

## LE MALATTIE RARE

Giuseppe Luzi



Numeri naturali, reali, razionali, complessi. La definizione di numero non è intuitiva. È un modo di descrivere, esprimere una quantità. Il numero permette di elencare elementi di varia natura. Indica il rapporto tra grandezze di uno stesso tipo.

Si può dire, senza complicarci più di tanto la vita, che il numero è una forma di astrazione del concetto di quantità. Ogni istante della nostra vita può associarsi, in qualche modo, a un numero. E con i numeri si può giocare in tanti modi. Talora con risultati egregi talora imbrogliando le carte. Quando si ritirano le analisi e si va dal medico per leggerle insieme molta attenzione si fa al range di variazione tra un minimo e un massimo. Se la glicemia sta dentro i limiti giusti va bene, altrimenti, se i valori sono un pò alti si pensa al diabete. Numero eguale diagnosi? Ovviamente no.

Però qualche cosa che non va potrebbe esserci. Nuotiamo in un mare di numeri e dobbiamo, per questo motivo, imparare a nuotare. Non necessariamente dobbiamo essere campioni, ma trovandoci nel mezzo di un oceano è bene almeno galleggiare. Magari in attesa di qualche soccorso.

I numeri in Medicina sono un fattore critico. Crisi (dal greco κρίσις) significa decisione: nel linguaggio comune con questo termine si fa riferimento a una situazione stressante, a un cambiamento improvviso o traumatico, a una situazione di instabilità potenzialmente pericolosa. Quindi è opportuno uscire dalla crisi. I numeri contengono verità? Il loro significato esprime una corrispondenza piena e assoluta con la realtà effettiva? Ovviamente la risposta è in funzione di molti parametri, di altri numeri, di conoscenze e informazioni

variamente espresse. Si può partire da un numero per discutere un problema? La risposta è affermativa, ma spesso "critica". Un numero può derivare da un'analisi statistica, stimolare una interpretazione inattesa, favorire la nascita di un'idea per un progetto imprevedibile in un primo momento. Si tratta di avere gli strumenti per leggerlo, strumenti culturali e sufficiente cognizione di causa.

Partire da un numero "noto" può essere dunque occasione per affrontare con volontà di chiarezza un problema o leggere nel modo corretto un determinato evento per analizzarlo con soddisfacente razionalità. Quanto meno provare a non cadere nelle trappole della post-verità. Secondo Wikipedia si parla di post-verità in riferimento a una notizia completamente falsa (fake-news; "bufala") ma che, spacciata per autentica, sarebbe in grado di influenzare una parte dell'opinione pubblica, divenendo di fatto un argomento reale, dotato di un apparente senso logico.

Con questo articolo, nel numero della rivista che chiude il 2016, si introduce un'idea nuova nel percorso che da oltre venti anni ha caratterizzato i nostri articoli e gli aggiornamenti proposti. L'idea è quella di partire, per un argomento trattato, da un numero significativo che lo riguarda, numero ovviamente generato da una ricerca di base, da una definizione corretta o da un'osservazione di ambito medico e biologico, per discutere un esperimento di natura medica, un problema da interpretare o le sue soluzioni ed esplicitarne le eventuali ambiguità. Quindi non "daremo" i numeri ma baseremo le nostre considerazioni e cercheremo di fare una lettura critica aggiornata, sottolineando nel dato numerico

"scelto" le sue implicazioni pratiche, sia per le ricadute nella Medicina Clinica sia per smentire false argomentazioni e contenere i pericoli del web dove la quantità spesso oscura la qualità del messaggio e la corretta informazione.

Questa volta scegliamo:

**5 / 10.000**

Il numero  $x \leq 5 / 10.000$

consente la definizione di malattia rara.

Nell'Unione Europea viene definita rara una malattia quando la sua prevalenza, cioè il numero dei casi segnalati in un data popolazione, ha una soglia dello 0,05 per cento nella popolazione stessa considerata.

Il numero è dunque 5 casi su 10.000 persone. Raro in lingua italiana significa qualcosa o un evento che si verifica poche volte, che è poco frequente nel tempo. Ma è una definizione in sé un pò vaga e talora anche fuorviante.

In prima approssimazione potremmo pensare che si tratta solo di 5 persone sfortunate su 10.000, ma attenzione! Se il numero classificato delle malattie con questa distribuzione è approssimativamente di 8.000 (forme note e geneticamente definite) e teniamo conto che si tratta di cifre automaticamente destinate a crescere per il semplice fatto che aumentano le nostre conoscenze nella capacità diagnostica, ecco che il 5/10.000 dice una cosa assai importante: stiamo prendendo in considerazione milioni di persone, probabilmente decine di milioni di persone se abbracciamo l'Europa. Secondo la rete Orphanet in Italia sono circa 2 milioni le persone colpite da

malattie rare e oltre il 70% riguarda soggetti in età pediatrica. La definizione di malattia rara è arbitraria (differente nei vari Paesi che hanno emanato leggi sulle malattie rare) e può variare nel tempo con il variare delle stime di prevalenza. Si basa su caratteristiche epidemiologiche di numerosità (prevalenza e soglia), di popolazione e territorio. In pratica le malattie rare "non sono rare"!

