



F. BAZZOLI
R. CAMPANER
M. CAVAZZA
G. CENACCHI

M. FORESTI
P. MAGINI
L. MAZZANTI
A. PERRI

E. SCARANO
M. SERI
R. M. ZAGARI
S. ZULLO

LE MALATTIE RARE

IO88press

LE MALATTIE RARE

a cura di Giovanna Cenacchi

Autori dei capitoli

Franco Bazzoli, Raffaella Campaner,
Marianna Cavazza, Giovanna Cenacchi,
Maura Foresti, Pamela Magini, Laura Mazzanti,
Annamaria Perri, Emanuela Scarano,
Marco Seri, Rocco Maurizio Zagari, Silvia Zullo



IO88press



1088press

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna
Via Zamboni 33, 40126 Bologna (Italy)

www.1088press.it
www.1088press.unibo.it

ISBN: 978-88-31926-26-3
DOI: 10.12878/1088pressbit2021_1

Testi e immagini sono rilasciati sotto Licenza Creative Commons CC BY-SA 4.0 degli Autori e di 1088press, se non diversamente indicato 
Text and images are under the License Creative Commons CC BY-SA 4.0 of the Authors and 1088press, if not credited otherwise .

Immagine di copertina: [iStock.com/kazakovmaksim](https://www.iStock.com/kazakovmaksim), elaborazione grafica di Design People

Progetto grafico di copertina: onde comunicazione

Impaginazione: Design People

Coordinamento redazionale: Mattia Righi (Bononia University Press)

Stampato per i tipi di
Bononia University Press
Via Ugo Foscolo, 7 – 40123 Bologna
tel.: (+39) 051 232 882
fax: (+39) 051 221 019
www.buonline.com

Prima edizione: aprile 2021

INDICE

PRESENTAZIONE	7
----------------------	---

CAPITOLO I

QUANDO UNA MALATTIA È RARA E CHI COLPISCE	9
--	---

Definizione di malattia rara	10
-------------------------------------	----

Quante sono le malattie rare e quante persone colpiscono	12
---	----

Situazione in Italia	14
-----------------------------	----

Chi è colpito da una malattia rara	16
---	----

Conclusione	17
--------------------	----

CAPITOLO II

PERCHÉ UNA MALATTIA È RARA?	19
------------------------------------	----

I malati rari	20
----------------------	----

Diagnosi e difficoltà diagnostiche	20
---	----

Competenza del personale medico nella diagnosi di malattie rare	22
--	----

Formazione permanente dei medici	23
----------------------------------	----

Network per le malattie rare	23
------------------------------	----

Organizzazione dei Centri esperti in malattie rare	25
--	----

Associazioni di volontariato	27
------------------------------	----

Terapia e malattie rare	28
--------------------------------	----

CAPITOLO III

LA DIAGNOSI: I TEST GENETICI	29
-------------------------------------	----

Test diagnostici	31
-------------------------	----

Test presintomatici	32
----------------------------	----

Test predittivi	33
------------------------	----

Test prenatali	33
-----------------------	----

Nuove tecnologie applicate alla genetica medica	34
--	----

Conclusioni	38
--------------------	----

CAPITOLO IV	
C'È UN PRIMA E UN DOPO	39
Diagnosi in fase prenatale	42
Diagnosi in adolescenza	43
Elaborazione della diagnosi	44
<hr/>	
CAPITOLO V	
CRESCERE CON UNA MALATTIA RARA	47
Gli effetti sul dispositivo fondante dello sviluppo mentale umano	48
Conseguenze psicologiche dell'ospedalizzazione precoce	49
La comunicazione sulla malattia	49
Impatto sui curanti	51
Le dinamiche familiari, dalla coppia alla fratria	51
La transizione al mondo terapeutico adulto	53
Autonomia e vita extra-familiare: dalla scuola all'inserimento lavorativo	53
<hr/>	
CAPITOLO VI	
QUANTO COSTANO LE MALATTIE RARE?	57
Approcci e strumenti per l'analisi dei costi delle malattie rare	59
Risultati	63
Conclusioni	65
<hr/>	
CAPITOLO VII	
PER UN'EPISTEMOLOGIA E UN'ETICA DEL CASO SINGOLO	67
Modelli e casi singoli	67
Questioni bioetiche	71
<hr/>	
ALCUNI LINK DI RIFERIMENTO	77
BIBLIOGRAFIA	79

PRESENTAZIONE

Giovanna Cenacchi

Una malattia rara, definita anche *malattia orfana*, è una condizione che colpisce una piccola parte della popolazione. A livello europeo, una malattia o una condizione viene definita come “rara” quando colpisce meno di 1 su 2.000 individui. Vengono descritte oltre 6.000 malattie rare, di cui l’80% sono di origine genetica; accompagnano la persona che ne è affetta per tutta la vita, anche se i sintomi possono non essere presenti alla nascita, e, quindi, sono croniche e spesso riducono le attese di vita. Le malattie rare comportano, oltre alle problematiche di ordine psicosociale ed economico, diagnostico e terapeutico, comuni a tutte le altre malattie numericamente più rappresentate, una serie di diversità che le ghettizzano in un ambito a sé stante per cui, per i pazienti e per coloro i quali se ne prendono carico, comportano un elemento in più che le rendono di difficile approccio e le relegano in un capitolo a sé della Medicina. Sono esse, infatti, portatrici di solitudine, discriminazione, cronicità. Queste specifiche caratteristiche hanno portato a una scarsa presenza di medici, specializzati e competenti, e di ricercatori interessati ad approfondire le conoscenze scientifiche che supportano – e avviano – la ricerca su trattamenti terapeutici innovativi, e personalizzati, e sui *farmaci orfani*; si constata, inoltre, una scarsa conoscenza sulla storia naturale della malattia, che porta a incertezza della prognosi. Infine, se aggiungiamo la componente genetica si apre un capitolo che coinvolge il tema molto più ampio, anche dal punto di vista etico e bioetico,

della generatività e che arriva alla definizione stessa di essere umano, rivestendo quindi una notevole complessità.

Quasi tutte le malattie genetiche sono malattie rare. Tuttavia, non tutte le malattie rare hanno un'origine genetica; ad esempio, esistono malattie infettive molto rare, così come malattie autoimmuni e carcinomi rari. La causa di molte malattie rare non è oggi ancora nota.

Queste malattie sono caratterizzate da una ampia diversità di disordini e sintomi, che variano non solo da malattia a malattia, ma anche da paziente a paziente affetto dalla stessa condizione. Sintomi anche abbastanza comuni possono nascondere la presenza di una malattia rara, portando a una diagnosi errata.

Le malattie rare non riguardano solo il paziente diagnosticato, ma coinvolgono le loro famiglie, gli amici, chi se ne prende cura e la società nel suo complesso. Per la maggior parte di queste malattie, ancora oggi non è disponibile una cura efficace, ma numerosi trattamenti appropriati possono migliorare la qualità della vita e prolungarne la durata. In alcuni casi, sono stati ottenuti progressi sostanziali, dimostrando che non bisogna arrendersi ma, al contrario, perseguire e intensificare gli sforzi della ricerca e della solidarietà sociale. Le malattie rare sono, tuttora, spesso prive di trattamento e per questo sono definite “malattie orfane”, anche perché manca lo stimolo a investire rilevanti risorse in funzione di un mercato che è, comunque, molto limitato. Il presente saggio, che risulta dall'impegno profuso da esperti ricercatori e medici, viene pubblicato allo scopo di rappresentare in modo fruibile, pur scientificamente di alto livello, a un pubblico ampio le molteplici problematiche inerenti questo gruppo di patologie che, pur coinvolgendo un limitato numero di pazienti, necessitano di un coinvolgimento sanitario multidisciplinare, etico-sociale ed economico di grande impatto, e meritano di essere portate all'attenzione del pubblico per una presa in carico, anche psicologica, delle problematiche che esse comportano. L'organizzazione del libro, pertanto, risente positivamente dell'integrazione tra approcci disciplinari diversi, che si evidenziano in modo particolare nel tratto linguistico specifico e diversificante tra discipline umanistiche, sociali e scientifiche, per ottenere un prodotto letterario a più voci, così come l'argomento trattato richiede necessariamente.

QUANDO UNA MALATTIA È RARA E CHI COLPISCE

Rocco Maurizio Zagari, Franco Bazzoli

Una malattia rara è una condizione patologica che colpisce un numero relativamente piccolo di persone. Le malattie rare sono malattie molto eterogenee fra loro, sia nell'eziopatogenesi (lo studio delle cause di una malattia e del loro meccanismo di azione), sia nel coinvolgimento di organi e apparati dell'organismo umano. Le malattie rare possono colpire le abilità fisiche e/o mentali, le capacità sensoriali e comportamentali (Taruscio, Cerbo 1999). Si tratta di patologie complesse, spesso gravi, degenerative, cronicamente invalidanti; circa un terzo di esse riduce l'attesa di vita a meno di 5 anni, mentre molte altre non incidono significativamente sulla durata della vita, se vengono diagnosticate in tempo e trattate appropriatamente; alcune condizioni, infine, permettono di svolgere una vita normale anche in assenza di trattamento (Salerno *et al.* 2005).

Le malattie rare rappresentano un gruppo di patologie trasversali a tutti i sistemi di classificazione nosologica attualmente in uso. Il criterio di definizione, infatti, non è né eziologico né topografico, bensì epidemiologico. La definizione, basandosi su un criterio epidemiologico, è arbitraria: una malattia che oggi è rara, può non esserlo domani e viceversa. Per esempio, l'AIDS quando fu scoperto era considerato una malattia rara poiché era poco diffuso; poi, con il miglioramento della diagnosi e lo sviluppo di farmaci efficaci nel ridurre la mortalità, ma non in grado di eliminare il virus,

il numero di malati è cresciuto drammaticamente, e oggi l'AIDS non è più una malattia rara (Field, Boat 2010). Se, da una parte, un trattamento non curativo può far diventare “comune” una malattia rara, dall'altra parte un'efficace prevenzione può far diventare “rara” una patologia comune; questo è, per esempio, il caso di molte infezioni infantili, che una volta erano comuni, come la parotite e la rosolia, e che adesso, grazie alle vaccinazioni, sono diventate rare; l'opposizione dei genitori alla vaccinazione dei bambini potrebbe invertire la situazione.

Tutto ciò avrebbe dovuto scoraggiare la classificazione del gruppo malattie rare che, invece, trova le sue motivazioni in alcune caratteristiche cliniche e assistenziali che accomunano le singole patologie, quali la difficoltà diagnostica, le scarse opzioni terapeutiche, l'andamento cronico e gli esiti spesso invalidanti (Stoller 2018).

Definizione di malattia rara

Esistono diverse terminologie per indicare una malattia rara, tra cui quelle di *malattia orfana*, *malattia negletta*, *malattia specializzata*; il termine *malattia orfana* deriva, per esempio, dal nome dei farmaci usati per la cura delle malattie rare, che vengono chiamati *farmaci orfani* poiché in condizioni normali di mercato non sarebbero commercializzati, in quanto poco remunerativi per il loro scarso uso nella pratica clinica. Tuttavia, il termine *malattia rara* è quello più usato nel mondo, per il desiderio di distinguere in maniera chiara e formale le malattie rare dalle malattie comuni (Richter *et al.* 2015).

La definizione di malattia rara si basa, in genere, sulla bassa prevalenza della malattia nella popolazione generale; l'incidenza è un criterio epidemiologico poco usato, se non per la definizione dei tumori rari (Richter *et al.* 2015). La prevalenza, cioè la proporzione di individui ammalati in un determinato periodo di tempo, piuttosto che l'incidenza, che indica la percentuale di nuovi ammalati all'anno, riflette in maniera più appropriata quanto una malattia sia frequente, ed è una

misura facile da usare per valutare la diffusione di una patologia anche in sottogruppi di popolazione.

Attualmente non esiste una definizione universale di malattia rara, poiché non esiste un limite di prevalenza internazionale, accettato da tutti i paesi, per definire una malattia rara; questo, peraltro, non sarebbe neanche appropriato, considerando le differenze demografiche, politiche e finanziarie esistenti tra i diversi paesi. Ecco che la definizione di malattia rara varia nei diversi stati, e una malattia definita rara in uno può non esserlo in un altro. I limiti di prevalenza stabiliti dalle Autorità regolatorie, per definire una malattia rara, variano infatti da 0,5 casi per 10.000 persone in Corea a 7,6 casi per 10.000 persone in Cina (Richter *et al.* 2015). Nel 1999 una legge dell'Unione Europea stabiliva la definizione di malattia rara da adottare in Europa: una malattia con una prevalenza non superiore a 5 casi per 10.000 persone (Regulation EC 2000). In realtà, le Autorità regolatorie di alcuni paesi, come Stati Uniti, Australia e Giappone, a differenza della comunità europea, non hanno specificato esplicitamente un limite di prevalenza, ma hanno indicato quale deve essere il numero massimo di persone affette per definire "rara" una malattia: negli Stati Uniti, lo è se colpisce meno di 200.000 persone, che sulla base della stima della popolazione significa meno di 6,5 persone su 10.000, mentre in Giappone una malattia deve colpire meno di 50.000 persone, cioè meno di 4 persone su 10.000 (Liu *et al.* 2010).

Enti e associazioni pubbliche o private possono adottare diversi limiti di prevalenza per definire una malattia rara, anche all'interno di uno stesso paese. È stato osservato che gli enti e le associazioni private, come le società che attivano le assicurazioni sanitarie, indicano limiti di prevalenza più bassi rispetto alle associazioni pubbliche o alle associazioni di pazienti (Richter *et al.* 2015). Questo riflette chiaramente le diverse esigenze e competenze dei diversi tipi di enti o associazioni; quando si tratta di definire una malattia rara, il principale interesse degli enti privati, rivolto ai costi relativi alla cura della malattia, non è certamente lo stesso delle associazioni dei pazienti, il cui principale obiettivo è quello di avere facile accesso a

trattamenti e cure efficaci. Questo spiegherebbe perché enti o associazioni private tendano a dare una definizione di malattia rara più stringente di quella data dalle altre organizzazioni.

Quante sono le malattie rare e quante persone colpiscono

L'epidemiologia delle malattie rare è ancora oggi poco conosciuta. Le malattie rare sono molto numerose, alcune di esse non hanno ancora un nome; non si sa bene quale sia il numero totale di persone colpite da malattie rare, né la loro esatta prevalenza e incidenza, sia singolarmente che complessivamente, nei diversi paesi (Auvin *et al.* 2018). A tutt'oggi, mancano studi di prevalenza e incidenza nella popolazione generale; vi sono molti problemi nella identificazione e codifica delle malattie rare, così come nella raccolta dei dati dei pazienti da esse affetti (Rodwell, Aymé 2015). Per esempio, la maggior parte delle malattie rare è stata finora esclusa dalla Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD, International Classification of Diseases), con conseguenti problemi nella loro identificazione nei sistemi sanitari e nell'ottenere informazioni su morbilità e mortalità a essa correlate. Tuttavia, il problema della codifica sarà in parte risolto dalla nuova Classificazione ICD-11, presentata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel giugno 2018 e che sarà in vigore dal 1° gennaio 2022, in cui sono state incluse circa 5.000 malattie rare, ognuna delle quali avrà uno specifico codice ICD-11 (WHO 2018). Le malattie rare sono, inoltre, non facilmente identificabili nei sistemi sanitari, per fattori che appartengono alla loro stessa natura, come l'eterogeneità delle patologie, la scarsa accuratezza dei test diagnostici oggi disponibili, la presenza di numerosi sinonimi, acronimi e gruppi di patologie.

Per migliorare le conoscenze sull'epidemiologia delle malattie rare, la Commissione Europea di Esperti di Malattie Rare (EUCERD, European Union Committee of Experts on Rare Diseases), sostituita nel 2014 dal Gruppo di Esperti della Commissione Europea di Malattie Rare (CEGRD, European Commission Expert Group on Rare Diseases), ha racco-

mandato l'istituzione a livello nazionale e internazionale di registri e database per le malattie rare (EUCERD Core Recommendations on Rare Disease Patient Registration and Data Collection) (Rodwell, Aymé 2014). Esistono, attualmente, in Europa 753 registri di malattie rare (69 europei, 69 internazionali, 535 nazionali e 80 regionali); quasi tutti i registri riguardano malattie per le quali esiste un trattamento medico in via di sviluppo, o già nel mercato, e quindi raccolgono anche informazioni su efficacia e tollerabilità dei farmaci orfani, come il *Rare Disease Registries in Europe* (Orphanet 2019). La maggior parte dei registri sono localizzati in istituzioni accademiche e sono integrati nel Sistema Sanitario Nazionale, mentre altri sono gestiti da aziende farmaceutiche o associazioni di pazienti. Il progetto europeo EPIRARE (European Platform for Rare Disease Registries) ha recentemente valutato la possibilità di creare una piattaforma europea per la registrazione dei pazienti con malattie rare, simile al Global Rare Diseases Registry (GRDR, successivamente denominato RaDaR, The Rare Diseases Registry Program) del National Institute of Health negli Stati Uniti (Rodwell, Aimé 2014).

Attualmente, la più importante fonte d'informazione sull'epidemiologia delle malattie rare, in Europa e nel mondo, è Orphanet, il portale di riferimento dell'Unione Europea, fondato nel 1997 in Francia dall'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Orphanet fornisce due volte l'anno un elenco aggiornato delle malattie rare conosciute, e una stima a livello mondiale o, quando non disponibile, a livello europeo, di prevalenza, incidenza o numero di casi per ogni malattia. Per la raccolta dei dati, Orphanet utilizza diverse fonti di informazione, come i registri di malattia, Autorità ed Enti sanitari nazionali e internazionali, ricerche bibliografiche su database elettronici (ad esempio MEDLINE®) e rapporti di esperti; ecco, quindi, che i dati epidemiologici forniti da Orphanet sono solo delle stime, e non dei dati corretti.

Secondo l'ultimo rapporto di Orphanet, il *2017 Activity Report*, esistono nel mondo 6.151 malattie rare, un numero che secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità potrebbe arrivare anche a 7.000 o 8.000 (Orphanet

2018). Questi numeri sono chiaramente destinati a crescere con l'avanzare delle conoscenze e, in particolare, con i progressi nell'ambito della diagnostica e della ricerca genetica. Secondo i dati di Orphanet, la maggior parte delle malattie rare sono malattie "estremamente" rare, poiché colpiscono solo poche persone o qualche famiglia, mentre le altre interessano centinaia o migliaia di persone. Attualmente, le malattie rare più frequenti nel mondo sembrano essere la sindrome di Down, le anomalie di chiusura del tubo neurale, la labio/palatoschisi, i tumori delle ghiandole endocrine e il Lupus eritematoso cutaneo (Orphanet 2020). È stato stimato che il numero totale di pazienti affetti da malattie rare sia di circa 27-36 milioni in Europa e 25 milioni negli Stati Uniti, con una prevalenza nella popolazione generale del 6-8% (Field, Boat 2010).

Ecco che le malattie rare, individualmente poco frequenti per definizione, se considerate tutte insieme rappresentano una condizione comune che interessa decine di milioni di persone nel mondo. Questi numeri fanno sì che le malattie rare rappresentino, oggi, un importante problema di salute pubblica.

