

Le malattie rare polmonari e la rete ERN-LUNG

Ilaria Ferrarotti

Le malattie rare (MR) rappresentano un grave onere sanitario in tutto il mondo. In Europa, una malattia viene definita rara se colpisce meno di una persona su 2.000, mentre negli Stati Uniti, secondo la definizione dell'US National Institute of Health Office of Rare Diseases, rara è una malattia o disturbo che colpisce meno di 200.000 persone, oppure ne colpisce più di 200.000, per le quali, però, non esiste una ragionevole aspettativa che il costo del farmaco per la loro patologia, il suo sviluppo e disponibilità siano recuperati dalle vendite. In Italia, secondo le stime dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), i malati rari sono 1-2 milioni.

Esistono tra le 6.000 e 8.000 MR e ne vengono descritte di nuove regolarmente nelle pubblicazioni scientifiche. Esse spaziano dall'età pediatrica all'età adulta e includono condizioni estremamente differenti tra loro in termini di impatto clinico, prognosi, disabilità associate e comorbidità potenziali. Si stima, inoltre, che circa l'80% abbia una base genetica.

Ad accomunare la sorte dei pazienti, oltre alla rarità della patologia, vi sono diversi problemi, a cominciare dalle diagnosi tardive,

dalla carenza di cure efficaci, dalle difficoltà assistenziali e dall'alto costo delle medicine per la cura. Il ritardo nella diagnosi delle MR dipende da vari fattori, tra cui la mancanza di conoscenze adeguate da parte dei medici, spesso collegata alla estrema rarità della malattia, la presenza di segni clinici individualmente non diagnosticati, l'assenza o la limitata disponibilità di test diagnostici, la frammentazione degli interventi, l'inadeguatezza dei sistemi sanitari. Ne consegue che molti malati rari non riescono a ottenere un inquadramento della loro patologia nel corso di tutta la loro vita. Inoltre, l'eziologia di almeno la metà delle MR purtroppo resta ancora sconosciuta.

Le persone affette dalle MR sono più vulnerabili sul piano psicologico, sociale, economico e culturale. Emblematico il fatto che, in un clima di grandissima incertezza conoscitiva come quello che stiamo vivendo, una delle domande che ha maggiormente attanagliato la popolazione dei malati rari riguardava la possibile maggiore suscettibilità di questa categoria di pazienti all'infezione da COVID-19 e, qualora infettati, un possibile decorso più drammatico. Questo dilemma ha coinvolto sia l'età pediatrica che quella adulta. Inoltre, la trasformazione dell'offerta sanitaria degli ultimi 12 mesi ha pesato fortemente sulla vita dei malati rari. Una *survey*, promossa dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) e UNIA-

MO Federazione Italiana Malattie Rare Onlus, dal 23 marzo al 5 aprile 2020, ha raccolto 1.174 questionari: il 52% dei rispondenti ha dichiarato di aver rinunciato, in seguito a consiglio medico o per scelta autonoma, a terapie ospedaliere per non essere esposti al contagio.

Inoltre, a causa della mancanza di sufficienti conoscenze mediche e scientifiche, molti pazienti non vengono diagnosticati e le loro malattie non vengono riconosciute. Quindi, la presa in carico di questi pazienti è per lo più sintomatica. 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 nella ricerca e nella solidarietà sociale con approcci multidisciplinari che coinvolgano tutti gli *stakeholder* (Figura 1).

