

# UIMD

Unified Registry for  
Inherited Metabolic Diseases

## **REGISTRO UNIFICATO PER LE MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE**

Sovvenzione CHAFEA n.: 777259

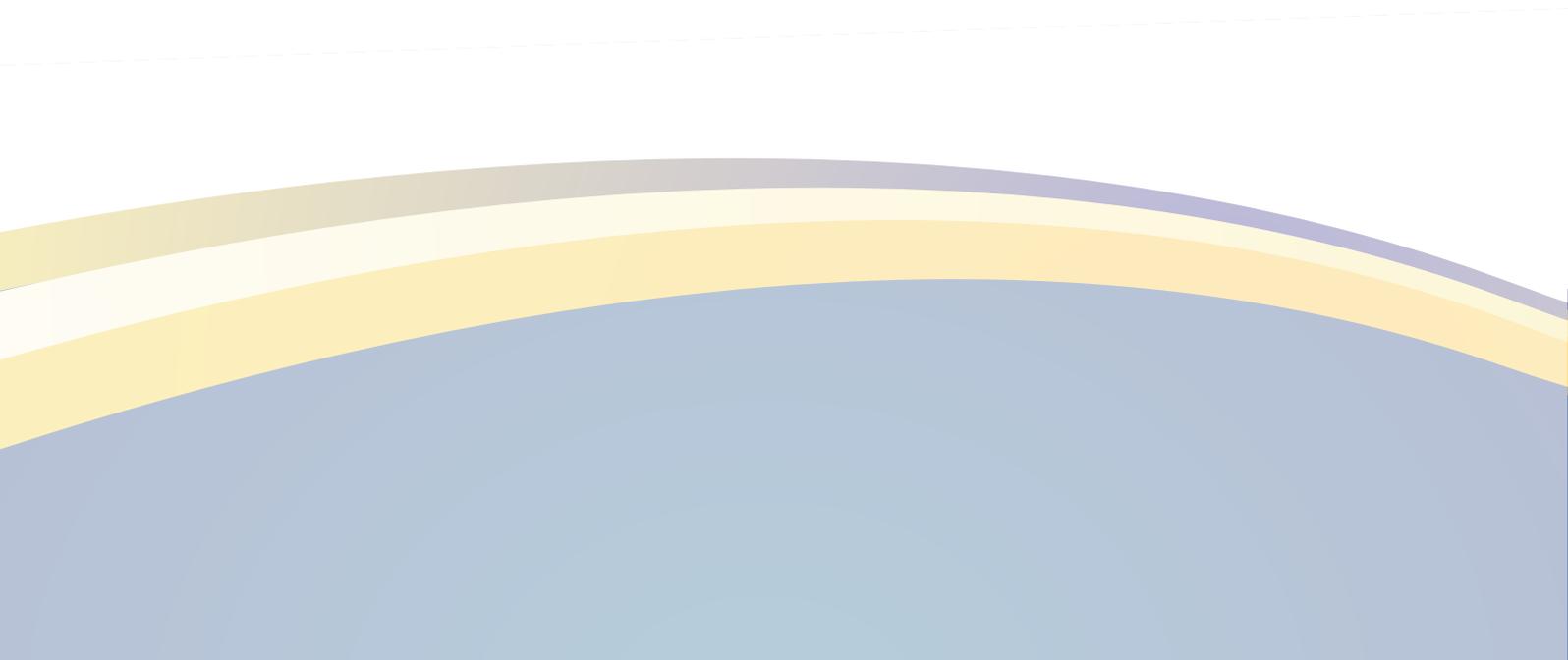
Relazione pubblica (2018-2021)

### **Autori:**

Stefan Kölker, Carlo Dionisi-Vici, Ángels Garcia-Cazorla,  
Viktor Kožich, Thomas Opladen, Maurizio Scarpa

## **INDICE**

<b>MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE E RETI DI RIFERIMENTO EUROPEE</b>	<b>3</b>
<b>OBIETTIVO E FINALITÀ DEL PROGETTO U-IMD</b>	<b>3</b>
<b>BENEFICIARI E PARTNER DEL PROGETTO U-IMD</b>	<b>4</b>
<b>IL REGISTRO U-IMD</b>	<b>6</b>
<b>QUESTIONI ETICHE E TITOLARITÀ DEL TRATTAMENTO DEI DATI</b>	<b>9</b>
<b>ATTIVITÀ DI DIVULGAZIONE</b>	<b>10</b>
<b>SINTESI E RIPERCUSSIONI DEL PROGETTO U-IMD</b>	<b>10</b>



# MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE E RETI DI RIFERIMENTO EUROPEE

## MALATTIE METABOLICHE EREDITARIE (IMD)

Una malattia metabolica ereditaria (IMD - Inherited Metabolic Disease) è una patologia rara che, considerata singolarmente, ha un'incidenza individuale stimata tra 0,1 e 15 neonati su 100.000. Tuttavia, se considerati complessivamente, i pazienti affetti da IMD sono numerosi, ossia almeno uno su 500 neonati. Ad oggi sono state identificate circa 1.600 IMD. A seconda del difetto alla base della malattia e della sua gravità specifica, le IMD presentano un ampio spettro di manifestazioni cliniche, che va dalla crisi metabolica letale in epoca neonatale, fino alla progressiva disfunzione di uno o più organi. Gli individui affetti da IMD si trovano ad affrontare problemi di salute di notevole entità, spesso estremamente gravi, che comportano un'elevata morbilità, una ridotta aspettativa di vita e una scarsa qualità della vita.

## RETI DI RIFERIMENTO EUROPEE E METABERN

Le Reti di riferimento europee (ERN - European Reference Networks) sono state istituite dalla Commissione europea per migliorare l'assistenza ai pazienti che rientrano in ventiquattro gruppi di malattie rare. MetabERN è la rete di riferimento europea per le malattie metaboliche ereditarie (IMD - Inherited Metabolic Disease). La rete agevola l'accesso dei pazienti e delle loro famiglie alle migliori cure disponibili e si occupa delle loro esigenze al di là dei confini nazionali. MetabERN si basa sul principio dell'assistenza incentrata sul paziente, offrendo servizi che mirano a migliorare la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie. MetabERN mira a collegare i centri maggiormente all'avanguardia nel settore delle IMD rare, al fine di promuovere la prevenzione, accelerare la diagnosi e migliorare gli standard di cura in tutta Europa per i pazienti affetti da IMD. MetabERN è una rete interamente gestita da pazienti e da specialisti. Combinando l'esperienza personale dei pazienti con le conoscenze di specialisti provenienti da tutti i Paesi dell'Unione Europea, questa rete raccoglie gli approcci medici più avanzati ed innovativi e li adatta alle esigenze dei pazienti.

## OBIETTIVO E FINALITÀ DEL PROGETTO U-IMD

L'obiettivo generale del progetto U-IMD è quello di promuovere la salute di bambini, adolescenti e adulti affetti da IMD rare, promuovendo la ricerca su queste malattie e lo sviluppo di nuove terapie sicure ed efficaci attraverso l'istituzione del "Registro unificato per le malattie metaboliche ereditarie".

**U-IMD è il primo registro europeo unificato che include tutte le IMD da tutti i sottogruppi di malattie di MetabERN, in quanto comprende:**

Disturbi correlati agli aminoacidi (AOA)

Metabolismo del piruvato, difetti della fosforilazione ossidativa mitocondriale, difetti del ciclo di Krebs, difetti del trasporto e del metabolismo della tiamina (PM-MD)

Disturbi del metabolismo dei carboidrati, dell'ossidazione degli acidi grassi e dei corpi chetonici (C-FAO)

Malattie da accumulo lisosomiale (LSD)

Disturbi perossisomiali (PD)

Disturbi congeniti della glicosilazione e disturbi del trasporto intracellulare (CDG)

Disturbi dei neuromodulatori e di altre piccole molecole (NOMS)