Situazione in Italia

In Italia, nel 2001 l'Istituto Superiore di Sanità ha identificato 495 malattie rare, per le quali è stata attivata l'esenzione dal pagamento del ticket sanitario (Decreto Ministeriale 279/2001); a queste sono state recentemente aggiunte più di 100 malattie fino ad allora rimaste escluse (Decreto Ministeriale 15/2017). Sempre a partire dal 2001, è stato istituito in Italia un sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio delle malattie rare, mediante il Registro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, i registri regionali e interregionali, e i presidi sanitari specializzati nella diagnosi e cura delle malattie rare, individuati dalle singole regioni. Il Registro Nazionale Malattie Rare riceve, periodicamente, i dati dei pazienti affetti da malattia rara dai 20 registri regionali esistenti in Italia, che a loro volta li ricevono dai presidi sanitari all'atto della certificazione di

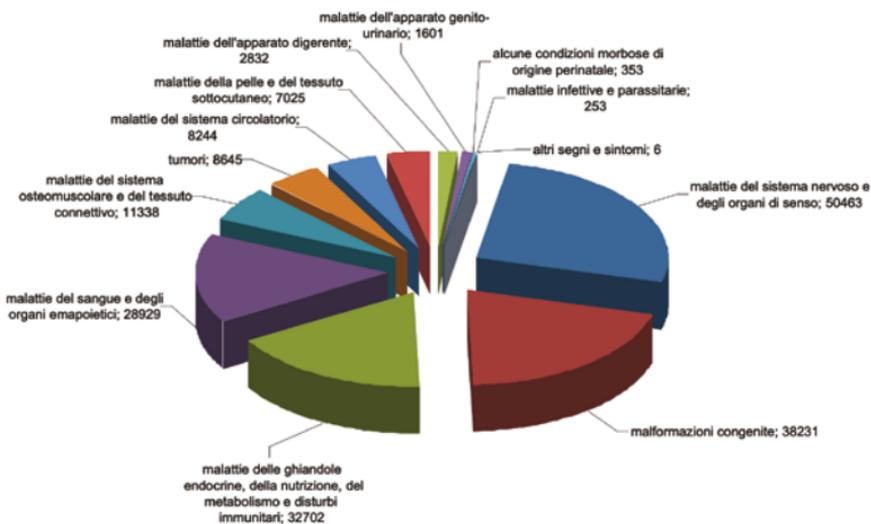


Fig. 1. Le malattie rare in Italia, suddivise per gruppi di malattia, al 31 dicembre 2014. Immagine riprodotta per gentile concessione dell'Istituto Superiore di Sanità, Roma, tratta da *Rapporti ISTISAN 17/8*, p. 23 (Taruscio 2017). © Istituto Superiore di Sanità 2017.

esenzione dal ticket (Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 del 2014). Il portale del Centro Nazionale Malattie Rare (cfr. Alcuni link di riferimento) fornisce informazioni sulle malattie rare e sulla rete nazionale delle malattie rare in Italia.

Purtroppo i registri regionali, e quindi anche il Registro Nazionale Malattie Rare, sorvegliano soltanto le malattie rare esenti da ticket, e non le malattie rare nella loro globalità; i registri regionali, inoltre, coprono al momento solo poco più della metà della popolazione italiana (Taruscio *et al.* 2017).

Nel 2017 i registri regionali riportavano la presenza in Italia di 236.460 casi di malattie rare su una popolazione di 44.622.658 di abitanti, con una prevalenza media dello 0,53%; proiettando la prevalenza dello 0,53% all'intera popolazione italiana di 60.589.445, si può stimare un numero di persone con malattia rara in Italia di 321.124; a questa stima bisogna

aggiungere circa un 20% di persone con malattia rara che ricorrono a centri fuori regione, arrivando così a 385.348 casi. Poiché, come dicevamo, i registri regionali riportano solo le malattie esenti-ticket, si ipotizza che il numero complessivo di persone con malattie rare in Italia possa essere il 50-100% più alto di quello stimato, e quindi compreso tra 578.000 e 770.000 casi, che significa 7,5-10 persone su 1.000 residenti, con una prevalenza variabile dallo 0,95% all'1,27%; di questi pazienti circa 160.000 sarebbero bambini o adolescenti (Astolfo, Porchia 2018).

Secondo i dati del 3° Rapporto del Registro Nazionale Malattie Rare, le malattie rare più frequenti in Italia sono le malattie del sistema nervoso e degli organi di senso, le malformazioni congenite e le malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e i disturbi immunitari (Fig. 1) (Taruscio *et al.* 2017). Queste malattie rappresentano circa l'80% delle malattie rare segnalate in Italia.

Chi è colpito da una malattia rara

La maggior parte delle malattie rare sono malattie genetiche; altre malattie sono causate da fattori ambientali, come infezioni batteriche o virali, tossine, sostanze chimiche, radiazioni, o da reazioni autoimmunitarie (Field, Boat 2010). Le malattie rare possono colpire chiunque, a qualsiasi età; tuttavia, l'esatta distribuzione demografica delle malattie rare non è ben conosciuta (Field, Boat 2010). Benché le malattie rare molto spesso siano genetiche, in Italia la maggior parte dei soggetti colpiti sono adulti, solo circa il 25% dei soggetti con malattie rare sono bambini o adolescenti (Astolfo, Porchia 2018). In altre parole, solo 1 persona con malattia rara su 4 ha meno di 18 anni, mentre 3 su 4 sono maggiorenni. Questo è un dato interessante perché nella percezione comune, in parte influenzata dalle notizie dei mass media, l'idea di persona con malattia rara rimanda soprattutto verso i bambini più che verso gli adulti. Sempre in Italia, le patologie rare più frequenti negli adulti sono quelle del sistema nervoso e degli organi di senso, quelle del sangue e degli organi ematopoietici, mentre

nei bambini e adolescenti sono più frequenti le malformazioni congenite e le malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e i disturbi immunitari (Astolfo, Porchia 2018). Per quanto riguarda il sesso, in Italia le malattie rare sembrano colpire in maniera simile maschi e femmine, sebbene sembra esserci una lieve maggiore prevalenza delle donne (52,4%) sugli uomini (47,6%) (Astolfo, Porchia 2018).

Conclusion

Le malattie rare sono malattie estremamente eterogenee, il cui criterio di definizione non è né eziologico, né topografico, bensì epidemiologico. Una malattia viene definita “rara” quando ha una bassa prevalenza, ma i limiti di prevalenza variano nei diversi paesi, per cui non esiste una definizione universale di malattia rara. Tutto ciò fa sì che una malattia che oggi è rara, possa non esserlo domani e viceversa, così come una malattia definita “rara” in un paese possa non esserlo in un altro. Benché l’epidemiologia delle malattie rare non sia ben conosciuta, sappiamo che esistono migliaia di malattie rare che, considerate complessivamente, non sono poi così rare, poiché interessano decine di milioni di persone nel mondo. Non vi è dubbio che, per la loro numerosità, le malattie rare rappresentino oggi un vero problema di salute pubblica.

È certamente necessario migliorare gli strumenti di identificazione, codifica e raccolta dei dati riguardanti le malattie rare, e la copertura della popolazione da parte dei registri nazionali, per avere stime più precise sull’epidemiologia, cioè sul numero di persone affette, su prevalenza, incidenza e distribuzione demografica delle malattie rare, in Italia e nel mondo.

CAPITOLO II

PERCHÉ UNA MALATTIA È RARA?

Laura Mazzanti, Emanuela Scarano, Annamaria Perri
con il contributo di Federica Tamburrino

Le malattie rare costituiscono ormai un problema di sanità pubblica, per l'impatto numerico sulla popolazione. L'attenzione nei confronti delle malattie rare si è focalizzata in Italia a partire dagli anni Novanta. Il Ministero della Salute ha approvato il Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, il 16 ottobre 2014. La rarità comporta scarsa disponibilità di conoscenze scientifiche e difficoltà nell'ottenere una diagnosi appropriata, con lunghi tempi di latenza tra esordio della patologia, diagnosi appropriata e trattamento adeguato, che spesso incidono negativamente sulla prognosi della condizione. Se poi pensiamo che alcune malattie *ultra-rare* colpiscono singoli nuclei familiari, tali difficoltà diagnostiche risultano ancora più evidenti.

Circa il 25% delle malattie riguarda pazienti in età pediatrica (di età inferiore ai 14 anni), il 28% nella regione Emilia-Romagna. In età pediatrica le malattie rare che si manifestano con maggiore frequenza sono le malformazioni congenite (45%), infatti le malattie rare congenito-malformative rappresentano una parte meno numerosa, ma estremamente importante sul piano clinico-diagnostico. Nell'elenco allegato al Decreto Ministeriale 279/2001 erano comprese 290 forme che, con il nuovo Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) del 12 gennaio 2017 e il relativo aggiornamento dei Livelli Essenziali

di Assistenza (LEA), sono state portate a 350. Seguono poi le malattie delle ghiandole endocrine, del metabolismo e del sistema immunitario (20%). Si tratta di una stima significativamente inferiore al 50-60% dei casi pediatrici, calcolati a livello internazionale. Per i pazienti in età adulta, invece, le frequenze più alte riguardano le malattie del sistema nervoso, le malattie degli organi di senso (29%), le patologie del sangue e degli organi ematopoietici (18%).

I malati rari

I soggetti portatori di malattie rare, in particolare i bambini, sono esposti alla grande sofferenza e sfida di crescere con una malattia (condizione) rara, coinvolgendo tutto il contesto familiare: genitori, fratelli e parenti. Tutti i bambini e le famiglie vivono un'esperienza doppiamente dolorosa, caratterizzata, da un lato, dalla condizione patologica che richiede controlli clinici frequenti, e talvolta anche procedure invasive, dall'altro da una condizione di solitudine, legata alla scarsità di conoscenze scientificamente disponibili. È molto difficile accettare una malattia rara ed è fondamentale imparare a viverla. Molte malattie rare sono complesse, gravi, degenerative, cronicamente invalidanti: circa un terzo di esse riduce le attese di vita a meno di 5 anni; molte non incidono in modo significativo sulla durata della vita, se vengono diagnosticate in tempo e trattate appropriatamente; altre permettono una qualità di vita normale, anche senza un trattamento.

Diagnosi e difficoltà diagnostiche

Le malattie rare sono caratterizzate sia da un'ampia numerosità, sia da numerosi sintomi che variano non solo da condizione a condizione, ma anche da paziente a paziente pur con la stessa malattia. Per la bassa prevalenza e per la loro specificità, le malattie rare per essere diagnosticate *richiedono esperienza* di condizioni rare e una buona conoscenza delle varianti di normalità. La



Valutazione del fenotipo

- Cranio
- Viso
 - Regione oculare
 - Naso
 - Orecchio
- Segmenti corporei
- Mani e piedi

Fig. 2. Analisi del fenotipo esterno: valutazione dei segni dismorfici e delle proporzioni corporee.

inadeguatezza delle conoscenze scientifiche preclude, nella maggioranza dei casi, di ottenere cure e prese in carico efficaci. Le malattie rare molto spesso colpiscono vari organi e si presentano con quadri clinici complessi e sovente multi-sistemici, che richiedono l'intervento coordinato di numerosi specialisti, quindi un approccio globale multidisciplinare, con percorsi diagnostici e di follow-up assai complessi (Douzgou *et al.* 2014; Vasudevan, Suri 2017). Il 40-50% delle condizioni rimane ancora oggi senza una diagnosi. Da quanto premesso, emerge l'importanza di una diagnosi precoce e precisa nei soggetti con aspetti fenotipici orientativi o sospetti. La precocità della diagnosi e un follow-up adeguato a prevenire le eventuali complicanze, relate alla condizione sindromica, sono ancora più importanti quando si tratta di *soggetti in età evolutiva*.

La diagnosi di malattie rare richiede *competenze specifiche multidisciplinari* atte a riconoscere, seguire e curare le varie anomalie presenti nell'individuo, e a effettuare un accurato screening familiare (Hall 1993). L'analisi del fenotipo per rilevare anomalie maggiori o minori è una scienza definita *Dismorfologia*. È primariamente una specialità visiva e l'abilità di essere un osservatore accurato si ottiene nel tempo, sviluppando il senso di dimensione, proporzione, posizione e simmetria (Fig. 2) (Hunter 2002). Abbiamo oggi a disposizione *nuovi strumenti diagnostici*, quali la Next-Generation Sequencing (NGS), che facilitano la diagnosi su vasta scala, permettendo in una singola analisi la valutazione di molti geni (Hennekam, Biesecker 2012; Nambot *et al.* 2018). D'altra parte, anche con l'uso di queste potenti metodiche diagnostiche, la valutazione del fenotipo e la valutazione genetico-clinica rimane essenziale. La biologia è molto complessa, i fenotipi dei soggetti con malattie rare sono causati dall'insieme delle azioni di più geni, delle influenze epigenetiche e dell'ambiente. Qui entra in gioco il ruolo essenziale dei medici esperti di malattie rare e dei genetisti clinici, che debbono affinare le loro capacità diagnostiche passando dalle modalità di diagnosi differenziale pre-NGS-test a quelle post-NGS-test (Robin 2018). Nell'era della medicina genomica l'integrazione tra le ipotesi di sindromologi esperti e tecniche NGS sarà molto produttiva nella ricerca e nella clinica traslazionale.

Competenza del personale medico nella diagnosi di malattie rare

È indispensabile avere medici esperti nel campo della diagnostica, che abbiano una formazione adeguata e svolgano anche attività di ricerca. Un importante ruolo è, infatti, quello ricoperto dalla ricerca, sia clinica che di base, riconosciuta come strumento di elezione per accrescere le conoscenze sulle malattie rare, contribuendo al progresso della ricerca medica in generale, con una forte ricaduta anche sulle malattie comuni.

Difatti, le malattie rare fungono sia da modello sperimentale per accrescere le conoscenze sulla fisiologia dei processi accrescitivi e di sviluppo, sia da “laboratorio” per le nuove politiche sulla salute.

Formazione permanente dei medici

La formazione rappresenta un aspetto cruciale nel campo delle malattie rare. La crescita e la valorizzazione professionale degli operatori sanitari sono requisiti essenziali, che devono essere assicurati attraverso la formazione permanente. La formazione di base e quella specialistica competono all'Università, attraverso i corsi universitari e le scuole di specializzazione; l'aggiornamento professionale è poi organizzato a livello nazionale e regionale. Corsi specifici sono svolti nei corsi di laurea in Medicina, nel programma formativo di alcune scuole di specializzazione e nei diplomi post-laurea, ma è auspicabile che tale formazione sia maggiormente presente nei programmi, sia di base che specialistici, come recita il Ministero della Salute nel Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 (Ministero della Salute 2014).

Network per le malattie rare

Le malattie rare, per le loro caratteristiche di complessità multi-organo e di rarità, richiedono l'istituzione di punti di riferimento competenti sia per i pazienti, sia per i medici di base e quegli specialisti che non dispongono delle conoscenze legate alle patologie rare. Nella gestione delle attività che prevedono un alto grado di specializzazione, come le malattie rare, sono necessari interventi specifici e combinati, per prevenire la morbilità e migliorare la qualità di vita delle persone colpite. Sono, quindi, indispensabili network interregionali e internazionali.

Livello nazionale. Nel 2001 il Decreto Ministeriale n. 279 aveva individuato le malattie e i gruppi di malattie rare, identificate da uno specifico codice, per le quali è stato riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria,

comprese nei LEA, con la individuazione da parte delle Regioni di presidi accreditati per la diagnosi e la cura delle malattie rare. Come già precisato, il recente DPCM del gennaio 2017 ha definito i nuovi LEA allargando l'elenco delle malattie rare.

La Regione Emilia-Romagna ha applicato il modello delle reti Hub & Spoke, identificando centri altamente specializzati nel campo delle malattie rare, in cui è concentrata la casistica e l'*expertise*, collegati in rete fra loro. La loro collaborazione porta alla definizione di percorsi diagnostico-terapeutici condivisi, al fine di offrire una diagnostica e, successivamente, un'assistenza omogenea ai pazienti. Sono, quindi, state istituite diverse reti dedicate a singole patologie o a gruppi di patologie (Regione Emilia-Romagna, Delibera di Giunta regionale 19 settembre 2017, n. 1351).

Livello internazionale. L'esigenza di offrire alle persone con malattie rare le conoscenze più recenti e le informazioni più solide, per migliorare la loro assistenza e la loro qualità di vita, ha portato la Commissione Europea a lanciare nel 2016 una *call* per lo sviluppo di reti di riferimento europee per le malattie rare (ERN, European Reference Network) tra gli stati membri. Gli ERN sono network di centri di *expertise* prestatori di cure sanitarie, con un'organizzazione che supera i confini del singolo stato. La collaborazione tra gli stati membri dell'Unione Europea può, infatti, fornire un valido supporto alla condivisione di *expertise*, assicurando lo scambio di conoscenze tra professionisti. Il Ministero della Salute ha aderito alla *call* e il nostro Paese ha avuto l'approvazione per la partecipazione a 23 delle 24 reti di riferimento europee, nelle quali sono coinvolti 63 ospedali e 187 unità, in qualità di *full members*.

A tal proposito, i centri esperti in malattie rare dell'Università di Bologna che hanno ricevuto il riconoscimento come ERN sono stati: l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna (inserito in BOND, la rete di riferimento europea sui disturbi ossei, e in EURACAN, la rete di riferimento europea sulle anomalie congenite ed ereditarie), l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico S. Orsola - Malpighi (ENDO, la rete di rife-

rimento europea sulle condizioni endocrine; EURACAN; ITHACA, la rete di riferimento europea sulle malformazioni congenite e le disabilità intellettuali rare; LUNG, la rete di riferimento europea sulle malattie respiratorie; SKIN, la rete di riferimento europea sui disordini della pelle) e l'IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche (EIPCARE, la rete di riferimento europea sull'epilessia; EURACAN).

Organizzazione dei Centri esperti in malattie rare

Per assicurare ai pazienti un percorso diagnostico adeguato e una presa in carico continuativa, con un percorso definito per il follow-up, i Centri esperti in malattie rare hanno personale competente e dedicato, e devono strutturare una rete assistenziale multidisciplinare. I protocolli diagnostici e terapeutici predisposti per singole malattie e/o gruppi di malattie devono essere adottati in modo il più possibile uniforme, in ambito nazionale e internazionale. Deve inoltre essere gestita la fase di transizione del paziente dall'età pediatrica all'età adulta, in modo da assicurare la continuità assistenziale.

Un esempio è costituito dal Centro Malattie Rare Pediatriche del Policlinico Sant'Orsola, riconosciuto come Hub Regionale (Regione Emilia-Romagna, Delibera di Giunta regionale 19 dicembre 2011, n. 1897). Il Centro ha formalizzato un team stabile multidisciplinare di specialisti, per condividere e ottimizzare una rete di interventi multidisciplinari, collegati e coordinati sia per la diagnosi, sia per il follow-up, in modo da gestire le complesse problematiche dei soggetti con malattie rare, costruendo un progetto clinico individualizzato (Figg. 3, 4, 5). È stato inoltre istituito l'Ambulatorio delle Malattie Rare Congenito-Malformative Non Diagnosticate, in cui sono presenti, in contemporanea, esperti in sindromologia clinica, neonatologi, pediatri dell'età evolutiva, genetisti clinici ed eventuali ulteriori specialisti della rete assistenziale multidisciplinare, per attivare tutte le *expertise* del Policlinico e applicare le nuove tecnologie di genetica molecolare, al fine di giungere alla identificazione di condizioni ultra-rare. Nel team multidisciplinare è compresa la figura dello psicologo clinico, essendo necessario un sostegno psicologico altamente specializzato per que-

Centro Malattie Rare Pediatriche

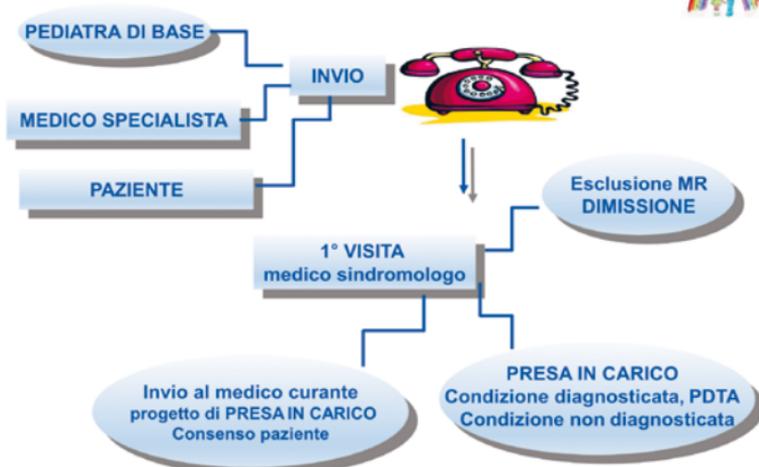


Fig. 3. Funzionamento di un Centro per le malattie rare in età evolutiva.



