atipico. Infine, viene approfondito il tema delle differenze sesso/genere-correlate in tema di neuroplasticità e recupero/riorganizzazione funzionale, esemplificando con alcune patologie come prematurità e Paralisi Cerebrali Infantili.
Lo studio delle differenze legate al sesso/genere ha permesso di sottolineare importanti implicazioni in termini di suscettibilità allo sviluppo di disordini neuroevolutivi e di risposta al trattamento. Le conoscenze che derivano da questi ambiti di studi aiutano a comprendere la variabilità interindividuale e a promuovere la parità tra sesso/genere nella vita sociale, culturale e professionale, eliminando l'idea errata che differenze possano giustificare disuguaglianze. La ricerca ci mostra infatti che spesso le differenze tra maschi e femmine risultano di ridotta entità rappresentando l'eccezione più che la regola; al contrario, è presente un grande spazio di sovrapposizione nelle prestazioni che ci sollecita a promuovere la cultura delle somiglianze più di quella delle differenze. La variabilità legata al sesso/genere non dovrebbe essere enfatizzata, ma interpretata come una complementarietà preziosa in una società che dovrebbe includere e rappresentare ognuno.
La dedica dello *Special Issue* va al dr. Harvey Levin (dicembre 1946 - aprile 2022), neuropsicologo di fama internazionale, rinomato per il lavoro in ambito clinico e soprattutto per le ricerche pionieristiche nell'ambito del trauma cerebrale. Lo ricordiamo come un uomo appassionato di cultura e vita, un indimenticabile amico con cui abbiamo condiviso interessi di ricerca e tanti progetti di formazione in partnership con la Fondazione Mariani.

Daria Riva e **Sara Bulgheroni**
Fondazione Besta, Milano



Neuromusic VIII: Open Call!

Sono aperte fino al 30 settembre 2023 le *Call for Symposia & Workshops* per il congresso internazionale **"The Neurosciences and Music | VIII"**, che si terrà dal 13 al 16 giugno 2024 a Helsinki in Finlandia e online. L'evento, attesissimo dalla Neuromusic Community globale, è organizzato da Fondazione Mariani in partnerhip con il Centre of Excellence in Music, Mind, Body and Brain (MMBB) della University of Helsinki.
Il focus di questa ottava edizione è *Wiring, Re-wiring, and Well-being*. Il tema riflette la capacità unica della musica di costruire connessioni, sia tra le persone, sia all'interno del cervello per facilitare l'apprendimento e far (ri)acquisire abilità al cervello sano o danneggiato, oltre che per promuovere sviluppo e benessere nella vita quotidiana, nei contesti educativi e in ambito riabilitativo.
Il programma scientifico del convegno includerà simposi e workshop selezionati grazie alle *Call*, una *keynote lecture* e sessioni poster. A questo si affiancherà un nutrito programma sociale, che comprenderà pure serate musicali a cura di talentuosi artisti finlandesi. Un'occasione imperdibile per scienziati e musicisti attivi nell'affascinante settore che intreccia neuroscienze e musica: se siete tra questi, non potete mancare!

Scopri di più su: www.neuromusic.org

Prendete nota: cosa c'è di nuovo!

Disturbi del neurosviluppo: fenotipi clinici cognitivo/comportamentali e variabili biologiche

X Corso in Neuroscienze cognitive dello sviluppo

18-19-26 ottobre 2023
FAD Sincrona

Referenti Scientifici: Daria Riva e Sara Bulgheroni

I disordini del neurosviluppo rappresentano una percentuale importante della patologia neurologica e neuropsichiatrica infantile. Finora la diagnosi è stata sostanzialmente fenomenologica, una nosografia che però si è rivelata inappropriata. Allo stato attuale un raggruppamento per fenotipi genetici è una prospettiva auspicabile ma non ancora possibile, soprattutto perché disturbi complessi come l'autismo sono causati da numerose varianti di geni diversi, con il contributo di notevoli influenze ambientali.
Il Corso vuole tuttavia favorire un approccio clinico/biologico a queste condizioni, integrando la cultura fenomenologica e neurocognitivo/comportamentale a quella biologica, che spesso viaggiano in modo parallelo e non convergente.
La sessione introduttiva tratterà della storia del concetto diagnostico di disordini del neurosviluppo e della sua auspicabile evoluzione, dei meccanismi molecolari ed epigenetici che ne stanno alla base, senza tralasciare l'evidenza di marcatori comportamentali precoci. Seguiranno quattro sessioni che, nell'ottica di coniugare l'eterogeneità dei fenotipi clinici con meccanismi neurobiologici e genetici in grado di mapparne lo sviluppo e la modifica in risposta al trattamento, sono dedicate a quattro gruppi di disordini del neurosviluppo di grande impatto: Disabilità Intellettive, Disturbi dello Spettro Autistico, Disturbi della Comunicazione e ADHD.
Il Corso si rivolge a medici, psicologi e neuropsicologi, biologi, terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, fisioterapisti e logopedisti.