## FINALITÀ SPECIFICHE DEL PROGETTO U-IMD

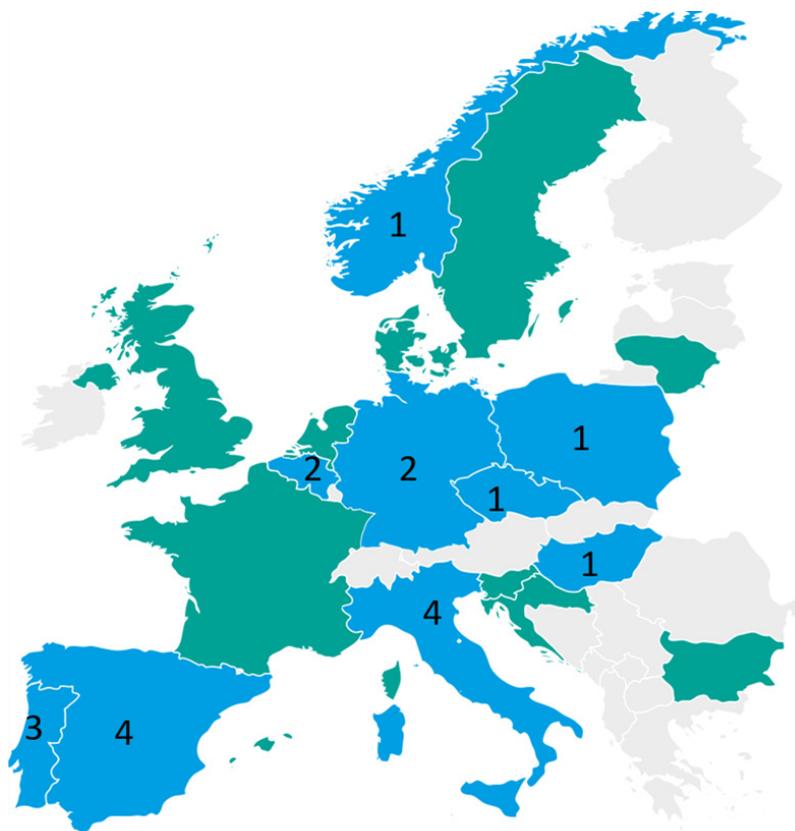
La strategia del progetto U-IMD si fonda su tre pilastri principali:

- ① sviluppo di una piattaforma di registro innovativa e semanticamente interoperabile per tutte le IMD note che sia disponibile sotto forma di registro ufficiale dei pazienti della rete MetabERN. U-IMD ha adottato in toto i data element (elementi di dati) comuni della Piattaforma europea sulla registrazione delle malattie rare (Piattaforma EU RD), integrandoli con gli strumenti dell'Infrastruttura dei Registri Europei delle Malattie Rare (ERDRI - European Rare Disease Registry Infrastructure).
- ② aggiornamento dei registri esistenti relativi alle IMD al fine di raggiungere l'interoperabilità tra tali registri (ivi compreso il registro U-IMD) utilizzando come progetto pilota il Gruppo di lavoro internazionale sui disturbi correlati ai neurotrasmettitori (iNTD - International Working Group on Neurotransmitter Related Disorders).
- ③ creazione di un'intersezione definita di data element minimi fondamentali con ERKReg, il registro dei pazienti della Rete di riferimento europea per le malattie rare dei reni (ERKNet - European Rare Kidney Disease Reference Network), al fine di promuovere la collaborazione per assistere le persone affette da malattie metaboliche rare che colpiscono i reni.

## BENEFICIARI E PARTNER DEL PROGETTO U-IMD

Al progetto U-IMD hanno aderito (oltre ai beneficiari diretti del progetto stesso) altri quindici membri (cfr. mappa e tabella) della rete MetabERN e l'inserimento dei dati è cominciato nel mese di luglio del 2021..

MetabERN
U-IMD + MetabERN
U-IMD



<b>PAESE</b>	<b>FORNITORE DI SERVIZI SANITARI</b>
<b>Belgio</b>	<b>Bruxelles</b>
	Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
	<b>Antwerp</b>
	University Hospital of Antwerp UZA
<b>Repubblica Ceca</b>	<b>Prague (B)</b>
	General University Hospital in Prague
<b>Germania</b>	<b>Heidelberg (B)</b>
	University Hospital Heidelberg
	<b>Magdeburg</b>
	Otto-von-Guericke-University Med.Faculty, Central-German Network for rare diseases
<b>Spagna</b>	<b>Barakaldo</b>
	Hospital Universitario Cruces
	<b>Barcelona (B)</b>
	Hospital Sant Joan De Déu
	<b>Madrid</b>
	Hospital Universitario 12 de Octubre
	<b>Santiago de Compostela</b>
	Hospital Clínico Universitario de Santiago
<b>Ungheria</b>	<b>Szeged</b>
	University of Szeged, Faculty of Medicine
<b>Italia</b>	<b>Monza</b>
	Ufficio Sperimentazioni Cliniche Fondazione MBBM Onlus
	<b>Rome (B)</b>
	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
	<b>Udine (B)</b>
	University Hospital of Udine
	<b>Verona</b>
	Azienda Ospedaliera Università Integrata
<b>Norvegia</b>	<b>Oslo</b>
	Oslo University Hospital
<b>Polonia</b>	<b>Krakow</b>
	Krakow University Hospital
<b>Portogallo</b>	<b>Guimarães</b>
	Hospital da Senhora da Oliveira Guimarães
	<b>Lisboa</b>
	Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHLN)
	<b>Porto</b>
	Centro Materno Infantil do Norte