Fig. 4. Organizzazione, a carico del personale competente, delle attività legate ai percorsi di diagnosi e follow-up del bambino con sospetta malattia rara.

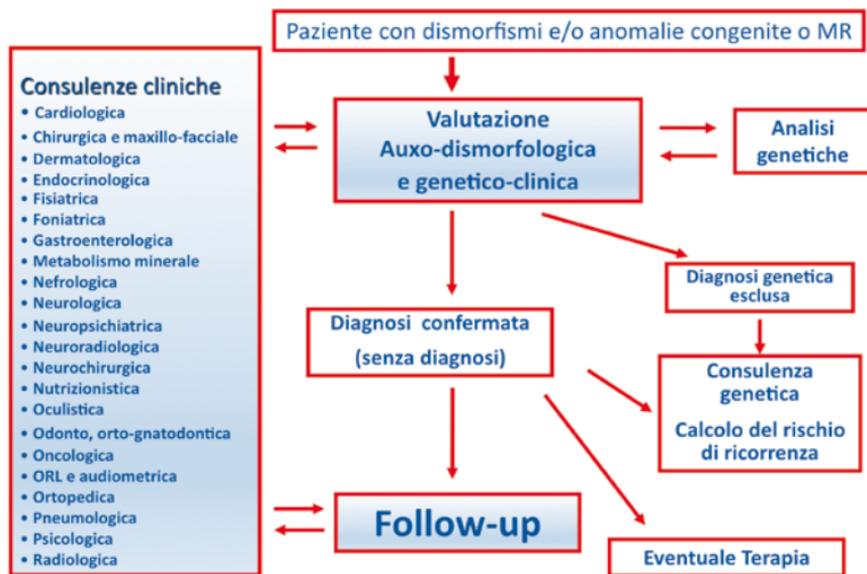


Fig. 5. Percorso di diagnosi e follow-up del bambino con sospetta malattia rara.

sti piccoli pazienti e per le loro famiglie, per favorire una migliore qualità di vita, alleviare il carico della famiglia e promuovere l’inserimento sociale dei bambini. La necessità del supporto psicologico qualificato è riconosciuta nella letteratura internazionale e nelle linee guida più aggiornate.

Associazioni di volontariato

Le associazioni di volontariato sono indispensabili per i centri che seguono pazienti con malattie rare, poiché portano a conoscenza della popolazione le istanze dei pazienti, al fine di ridurre il senso di solitudine, e possono contribuire a raccogliere fondi sia ai fini assistenziali, ove il pubblico non riesca a coprire i bisogni, sia per promuovere la ricerca.

Terapia e malattie rare

La frequente mancanza di terapie eziologiche efficaci non implica l'impossibilità di trattare le persone affette da malattie rare. Infatti, esistono numerosi trattamenti sintomatici, di supporto, riabilitativi, educativi, sostitutivi o supplementativi di funzioni, e palliativi, comprese alcune prestazioni attualmente non erogate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), che possono cambiare notevolmente il decorso clinico e l'attesa di vita, il grado di autonomia e la qualità della vita delle persone affette e dei loro familiari. L'accesso a questi trattamenti, già disponibili, e i loro aspetti innovativi costituiscono elementi chiave nelle politiche per l'assistenza ai malati rari.

LA DIAGNOSI: I TEST GENETICI

Pamela Magini, Giovanna Cenacchi, Marco Seri

Le malattie genetiche mendeliane sono patologie rare, causate da un difetto del patrimonio genetico ereditario, e sono classificate come malattie *cromosomiche*, se dovute ad alterazioni del numero o della struttura dei cromosomi, o malattie *geniche*, se causate da mutazioni del DNA che alterano la sequenza dei geni e, di conseguenza, la struttura o la funzione delle proteine codificate. Malattie più comuni, che hanno alla base l'interazione tra fattori genetici di suscettibilità e fattori di rischio ambientali, sono definite *multifattoriali* o *complesse*.

Grazie al completamento del Progetto Genoma Umano all'inizio degli anni Duemila e allo sviluppo di tecnologie sempre più avanzate, le conoscenze sulle malattie genetiche sono progredite molto rapidamente, permettendo alla ricerca nell'ambito della genetica medica di determinare il ruolo di specifici geni, in oltre 6.000 malattie diverse (Lander *et al.* 2001; Venter *et al.* 2001; International Human Genome Sequencing Consortium 2004; portale OMIM, cfr. Alcuni link di riferimento).

Le informazioni che derivano dall'identificazione del gene alterato, in una specifica malattia genetica, hanno due importanti applicazioni cliniche: la terapia e la diagnosi. Queste informazioni possono favorire la comprensione del meccanismo patogenetico, che determina l'insorgenza della patologia e che può diventare il bersaglio di terapie mirate. Ad oggi, però, le malattie genetiche "curabili" sono un'esigua percentuale, e l'applicazione

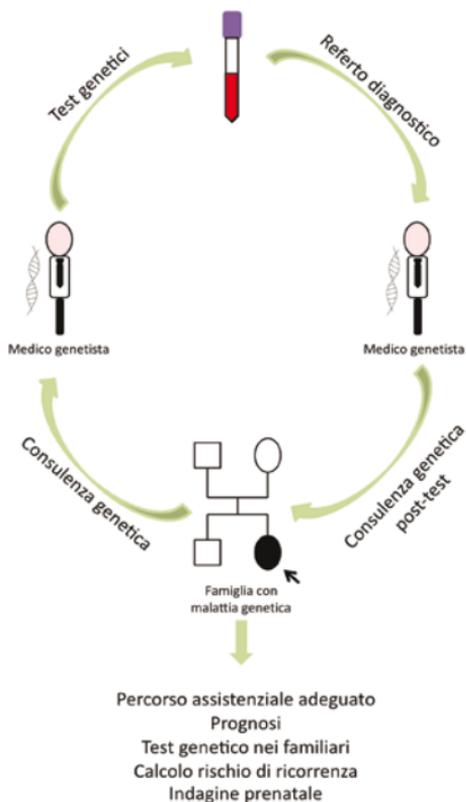


Fig. 6. Quando un medico specialista (pediatra, neuropsichiatra infantile, neurologo, ecc.) sospetta una malattia genetica, generalmente indirizza il paziente da un genetista clinico, raccoglie i dati anamnestici e la storia familiare. Sulla base dei dati raccolti durante la visita, il genetista clinico può decidere di avviare un test genetico a conferma di un sospetto diagnostico, spiegando al paziente o ai suoi tutori le finalità, le potenzialità e le limitazioni del test stesso, e raccogliendo il consenso informato per la sua esecuzione. Terminata l'indagine genetica, il laboratorio invia il referto al genetista che comunica l'esito al paziente/tutori, durante una consulenza genetica post-test, insieme a tutte le implicazioni che ne derivano per la gestione clinica del paziente e della famiglia.

medica più rilevante delle conoscenze ottenute dalla ricerca genetica è la diagnosi. Infatti, i test genetici sono fondamentali per confermare, a livello molecolare, un'ipotesi diagnostica basata su informazioni cliniche, con tutto ciò che ne può derivare in termini di rischi di ricorrenza, prognosi della malattia, sorveglianza clinica ed eventuali terapie personalizzate (ACMG Board of Directors 2015).

Poiché è importante arrivare a una definizione del difetto molecolare nei pazienti affetti da malattie rare, l'utilizzo dei test genetici nella pratica medica è andato aumentando in modo esponenziale, soprattutto negli ultimi anni. La definizione comunemente accettata di test genetico è «l'analisi a scopo

clinico di DNA, RNA, cromosomi, proteine, metaboliti o altri prodotti genici per evidenziare genotipi, mutazioni, fenotipi o cariotipi correlati o meno con patologie ereditabili umane» (Holtzman, Watson 1999).

I test genetici presentano alcune peculiarità rispetto ad altri esami di laboratorio, prima fra tutte il fatto che i risultati possono avere ricadute non solo sulla persona che si è sottoposta al test, ma anche sui familiari. È per questo che, normalmente, un test genetico va inserito all'interno di un percorso diagnostico specifico e deve essere accompagnato da una consulenza genetica, che dia ai pazienti indicazioni specifiche circa la sua sensibilità e le sue finalità (Fig. 6).

Proprio in base alle loro finalità e alla tipologia di malattia investigata, i test genetici vengono classificati in diagnostici, presintomatici, predittivi, prenatali (McPherson 2006). Alcuni test sono indirizzati alla valutazione della suscettibilità genetica per malattie complesse, ma questi spesso hanno una ricaduta limitata in campo medico.

Test diagnostici

Sono i test che consentono di stabilire una diagnosi, o di confermare un quadro patologico sospettato in un paziente in base alla valutazione clinica. A seguito della diagnosi genetica, è possibile determinare la modalità di trasmissione della malattia e offrire così una consulenza genetica più appropriata, con i rischi di ricorrenza specifici. Possono essere effettuati durante tutto l'arco di vita, ma anche in epoca prenatale. Talvolta l'esito di un test diagnostico consente anche di fare valutazioni circa la prognosi della patologia in esame, se la correlazione tra genotipo e fenotipo è stata caratterizzata in modo approfondito, per cui a determinati genotipi sono stati attribuiti quadri clinici con gradi di gravità e decorso ben definiti. Ad esempio, nella maggior parte delle malattie neurologiche da espansione di triplette, cioè dovute all'aumento del numero di specifiche ripetizioni tri-nucleotidiche, l'età di insorgenza dei sintomi e la gravità della sintomatologia è correlata con il numero di ripetizioni (Paulson 2018). Inoltre,

in alcuni casi, la diagnosi molecolare può fornire informazioni utili anche per quanto riguarda la scelta del trattamento terapeutico più efficace. Ad esempio, l'identificazione precoce di mutazioni nel gene *SLC2A1* e la tempestiva somministrazione di una dieta chetogenica migliorano notevolmente l'*outcome* neurologico nei bambini affetti da encefalopatia da deficit di Glut1 (Wang *et al.* 2002).

Test presintomatici

Le malattie genetiche, soprattutto con modalità di trasmissione autosomica dominante (dovute a mutazioni di uno dei due alleli di geni localizzati sui cromosomi 1-22, definiti autosomi), che non si manifestano alla nascita ma più tardivamente, anche in età avanzata, vengono definite a insorgenza tardiva. Questo tipo di patologie apre una problematica rilevante nel percorso diagnostico. Infatti, attraverso il test presintomatico, la mutazione causativa identificata in un individuo affetto, che rappresenta il caso indice, può essere ricercata nei familiari asintomatici che, se risultano essere portatori, svilupperanno inevitabilmente la malattia nel corso della loro vita.

Il test presintomatico viene eseguito senza limitazioni per i minorenni, quando l'esito può consentire di ridurre morbilità e/o mortalità, grazie alla disponibilità di forme di prevenzione secondaria o adeguate terapie. Al contrario, il test genetico presintomatico viene limitato ai maggiorenni, avviati a un percorso articolato e gestito da un team multidisciplinare che prevede la presenza del genetista, dello psicologo e dello specialista del caso, quando il risultato non si tradurrebbe in una migliore capacità di gestione clinica, come accade nella maggior parte dei casi.

Tuttavia, non ci sono preclusioni a priori per l'esecuzione del test. Il percorso di supporto servirà al paziente per capire se sottoporsi al test genetico possa essere di aiuto, qualora i risultati forniscano informazioni utili nell'effettuare scelte su alcuni importanti aspetti della vita (maternità/paternità, lavoro, ecc.) oppure, al contrario, se un eventuale risultato positivo del test,

che preveda l'insorgenza della malattia, possa essere un peso troppo grande da sopportare, incidendo negativamente sulla sua vita, nel periodo in cui non presenta ancora i sintomi della malattia. Molte patologie, per le quali sono disponibili test presintomatici, sono di ambito neurologico, tra cui l'esempio più classico è quello della corea di Huntington (Quaid 2017).

Test predittivi

L'insorgenza di una percentuale relativamente piccola di tumori definiti familiari, come il carcinoma familiare della mammella e dell'ovaio o la sindrome di Lynch (predisposizione a sviluppare il tumore del colon non-poliposico), è dovuta alla mutazione di singoli geni (Garber, Offit 2005). Tuttavia, nella grande maggioranza dei casi, un'alterazione di tipo ereditario in un gene associato al cancro rappresenta solo uno dei potenziali fattori implicati nello sviluppo della malattia ed è, quindi, associata a una maggiore predisposizione alla malattia. Un punto critico è, quindi, la valutazione del valore predittivo del test genetico.

I test predittivi risultano particolarmente importanti, in quanto l'eventuale identificazione di soggetti sani ad alto rischio genetico di cancro comporta la necessità di decidere se intraprendere delle misure di prevenzione. L'approccio alla prevenzione è tuttavia molto complesso, in quanto la disponibilità di misure efficaci varia notevolmente a seconda del tipo di patologia.

Test prenatali

Durante la diagnosi prenatale, i test genetici possono essere impiegati per identificare alcune patologie genetiche a carico del prodotto del concepimento. Alcuni test sono effettuati senza indicazione specifica (in particolare l'analisi cromosomica, soprattutto nelle donne che hanno superato una certa età, in cui il rischio di generare figli con anomalie cromosomiche è relativamente elevato), altri sono rivolti a specifiche patologie genetiche presenti in famiglia (prevalentemente nel caso di genitori portatori etero-

zigoti di malattie genetiche recessive, o nel caso di una madre portatrice di un difetto legato al cromosoma X).

Alcuni esempi sono: l'analisi citogenetica per individuare anomalie cromosomiche (ad esempio, l'identificazione della trisomia 21 nella sindrome di Down), la ricerca di mutazioni del gene *CFTR* in feti a rischio di fibrosi cistica, l'identificazione di espansioni del gene *FMR1* in feti concepiti da una donna portatrice di una premutazione.

Nuove tecnologie applicate alla genetica medica

Nel corso degli anni, il continuo sviluppo di nuove tecnologie per l'analisi del DNA ha consentito di individuare un numero crescente di geni, con un ruolo nella patogenesi di malattie genetiche, e conseguentemente ha portato a un notevole miglioramento della diagnosi nell'ambito della genetica medica, grazie all'aumento della sensibilità e della rapidità nell'identificazione sia di anomalie numeriche/strutturali dei cromosomi, sia di alterazioni della sequenza dei geni (Boycott *et al.* 2013; Durmaz *et al.* 2015) come mostrato in Fig. 7.

L'analisi del cariotipo (citogenetica classica), che attraverso l'osservazione al microscopio dell'intero assetto diploide dei cromosomi (due copie di ciascun cromosoma, una paterna e una materna) di un individuo consente di rilevare anomalie cromosomiche di grandi dimensioni (> 5-10 Mb), è stato il principale test diagnostico dagli anni Cinquanta agli anni Ottanta, quando a esso sono state affiancate tecniche molecolari, quali la FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), in cui l'utilizzo di una sonda di DNA fluorescente, complementare alla regione genomica di interesse, ha permesso di osservare possibili delezioni o duplicazioni (Copy Number Variants, CNVs) nei cromosomi del paziente, con una risoluzione migliore rispetto al cariotipo (circa 100 kb).

La vera svolta è avvenuta agli inizi del terzo millennio grazie alla tecnologia array-CGH (array-based Comparative Genomic Hybridization), in cui il DNA del paziente e un DNA di riferimento, marcati con fluorocromi

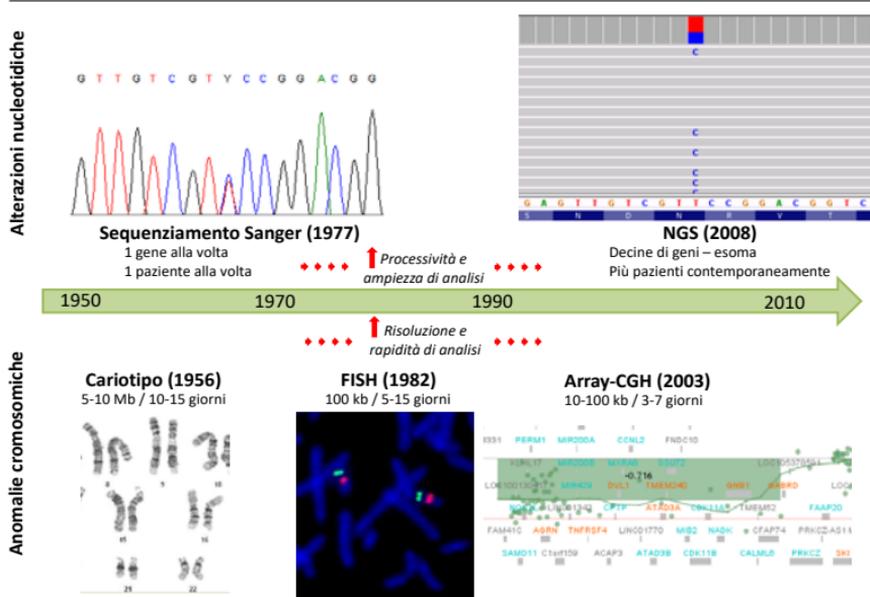


Fig. 7. Nel pannello inferiore sono illustrate le principali tecniche di citogenetica e citogenetica molecolare, in ordine temporale di sviluppo (analisi del cariotipo, FISH, Array-CGH), con indicato l'aumento di risoluzione e rapidità di analisi che la loro implementazione ha apportato. Nel pannello superiore sono raffigurate, invece, le tecniche per l'identificazione di mutazioni della sequenza nucleotidica: il sequenziamento Sanger, che è stato il metodo di riferimento per circa 30 anni, e il sequenziamento di nuova generazione NGS, che ha incrementato enormemente la capacità di analisi, consentendo di sequenziare più geni (fino all'intero esoma o genoma) e più pazienti contemporaneamente.

diversi, si ibridano in maniera competitiva a oligonucleotidi (brevi sequenze di nucleotidi) complementari all'intero genoma (DNA contenuto in un organismo, in questo caso l'uomo), adesi su un vetrino che viene scansionato tramite laser, per rilevare i segnali di fluorescenza, calcolare i loro rapporti (DNA paziente/DNA riferimento per ogni oligonucleotide) e determinare il numero di copie corrispondente, con un'elevata risoluzione per l'identificazione di CNVs lungo tutto il genoma (10-100 kb) e con pochi giorni (3-4) di analisi (Pinkel *et al.* 1998; Albertson, Pinkel 2003). Ad oggi, l'array-CGH

viene richiesto come analisi di primo livello per la diagnosi genetica in pazienti affetti principalmente da disabilità intellettiva, isolata o sindromica, ed è frequentemente applicato anche in epoca prenatale con specifiche indicazioni, ad esempio nel riscontro di anomalie ecografiche, o per la definizione di anomalie rilevate all'analisi del cariotipo (Park *et al.* 2011).