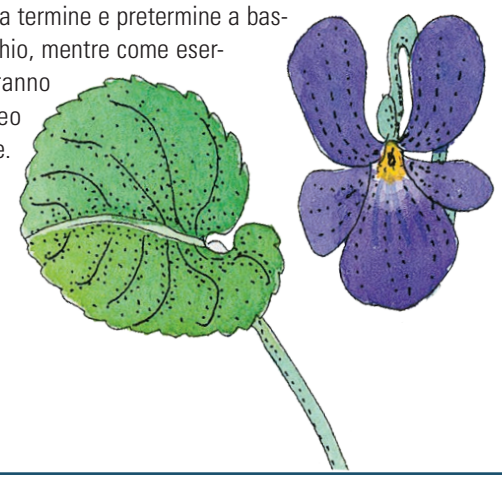
Valutazione delle funzioni visive nel neonato a rischio

Workshop interattivo

17-18 novembre 2023
FAD Sincrona

Referente Scientifico: Daniela Ricci

La letteratura più recente dimostra come la diagnosi precoce del deficit visivo e l'inizio precoce della riabilitazione promuovano lo sviluppo delle competenze visive favorendo la plasticità cerebrale. Per questo nel 2015 Fondazione Mariani ha sostenuto un progetto per la creazione di un network italiano per la diagnosi precoce del deficit visivo, che ha portato nel 2021 alla costituzione della Rete FM Visivo. L'obiettivo di tale network è sempre stato quello di evidenziare l'importanza delle competenze visive nello sviluppo del bambino e di diffondere la conoscenza delle metodiche di valutazione precoce al fine di migliorare le competenze degli specialisti coinvolti nel follow up del neonato a rischio.
Il network ha individuato nella batteria di valutazione neonatale, proposta nel 2008 da Ricci et al., lo strumento più adeguato per una rapida e facile diffusione della valutazione precoce, che inizia quindi in neonatologia. È stato costruito un protocollo per la valutazione delle funzioni visive fino ai 12 mesi, esteso poi ai 36 mesi.
Il Corso permette di integrare la valutazione delle funzioni visive nel protocollo di screening dei neonati a rischio in modo da identificare bambini con difficoltà visive. È strutturato come workshop interattivo e prevede lezioni teoriche sullo sviluppo delle competenze visive precoci in bambini nati a termine e pretermine a basso e alto rischio, mentre come esercitazione saranno mostrati video di valutazione.



Per consultare i programmi dei corsi e iscriversi visitate il sito della Fondazione: www.fondazione-mariani.org

Per scriverci:
Fondazione Mariani - *il neurofoglio*
Viale Bianca Maria 28
20129 Milano
Tel. 02.795458 - Fax 02.7600.9582
email: info@fondazione-mariani.org

Per richiedere l'invio del *neurofoglio* vi preghiamo di registrarvi sul nostro sito:
www.fondazione-mariani.org

FONDAZIONE MARIANI

Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani
neurologia infantile
Viale Bianca Maria 28
20129 Milano
Tel. 02.795458 - Fax 02.7600.9582
www.fondazione-mariani.org
email: info@fondazione-mariani.org

Registro delle Persone Giuridiche della Prefettura di Milano n.72.

Consiglio di Amministrazione
Lodovico Barassi, *presidente*
Luisa Bonora, *vicepresidente*
Maria Majno, *vicepresidente*
Luca Degani
Ermellina Fedrizzi
Franca Fossati Bellani
Giuseppe Lauria Pinter
Paolo Lazzati
Alberto Predieri

Direttore Generale
Franco Navone

Revisori dei conti
Domenico Arena, Franco Arosio

Comitato Scientifico
Fabio Sereni - *presidente onorario*

Ricerca
Enza Maria Valente*
Alberto Auricchio
Marianna Bugiani
Maria Roberta Cilio
Fabrizio Ferrari
Renzo Guerrini
Francesco Longo
Eugenio Mercuri

Assistenza e Formazione
Daria Riva*
Anna Maria Alessi
Sara Bulgheroni
Elisa Fazzi
Maria Foscan
Francesco Longo
Simona Orcesi
Daniele Petrogalli
Angelo Selicorni

**presidente e coordinatore*

Informativa ai sensi degli artt. 13,14 del Regolamento (UE) 679/2016 "Codice in materia di protezione dei dati personali"

La informiamo che i dati personali che La riguardano sono stati acquisiti nel rispetto dalla legge sopra richiamata e saranno utilizzati dal titolare responsabile e dagli incaricati del trattamento ai soli fini dell'invio di nostre comunicazioni, oppure ai fini di elaborare statistiche a esclusivo uso interno. Titolare del trattamento dei dati è la Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani, con sede in Milano, viale Bianca Maria 28. La struttura del Titolare è dotata di un Responsabile per la protezione dei dati (Data Protection Officer, di seguito "D.P.O.") ai sensi degli artt. 37-39 del Regolamento. Il D.P.O. di Fondazione Mariani è la dott.ssa Antonia Lotti dell'azienda AL2 di Antonia Lotti sas.
Ogni interessato potrà esercitare i diritti di cui agli artt. 16-21 del GDPR, in particolare la rettifica, l'integrazione dei dati, ottenerne la cancellazione, opporsi, per motivi legittimi, al trattamento (in tale caso, però, non potrà più ricevere il neurofoglio né altre nostre comunicazioni) rivolgendosi a: Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani, viale Bianca Maria n. 28 Milano, email: info@fondazione-mariani.org
Per prendere visione dell'Informativa completa, accedere al sito: www.fondazione-mariani.org

Redazione: Renata Brizzi - Progetto grafico: Costanza Magnocavallo - Impaginazione: Samuele Spinelli - Stampa: Stranovario (MI)