*B, beneficiary*

# IL REGISTRO U-IMD

## MODELLO DI DATI

Il registro U-IMD include il set completo degli elementi di dati comuni (CDE - Common Data Elements) ai fini della registrazione delle malattie rare, come proposto da un gruppo di lavoro coordinato dal Centro comune di ricerca (JRC - Joint Research Centre) e si avvale degli strumenti dell'Infrastruttura dei Registri Europei delle Malattie Rare (ERDRI - European Rare Disease Registry Infrastructure). Come raccomandato dai CDE, il registro utilizza, ai fini della registrazione dei dati dei pazienti, il maggior numero possibile di dizionari controllati esistenti, i quali contengono:

la nosologia della Base di conoscenza degli errori innati del metabolismo (Errors of Metabolism Knowledgebase), la prima nosologia globale, nonché la più aggiornata e organizzata per le IMD (cfr. anche Ferreira et al). La nosologia di IEMbase è altresì mappata nel sistema di codifica Orphanet e nel sistema di codifica Online Mendelian Inheritance in Man, pertanto i dati dei pazienti contenuti nel registro U-IMD sono definiti all'interno di tutti e tre gli standard di codifica;

i termini dell'Ontologia del fenotipo umano (Human Phenotype Ontology) per la descrizione del fenotipo;

il sistema di classificazione Anatomico, Terapeutico, Chimico (ATC - Anatomical, Therapeutical, Chemical) elaborato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per registrare i dati relativi alla terapia;

i set di biomarcatori metabolici specifici della malattia sviluppati da IEMBase vengono utilizzati per la registrazione dei marcatori biochimici. Questo insieme di biomarcatori è altresì mappato nel sistema di codifica della Banca dati del metaboloma umano (Human Metabolome Database).

## STRUTTURA MODULARE DEL REGISTRO U-IMD\*

### **Modulo 1: Elementi di dati comuni (CDE - Common Data Elements)**

Elementi di dati comuni del Centro comune di ricerca (JRC) dell'UE, definizione del caso (diagnosi nosologica) in base alla nosologia di IEMBase, mappata secondo il codice ORPHA e il codice OMIM, risultati dell'analisi delle mutazioni.

### **Modulo 2: Fenotipo clinico e cognitivo**

Ontologia del fenotipo umano (HPO - Human Phenotype Ontology), dati antropometrici, Test Screening dello Sviluppo di Denver, Scale Bayley per la valutazione dello sviluppo infantile, Scale Wechsler per la valutazione dell'intelligenza (WPPSI, WICS e WAIS per valutare rispettivamente l'intelligenza dei bambini in età prescolare, dei bambini in generale e degli adulti).

### **Modulo 3: Prospettiva del paziente**

Questionario sulla qualità della vita nei pazienti pediatrici (PedsQL - Pediatric Quality of Life Inventory), Questionario sulla qualità della vita dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHOQOL - World Health Organization Quality of Life), Programma di valutazione della disabilità dell'Organizzazione Mondiale della Sanità 2.0 (WHODAS - World Health Organization Disability Assessment Schedule - 2.0).

### **Modulo 4: Terapia**

Regime dietetico, trapianti e terapia farmacologica codificati in base al sistema di classificazione Anatomico, Terapeutico, Chimico (ATC) elaborato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

### **Modulo 5: Marcatori biochimici (codici HMDB)**

Marcatori biochimici selezionati specificatamente in base alla patologia e codificati secondo la Banca dati del metaboloma umano (Human Metabolome Database - HMDB).