Le tecnologie di sequenziamento per l'analisi della sequenza nucleotidica dei geni sono state oggetto di uno sviluppo ancora più rapido (Heather, Chain 2016). A partire dalla seconda metà degli anni Settanta fino a pochi anni fa, il metodo Sanger era la tecnica di sequenziamento *gold standard* e quindi più diffusa nei laboratori. Basandosi sulla separazione tramite elettroforesi capillare di frammenti nucleotidici, amplificati dal DNA del paziente e modificati attraverso l'incorporazione di di-deossiribonucleotidi, definiti terminatori di catena, il metodo Sanger consente l'analisi della sequenza nucleotidica di singoli geni-malattia e l'identificazione di anomalie (sostituzioni, delezioni, inserzioni nucleotidiche) con una processività limitata, con la possibilità di analizzare un solo gene alla volta. Per questo motivo il percorso diagnostico era pressoché proibitivo, soprattutto per le patologie con alta eterogeneità genetica, in cui sono implicati diversi geni. Spesso accadeva che dopo mesi di attesa erano stati sequenziati pochi geni e la causa genetica non era stata identificata.

Lo sviluppo e l'applicazione clinica delle tecnologie di sequenziamento di nuova generazione NGS (Next Generation Sequencing), nel primo decennio degli anni Duemila, hanno migliorato enormemente la diagnosi delle malattie genetiche, sia in termini di efficienza che di efficacia. Grazie a esse oggi è possibile sequenziare più geni contemporaneamente, con un notevole abbattimento dei tempi e dei costi del percorso diagnostico, e offrire al paziente la concreta possibilità di identificare il difetto genetico alla base della sua patologia (Jamuar, Tan 2015).

Dall'utilizzo delle tecnologie NGS per l'analisi di piccoli pannelli di geni in patologie con basi molecolari ben caratterizzate (ad esempio: cromatinopatie, rasopatie, paraparesi spastiche ereditarie), si è passati al sequenziamento NGS di tutti i geni-malattia ad oggi conosciuti (Esoma Clinico),

che sono circa 4.000, o addirittura di tutti i geni che compongono il genoma umano (Whole Exome Sequencing, WES, meglio conosciuto come Esoma) (Xue *et al.* 2015).

La differenza di target tra le due piattaforme citate, Esoma Clinico ed Esoma, conferisce loro potenzialità diverse. Poiché il riscontro di mutazioni patogeniche in geni-malattia noti, analizzati da entrambe le piattaforme, ha valore diagnostico, sia l'Esoma Clinico che l'Esoma possono essere impiegati come test genetici. Solo l'Esoma può, invece, identificare varianti di sequenza con possibile significato clinico in geni non ancora associati a malattie genetiche, consentendo quindi di arricchire le conoscenze nell'ambito della genetica medica, e di delineare nuove associazioni genotipo-fenotipo da inserire nei percorsi clinico-diagnostici.

Considerando che ciascun individuo ha decine di migliaia di varianti nucleotidiche che non hanno conseguenze per la salute, analizzare tutti i geni contenuti nel genoma in un paziente con una patologia genetica, e distinguere la mutazione causativa, comporta uno sforzo interpretativo notevole. Per facilitare il processo identificativo vengono messe in atto diverse strategie, tra cui la contemporanea analisi dei genitori e la consultazione di database pubblici che catalogano le varianti genetiche umane, sia benigne, sia patogeniche (ad esempio: gnomAD, dbSNP e ClinVar; cfr. Alcuni link di riferimento). Un'ulteriore difficoltà riguarda la necessità di dimostrare che la variante, identificata in un gene non associato a patologia, sia effettivamente responsabile del quadro clinico osservato nel paziente in esame. Tramite studi funzionali *in vitro* e *in vivo*, è possibile valutare l'effetto della variante sulla struttura/funzione della proteina codificata dal gene in questione, sulla morfologia/omeostasi cellulare, sullo sviluppo/funzionalità di organi e organismi. La condivisione dei dati genetici e clinici anonimizzati con altri laboratori, attraverso piattaforme online dedicate (ad esempio, GeneMatcher), consente in alcuni casi di identificare altri individui non imparentati con fenotipo simile e varianti nello stesso gene, fornendo ulteriori evidenze a supporto di un ruolo del gene stesso nella patogenesi della malattia in esame (Quintáns *et al.* 2014).

Conclusioni

I test genetici costituiscono una componente essenziale del percorso diagnostico di persone affette da patologie genetiche. Sebbene l'identificazione della mutazione patogenica abbia un impatto terapeutico ancora limitato, risulta essere molto importante per la gestione clinica dei pazienti e dei familiari, tanto più se avviene in tempi brevi. L'impiego di nuove tecnologie, oltre a migliorare la sensibilità per l'identificazione di CNVs e varianti di sequenza, ha accorciato notevolmente i tempi necessari per l'esecuzione dei test genetici, accrescendo quindi l'utilità clinica della diagnosi molecolare nell'ambito della genetica medica.

Nel breve futuro nuove tecniche di sequenziamento, capaci di sequenziare frammenti lunghi (*long-read*, circa 10 kb) e quindi di identificare alterazioni cromosomiche strutturali e CNVs, andranno probabilmente a sostituire la citogenetica classica e l'array-CGH, e affiancheranno l'NGS (sequenziamento *short-read*, fino a 150 bp) per offrire ai pazienti la possibilità concreta di giungere a una diagnosi definitiva in tempi brevi, sottoponendosi a due soli test in grado di identificare l'intero spettro di alterazioni genetiche e cromosomiche possibili.

C'È UN PRIMA E UN DOPO

Maura Foresti

“Raro” è un lemma pieno di impliciti, accostato a “malattia” porta con sé: diversità, solitudine, discriminazione, cronicità, scarsità di professionisti competenti e di conoscenze scientifiche, incertezza della prognosi, farmaci orfani. Se aggiungiamo la componente genetica, gli impliciti corrono anche verso la generatività e arrivano alla definizione stessa di essere umano, toccando temi di complessità notevole.

Si capisce, dunque, come la comunicazione della diagnosi di una malattia rara a un individuo portatore o ai suoi genitori, se questo è in età pediatrica, sia un momento universalmente riconosciuto dai medici come difficile. Nella esperienza clinica, grazie ai resoconti prodotti dai pazienti, anche ad anni di distanza, si riscontra spesso che la comunicazione di una condizione genetica rara può assumere caratteristiche variamente traumatiche. Le tante testimonianze cliniche raccolte potrebbero essere ben riassunte dalla frase: *c'è un prima e un dopo*.

La letteratura scientifica degli ultimi decenni si è molto interessata dell'argomento (Starke *et al.* 2002; Liao *et al.* 2009), mettendo in luce il potenziale altamente stressogeno e psicopatogeno di una comunicazione di questo tipo di contenuti, capaci di stravolgere il mondo di cognizioni e aspettative di un individuo rispetto al proprio futuro: è documentato che una tale esperienza possa causare varie psicopatologie dal disturbo post-traumatico da stress ai quadri ansioso-depressivi.

Al di là delle molte utili indicazioni che si possono rinvenire in letteratura (riassunte in forma di elenco nei prossimi paragrafi) su come comunicare tale tipo di informazione, preme chiarire che non è possibile che tale notizia sia indolore. Pertanto, ciò che è assolutamente necessario per comunicare tali contenuti è prevedere, da parte di chi comunica, un adeguato accoglimento della naturale reazione di dolore, dando spazio e tempo alle persone che la ricevono per poterla integrare nel loro mondo di pensieri e progettualità. Il problema è che il vissuto dell'essere umano che scopre una tale verità su sé stesso, o sul proprio figlio, è talvolta un dolore di proporzioni devastanti. Occorre incontrare questo dolore per poterne comprendere appieno la sfida. Talvolta anche gli operatori cercano di difendersi da tale incontro, per la paura, affatto infondata, di esserne travolti. Si tratta, infatti, di maneggiare un materiale “ad alta tossicità”, come ha messo ben in luce la letteratura scientifica sul *burnout*.

Da queste premesse, ovvero che non sia possibile comunicare tale tipo di informazioni senza causare un intenso dolore, discende che l'obiettivo della comunicazione diagnostica dovrebbe essere non tanto il solo passaggio di informazioni, bensì la possibilità per le persone che ricevono tali informazioni di avere il necessario supporto per poterle integrare, e raggiungere un nuovo stato di equilibrio. Insomma, se sappiamo di dover infliggere una necessaria ferita, dovremo stare attenti a evitare le possibili “infezioni” e le complicanze, per non sentirci dopo cattivi operatori e per non divenire bersagli di intensi sentimenti negativi, difficili da sopportare.

Ecco allora le caratteristiche generali, che la letteratura è giunta a descrivere, per ottenere una adeguata comunicazione, in grado cioè di preservare la salute di tutti gli attori coinvolti (Fig. 8). La comunicazione dovrebbe:

- avvenire in un luogo dedicato, riservato dall'attività del reparto e, soprattutto, dovrebbe essere trasmessa in modo non frettoloso, ma prevedendo tempi adeguati;
- essere data all'interessato insieme a un parente oppure, in caso di minori, ai genitori in coppia;

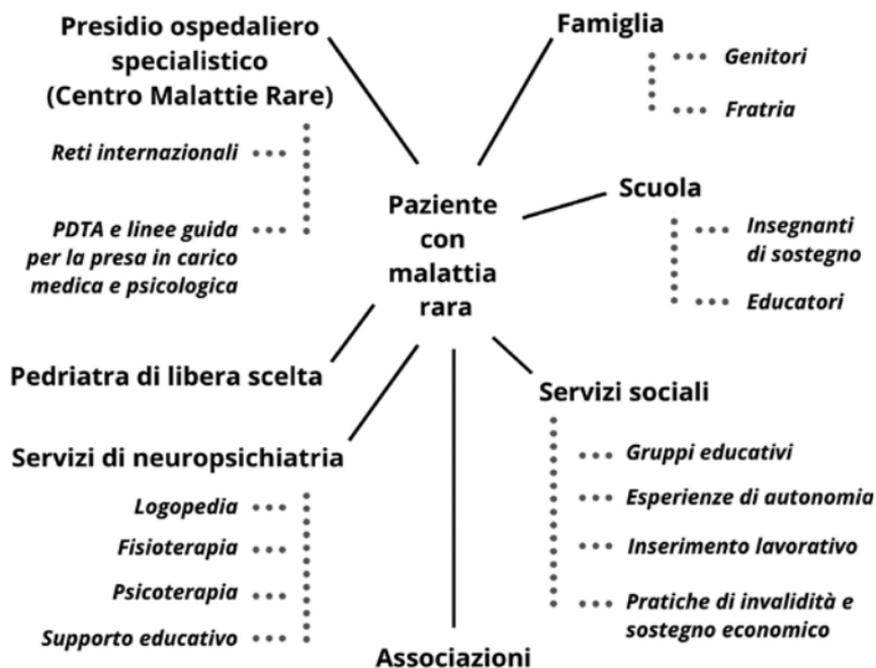


Fig. 8. La rete per la presa in carico del paziente con malattia rara.

- essere accompagnata dalla programmazione di almeno un ulteriore incontro esplicativo, entro breve tempo;
- prevedere l'offerta di supporto/consulenza psicologica;
- fornire un recapito cui poter fare riferimento da quel momento in poi, per informazioni sulla condizione che è stata diagnosticata;
- essere accompagnata dall'offerta di opuscoli informativi, di contatti con altri soggetti portatori e/o con associazioni di pazienti o genitori;
- essere l'espressione di un pensiero condiviso da una equipe multidisciplinare e da una rete di professionisti.

Inoltre, in caso di minori, la comunicazione dovrebbe gettare un seme che avvii un "dibattito interno" nei genitori, su come comunicare col bambino/

ragazzo in merito alla diagnosi, nel corso del suo futuro sviluppo. A questo proposito, infatti, esiste una certa letteratura sulle difficoltà dei genitori nel comunicare ai figli le condizioni croniche di cui sono portatori, con ampie conseguenze sul modo in cui il futuro adulto gestirà ed elaborerà la propria condizione clinica (Sutton *et al.* 2006; Suzigan *et al.* 2004). In merito a questo ultimo punto, spesso la consulenza o l'intervento di uno psicologo, esperto di età evolutiva e di malattie rare, si rende necessaria.

Due fasi della vita pongono sfide specifiche che richiedono ulteriori accorgimenti: la fase prenatale e l'adolescenza.

Diagnosi in fase prenatale

Molti studi hanno cercato di evidenziare le gravi minacce implicite contenute nella diagnostica prenatale, dovute principalmente a due ordini di ragioni: il primo è connesso al fatto che la gravidanza è un momento di grande delicatezza della psiche di una futura madre, che cerca di prepararsi, sia in pratica sia attraverso le fantasie sul nascituro, ad accogliere un nuovo essere umano, con il quale esiste già una relazione; il secondo è connesso al fatto che il rapporto tra il neonato e i propri *caregivers* è un dispositivo fondante dello sviluppo di ogni essere umano. Gli adulti infatti, avendo cura del nuovo nato, svolgeranno le cruciali funzioni di imprinting, attivazione e conduzione di tutto il suo sviluppo mentale (Camaioni, Di Blasio 2007).

In fase prenatale, le fantasie assumono un potere molto maggiore che in altri stadi della vita. In tale fase, le parole pronunciate dai medici sono potentissime, perché cadono in questa area delle fantasie genitoriali sul nascituro: nella pratica psicologica clinica accade quotidianamente di raccogliere testimonianze su come le informazioni ricevute siano indelebili e, purtroppo, anche facilmente fraintendibili.

Innumerevoli studi ormai, a partire dalla Seconda Guerra Mondiale, hanno messo in luce l'importanza cruciale delle esperienze di accudimento precoce, così come l'importanza delle aspettative e delle fantasie

degli adulti che attribuiscono un senso all'esperienza del neonato (Winnicott 1970). Ecco perché si dovrebbe prevedere sempre un incontro per comunicare l'esito, positivo o negativo che sia, di una diagnosi prenatale: per evitare che il solo fatto di essere contattati telefonicamente si traduca già in una comunicazione negativa, che porta con sé ore o giorni di angoscia senza nome. Ecco perché si dovrebbe preparare psicologicamente, in modo molto accurato, le coppie che si sottopongono a tali procedure diagnostiche, facendone realmente un'occasione di tutela preventiva della salute, in cui possano riflettere sulla loro avventura genitoriale e sulla loro disponibilità a ricevere notizie non positive dalla procedura diagnostica stessa. Ecco perché, infine, in caso di una diagnosi prenatale di malattia rara occorrerebbe sempre offrire alla coppia genitoriale, dopo la consulenza col genetista, una consulenza con i pediatri specialisti della condizione e con uno psicologo esperto.

Diagnosi in adolescenza

L'altro momento che richiede un'accortezza particolare è l'adolescenza. Si tratta di una fase dello sviluppo che negli ultimi decenni ha richiamato molta attenzione da parte della società (teniamo conto che l'adolescenza non esisteva come categoria fino agli inizi del secolo scorso) e della scienza psicologica. La fase puberale che ne caratterizza l'inizio – seconda, per importanza, solo alle fasi di sviluppo embrionale e perinatale – è l'epoca dello sviluppo umano caratterizzata dalle più significative trasformazioni che riguardano il corpo (maturazione biologica), la mente (sviluppo cognitivo) e il comportamento (rapporti e valori sociali). La scoperta di una malattia rara, in questo stadio dello sviluppo, può essere molto più difficile da accogliere e può scatenare reazioni molto complesse da contenere ed elaborare (Sawyer *et al.* 2003). L'intervento di uno psicologo esperto in età evolutiva si rende, spesso, necessario e deve prevedere l'adolescente come interlocutore principale, sebbene il confronto con la famiglia debba essere compreso, rimanendo però, nella maggior parte dei casi, separato da quello col paziente.

Elaborazione della diagnosi

Sono ben note ai medici, che si confrontano quotidianamente con comunicazioni diagnostiche difficili, le reazioni più comuni alle brutte notizie: incredulità (richiesta di ripetere esami per essere certi che non siano un errore), confusione cognitiva e diniego (tempo dopo la comunicazione, il paziente sostiene di non essere stato informato di una parte o di tutto quanto gli era stato effettivamente comunicato, oppure ha frainteso parti cruciali della comunicazione) o la fuga (pazienti che mettono da parte la diagnosi, non accedono al follow-up proposto, dimenticano di prenotare esami prescritti, non parlano con nessuno della diagnosi ricevuta). Queste difese impediscono che si avvii il sano processo di elaborazione della comunicazione avvenuta. Tale processo prevede che, attraversando il dolore portato con sé dalla verità negativa, si arrivi a integrarla nel proprio mondo di cognizioni e ad accogliere le cure e le risorse proposte. Sono queste difese a spiegare anche il frequente isolamento di molte famiglie e di molti malati rari.

Il processo di elaborazione della diagnosi si attiva lentamente dopo la comunicazione e richiede un tempo variabile; è necessario controllare che si avvii correttamente e, nel caso delle condizioni rare dell'età evolutiva, va monitorato nel tempo (D'Alberton 2018).

Innanzitutto, come anticipato, è necessario prevedere almeno un secondo incontro dopo una comunicazione diagnostica, proprio per potersi accertare del fatto che sia iniziato adeguatamente un processo di elaborazione. Qualora ciò non fosse avvenuto, occorre mettere in campo i necessari interventi psicologici specifici (consulenza psicologica, gruppi di discussione guidati da uno psicoterapeuta, percorsi di psicoterapia mirati). Pertanto, se il processo si è correttamente avviato e il dolore delle notizie è contenuto, non sarà necessario predisporre altri interventi; qualora, invece, le persone che hanno ricevuto la notizia siano molto sofferenti, sarà necessario offrire loro un percorso di alcuni colloqui che si dipanino nel tempo e che li accompagnino a contenere, e pensare, quel grande dolore che non riescono a domare.

In breve, possiamo dire che quando la condizione rara comunicata impatta pesantemente la qualità di vita o le aspettative future, quando si presentino sintomi ansiosi o depressivi, quando un adolescente mostri una reazione rabbiosa o ritirata, o disinvesta i propri progetti vitali, occorre intervenire con strumenti psicoterapeutici opportuni; quando il dolore di una coppia genitoriale rischia di danneggiare il dispositivo relazionale dello sviluppo, perché produce un'interazione disfunzionale con il piccolo, occorre offrire un intervento specifico che riattivi la relazione madre/padre-bambino (la cosiddetta *consultazione partecipata*, cfr. Vallino 2009); quando sentimenti di colpa o vergogna danneggiano la vita relazionale di un soggetto malato raro (o della sua famiglia in età pediatrica) occorre offrire alcuni colloqui psicologici, che possano affrontare questi sentimenti psicopatogeni e durante i quali possa essere opportunamente veicolata la proposta di contatti con associazioni, di incontri di gruppo condotti da un professionista, o di mutuo aiuto, che facciano sentire meno soli, unici e sbagliati.

Poiché l'accettazione di certe dolorose verità è una grande sfida per l'essere umano, possiamo concludere che la comunicazione diagnostica di una malattia rara andrebbe intesa come un processo multidisciplinare – che coinvolga medici, psicologi e associazionismo – piuttosto che come un evento puntuale che si concluda in un mero incontro trasmissivo di informazioni, e dovrebbe tener conto delle differenze della condizione diagnosticata, del contesto e del momento di sviluppo o di vita del soggetto, predisponendo percorsi specifici per patologia e per le fasi delicate dello sviluppo sopra descritte.