Per molto tempo le malattie rare sono state ignorate, soprattutto dalle Istituzioni: sono

infatti rientrate nel Piano Sanitario Nazionale solo dal 1998. Nel 2014 è stato approvato il *Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) 2013-2016*, nato per dare omogeneità alle azioni intraprese in Italia nel settore delle MR da parte del Ministero della Salute, dall'ISS e dalle Regioni. Il piano ha focalizzato la sua attenzione sull'organizzazione della Rete dei Presidi sul territorio nazionale, sulla creazione del Registro nazionale e Registri regionali, sul percorso diagnostico e assistenziale, senza dimenticare l'innovazione terapeutica (tra cui i farmaci orfani) e il ruolo delle Associazioni di pazienti. Nel 2017 c'è stato un momento di svolta importante in cui molti interventi attesi da tempo si sono concretizzati; infatti, il 15 settembre 2017 sono entrati in vigore i Nuovi Lea (definiti dal D.P.C.M. del 12 gennaio 2017), con l'aggiornamento dell'elenco delle MR soggette a esenzione.

Parallelamente, sul versante UE, si è supportata l'istituzione di una rete di riferimento europea per le MR, nell'ambito della quale privilegiare il trasferimento delle espe-

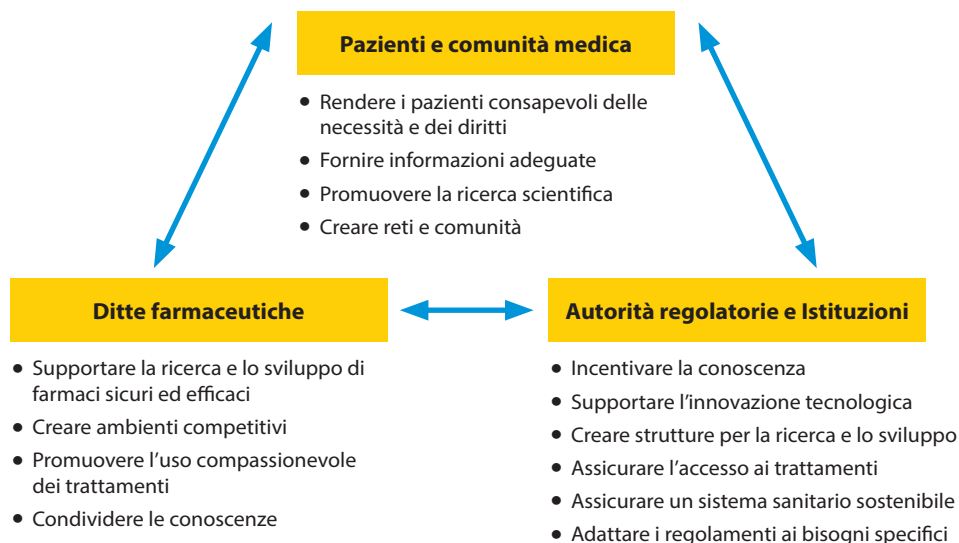


Figura 1. Priorità multidisciplinari per le malattie rare.

rienze, lo scambio di informazioni e di dati, di campioni biologici, di immagini radiologiche e altri elementi diagnostici, anziché movimentare i pazienti. Tra gli strumenti che la UE intende maggiormente condividere sono elencati i registri e i *database*, le linee guida e le informazioni, le immagini trasmesse per via telematica, le attività di formazione.

A tal fine, il 16 marzo 2016 è stata lanciata dalla Commissione europea la *call* relativa alle Reti di Riferimento Europee (European Reference Network – ERN). Le ERN sono reti sanitarie transfrontaliere virtuali che forniscono ai medici delle MR una piattaforma centralizzata, oltre i confini, per condividere conoscenze ed esperienze con gli obiettivi di migliorare l'accesso dei pazienti alla diagnosi, all'assistenza e al trattamento, creando *database* comuni sulle MR e sviluppando linee guida

cliniche, per facilitare la mobilità delle competenze piuttosto che dei pazienti stessi.

Il progetto ha previsto la creazione di 24 Reti, che raggruppano le condizioni rare principalmente sulla base dell'apparato coinvolto. A questo fine, le malattie rare polmonari sono raggruppate nella rete ERN-LUNG (Figura 2).