### **Modulo 6: Collaborazione con la rete ERKNet**

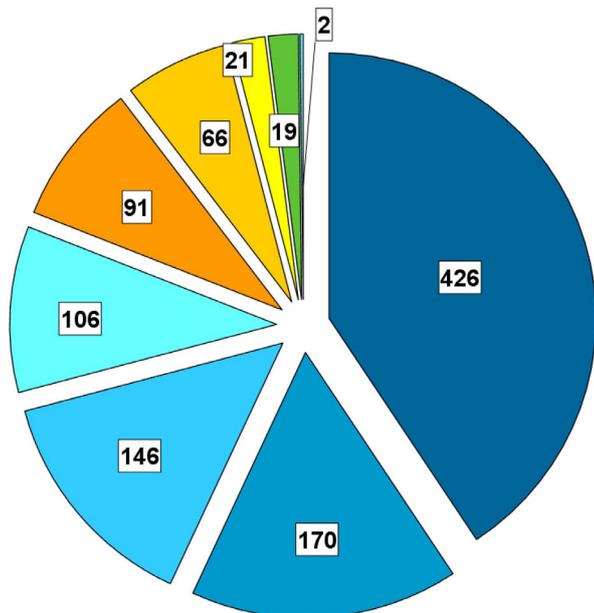
U-IMD integra il set di dati sviluppato dalla Rete di riferimento europea per le malattie rare dei reni (ERKNet - European Rare Kidney Disease Reference Network), promuovendo, così, progetti di ricerca congiunti tra le due Reti di Riferimento.

*Nota a piè di pagina: Ulteriori dettagli sul modello di dati del registro U-IMD sono contenuti in una pubblicazione di [Opladen et al](#)*

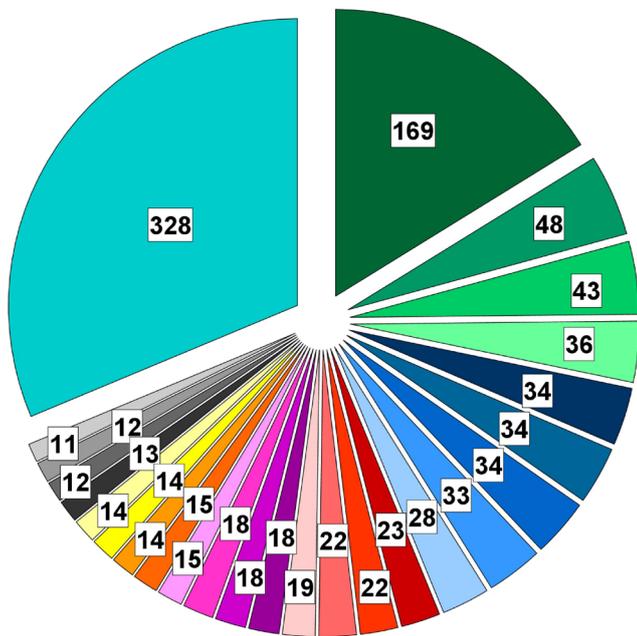
## UTILIZZO DEL REGISTRO U-IMD

Il nuovo registro è stato approvato e pubblicato nel mese di aprile del 2019 in occasione della riunione annuale del Consiglio di amministrazione della rete MetabERN. All'agosto del 2021, le persone con diagnosi confermata di IMD inserite nel registro sono oltre 2.000. Lo spettro dei pazienti con i disturbi specifici è illustrato qui di seguito.

Ulteriori dettagli sul contenuto del registro sono riportati in una pubblicazione di Opladen et al [U-IMD: the first Unified European registry for inherited metabolic diseases - PubMed](#).