CAPITOLO V

CRESCERE CON UNA MALATTIA RARA

Maura Foresti

Abbiamo discusso nel precedente capitolo quanto sia sfidante l'esperienza di apprendere di essere portatori di una malattia rara. Anche quando sia possibile elaborare questa notizia, e integrarla nel proprio mondo di pensieri e progettualità, avere una malattia rara o, per certe condizioni genetiche, portare con sé elementi di rarità umana per tutta la propria vita, rimane un'esperienza molto forte che non resta confinata nel corpo, ma che può gravemente impattare la qualità della vita del soggetto portatore e delle persone che gli sono legate, con importanti riverberi anche sui contesti di vita del soggetto e su un'intera comunità che voglia prendersi cura della salute dei propri membri. Per questo, la cura delle malattie rare richiede, nel tempo, diversi interventi medici, psicologici e sociali appropriati, al fine di contenerne il potenziale psicopatogeno (Rebecchi 2018). Ciononostante, come molte esperienze dolorose della vita umana, la malattia rara contiene in sé anche un potenziale positivo.

In questo capitolo si cercherà, prima, di descrivere le principali aree di vita che possono essere colpite da una malattia rara *a insorgenza in età pediatrica*, e i possibili interventi di cura, poi si farà un cenno al contenuto prezioso delle malattie rare per una comunità umana.

Gli effetti sul dispositivo fondante dello sviluppo mentale umano

Questo punto è stato in parte già trattato nel capitolo precedente (cfr. Diagnosi in fase prenatale, cap. IV). Qui preme aggiungere che un neonato portatore di una malattia rara potrebbe non possedere la capacità sincronica, tipica del neonato sano, per entrare nella relazione precoce con i *caregivers*; potrebbe, inoltre, avere degli adulti molto più ansiosi, quando non addolorati e feriti, e pertanto in difficoltà nel ruolo di partner del dispositivo fondante dello sviluppo umano. In altre parole, si tratta di una situazione di grande svantaggio, anche nei termini della relazione di attaccamento (Bowlby 1958). Spesso, in questa fase, le coppie riportano la dolorosa esperienza di solitudine disperata, di incertezza sul futuro del bambino, di vagare tra specialisti senza una guida, di un sentimento crescente di ansia e inadeguatezza verso un bambino “difficile”, o in difficoltà, e comunque raro o diverso, sul quale nessuno sa come intervenire. In tale fase è necessario prevedere un intervento psicologico precoce e competente, che monitori la relazione e l’attaccamento, che possa indicare ai genitori le competenze del bambino al di là degli *impairments*, offrendo loro modalità alternative per sincronizzarsi con il loro neonato raro, e che possa coordinare gli interventi riabilitativi utili o necessari: fisioterapia, logopedia, psicoterapia o altri interventi specifici. Per evitare questi agghiaccianti vissuti, è necessario un attento coordinamento tra assistenza ospedaliera e assistenza territoriale, tra il centro specializzato per la condizione rara, il pediatra di libera scelta e il servizio di neuropsichiatria del territorio di residenza, e talvolta i servizi sociali e le istituzioni scolastiche. Occorre, in altre parole, che a farsi carico di questo bambino e dei suoi genitori si faccia presente una rete, una comunità. Dal punto di vista scientifico, invece, è necessario che siano predisposte, appena possibile dal punto di vista delle conoscenze raggiunte, le opportune linee guida per ciascuna malattia rara.

Conseguenze psicologiche dell'ospedalizzazione precoce

Talvolta le malattie rare possono comportare interventi chirurgici o lunghe ospedalizzazioni in età pediatrica. In generale, in caso di ospedalizzazioni prolungate in fasi precoci della vita, è necessaria un'attenzione particolare per cercare di contenerne gli effetti dannosi, tanto sullo sviluppo del bambino quanto sulla relazione.

Le esperienze precoci e/o prolungate di ospedalizzazione, in particolare se chirurgiche, rischiano infatti di far perdere il senso della continuità e di sicurezza, nonché la fiducia di base necessaria alla costruzione della propria identità. La limitazione dello sviluppo dell'autonomia, legata alla ridotta possibilità di movimento, l'alterazione dei ritmi quotidiani, la mancanza delle usuali relazioni sociali e familiari, e la carenza di stimolazioni positive potrebbero ulteriormente rallentare lo sviluppo psicomotorio del bambino (Robertson 1973). L'intervento psicologico, in questa fase, sarà principalmente rivolto a sorreggere i genitori, all'osservazione del processo di attaccamento e dello sviluppo emotivo del bambino, e a offrire interventi tempestivi per sostenere tali processi fondamentali, nonostante l'ospedalizzazione (Sarajarvi *et al.* 2006).

La comunicazione sulla malattia

Le strategie utilizzate da ciascun bambino per far fronte a una stessa malattia sono diverse e dipendono da vari fattori: il temperamento e la personalità del bambino, lo stadio di sviluppo, la necessità o meno di interventi chirurgici, l'ospedalizzazione o meno, la necessità di terapie, le diverse esperienze pregresse, l'ambiente familiare e sociale in cui è inserito, il tipo di malattia, le circostanze e le modificazioni di vita imposte dalla malattia stessa. Per tale complessità, gli interventi di cura dovrebbero essere cuciti su misura per ciascun bambino e la sua famiglia.

Fin dai primi tempi della vita, un bambino è un soggetto centro di volontà e di sensazioni, inserito in un rapporto di strettissima dipendenza dagli adulti. Per questa duplicità della condizione infantile sarebbe importante

avere sempre un'attenzione molteplice: sia verso la famiglia e i *caregivers*, sia verso il bambino e anche verso il suo ambiente di vita. In tutti i momenti della cura occorrerebbe che gli operatori avessero un atteggiamento che miri a rendere il bambino, anche molto piccolo, consapevole delle proprie reazioni alla malattia, e anche delle reazioni dei suoi adulti di riferimento (paura, dolore e tristezza dei genitori possono essere fraintesi dal bambino come una sua negatività che delude i suoi cari); inoltre, quando il bambino è inserito in ambienti scolastici, è importante aiutarlo a comprendere le reazioni possibili dei compagni (ad esempio, alcuni bambini possono, seppure in molti casi erroneamente, temere di ammalarsi frequentando un bambino ammalato) e aiutare i genitori a comunicare efficacemente con il personale docente, perché accolga al meglio il bambino e i riflessi della sua esperienza di ospedalizzazione nel momento di re-inserimento nel contesto scolastico (alcuni bambini raccontano le esperienze di ospedalizzazione agli adulti e ai compagni, o le propongono attraverso giochi che possono avere anche uno sfondo aggressivo, creando nei loro pari emozioni forti, che è bene che gli adulti sappiano mediare e accogliere).

Dopo i 7 anni, lo sviluppo cognitivo permette gradualmente al bambino di comprendere le malattie e le terapie, perciò è doveroso durante le visite mediche condividere con lui i principali aspetti informativi e di consapevolezza, al fine di metterlo in grado di comprendere, e via via di gestire in maniera autonoma, la sua condizione; è, infatti, potenzialmente molto dannoso per il senso di sé e di identità di un piccolo essere umano sentire gli adulti parlare di lui, senza essere aiutato a comprendere ciò che si dice di lui. Quando poi i genitori chiedono di nascondere alcuni aspetti della malattia ai propri figli non è bene contrastarli, ma è necessario almeno proporre loro una consulenza psicologica che li possa aiutare a riflettere sul senso e sulle possibili conseguenze di questa loro scelta. La quantità e la qualità delle informazioni trasmesse al paziente e alla sua famiglia (diagnosi, prognosi, trattamento) e le modalità con le quali sono state trasmesse sono fondamentali, poiché giocano un ruolo cruciale nel processo di accettazione e adattamento alla malattia cronica.

Impatto sui curanti

Anche coloro che, per lavoro, si prendono cura delle persone portatrici di malattie rare si trovano quotidianamente a contatto con forti richieste di sostegno e aiuto emotivo, che possono far sentire sommersi e impotenti, situazioni che creano un alto rischio di *burnout*: per questo è necessario offrire informazioni e supporto anche allo staff. Per evitare i sentimenti di impotenza nei curanti, oltre a un buon supporto psicologico, è necessario che esista una buona rete assistenziale di cui l'operatore possa sentirsi parte. Componente essenziale, a tale riguardo, sono le associazioni di pazienti presenti sul territorio, che in sinergia con i curanti possono giocare un ruolo fondamentale tanto per i pazienti quanto per gli operatori.

Le dinamiche familiari, dalla coppia alla fratria

L'esperienza di un bambino malato raro impatta profondamente sulle dinamiche familiari. Quando una coppia aspetta un bambino, sappiamo che esso può essere il frutto di diverse scelte, o anche essere vissuto come imposto dal destino, ma sempre rappresenta, nell'immaginario simbolico umano, il frutto dell'unione dei suoi genitori. Per questo, il fatto che un bambino sia malato, o portatore di una condizione genetica rara, è denso di significati dal potenziale negativo per i suoi genitori. Si può pensare che quella malattia sia una sorta di punizione: forti e frequenti sono i sensi di colpa confessati dai genitori in queste storie di vita. Da genitori si può anche vivere la malattia come una grande ingiustizia e divenire preda di potenti sentimenti invidiosi, o di inferiorità, nei confronti di quelle coppie che hanno generato figli sani; si può pensare che il proprio incontro non fosse fortunato, e che questa malattia sia la conferma o la rivelazione di una propria natura sbagliata. Inoltre, se un nascituro è normalmente il ricettacolo di fantasie di un futuro denso di promesse per un essere umano, un figlio malato diventa un potenziale

angoscioso rispetto a un futuro di inabilità, di mancata autonomia, di limitazioni per lui e di impegno per i genitori, insomma una formidabile fonte di angoscia che i genitori chiamano “il dopo di noi”. Ed è così che quella esperienza di diventare genitori, che già di per sé rappresenta una sfida per i due partner di una coppia, diventa una prova densa di pericoli quando un figlio porta con sé una malattia rara. Non è facile, infatti, sfidare il senso di colpa patologico, il sentimento di fallimento generativo e “il dopo di noi”. In questa fase un aiuto professionale e specialistico si rende necessario nella maggioranza dei casi. Le statistiche Istat riportano che l'incidenza di problemi minori, o addirittura della rottura, in una coppia, è di molto maggiore in caso di nascita di un bambino affetto da una patologia rara.

La presenza in una famiglia di un bambino con una malattia rara, che necessariamente richiede un grande impegno dei genitori e che li preoccupa diversamente rispetto a un figlio cosiddetto “sano”, impatta potentemente sulle dinamiche fraterne. Spesso i fratelli sani presentano un'incidenza di disturbi psicopatologici e della condotta molto superiore alla popolazione normale. Si tratta frequentemente di un modo per attirare attenzioni, della comunicazione di un disagio legato al sentirsi sano accanto a un fratello malato e, dunque, al sentirsi in colpa rispetto a un fratello per il quale si provano intensi sentimenti di gelosia, per le molte attenzioni che riceve dai genitori, anche se lo si reputa più sfortunato; è la comunicazione di un disagio legato ai sensi di colpa per i sentimenti aggressivi che avere un fratello malato può generare. Si tratta di dinamiche psicologiche tra le più complesse e potenti. Questo disagio dei fratelli cosiddetti “sani”, se colto precocemente e trattato da professionisti competenti, può essere sciolto; al contrario, se ignorato, può degenerare lungo tutta la vita anche in gravi psicopatologie. Un intervento psicologico di supporto a queste famiglie dovrebbe sempre prevedere un'attenta osservazione delle dinamiche della fratria, sostenendo i genitori nell'elaborazione e nella lettura dei complessi intrecci emotivi del fraterno dei loro figli.

La transizione al mondo terapeutico adulto

Alla luce di quanto detto fino a qui, è utile accennare un altro aspetto complesso della cura del bambino malato raro: la transizione dai centri di cura dedicati all'infanzia ai servizi dell'adulto. Si comprende, da quanto descritto, che la cura di un bambino malato raro richiede centri specialistici che lo seguano con periodici follow-up, e in cui vi siano operatori capaci di diventare figure di riferimento per i pazienti e le loro famiglie. Ecco che la transizione ai servizi di cura per l'adulto è un momento cruciale nella vita di un malato raro, per questo non dovrebbe trattarsi di un transfer meccanico dal servizio dell'infanzia a quello dell'adulto, ma di un processo accuratamente programmato, volto a rispondere alle necessità medico-assistenziali, psicosociali, educative e vocazionali di adolescenti e giovani adulti affetti da condizioni croniche (Wright *et al.* 2018). Per i pazienti passare al servizio dell'adulto significa, infatti, sopportare una nuova separazione, interrompere un'altra relazione significativa, che è di cura e anche profondamente affettiva, per iniziarne una nuova sconosciuta. Per questo, conoscere il nuovo staff e il funzionamento del servizio dell'adulto, ed essere consapevoli di una collaborazione tra i due servizi, può contribuire ad aumentare il senso di sicurezza personale durante la fase di transizione. Al fine di programmare la transizione è utile introdurre con anticipo questo concetto ai pazienti, fin dall'adolescenza, e prevedere contatti con il team dell'adulto prima del passaggio del paziente al nuovo centro, evitando di attuarlo in momenti di particolare stress del paziente.

Autonomia e vita extra-famigliare: dalla scuola all'inserimento lavorativo

Infine, è molto importante il tema dell'autonomia e del rapporto fuori dall'ambito familiare, con il mondo. Le patologie rare si diversificano molto tra loro nell'impatto sulla vita del soggetto portatore. Alcune situazioni impediscono di raggiungere autonomie basilari, quali vestirsi e

mangiare, impattando variamente anche le abilità cognitive; altre, invece, invalidano solo le autonomie fisiche; talune, solo le competenze cognitive. Spesso è difficile prevedere in età precoce il grado di *impairment* che si accompagnerà a una condizione. Si tratta di seguire il soggetto e i suoi genitori nel cercare di sviluppare al massimo il potenziale di autonomia reciproca. Ciò richiede di esplorare con i genitori le loro valutazioni, che talvolta potrebbero rivelarsi limitanti per il figlio nel raggiungimento di alcune possibili autonomie, o che in altri casi potrebbero portare a dinamiche relazionali altamente conflittuali, per evitare le quali occorre sostenere i genitori nel trovare soluzioni che li sollevino, almeno in parte, del peso connesso alle mancate autonomie del figlio.

Un altro grande tema è, appunto, quello delle relazioni al di fuori della famiglia: la letteratura segnala che un malato raro rischia di vivere in modo piuttosto ritirato, di avere una vita sociale modesta. Questo è variamente dovuto alle diverse condizioni di cui possa essere portatore, alle oggettive limitazioni, ai pregiudizi diffusi nella società e, infine, anche a sentimenti di distimia del soggetto portatore stesso, che possono anche condurre a modalità disfunzionali di rapportarsi ad altri. Questa area della vita di un malato raro può richiedere frequentemente l'intervento di specialisti, che ne supportino il buon inserimento sociale, scolastico prima e lavorativo poi. Sarebbe estremamente importante sostenere da subito una buona relazionalità con i pari. L'inserimento nella scuola e quello nel mondo del lavoro sono tappe fondamentali dello sviluppo di ogni essere umano e, nel caso di una malattia rara, il coinvolgimento della scuola richiede specifiche attenzioni che variano da condizione a condizione. Non abbiamo modo, in questa sede, di trattare come meriterebbe questo importante tema. Altrettanto si potrebbe dire sull'inserimento occupazionale.

Tuttavia, preme mettere qui in luce come l'inserimento sociale di un malato raro discenda, fondamentale, dalle idee che una comunità ha sulla malattia rara e sulle disabilità in genere (Zani, Cicognani 2000). Qui si inserisce la nostra breve riflessione sul potenziale positivo delle

Uso di antidepressivi nel mondo

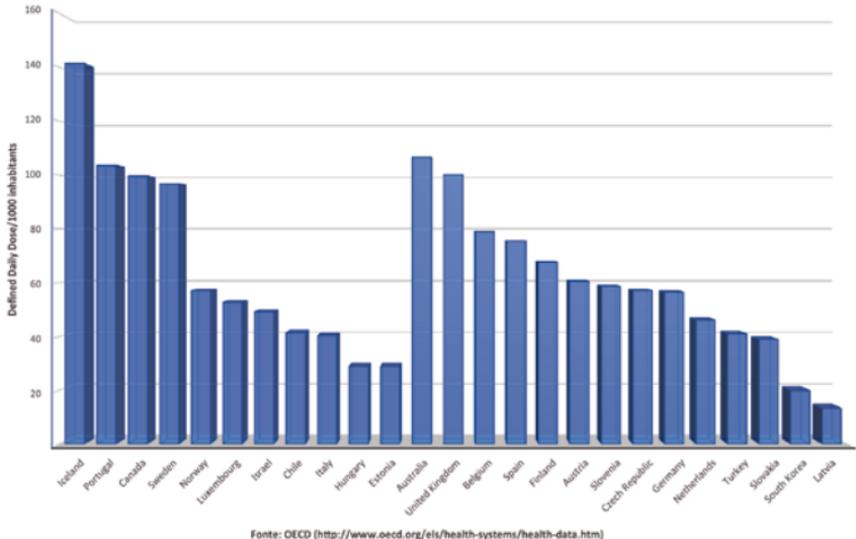


Fig. 9. Il grafico illustra il consumo di antidepressivi in alcuni paesi del mondo, negli anni 2016 e 2017. Immagine basata sui dati estratti da OECD (2019), N06A - Antidepressant, Pharmaceutical Market, OECD.Stat, https://stats.oecd.org/viewhtml.aspx?datasetcode=HEALTH_PHMC&lang=en#, accesso effettuato il 23 aprile 2020. © OECD.

malattie rare in una società umana. Il grado di civiltà di una cultura umana è valutato dagli storici in base a diversi parametri, tra i quali è inclusa la cura dei propri malati. Una società che persegua con troppo assolutismo un valore di perfezione e successo rischia di cadere nella violenza che caratterizza i miti di perfezione razziale, che hanno percorso la storia umana a più riprese. L'incontro con la malattia, con la fragilità della biologia umana, per contro, ci permette di riconoscere i limiti della nostra natura e di recuperare i valori del prendersi cura reciproco e del rispetto del valore umano, a prescindere da ogni altra possibile considerazione, invitandoci così a coltivare i valori di collaborazione e le virtù della prudenza e della riflessività, che il nostro tempo va sempre più con-

finando a favore, invece, della ricerca di esperienze adrenaliniche e della competitività (Mancuso, Boncinelli 2008).

Credo che avere l'occasione di conoscere e osservare (come operatori, ma non solo) l'esperienza quotidiana dei portatori di una malattia rara, e dei loro *caregivers*, possa costituire un continuo spunto di riflessione e di analisi della nostra epoca che, nonostante lo straordinario benessere materiale raggiunto, esprime un grande disagio psicologico, come testimoniato dai dati relativi al consumo di farmaci antidepressivi (Fig. 9) e di sostanze psicoattive in tutto il mondo.

QUANTO COSTANO LE MALATTIE RARE?

Marianna Cavazza

Alla domanda «Quanto costano le malattie rare?», il lettore potrebbe chiedersi quale possa essere la differenza, per questo specifico ambito, rispetto al carico assistenziale e al volume di risorse assorbite dalle patologie più diffuse. Effettivamente, una significativa minore frequenza di casi di tali patologie comporta un altrettanto consistente maggiore sforzo, non solo in termini di conoscenze, ma anche di tempo e di risorse. Uno studio condotto tra USA e Gran Bretagna nel 2013 (Hendriksz 2013) ha evidenziato come, al di là di eventuali trattamenti farmacologici innovativi, non sempre presenti in tutte le patologie rare, si abbia effettivamente un incremento consistente di costi nel trattamento quotidiano dei pazienti affetti da malattie rare: nel caso della Gran Bretagna, è stato stimato pari a mediamente 7.000 sterline in più all'anno per paziente. Emerge, in particolare, che non solo la diagnosi richiede mediamente cinque o sei anni, a causa dei due o tre fallimenti che frequentemente caratterizzano questa fase, ma che anche la singola visita specialistica risulti essere sempre maggiormente lunga, rispetto a quanto avviene per le altre patologie più diffuse. Altro aspetto da considerare è poi il numero di clinici mediamente coinvolto nella presa in carico di questi pazienti: in Gran Bretagna si tratta in media di otto clinici, un numero decisamente maggiore rispetto a quanto avviene per pazienti affetti, ad esempio, da artrite reumatoide o da patologie cardiocircolatorie (Hendriksz 2013).