**Quale importanza hanno le malattie rare?** Il problema fondamentale nell'approccio allo studio delle malattie rare riguarda alcuni punti essenziali: 1. le difficoltà diagnostiche; 2. le scarse opzioni terapeutiche; 3. la difficoltà di identificare percorsi assistenziali strutturati e coerenti; 4. l'andamento spesso cronico e ad evoluzione invalidante; 5. le implicazioni psicologiche e le conseguenze emotive che coinvolgono sia il malato sia la famiglia. Il "coinvolgimento" della malattia rara non riguarda soltanto l'approccio a fini diagnostico-assistenziali, ma include una serie di conseguenze sulla prevenzione, riabilitazione, sostegno alle famiglie e impatto socio-economico.

**Come affrontare le difficoltà diagnostiche?** Le malattie rare, per definizione, sono poco conosciute nel mondo medico essendo competenza di aree ultraspecialistiche.

Ne consegue per molti casi un ritardo piuttosto lungo prima di arrivare alla diagnosi corretta. Il ritardo nella diagnosi purtroppo ha come conseguenza un lungo tempo di latenza tra la comparsa dei primi segni e sintomi e la diagnosi vera e propria, spesso definita solo in ambienti "dedicati" dove lavorano medici in stretta collaborazione. In una gran parte dei casi il ritardo ha conseguenze negative

sulla prognosi e sulla gravità del danno che può instaurarsi.

**La terapia e i farmaci orfani: cosa fare?** La ricerca clinica ovviamente ha spazi di intervento limitato sia per il costo di farmaci che hanno scarso potenziale di commercializzazione sia per impostare una corretta sperimentazione. Non dobbiamo dimenticare che le malattie rare sono forme morbose con alta eterogeneità sia per l'età di comparsa e per le cause sia per i sintomi e il coinvolgimento multiorgano. In sostanza circa i 4/5 delle malattie rare hanno origine genetica e approssimativamente il 20% dei casi dipende o correla con fattori ambientali, di alimentazione, ha origine da infezione ed è conseguenza di reazione immunitarie dannose. È in questo ambito che è nata la definizione di farmaco orfano. Come riportato dal Centro Nazionale delle Malattie Rare presso l'Istituto Superiore di Sanità: "Il farmaco orfano", infatti, è quel prodotto che è potenzialmente utile per trattare una malattia rara, ma non ha un mercato sufficiente per ripagare le spese del suo sviluppo. Un farmaco quindi si definisce "orfano" perché manca l'interesse da parte delle industrie farmaceutiche ad investire sul suo sviluppo. Per questi motivi, nel 2000 il Parlamento Europeo e il Consiglio d'Europa hanno varato una normativa (Regolamento CE N.141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio d'Europa consultabile nella sezione sottostante "Documenti allegati") che incentivasse lo sviluppo e la commercializzazione di questi prodotti e ne stabilisse i criteri di designazione". La risposta istituzionale in Italia: quale riferimento? Nel nostro Paese è stato istituito presso l'Istituto Supe-



riore di Sanità Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR). Il CNMR, si inserisce nella Rete Nazionale Malattie Rare svolgendo sia attività di ricerca scientifica sia di sanità pubblica a livello nazionale e internazionale. È stato istituito con Decreto (G.U. n°157 del 7/7/2008). "La missione del Centro Nazionale Malattie Rare è: ricerca, consulenza e documentazione sulle malattie rare e farmaci orfani finalizzata a prevenzione, trattamento e sorveglianza."

#### **La medicina narrativa.**

Spesso la Medicina Basata sull'Evidenza non tiene in giusta considerazione gli aspetti emotivi della persona malata che possono influire in modo determinante, anche se non sempre direttamente, sullo stato della malattia. Come ha scritto Rita Charon "La Medicina Narrativa fortifica la pratica clinica con la competenza narrativa per riconoscere, assorbire, metabolizzare, interpretare ed essere

sensibilizzati dalle storie della malattia: aiuta medici, infermieri, operatori sociali e terapisti a migliorare l'efficacia di cura attraverso lo sviluppo della capacità di attenzione, riflessioni, rappresentazione e affiliazione con i pazienti e i colleghi." La Nararrative Based Medicine ha avuto ed ha un grande ruolo nel supporto del malato con patologie rare e aiuta a stabilire un migliore rapporto tra contesto assistenziale e contesto familiare. Lo studio delle malattie rare rappresenta oggi un impegno in qualche modo più articolato rispetto al passato, ha consentito all'industria farmaceutica, anche se ancora con molti limiti, l'investimento in ricerche in prima istanza poco remunerative e ha permesso, anche in questo caso entro certi limiti, di ridisegnare il rapporto tra medico e malato alla luce di un approccio olistico. Scriveva sempre la Charon in un articolo del lontano 2001 (JAMA 2001: 286: 1897-1902):

### **Narrative Medicine**

#### **A Model for Empathy, Reflection, Profession, and Trust**

Rita Charon, MD, PhD

The effective practice of medicine requires narrative competence, that is, the ability to acknowledge, absorb, interpret, and act on the stories and plights of others. Medicine practiced with narrative competence, called *narrative medicine*, is proposed as a model for humane and effective medical practice. Adopting methods such as close reading of literature and reflective writing allows narrative medicine to examine and illuminate 4 of medicine's central narrative situations: physician and patient, physician and self, physician and colleagues, and physicians and society. With narrative competence, physicians can reach and join their patients in illness, recognize their own personal journeys through medicine, acknowledge kinship with and duties toward other health care professionals, and inaugurate consequential discourse with the public about health care. By bridging the divides that separate physicians from patients, themselves, colleagues, and society, narrative medicine offers fresh opportunities for respectful, empathic, and nourishing medical care.