- Disorders of Nitrogen-Containing Compounds
- Disorders of Lipids
- Disorders of Carbohydrates
- Storage Disorders
- Disorders of Vitamins, Cofactors and Minerals
- Mitochondrial Disorders of Energy Metabolism
- Disorders of Peroxisomes and Oxalate
- Congenital Disorders of Glycosylation
- Disorders of Tetrapyroles



- Phenylalanine hydroxylase deficiency
- Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
- Ornithine transcarbamylase deficiency
- Methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type
- Glycocerebrosidase deficiency
- Trifunctional protein α subunit deficiency
- Cystathionine β-synthase deficiency
- Galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency
- 7-dehydrocholesterol reductase deficiency
- Hepatic phosphorylase kinase α2 subunit deficiency
- α-glucosidase deficiency
- Biotinidase deficiency
- Mitochondrial tRNA(Leu) 1 deficiency
- X-linked adrenoleukodystrophy
- Branched-chain ketoacid dehydrogenase E1α deficiency
- Mevalonate kinase deficiency
- Glycogen debranching enzyme deficiency
- α-iduronidase deficiency
- Other

- Glucose-6-phosphatase deficiency
- Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency
- Fumarylacetoacetase deficiency
- Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
- Phosphomannomutase 2 deficiency
- Niemann-Pick disease type C1
- Argininosuccinate synthetase

L'utilità del registro U-IMD ai fini dell'analisi del decorso naturale delle malattie estremamente rare è stata illustrata da Brennenstuhl et al. [Phenotypic diversity, disease progression, and pathogenicity of MVK missense variants in mevalonic aciduria - PubMed](#)

## **INTEROPERABILITÀ DEL REGISTRO U-IMD CON ALTRI REGISTRI**

L'esperienza e il know-how acquisiti grazie allo sviluppo del registro U-IMD vengono utilizzati per migliorare altri registri esistenti relativi alle IMD, come ad esempio il Registro e la rete europei per le malattie metaboliche da intossicazione finanziati dall'Unione europea (... accordo CHAFEA n. 2010 12 0... accordo CHAFEA n. 2012 12 02) e il registro del Gruppo di lavoro internazionale sui disturbi correlati ai neurotrasmettitori. Le funzionalità sviluppate per il nuovo registro U-IMD sono state implementate anche nel registro iNTD pre-esistente, e saranno attuate anche nei registri E-IMD e E-HOD, al fine di aggiornare e integrare i registri dei pazienti precedentemente istituiti con il cofinanziamento dell'UE (tramite HaDEA).

U-IMD collabora altresì con altre Reti di riferimento europee (ERN), in particolare con la Rete di riferimento europea per le malattie rare dei reni (ERKNet - European Rare Kidney Disease Reference Network) relativamente ai pazienti affetti da nefropatie metaboliche. La collaborazione con la rete ERKNet ha portato all'integrazione dell'elenco completo dei parametri relativi alla progressione della malattia per le malattie renali metaboliche rare. Pertanto, gli individui affetti da IMD ad alto rischio di sviluppare manifestazioni di malattia renale e, come tali, rientranti in entrambi i registri, sono descritti in modo identico sia nel registro U-IMD che nel registro ERKReg.

## **QUESTIONI ETICHE E TITOLARITÀ DEL TRATTAMENTO DEI DATI**

Il registro U-IMD è un registro dei pazienti online. I dati sono presentati con l'uso di pseudonimi e vengono inseriti in remoto da esperti, utilizzando account utente protetti da password e il trasferimento crittografato dei dati. U-IMD è impostato come studio di osservazione basato su registro, con l'ausilio di un protocollo di studio definito, e l'immissione di dati è subordinata alla previa approvazione da parte del rispettivo comitato etico locale. Il protocollo di studio U-IMD è stato elaborato garantendo procedure di studio conformi ai requisiti di GCP e GDPR. Tutti i beneficiari sono stati oggetto di una valutazione con esito positivo condotta dalle rispettive commissioni etiche istituzionali. Una traduzione in inglese del protocollo di studio è disponibile per la distribuzione tra gli altri fornitori di servizi sanitari interessati a partecipare al progetto. I pazienti vengono registrati previa acquisizione del consenso informato scritto e hanno il diritto di revocare il loro consenso in qualsiasi momento, senza alcuna ripercussione negativa sui servizi medici che verranno loro erogati in seguito. I fornitori di servizi sanitari che desiderano aderire al progetto U-IMD devono sottoscrivere la relativa lettera di adesione (LoFA - Letter of Agreement), che regola i loro diritti ed obblighi nell'ambito del consorzio U-IMD.

I titolari del trattamento dei dati restano sempre e comunque i rispettivi fornitori di servizi sanitari e l'utilizzo dell'intero set di dati è disciplinato dall'Accordo di consorzio U-IMD, che garantisce ai membri pari diritti nell'avvio e nella decisione dei progetti subordinati al consenso in seno al consorzio.