Nonostante queste evidenze, l'attenzione per il costo sostenuto dai pazienti affetti da malattie rare, dalle loro famiglie e dai sistemi sanitari è cresciuta solo negli ultimi tempi. Una ricerca con le parole chiave *rare disease* e *cost*, svolta recentemente su uno dei principali motori ricerca della scienza medica, quale PubMed, ha rivelato che su 244 risultati più del 70% è stato pubblicato negli ultimi sei anni. L'interesse si è dapprima principalmente focalizzato sui farmaci disponibili per il trattamento di queste patologie, il loro costo e le modalità di accesso al mercato, concentrando l'attenzione sul ruolo e sull'onere che investe il soggetto terzo pagante in tali situazioni (Zamora *et al.* 2019). Si tratta naturalmente di un aspetto cruciale, soprattutto nel momento in cui si individua una nuova terapia farmacologica per una malattia fino a quel momento non curabile, ma d'altro canto non è l'unico elemento da considerare per affrontare la dimensione dei costi nell'ambito delle malattie rare. Forse, grazie anche all'incremento delle aspettative di vita, registrato per alcune malattie rare (Franchini, Mannucci 2017; Janssen *et al.* 2014), si è cominciato negli ultimi anni a superare questa limitata prospettiva, iniziando a considerare non solo gli oneri finanziari sostenuti dai soggetti terzi paganti, ma allargando l'analisi ai pazienti, alle loro famiglie e all'intera società. Questo ampliamento di prospettiva ha comportato, a sua volta, una maggiore attenzione all'impatto delle risorse impegnate nel trattamento e nell'assistenza delle persone affette da malattie rare, non solo in termini di risultati clinici, ma anche di qualità della vita del paziente e dei suoi eventuali *caregivers*. È da sottolineare, infine, che questa prospettiva è anche presente in un documento di raccomandazioni del Gruppo di Esperti sulle Malattie Rare della Commissione Europea (CEGRD 2016), in cui si sottolinea la necessità di considerare e affrontare i bisogni di assistenza sociale, e nella gestione della vita quotidiana, richiesti da molti dei pazienti affetti da malattie rare.

In questo contributo si vogliono, quindi, proporre gli approcci e gli strumenti che hanno accompagnato l'appena descritta evoluzione dell'analisi dei costi, nell'ambito delle malattie rare, e i risultati finora ottenuti.

Approcci e strumenti per l'analisi dei costi delle malattie rare

In generale, la stima dei costi in campo sanitario richiede di soffermare l'attenzione su come si affrontano due aspetti chiave dell'analisi, e ciò vale ancora di più per le malattie rare, come si andrà a vedere. Da una parte, occorre valutare attentamente la prospettiva che si adotta nell'individuare i costi da stimare; dall'altra, è necessario interpretare il risultato ottenuto, considerando se le risorse consumate, e i relativi costi sostenuti, abbiano prodotto o meno il risultato atteso in termini di miglioramento delle condizioni di salute del paziente e/o del livello di qualità della vita.

Circa il primo aspetto, per “prospettiva”, in questo contesto, si intende il punto di vista del “proprietario” delle risorse impiegate, o a cui queste ultime sono riconducibili: se si considera, ad esempio, un trattamento che richiede una fase di assistenza ospedaliera e una territoriale, una rilevazione dei costi nella prospettiva dell'ospedale include le risorse esclusivamente riconducibili a quest'ultimo, come il personale medico e sanitario ospedaliero, i posti letto o i farmaci somministrati durante il ricovero. Altrettanto avviene nel caso si adotti la prospettiva dell'assistenza territoriale. È la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) o Regionale (SSR) – ovvero del soggetto terzo pagante – a ricomporre, quindi, tutte le fasi di un trattamento e della relativa assistenza erogata dalle diverse articolazioni del sistema sanitario pubblico, oltre alle relative risorse utilizzate da queste ultime. Un simile approccio, a sua volta, esclude le risorse non riconducibili al SSN, quali, ad esempio, le eventuali spese di viaggio sostenute dal paziente, l'acquisto di beni e servizi non coperti dal SSN, o ancora l'assistenza informale erogata dai familiari, o da altre persone non professioniste, sempre non riconducibili al SSN. Queste voci saranno, invece, incluse nel momento in cui si adotta la prospettiva del paziente. È da considerare, infine, la prospettiva della società, che consente di comprendere le risorse impegnate dal SSN e dai singoli pazienti, ma anche “l'onere” della così detta perdita di produttività che la società

affronta in termini di eventuali pensioni di invalidità per i pazienti, e/o di pensionamento anticipato e di minore capacità di contribuzione fiscale da parte sia degli stessi pazienti, sia dei familiari che forniscono assistenza informale (Drummond *et al.* 2010).

Emerge evidente come la prospettiva adottata, nell'ambito di una rilevazione dei costi, abbia un impatto determinante sul risultato finale, e come la scelta sia legata a una serie di elementi quali l'oggetto e la finalità dell'analisi, le fonti informative utilizzabili e le risorse disponibili per svolgere l'analisi stessa.

Nel caso delle malattie rare, la prospettiva più efficace è quella della società, poiché si tratta per la maggior parte di patologie che comportano elevati costi di trattamento, con ricadute sul soggetto terzo pagante pubblico, e/o altamente invalidanti con elevati oneri sia per la famiglia in termini di assistenza, sia per la società rispetto alla perdita di produttività (López-Bastida *et al.* 2016). Ad esempio, una patologia come l'emofilia è in genere caratterizzata dalla prescrizione di farmaci particolarmente costosi (90% dei costi diretti sanitari) e potrebbe condurre a focalizzare l'attenzione sulla prospettiva del soggetto terzo pagante, benché l'incremento dell'attesa di vita stia aumentando l'attenzione anche su altre risorse e i relativi costi (Kodra *et al.* 2014). Nel caso, invece, di un paziente affetto da una patologia altamente invalidante come la Duchenne, il consumo di farmaci è irrilevante e quello di prestazioni sanitarie molto ridotto, al contrario del carico assistenziale fornito in genere dalla famiglia (Cavazza *et al.* 2016) (cfr. Figg. 10 e 11). Dato questo contesto, una nuova interpretazione di un tradizionale strumento dell'analisi *costi e benefici*, quale il costo della malattia (Cost Of Illness, COI), rappresenta l'approccio sempre più utilizzato nell'ambito delle malattie rare (López-Bastida *et al.* 2016). Consente, infatti, di fornire una descrizione esaustiva del carico sociale sulla comunità, individuando tutti gli attori effettivamente coinvolti, evidenziando le voci di costo predominanti (ad esempio, farmaci o assistenza informale) e analizzando l'origine di una eventuale variabilità dei costi, riconducibile ai diversi contesti e assetti organizzativi (Tarricone 2006).

	TOTALE		ADULTI		MINORI	
	Costo medio	Deviazione Standard	Costo medio	Deviazione Standard	Costo medio	Deviazione Standard
Costi diretti sanitari						
Farmaci	€ 107.728,30	95.866,80	100.649,80	96.513,22	130.649,40	92.257,03
Esami diagnostici	€ 52,89	160,56	61,91	182,30	23,67	30,45
Visite specialistiche	€ 880,17	1.556,10	995,99	1.747,58	505,14	479,63
Medicina territoriale	€ 600,65	1.582,75	786,15	1.772,65	-	-
Ricoveri ospedalieri in acuzia	€ 448,72	1.510,65	587,29	1.707,27	-	-
Dispositivi medici	€ 54,46	137,38	59,51	139,51	38,10	132,20
Trasporto sanitario	€ 3,51	21,32	4,59	24,34	-	-
<i>Totale parziale</i>	€ 109.768,70	96.164,64	103.145,24	103.145,24	131.216,30	92.400,97
Costi diretti di assistenza formale e informale non sanitaria						
Servizi sociali	€ 158,72	535,39	191,26	601,42	53,33	185,08
Assistenza informale	€ 4.959,92	22.419,95	2.961,57	21.092,40	11.430,80	20.629,49
Caregiver principali non professionali	€ 4.534,76	20.153,44	2.961,57	21.092,40	9.628,92	16.157,54
Altri caregivers non professionali	€ 425,16	2.266,51	-	-	1.801,88	4.471,95
Trasporto non sanitario	€ 104,43	231,59	132,24	258,96	14,40	14,52
<i>Totale parziale</i>	€ 5.223,08	20.815,10	3.285,07	21.237,26	11.498,54	18.475,38
Costi totali diretti (costi diretti sanitari e costi diretti non sanitari)	€ 114.991,78		106.430,31		142.714,84	
Costi indiretti						
Perdita di produttività nell'attività lavorativa del paziente (congedo per malattia e prepensionamento)	€ 1.748,56	4.495,55	2.288,55	5.028,93	-	-
Perdita di produttività nell'attività lavorativa del caregiver (congedo per malattia e prepensionamento)	€ 991,38	5.904,85	31,46	259,42	4.099,70	11.828,46
<i>Totale parziale</i>	€ 2.739,94	7.241,01	2.320,01	5.132,52	4.099,70	11.828,46
Costi totali	€ 117.731,72	98.013,37	108.750,30	96.133,36	146.814,60	100.733,90

Fig. 10. La distribuzione espressa in valori assoluti dei costi medi diretti sanitari, diretti non sanitari e indiretti, calcolata per paziente in età adulta, paziente in età minore e sul totale dei pazienti adulti e minori con emofilia, in Italia nel 2012. La prospettiva del SSN fa riferimento alla voce dei costi diretti sanitari, mentre la prospettiva della società include anche i costi diretti non sanitari e i costi indiretti. Tabella tradotta e adattata dall'originale inglese, riprodotta per gentile concessione di *Blood Transfusion*, 12 (suppl. 3), p. S571. © 2014 *Blood Transfusion*.

	TOTALE		ADULTI		MINORI	
	Costo medio	Deviazione Standard	Costo medio	Deviazione Standard	Costo medio	Deviazione Standard
Costi diretti sanitari						
Farmaci	€ 321	224	249	222	343	222
Esami clinici	€ 219	181	157	114	238	194
Visite specialistiche	€ 1.863	2.329	1.358	2.133	2.023	2.381
Ricoveri ospedalieri in acuzia	€ 708	911	674	935	719	910
Materiale sanitario	€ 6.612	9.636	18.111	10.781	2.953	5.546
Trasporto sanitario	€ 23	132	53	217	13	90
<i>Totale parziale</i>	€ 9.744	10.002	20.601	1.123	6.289	6.583
Costi diretti di assistenza formale non sanitaria						
Assistenza sanitaria professionale	€ 75	703	–	–	99	807
Trasporto non sanitario	€ 150	202	52	125	181	213
Servizi sociali	€ 655	1.902	1.865	3.272	270	930
<i>Totale parziale</i>	€ 880	2.807	1.917	3.397	550	1.950
Costi diretti di assistenza informale non sanitaria						
Caregivers principali non professionali	€ 18.518	18.012	23.806	19.182	16.835	17.439
Altri caregivers non professionali	€ 12.120	16.441	16.053	16.963	10.869	16.202
<i>Totale parziale</i>	€ 30.638	34.453	39.859	36.144	27.704	33.641
Costi diretti non sanitari	€ 31.518	32.408	41.776	33.691	28.254	31.552
Costi diretti totali (costi diretti sanitari e costi diretti non sanitari)	€ 41.262	36.049	62.378	37.315	345	332
Costi indiretti						
Perdita di produttività nell'attività lavorativa del caregiver (congedo per malattia)	€ 285	2.659	1.181	5.412	–	–
Perdita di produttività nell'attività lavorativa del caregiver (prepensionamento)	€ –	–	–	–	–	–
<i>Totale parziale</i>	€ 285	1.330	1.181	2.706	–	–
Costi totali	€ 41.547	35.811	63.559	36.672	34.543	33.182

Fig. 11. La distribuzione, espressa in valori assoluti, dei costi medi diretti sanitari, diretti non sanitari e indiretti, calcolata per paziente maggiorenne, minorenne e per il totale della popolazione considerata con distrofia muscolare di Duchenne, in Italia nel 2012. Gli elevati valori della deviazione standard indicano un'ampia dispersione nella distribuzione dei costi nell'ambito della popolazione considerata. La prospettiva del SSN fa riferimento alla voce dei costi diretti sanitari, mentre la prospettiva della società include anche i costi diretti non sanitari e i costi indiretti. Tabella adattata e tradotta dall'originale inglese, riprodotta per gentile concessione di Springer Nature Customer Service Centre GmbH: Springer Nature, *The European Journal of Health Economics*, dall'articolo Social/economic costs and health-related quality of life in patients with Duchenne muscular dystrophy in Europe, di Marianna Cavazza *et al.*, ©2016.

Il secondo elemento chiave, ossia interpretare il risultato ottenuto dall'analisi dei costi, si basa sul presupposto che esaminare il valore monetario delle risorse, mediamente consumate per il trattamento e l'assistenza di un paziente affetto da una determinata patologia, fornisca sicuramente indicazioni importanti, ma racconti in qualche modo solo una parte della storia. Infatti, il passaggio successivo, per rappresentare pienamente il valore effettivo dei costi sostenuti, è costituito dal confronto di questi ultimi con il risultato delle prestazioni per cui sono state usate le risorse valorizzate (Drummond *et al.* 2010). In questa prospettiva, il principale strumento da utilizzare nell'ambito delle malattie rare è la qualità della vita in relazione allo stato di salute (Health-Related Quality of Life, HRQoL) (López-Bastida *et al.* 2016). Si tratta di una "riversitazione" da parte della scienza medica della nozione di qualità della vita, elaborata dalle scienze sociali e dalla psicologia: specificatamente, tra le diverse determinanti della qualità della vita, si considerano solo la salute e gli aspetti a essa correlati. Tale approccio, quindi, consente di restare nel perimetro della missione medica e di esaminare gli aspetti della vita quotidiana, effettivamente modificabili da interventi medici. Quindi, la HRQoL fornisce indicazioni, in base alla percezione del paziente e alle sue oggettive capacità funzionali, circa il livello di benessere fisico, mentale e sociale riconducibile al suo stato di salute (Ierardi *et al.* 2010). Tali rilevazioni possono essere svolte utilizzando un'ampia gamma di scale specifiche per patologia o generali, tra le quali una delle maggiormente utilizzate è la famiglia di scale EQ-5D insieme alla Zarit relativa, invece, all'impatto dell'assistenza informale sulla qualità della vita del *caregiver*.

Risultati

Un'applicazione su larga scala di tali approcci e strumenti è stata fornita dal progetto Social Economic Burden and Health-Related Quality of Life in Patients with Rare Diseases in Europe (BURQoL-RD), promosso a partire dal 2010 dalla DG SANCO della Commissione Europea, per

rilevare il carico sociale di dieci malattie rare (fibrosi cistica, sindrome di Prader-Willi, emofilia, distrofia muscolare di Duchenne, epidermolisi bollosa, sindrome dell’X fragile, sclerodermia, mucopolisaccaridosi, artrite idiopatica giovanile e istiocitosi) in otto paesi dell’Unione Europea (Bulgaria, Francia, Germania, Ungheria, Italia, Spagna e Gran Bretagna). L’approccio basato sul costo della malattia fa emergere, nell’ambito di ciascuna patologia, una forte variabilità in termini di costi, riconducibile ai diversi assetti organizzativi, istituzionali e non, alla differente componente di assistenza formale e informale erogata, così come al diverso livello di accessibilità ai farmaci. Altrettanto variabile risulta essere la HRQoL dei pazienti e dei loro eventuali *caregivers*, in seguito anche al diverso volume di risorse messe in campo dalle istituzioni sanitarie e dalla società (López-Bastida *et al.* 2016).

Alcune analisi, svolte a latere del progetto BURQoL, hanno poi confermato che in genere un maggior consumo di risorse, e quindi un maggior costo, si traduce in livelli della HRQoL più elevati. Un esame più specifico di questa relazione è stato, quindi, svolto rispetto alla popolazione italiana di pazienti emofiliaci, arruolati sempre nell’ambito del progetto BURQoL (Kodra *et al.* 2014): ne emerge che un incremento di un punto nella scala di misurazione della HRQoL, utilizzando gli strumenti EQ-5D ed EQ-VAS, comporta una diminuzione dei costi della malattia (217€ all’anno) al netto di quelli sostenuti per i farmaci. Seppure questi ultimi rappresentino la voce di costo più rilevante per questa patologia, il risultato va letto nella prospettiva dell’incremento delle aspettative di vita dei pazienti emofiliaci, avvenuta negli ultimi decenni. Infatti, un’ulteriore analisi circa la relazione tra la tendenza dei costi, sempre al netto dei farmaci, e l’età indica come l’andamento sia uguale a quello della popolazione sana, con un incremento nei primi anni di vita (0-4 anni) a cui segue una diminuzione costante negli anni successivi, fino ai 46 anni di età, quando i costi iniziano di nuovo ad aumentare.

Conclusioni

Provando a riprendere la domanda iniziale circa il costo delle malattie rare, la risposta è che in genere costano di più delle altre patologie croniche più diffuse, come evidenziano i dati sopra riportati (Hendriksz 2013). La domanda diventa, quindi, quanto costano *in più* e la risposta – sempre temuta dai *policy-maker* e tipica delle situazioni complesse – è: dipende. Dipende, naturalmente, dalla patologia e dalle risorse che richiede di mettere in campo, così come dagli assetti organizzativi, istituzionali e non, e così via. Ciò che sicuramente accomuna queste patologie è, comunque, la complessità della loro presa in carico e la loro gestione. Da qui emerge la necessità di utilizzare la prospettiva della società, per riuscire a tenere conto di tutti gli attori coinvolti e delle risorse effettivamente consumate. È, infine, importante continuare ad approfondire l'analisi della relazione tra i costi sostenuti e la HRQoL, poiché è probabilmente il modo migliore per rispondere alla domanda relativa a quanto *effettivamente* costano le malattie rare.

PER UN'EPISTEMOLOGIA E UN'ETICA DEL CASO SINGOLO

Raffaella Campaner, Silvia Zullo

Questo contributo intende fornire alcuni spunti di riflessione sulle malattie rare, affrontate dal punto di vista dell'epistemologia e della bioetica. Si tratta di due sguardi distinti, ma in chiara relazione l'uno con l'altro, che riteniamo possano far emergere aspetti rilevanti, insiti nei nostri modi di affrontare le malattie rare, tanto nella ricerca biomedica quanto nella clinica.

Modelli e casi singoli

Nel portale di EURORDIS-Rare Diseases Europe, organizzazione non governativa internazionale che rappresenta pazienti affetti da 894 malattie rare, si legge che una malattia rara, nota anche come malattia orfana, è una malattia che colpisce *una piccola percentuale* della popolazione. «*In Europa*, una malattia o un disturbo è definito come raro quando colpisce meno di 1 su 2.000 cittadini [...] Queste malattie sono caratterizzate da un'*ampia diversità* di disordini e sintomi, che *variano* non solo da malattia a malattia, ma anche da paziente a paziente affetto dalla stessa condizione». In che modo tale "varietà" costituisce qualcosa di peculiare e impatta sulla costruzione e l'utilizzo della conoscenza medica?

È facile convenire che la scienza mira all'individuazione di *pattern* regolari nei fenomeni, e alla costruzione di modelli che li rappresentino in modo

efficace. I modelli vengono elaborati attraverso procedure di astrazione e idealizzazione, fornendo dei quadri di riferimento in cui la patologia viene raffigurata nelle sue caratteristiche ideali. Compito del medico sarà istituire i corretti rapporti tra il modello generale e il singolo paziente, che non presenta mai tutti e solo gli elementi esplicitati nel modello. La capacità di cogliere correttamente tali rapporti è importante nella definizione stessa di un ambito disciplinare: «Cogliere le caratteristiche distintive di una disciplina significherà, tra l'altro, valutare il rapporto peculiare, per natura o grado, che si instaura in essa tra questi due aspetti: fatti singoli e modelli di portata generale» (Gabbani 2013, p. 15).

Su questa questione, che interroga direttamente il rapporto tra ricerca biomedica e pratica clinica, è possibile innestare ulteriori riflessioni, lungo vari assi. Da un punto di vista prettamente teorico e di principio, ci sono ragioni per privilegiare porzioni di conoscenza generalizzabili o, quanto meno, ampiamente applicabili, rispetto a informazioni riferite unicamente al caso individuale – e quindi, in un contesto medico, per preferire conoscenza su condizioni “tipiche” rispetto a ricerche su condizioni rare? In una prospettiva epistemologica, il ruolo di forme di conoscenza generale è oggetto di dibattito. La conoscenza empirica muove dall'osservazione di casi singoli e, «sebbene ci possa essere una regolarità in corrispondenza di ogni fatto singolo, non è la regolarità a costituire la verità della proposizione singolare, né è necessaria per la sua conferma. [...] Le regolarità non hanno alcuna posizione [epistemologica] privilegiata. Le asserzioni singolari possono essere stabilite in modo altrettanto affidabile» (Cartwright 2000, pp. 47-48). Inoltre, che i fenomeni siano governati da regolarità è un'assunzione, e può essere messa in discussione. Il mondo potrebbe, infatti, rivelarsi dominato da variazioni, piuttosto che da ripetizioni, da disordine piuttosto che da ordine (Dupré 1993; Cartwright 1999). La convinzione che forme di conoscenza generale, in grado di unificare progressivamente un numero via via maggiore di casi, forniscano necessariamente una migliore comprensione del mondo, e siano pertanto preferibili, non può essere data per scontata.

In un quadro che problematizza la relazione tra modelli generali e casi particolari, quale ruolo riconoscere a patologie rare? Si tratta di casi problematici da marginalizzare – per ragioni epistemologiche e/o pragmatiche – o di risorse epistemiche? Se, da un lato, le malattie che si manifestano con frequenza particolarmente bassa tendono a essere concepite come fonti di difficoltà, dall'altro lato, almeno due aspetti invitano alla riflessione. Un fenomeno largamente discusso nella letteratura internazionale è il cosiddetto *disease mongering*, ovvero la promozione a malattia di una condizione largamente diffusa entro una certa popolazione, rendendola pertanto oggetto di trattamento (cfr. ad esempio, Wolinsky 2005, p. 612). Paradossalmente, ci si trova così in una situazione in cui la ricerca fatica a trovare nuove e specifiche cure per pochi pazienti, effettivamente colpiti da malattie rare, e, al tempo stesso, vengono “inventate” malattie tramite la ri-categorizzazione di condizioni di routine in condizioni patologiche. La questione più ampia, sottesa, è la definizione di “normalità”, da cui il patologico emerge per differenza: quale normalità – naturale/funzionale, statistica, convenzionale – assumiamo? Chi è titolato a fissarne le soglie? Un altro elemento interessante è dato dall'ampia letteratura medica sui casi di studio, focalizzata su problemi che emergono «in situazioni in cui la diagnosi sarebbe particolarmente difficile o complicata, e descrivono occorrenze cliniche non comuni o persino ‘uniche’. [...] I casi singoli colgono eccezioni o manifestazioni fortemente insolite di condizioni di salute e malattia» (Ankeny 2017, pp. 310-311), in cui spesso c'è «un elemento di sorpresa» (Jenicek 2001, p. 83). Lo spazio dedicato ai casi di studio – inclusa la creazione, ad esempio, della rivista *Journal of Medical Case Reports* nel 2007 – testimonia il riconoscimento del loro ruolo epistemico: i casi di studio sono casi singoli non semplicemente in un senso numerico, ma in quanto introducono una qualche novità a livello descrittivo/esplicativo/terapeutico, ed è per questa ragione che si ritiene valga la pena di considerarli. Il processo, che segna la dinamica della costruzione di conoscenza tra livello generale e caso individuale, sarà poi di tipo iterativo. La descrizione di un caso individuale effettivo viene messa

in relazione con conoscenze ampie già acquisite, astraendo progressivamente da alcune caratteristiche per evidenziare somiglianze con ciò che è già noto. A sua volta, la conoscenza generale può essere confermata o, viceversa, corretta e perfezionata, alla luce delle peculiarità del caso individuale (cfr. Ankeny 2006). I casi singoli stimolano nuovi processi conoscitivi, incoraggiano nuove scoperte, fanno emergere anomalie e limiti delle teorie già accreditate, e stimolano la creazione di nuovi approcci. I casi rari possono così svolgere un ruolo importante non in senso statistico, nella costruzione di una qualche media o standard di riferimento, ma come pietra di confronto e controllo per i modelli accettati dalla scienza del momento. L'individuo affetto da una patologia rara è rilevante non perché esemplifica almeno alcune regolarità tipiche del corpo umano e del suo funzionamento (cosa che senz'altro fa), ma proprio perché presenta caratteristiche distintive, non-tipiche. Al tempo stesso, non si deve escludere a priori che anche le caratteristiche peculiari possano avere, in ultima analisi, una portata sovra-individuale e fornire contenuti conoscitivi che si rivelano poi rilevanti anche su larga scala.

Concludendo le nostre riflessioni epistemologiche, chiediamoci allora: in che senso la medicina può – e, almeno in parte, deve – essere una scienza dell'individuale? Senz'altro non per ragioni di immaturità disciplinare, bensì per l'alta variabilità del suo oggetto di indagine, il soggetto malato. Se una medicina "dell'individuo", anche nell'accezione di individuo con patologia rara, può incontrare difficoltà, è importante riconoscerne tutta la gamma dei possibili impatti rispetto ai metodi della ricerca scientifica, ai contenuti della formazione del medico, e, come vedremo nel paragrafo seguente, a dilemmi etici. Se è crescente la consapevolezza – grazie, ad esempio, ai progressi della ricerca oncologica – dell'unicità, in realtà, di ogni malato, le malattie rare ci ricordano con forza come le differenze siano fondamentali dal punto di vista epistemologico. La diversità ha a che fare «sia con la salute che con la malattia, ovvero gli esseri umani sono diversi sia quando sono sani che quando divengono pazienti» (Gabbani 2013, p. 37). Lo status di *individuale*, in altri termini, è uno status non provvisorio,

ma permanente. Il paziente non è un essere indifferenziato, e tanto la ricerca medica quanto la pratica clinica non possono prescindere da questo. Al medico si richiede pertanto di agire «interpretando i casi alla luce delle regole, e rivedendo le regole alla luce dei casi» (Montgomery 1991, p. 47) – inclusi, e forse soprattutto, i casi rari.

Questioni bioetiche

Le malattie rare, considerate dalla prospettiva bioetica, sollevano dilemmi morali e problemi di giustizia sociale, distributiva e allocativa, estremamente complessi e riconducibili, in sintesi, a tre questioni principali (Barra, Galindo 2010). La prima questione è relativa a un quadro empirico che pone in evidenza la netta sproporzione tra i bisogni dei pazienti affetti da malattie rare e la loro soddisfazione (*unmet needs*), cioè tra il numero delle persone affette da malattie rare e i trattamenti realmente efficaci disponibili. Qui i dilemmi morali più rilevanti riguardano le “scelte difficili”, ossia l’accesso alla somministrazione di terapie non solo sperimentali, ma anche non validate, il cosiddetto “uso compassionevole” dei farmaci e dei trattamenti, che rappresentano l’unica alternativa disponibile, facendo così emergere la necessità di un percorso di accesso alle terapie che sia efficace, trasparente e quindi etico.

Il secondo aspetto riguarda le questioni di giustizia sociale, distributiva e allocativa, quindi le procedure e i criteri di sostenibilità, per quel che concerne la distribuzione e l’accesso alle risorse sanitarie pubbliche. Nell’impossibilità di garantire *tutto a tutti*, in linea di principio si dovrebbe almeno considerare l’imperativo morale di garantire *tutto quanto risulta efficace a tutti coloro che ne hanno bisogno* in quanto ogni paziente ha il diritto di essere curato in modo uguale rispetto a qualsiasi altro. Su questo versante sono numerosi i nodi da sciogliere, che interessano i nuovi farmaci e le terapie innovative per quel che riguarda lo sviluppo clinico, l’eticità della sperimentazione e l’accesso al mercato (Juth 2017).

La terza questione riguarda la non trascurabilità del *rights-based approach*

nelle scelte di politica sanitaria. Qui, infatti, si impone la necessità di una *governance* che, sul piano nazionale e internazionale, sia strutturata secondo criteri etici e dispositivi giuridici tesi a garantire il diritto alla salute di tutti, tramite misure e orientamenti di principio in linea con le Dichiarazioni sui diritti umani (ONU 2007) e con la nostra Carta costituzionale (principi di uguaglianza, solidarietà, dignità e sviluppo della persona).

Per quel che riguarda la prima questione, i principali interrogativi di natura etica vertono attorno alla libertà e al diritto di accesso a terapie che, seppur non ancora autorizzate, siano almeno entrate in fase di sperimentazione e per le quali siano disponibili risultati di studi clinici. Infatti, nella maggior parte dei casi, sono disponibili farmaci orfani, o per meglio dire farmaci per malattie orfane, quali sono le malattie rare, che, a causa degli elevati costi di sperimentazione, vedono le aziende farmaceutiche solitamente restie a svilupparli secondo le normali condizioni di mercato. D'altra parte, quando disponibili, i trattamenti e i farmaci per la cura delle malattie rare sono molto costosi pur non essendo, in più casi, documentata la loro efficacia e sicurezza, e per queste ragioni gli interventi cosiddetti "orfani" sono spesso disincentivati rispetto a quelli più convenzionali che, seppur limitati nell'efficacia, tuttavia si applicano a popolazioni più vaste di pazienti. Il QALY (Quality-Adjusted Life-Year) è lo strumento più utilizzato per stabilire il valore di un farmaco e serve per misurare la qualità di vita del paziente in riferimento a un trattamento (Fig. 12) (Williams 1996). Il costo di una terapia, in rapporto al QALY, rappresenta una misura costo-efficacia per stabilire la convenienza di un trattamento rispetto ad altri; tuttavia il valore generato dal QALY è puramente statistico e si basa su un calcolo complessivo, che non tiene conto delle condizioni specifiche di ciascun paziente interessato al trattamento. Ciò ha evidenti implicazioni etiche che si ripercuotono sull'adozione di una logica prevalentemente economica e utilitaristica, cioè basata sul solo criterio dell'analisi costo-efficacia, laddove non si tiene sufficientemente in considerazione il bilanciamento con i fondamentali principi bioetici, in particolare il principio di beneficenza, orien-

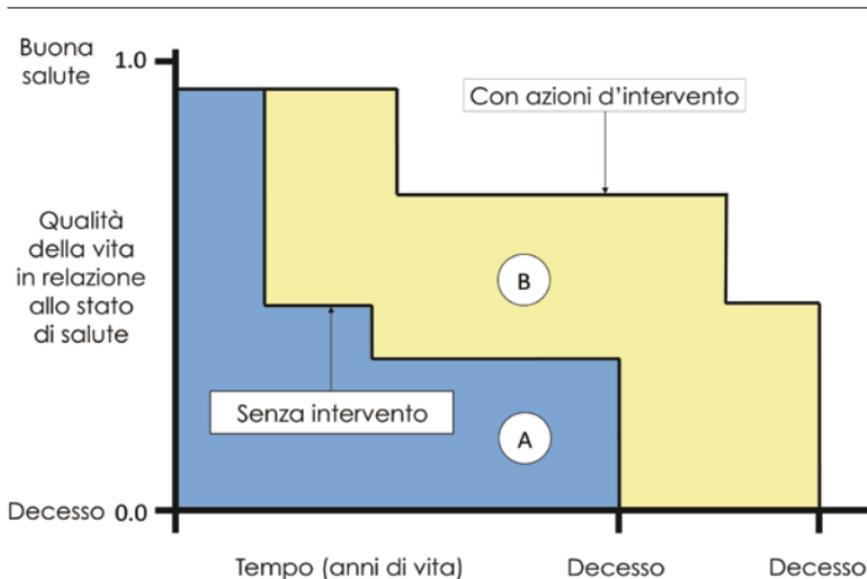


Fig. 12. L'immagine illustra il variare del livello di qualità della vita, in relazione allo stato di salute, mettendo a confronto due differenti percorsi: con azioni d'intervento (A) si osserva un allungamento nelle aspettative di vita, rispetto a un percorso senza intervento (B). Immagine tratta e adattata da Commons.wikimedia.org, sotto licenza CC BY-SA 4.0. Autore: Chris Sampson.

tato all'agire sempre per il bene del paziente, e il principio di giustizia, orientato alla tutela dell'equità in salute (Beauchamp, Childress 1999). Si tratta di principi che tendono a considerare rilevante la salute dei singoli individui e non solo la massimizzazione del benessere generale. Volendo adottare un'etica che vada oltre il dato economico e la prospettiva utilitaristica, le misure costo-efficacia non possono essere disgiunte da un'attenzione più specifica, per la condizione di sofferenza delle persone affette da malattie rare, e da un impegno solidale per la promozione del loro stato di salute, in conformità ai suddetti principi bioetici della cura. Circa la seconda questione, i problemi di giustizia sociale in questo ambito intersecano il requisito etico della *equità in salute* e il concetto di *salute*

possibile. Sono due aspetti che si traducono nell'impossibilità di decidere le questioni di giustizia distributiva e allocativa, assegnando a tutti la stessa quota di risorse. Si tratta di una tensione che, nel campo della salute, implica il dover tenere conto della diversa distribuzione naturale e sociale delle malattie e dei deficit psicofisici, quindi dei differenti gradi di intervento, per garantire a ciascuno la sua *salute possibile*. Ciò è particolarmente evidente laddove la ricerca e lo sviluppo di farmaci, terapeuticamente efficaci per le malattie rare, sono ancora "sotto accusa" nel sistema sanitario pubblico, poiché richiederebbero un investimento di entità tale da essere percepito come contrastante con gli interessi e il diritto alla cura di tutti gli altri cittadini, affetti da patologie comuni (Rai 2002). Qui giova sottolineare, come emerge dal quadro epistemologico illustrato in questo capitolo, che la contrapposizione tra malattie rare e malattie comuni è diventata via via più sfumata, nelle rappresentazioni pubbliche e medico-scientifiche, e a questo proposito è stato dimostrato come certi farmaci orfani costituiscono un potenziale terapeutico anche per malattie non rare, evidenziando l'utilità delle malattie rare per comprendere le malattie comuni (Stolk *et al.* 2006; Wästfelt *et al.* 2006).

Questo passaggio ci porta a considerare l'ultimo aspetto circa la rilevanza del *rights-based approach* (Daniels 1998): va detto, infatti, che il paziente affetto da malattia rara ha il medesimo diritto alla cura che viene esercitato dagli altri pazienti affetti da malattie non rare, diritto che, in questo caso, si esplica sia come *diritto a ottenere trattamenti di comprovata efficacia*, sia quale *diritto alla speranza* nello sviluppo di nuovi possibili trattamenti, grazie ai progressi della ricerca farmacologica. I due diritti sono impliciti nel *Preambolo* costitutivo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, secondo cui «il possesso del miglior stato di salute che si è capaci di raggiungere, costituisce un diritto fondamentale di ogni essere umano» (Callahan 1973).

In conclusione, le malattie rare rappresentano una priorità di sanità pubblica riconosciuta, almeno formalmente, all'interno di un percorso normativo, europeo e internazionale, che vede anche i governi dei paesi dell'UE

impegnati su questo fronte. Tuttavia, il settore delle malattie rare costituisce ancora una sfida di natura etica, politica e sociale, laddove la ricerca scientifica e la pratica clinica necessitano sempre più di coinvolgere non solo pazienti, medici, ricercatori, ma anche diversi stakeholder, inclusi aziende, legislatori, politici e professionisti sanitari, al fine di rendere accessibili i saperi scientifici e le pratiche cliniche ai malati e alle famiglie, mediante dinamiche di trasparenza e di inclusione, quali i network nazionali e internazionali (Mikami, Sturdy 2017).