## ATTIVITÀ DI DIVULGAZIONE

Sono stati realizzati un sito Internet del progetto, accessibile all'indirizzo..., e un opuscolo del progetto. Gli opuscoli sono stati stampati e distribuiti a tutti i beneficiari, al fine di essere utilizzati come materiale di supporto per varie attività di divulgazione. Inoltre, il progetto U-IMD è presentato sul sito Internet ufficiale di [MetabERN](#)

Il progetto U-IMD è stato presentato nell'ambito di trenta eventi diversi rivolti a circa 17.000 parti interessate (membri della comunità scientifica, esponenti politici e pubblico), tramite presentazioni orali e poster nell'ambito dei rispettivi programmi ufficiali. Il progetto U-IMD è stato rappresentato in particolare attraverso presentazioni a mezzo di poster in occasione dei simposi della SSIEM (Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism - Società per lo Studio degli Errori Congeniti del Metabolismo) del 2018 e del 2019, nonché attraverso presentazioni orali in occasione delle riunioni annuali del Consiglio di amministrazione della rete MetabERN nel 2018, 2019 e 2020. I beneficiari si sono altresì impegnati in attività di interazione con le parti interessate, in particolare con le altre reti ERN e altri progetti di registrazione nel campo delle IMD, partecipando ai workshop e agli incontri organizzati dal Centro comune di ricerca (JRC) Ispra per tutte le reti ERN finanziate nell'ambito di HP-PJ-06-2016. reuniones organizados por el JRC Ispra para todas las ERN financiadas por HP-PJ-06-2016.

## RESUMEN E IMPLICACIONES DEL PROYECTO U-IMD

Il risultato principale è costituito dal nuovo registro U-IMD, che consente a MetabERN di stabilire una propria fonte di dati, promuovendo progetti di ricerca unici e collaborazioni con le parti interessate, compresi esponenti della politica e dell'industria. Il registro U-IMD contiene, inoltre, tutti i parametri di progressione della malattia stabiliti dal registro della rete ERKNet e costituisce, così, la base per progetti di collaborazione aventi come oggetto le nefropatie metaboliche, sulle quali si focalizzano entrambe le ERN. Il registro iNTD è stato aggiornato per garantire la piena interoperabilità delle cartelle cliniche con il registro U-IMD, integrando così anche iNTD nella struttura ERDRI e fungendo da modello per potenziali aggiornamenti di ulteriori registri preesistenti, come il registro E-IMD e il registro E-HOD. Utilizzando i dati raccolti con il registro U-IMD, viene concordato un primo ciclo di progetti di ricerca a livello di MetabERN, con l'obiettivo di fornire un quadro maggiormente dettagliato della storia naturale delle IMD, a beneficio della salute dei pazienti affetti da queste patologie.

Il consorzio U-IMD ha avviato la raccolta e l'inserimento dei dati nel registro insieme ai membri della rete MetabERN e ad altri partner europei e internazionali, stabilendo la fonte di dati per futuri studi relativi alla storia naturale delle IMD non ancora contemplati da strutture di registro di portata comparabile. Il consorzio U-IMD è orientato a un approccio aperto a più parti interessate e si avvale della sua fonte di dati in costante crescita per instaurare collaborazioni con altre reti scientifiche, esponenti politici e industria.



European  
Reference  
Network

MetabERN

European Reference Network  
for Hereditary Metabolic Disorders



**Co-funded by  
the Health Programme  
of the European Union**

La presente relazione fa parte del progetto (azione congiunta) "777259 U-IMD", che è stato finanziato nell'ambito del Programma d'azione europeo nel campo della sanità pubblica (2014-2020). Il contenuto della presente relazione riflette esclusivamente le opinioni dei suoi autori, i quali ne rispondono in via esclusiva. Esso non può essere considerato quale espressione delle opinioni della Commissione europea e/o dell'Agenzia esecutiva per i consumatori, la salute, l'agricoltura e l'alimentazione o di qualsiasi altro organismo dell'Unione europea. La Commissione europea e l'Agenzia non si assumono alcuna responsabilità per l'uso che potrebbe essere fatto delle informazioni contenute nella presente relazione.