ALCUNI LINK DI RIFERIMENTO

Ambulatorio delle Malattie Rare Congenito-Malformative Non Diagnosticate:

<https://www.aosp.bo.it/content/ambulatorio-malattie-rare>

Centro Nazionale Malattie Rare:

<https://www.iss.it/centro-nazionale-per-le-malattie-rare>

ClinVar:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>

European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD):

<https://www.ejprarediseases.org/>

European Platform on Rare Disease Registration (EU RD Platform):

https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/_en

European Reference Networks:

https://ec.europa.eu/health/ern_it

EuroQol (EQ-5D):

<https://euroqol.org/>

EURORDIS – Rare Diseases Europe:

<https://www.eurordis.org/it>

GeneMatcher:

<https://www.genematcher.org/>

Genome Aggregation Database (gnomAD):

<https://gnomad.broadinstitute.org/>

IRdiRC - International Rare Diseases Research Consortium:

<https://www.irdirc.org>

MEDLINE®:

<https://www.nlm.nih.gov/bsd/medline.html>

National Library of Medicine:

<https://www.nlm.nih.gov/>

Online Mendelian Inheritance In Man® (OMIM):

<https://www.omim.org/>

Orphanet:

<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

PubMed:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Rare Diseases Registry Program (RaDaR):

<https://rarediseases.info.nih.gov/radar>

Reti di riferimento europee – ERN:

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4935&area=Malattie%20rare&menu=vuoto

Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP):

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>

Social Economic Burden and Health-Related Quality of Life in Patients with Rare Diseases in Europe (BURQoL-RD):

<https://www.eurordis.org/content/burqol-rd-project>

UNIAMO - Federazione delle Associazioni di Persone con Malattie Rare d'Italia:

<https://www.uniamo.org/>

Accessi effettuati il 12 marzo 2021

BIBLIOGRAFIA

- ACMG Board of Directors (2015) Clinical utility of genetic and genomic services: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, *Genetics in Medicine*, 17(6): 505-507. Epub pubblicato il 12 marzo 2015. Testo disponibile a: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.41>.
- Albertson, D. G., Pinkel, D. (2003) Genomic microarrays in human genetic disease and cancer, *Human Molecular Genetics*, 12(suppl_2): R145-152. Epub pubblicato il 15 ottobre 2003. Testo disponibile a: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg261>.
- Ankeny, R. A. (2006) Wormy Logic: Model Organisms As Case-Based Reasoning, *The Nature of Evidence: How Well Do Facts Travel?*, Working Paper 07/06: London School of Economics and Political Science. Testo disponibile a: <http://eprints.lse.ac.uk/22541/> (accesso effettuato il 12 marzo 2021).
- Ankeny, R. A. (2017) The case study in medicine. In: M. Solomon, J. Simon, H. Kincaid, eds., *The Routledge Companion to Philosophy of Medicine*, London: Routledge, pp. 310-318.
- Astolfo, R., Porchia, S. (2018) Le persone con malattia rara in Italia. In: *MonitoRare – Quarto rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia*, Roma: UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare, pp. 29-40. Testo disponibile a: http://www.uniamo.org/wp-content/uploads/2019/06/Monitorare-2018-_italiano.pdf (accesso effettuato il 12 marzo 2021).
- Auvin, S., Irwin, J., Abi-Aad, P., Battersby, A. (2018) The Problem of Rarity: Estimation of Prevalence in Rare Disease, *Value in Health*, 21: 501-507.
- Barrera, L. A., Galindo, G. C. (2010) Ethical aspects on rare diseases. In: M. Posada de la Paz, S. Groft, eds., *Rare Diseases Epidemiology*, Dordrecht: Springer (Advances in Experimental Medicine and Biology, vol. 686), pp. 493-511.
- Beauchamp, T. L., Childress, J. F. (1999) *Principi di Etica Biomedica*, Firenze: Le Lettere.
- Bowlby, J. (1958) The nature of the child's tie to his mother, *The International Journal of Psychoanalysis*, 39: 350-373.
- Boycott, K. M., Vanstone, M. R., Bulman, D. E., MacKenzie, A. E. (2013) Ra-

- re-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation, *Nature Reviews Genetics*, 14(10): 681-691. Testo disponibile a: <https://doi.org/10.1038/nrg3555>.
- Callahan, D. (1973) The WHO definition of “health”, *Studies Hastings Center*, 1: 77-88.
- Camaioni, L., Di Blasio, P. (2007) *Psicologia dello sviluppo*, Bologna: Il Mulino.
- Cartwright, N. (1999) *The Dappled World*, Cambridge: CUP.
- Cartwright, N. (2000) An Empiricist Defense of Singular Causes, *Royal Institute of Philosophy Supplement*, 46: 47-58.
- Cavazza, M., Kodra, Y., Armeni, P., De Santis, M., López-Bastida, J., et al. (2016) Social/economic costs and health-related quality of life in patients with Duchenne muscular dystrophy in Europe, *European Journal of Health Economics*, 17(Suppl. 1): S19-S29.
- Commission Expert Group on Rare Diseases – CEGRD (2016) *Recommendations to Support the Incorporation of Rare Diseases into Social Services and Policies*, April issue. Testo disponibile a: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/rare_diseases/docs/recommendations_socialservices_policies_en.pdf (accesso effettuato il 12 marzo 2021).
- D’Alborton, F. (2018) *Bambini in ospedale: un approccio psicoanalitico*, Milano: Franco Angeli.
- Daniels, N. (1998) Is there a right to health care and, if so, what does it encompass?. In: H. Kuhse, P. Singer, eds., *A Companion to Bioethics*, Oxford: Blackwell, pp. 316-325.
- Decreto Ministeriale n. 15 del 12 gennaio 2017, Italia. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, *Gazzetta Ufficiale*, n. 65 del 18 maggio 2017.
- Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001, Italia. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, *Gazzetta Ufficiale*, n. 160 del 12 luglio 2001.
- Douzgou, S., Clayton-Smith, J., Gardner, S., et al. (2014) Dysmorphology at a distance: results of a web-based diagnostic service, *European Journal of Human Genetics*, 22: 327-332. Testo disponibile a: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.137>.
- Drummond, M., Schulpher, M. J., Torrance, G. W., O’Brien, B. J., Stoddart, L. G. (2010) *Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari*, Torino: Il pensiero scientifico.

- Dupré, J. (1993) *The Disorder of Things*, Cambridge, MA.: Harvard University Press.
- Durmaz, A. A., Karaca, E., Demkow, U., *et al.* (2015) Evolution of Genetic Techniques: Past, Present, and Beyond, *BioMed Research International*, article n. 461524. Testo disponibile a: <https://doi.org/10.1155/2015/461524>.
- Field, M. J., Boat, T. F., eds. (2010) *Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development*, Washington, DC: The National Academies Press (US), pp. 41-55. Testo disponibile a: <https://www.nap.edu/catalog/12953/rare-diseases-and-orphan-products-accelerating-research-and-development> (accesso effettuato il 12 marzo 2021).
- Franchini, M., Mannucci, P. M. (2017) Management of Hemophilia in Older Patients, *Drugs & Aging*, 34(12): 881-889.
- Gabbani, C. (2013) *Epistemologia e clinica*, Pisa: ETS.
- Garber, J. E., Offit, K. (2005) Hereditary Cancer Predisposition Syndromes, *Journal of Clinical Oncology*, 23(2): 276-292.
- Hall, B. D. (1993) The State of the Art of Dismorphology, *American Journal of Diseases of Children*, 147(11): 1184-1189.
- Heather, J. M., Chain, B. (2016) The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA, *Genomics*, 107(1): 1-8. Testo disponibile a: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2015.11.003>.
- Hendriksz, C. (2013) *Rare Disease Impact Report: Insights from patients and the medical community*, Shire Human Genetic Therapies, April. Testo disponibile a: https://www.researchgate.net/publication/236982217_Rare_Disease_Impact_Report_Insights_from_patients_and_the_medical_community (accesso effettuato il 12 marzo 2021).
- Hennekam, R. C. M., Biesecker, L. G. (2012) Next-Generation Sequencing Demands Next-Generation Phenotyping, *Human Mutation*, 33(5): 884-886. Doi:10.1002/humu.22048.
- Holtzman, N. A., Watson, M. S. (1999) Promoting safe and effective genetic testing in the United States. Final report of the Task Force on Genetic Testing, *Journal of child and family nursing*, 2(5): 388-390.
- Hunter, A. G. W. (2002) Medical genetics: 2. The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs, *Canadian Medical Association Journal*, 167(4): 367-372. Testo disponibile a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC117854/> (accesso effettuato il 12 marzo 2021).

- Ierardi, F., Gnaulati, L., Maggino, F., Rodella, S., Ruvigliani, E. (2010) *La Health Related Quality of Life (HRQoL): analisi dell'evoluzione di un concetto*, intervento alla conferenza "Qualità della vita: riflessioni, studi e ricerche in Italia", Firenze, 9-10 settembre. Testo disponibile a: <https://www.ars.toscana.it/aree-dintervento/strumenti-e-metodi/misurare-la-qualita-della-vita/dati-e-statistiche/1197-misurare-la-qualita-della-vimisure-la-qualita-della-vita-la-health-related-quality-of-life-hrqol-analisi-dell-evoluzione-di-un-concetto-ottobre-2009.html> (accesso effettuato il 12 marzo 2021).
- International Human Genome Sequencing Consortium (2004) Finishing the euchromatic sequence of the human genome, *Nature*, 431: 931-945. Testo disponibile a: <https://doi.org/10.1038/nature03001>.
- Jamuar, S. S., Tan, E.-C. (2015) Clinical application of next-generation sequencing for Mendelian diseases, *Human Genomics*, 9, article n. 10. Testo disponibile a: <https://doi.org/10.1186/s40246-015-0031-5>.
- Janssen, M. M., Bergsma, A., Geurts, A. C., de Groot, I. J. (2014) Patterns of decline in upper limb function of boys and men with DMD: an international survey, *Journal of Neurology*, 261(7): 1269-1268.
- Jenicek, M. (2001) *Clinical-Case Reporting in Evidence-Based Medicine*, London: Arnold.
- Juth, N. (2017) For the Sake of Justice: Should We Prioritize Rare Diseases?, *Health Care Analysis*, 25: 1-20.
- Kodra, Y., Cavazza, M., Schieppati, A., De Santis, M., Armeni, P., et al. (2014) The social burden and quality of life of patients with haemophilia in Italy, *Blood Transfusion*, 12(Suppl. 3): S567-S575.
- Lander, E. S., et al. - International Human Genome Sequencing Consortium (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome, *Nature*, 409(6822): 860-921. Testo disponibile a: <https://doi.org/10.1038/35057062>.
- Liao, L. M., Green, H., Creighton, S. M., Crouch, N. S., Conway, G. S. (2009) Service users' experiences of obtaining and giving information about disorders of sex development, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 117(2): 193-199. Testo disponibile a: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02385.x>.
- Liu, B., He, L., He, G., He, Y. (2010) A cross national comparative study of orphan drug policies in the United States, the European Union, and Japan: Towards a made-in-China orphan drug policy, *Journal of Public Health Policy*, 31: 407-420.

- López-Bastida, J., Oliva-Moreno, J., Linertova, R., Serrano-Aguilar, P. (2016) Social/economic costs and health-related quality of life in patients with rare diseases in Europe, *European Journal of Health Economics*, 17(Suppl. 1): S1-S5.
- Mancuso, V., Boncinelli, L. (2008) *Il dolore innocente: l'handicap, la natura e Dio*, Milano: Mondadori.
- McPherson, E. (2006) Genetic diagnosis and testing in clinical practice, *Clinical medicine & research*, 4(2): 123-129.
- Mikami, K., Sturdy, S. (2017) Patient organization involvement and the challenge of securing access to treatments for rare diseases: report of a policy engagement workshop, *Research Involvement and Engagement*, 3(14): 1-13.
- Ministero della Salute (2013) Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza del paziente complesso, *Quaderni del Ministero della Salute*, 23: IX-133. Testo disponibile a: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2560_allegato.pdf (accesso effettuato il 12 marzo 2021).
- Ministero della Salute (2014) *Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016*, Roma. Testo disponibile a: http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?id=2153 (accesso effettuato il 12 marzo 2021).
- Montgomery, K. (1991) *Doctor's Stories*, Princeton: Princeton University Press.
- Nambot, S., Thevenon, J., et al. - Orphanomix Physicians' Group (2018) Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of rare disorders with congenital anomalies and/or intellectual disability: substantial interest of prospective annual reanalysis, *Genetics in Medicine*, 20(6): 645-654. Testo disponibile a: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.162>.
- ONU (2007) *Convenzione sui diritti delle persone con disabilità*, trad. it. a cura di Consiglio Nazionale sulla Disabilità e Federazione Italiana per il Superamento dell'Handicap, revisione a cura di M.R. Saulle, Roma: UNICEF. Testo italiano disponibile a: <https://www.unicef.it/pubblicazioni/convenzione-sui-diritti-delle-persone-con-disabilit/> (accesso effettuato il 12 marzo 2021).
- Orphan Drug Act (1983) *Public Law 97-414*, 97th Congress, pp. 2049-2066. Testo disponibile a: <https://www.fda.gov/media/99546/download> (accesso effettuato il 12 marzo 2021).
- Orphanet (2018) *2017 Activity Report*, Orphanet Report Series, Reports Collection, September (V1.2). Testo disponibile a: <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/ActivityReport2017.pdf> (accesso effettuato il 12 marzo 2021).

- Orphanet (2019) *Rare Disease Registries in Europe*, Orphanet Report Series, Rare Diseases Collection, May. Testo disponibile a: <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf> (accesso effettuato il 12 marzo 2021).
- Orphanet (2020) *Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data*, Orphanet Report Series, January – Number 1. Testo disponibile a: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf (accesso effettuato il 12 marzo 2021).
- Park, S.-J., Jung, E. H., Ryu, R.-S., *et al.* (2011) Clinical implementation of whole-genome array CGH as a first-tier test in 5080 pre and postnatal cases, *Molecular Cytogenetics*, 4, articolo n. 12. Testo disponibile a: <https://doi.org/10.1186/1755-8166-4-12>.
- Paulson, H. (2018) Repeat expansion diseases, *Handbook of Clinical Neurology*, 147: 105-123. Doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00009-9.
- Pinkel, D., Segraves, R., Sudar, D., *et al.* (1998) High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays, *Nature Genetics*, 20(2): 207-211.
- Quaid, K. A. (2017) Genetic testing for Huntington disease, *Handbook of Clinical Neurology*, 144: 113-126. Doi: 10.1016/B978-0-12-801893-4.00010-9.
- Quintáns, B., Ordóñez-Ugalde, A., Cacheiro, P., Carracedo, A., Sobrido, M. J. (2014) Medical genomics: The intricate path from genetic variant identification to clinical interpretation, *Applied and translational genomics*, 3(3): 60-67. Testo disponibile a: <https://doi.org/10.1016/j.atg.2014.06.001>.
- Rai, A. (2002) Pharmacogenetic interventions, orphan drugs, and distributive justice: the role of cost-benefit analysis, *Social Philosophy and Policy*, 19(2): 246-270.
- Rebecchi, D., a cura di (2018) *I percorsi clinici della psicologia. Metodi, strumenti e procedure nel Sistema Sanitario Nazionale*, Milano: Franco Angeli.
- Regione Emilia-Romagna (2011) Organizzazione della Rete regionale Hub & Spoke per le malattie rare pediatriche, *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna*, n. 12, 18 gennaio 2012, Delibera di Giunta regionale 19 dicembre 2011, n. 1897.
- Regione Emilia-Romagna (2017) Ridefinizione della rete regionale per le malattie rare di cui alla DGR 160/2004 in applicazione del DPCM 12.1.2017 recante definizione e aggiornamento livelli essenziali di assistenza, *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna*, n. 279, 18 ottobre 2017, Delibera di Giunta regionale 19 settembre 2017, n. 1351.

- Regulation (EC) n. 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products, *Official Journal of the European Communities*, 22/1/2000. Testo disponibile a: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF> (accesso effettuato il 12 marzo 2021).
- Richter, T., Nestler-Parr, S., Babela, R., *et al.* (2015) Rare Disease Terminology and Definitions – A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group, *Value in Health*, 18(6): 906-914. Testo disponibile a: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.05.008>.
- Robertson, J. (1973) *Bambini in ospedale*, trad. it. a cura di L. Nahon, Milano: Feltrinelli.
- Robin, N. H. (2018) Teaching dysmorphology in the era of genomics: new technologies, new learners, *Current Opinion in Pediatrics*, 30(6): 699-700.
- Rodwell, C., Aymé, S., eds. (2014) *2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe*, July. Testo disponibile a: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/rare_diseases/docs/2014report_rare_disease_activitiessu_1_en.pdf (accesso effettuato il 12 marzo 2021).
- Rodwell, C., Aymé, S. (2015) Rare disease policies to improve care for patients in Europe, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1852(10, Part B): 2329-2335. Testo disponibile a: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.02.008>.
- Salerno, P., Agazio, E., Taruscio, D. (2005) Elementi di epidemiologia e malattie rare, *Rapporti ISTISAN* 05/11, Roma: Istituto Superiore di Sanità, pp. 9-14. Testo disponibile a: <https://www.iss.it/documents/20126/955767/05-11.1122629701.pdf/9e41200f-d3bf-05b4-7eb4-4468c7a13ae1?t=1575578914016> (accesso effettuato il 12 marzo 2021).
- Sarajarvi, A., Haapamaki, M. L., Paavilainen, E. (2006) Emotional and informational support for families during their child's illness, *International Nursing Review*, 53(3): 205-210.
- Sawyer, M., Couper, J., Martin, J., Kennedy, J. (2003) Chronic illness in adolescents, *The Medical Journal of Australia*, 179(5): 237.
- Starke, M., Albertsson Wikland, K., Möller, A. (2002) Parents' experiences of receiving the diagnosis of Turner syndrome: an explorative and retrospective study, *Patient education and counseling*, 47(4): 347-354.
- Stolk, P., Willemsen, M. J. C., Leufkens, H. G. M. (2006) Rare essentials: drugs for rare diseases as essential medicines, *Bulletin of the World Health Organization*, 84(9): 745-751.

- Stoller, J. K. (2018) The Challenge of Rare Diseases, *CHEST*, 153(6): 1309-1314. Testo disponibile a: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.12.018>.
- Sutton, E., Young, J., McInerney-Leo, A., *et al.* (2006) Truth telling and Turner syndrome: the importance of diagnostic disclosure. *The Journal of Pediatrics*, 148(1): 102-107.
- Suzigan, L. Z. C., de Paiva e Silva, R. B., de Lemos-Marini, S. H. V., *et al.* (2004) Turner syndrome: the patients' view, *Jornal de Pediatria*, 80(4): 309-314. Testo disponibile a: <http://www.jped.com.br/conteudo/04-80-04-309/ing.asp> (accesso effettuato il 12 marzo 2021).
- Tarricone, R. (2006) Cost-of-illness analysis. What room in health economics? *Health Policy*, 77: 51-63.
- Taruscio, D., Cerbo, M. (1999) Malattie rare: concetti generali, problemi specifici ed interventi sanitari, *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 35: 237-244.
- Taruscio, D., *et al.* (2017) Il Registro Nazionale Malattie Rare nel contesto nazionale ed internazionale – 3° Rapporto (dati al 31 dicembre 2014), *Rapporti ISTISAN* 17/8, Roma: Istituto Superiore di Sanità, pp. 22-27. Testo disponibile a: https://www.iss.it/documents/20126/45616/17_8_web.pdf/d8e73162-35e6-de84-5471-f0f145b4f594?t=1581099274879 (accesso effettuato il 12 marzo 2021).
- Vallino, D. (2009) *Fare psicoanalisi con genitori e bambini*, Roma: Borla.
- Vasudevan, P., Suri, M. A. (2017) A clinical approach to developmental delay and intellectual disability, *Clinical Medicine Journal*, 17(6): 558-561. Testo disponibile a: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-6-558>.
- Venter, J. C., *et al.* (2001) The sequence of the human genome, *Science*, 291(5507): 1304-1351.
- Wang, D., Pascual, J. M., De Vivo, D. (2002) Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome, July 30 [updated 2018 Mar 1]. In: M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, *et al.*, eds., *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington. Testo disponibile a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1430/> (accesso effettuato il 12 marzo 2021).
- Wästfelt, M., Fadeel, B., Henter, J. I. (2006) A journey of hope: lessons learned from studies on rare diseases and orphan drugs, *Journal of Internal Medicine*, 260(1): 1-10.
- WHO (2018) *World Health Organization releases new International Classification of Diseases (ICD 11)*, 18 June. Testo disponibile a: <https://www.who.int/news-ro>

om/detail/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-(icd-11) (accesso effettuato il 12 marzo 2021).

- Williams, A. (1996) QALYS and ethics: A health economist's perspective, *Social Science and Medicine*, 43(12): 1795-1804.
- Winnicott, D. W. (1970) *Sviluppo affettivo e ambiente*, Roma: Armando.
- Wolinsky, H. (2005) Disease Mongering and Drug Marketing, *EMBO Reports*, 6(7): 612-614.
- Wright, C., Steinway, C., Jan, S. (2018) The Genesis of Systems of Care for Transition to Adulthood Services: Emerging Models in Primary and Subspecialty Care, *Current Opinion in Pediatrics*, 30(2): 303-310.
- Xue, Y., Ankala, A., Wilcox, W., et al. (2015) Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing, *Genetics in Medicine*, 17: 444-451. Doi: 10.1038/gim.2014.122.
- Zamora, B., Maignen, F., O'Neill, P., Mestre-Ferrandiz, J., Garau, M. (2019) Comparing access to orphan medicinal products in Europe, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14, article n. 95. Testo disponibile a: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1078-5>.
- Zani, B., Cicognani, E. (2000) *Psicologia della salute*, Bologna: Il Mulino.



Le malattie rare sono veramente rare? Sono più di 6.000 le “malattie orfane”, di cui l’80% di origine genetica, portatrici di cronicità, discriminazione e solitudine. Tuttavia, esistono numerose reti di supporto capaci di prendere in carico il paziente, e chi lo assiste, dalla diagnosi fino all’individuazione delle terapie più adatte, grazie alla competenza di esperti e di centri specialistici in Italia e in Europa. L’opera è uno strumento introduttivo per orientarsi, comprendere e iniziare a muoversi nel complesso panorama, in continua evoluzione, delle malattie rare.