ERN-LUNG è quindi una rete di operatori sanitari europei e organizzazioni di pazienti, incentrata sul paziente e impegnata in tutta Europa e nel mondo a ridurre la morbidità e la mortalità da malattie polmonari rare nelle persone di tutte le età attraverso la cura del paziente, il patrocinio, l'istruzione, la ricerca e la condivisione delle conoscenze.

Si stima che fino a 3 milioni di europei abbiano una malattia polmonare rara.

Le malattie polmonari rare comprendono

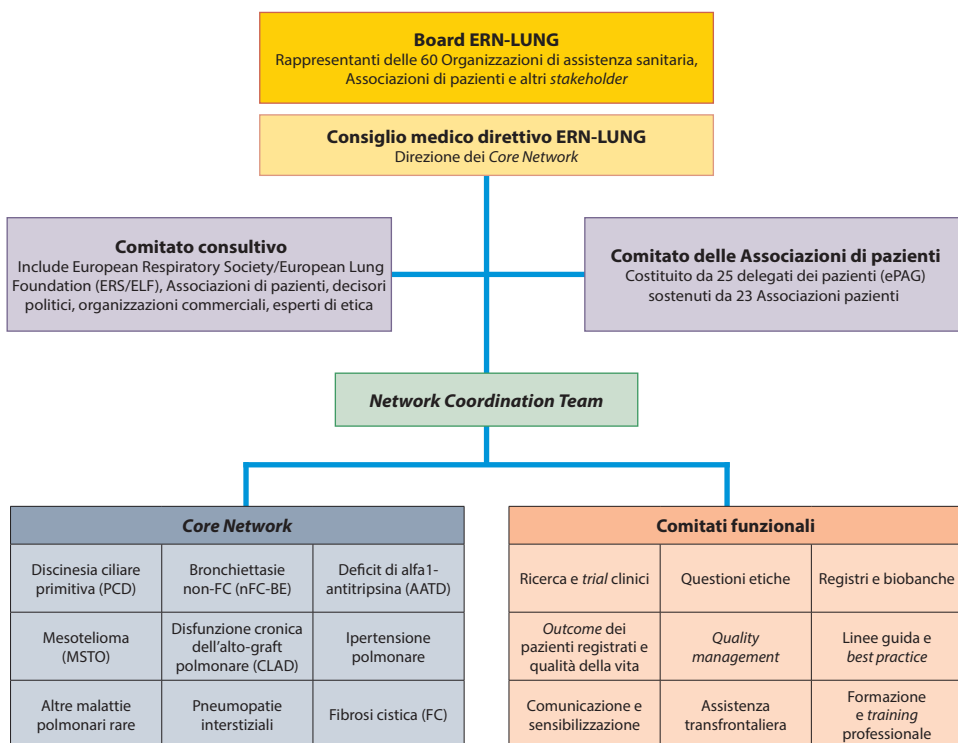


Figura 2. Struttura organizzativa dell'ERN-LUNG (mod. da www.ern-lung.eu).

un gran numero di disturbi respiratori eterogenei che sono singolarmente rari ma sono collettivamente associati a morbidità, mortalità e utilizzo di risorse sanitarie sostanziali. Alcuni disordini sono abbastanza diffusi e colpiscono decine di migliaia di pazienti (come sarcoidosi e fibrosi cistica), altri vengono considerati ultra-rari e riguardano meno di un caso ogni milione di abitanti (come la sindrome di Birt-Hogg-Dubè o l'istiocitosi polmonare).

Per molti individui che sviluppano una MR, il periodo che intercorre tra la comparsa dei primi sintomi e la corretta diagnosi è spesso caratterizzato da ritardi inaccettabili. La loro diagnosi può essere difficile perché i sintomi potrebbero essere mascherati, fraintesi o scambiati per altre malattie più comuni che condividono sintomi simili, specialmente nelle prime fasi.

Negli ultimi due decenni, la diagnosi di MR come fibrosi cistica, malattie polmonari interstiziali, deficit di alfa1-antitripsina, ipertensione arteriosa polmonare e linfangioleiomiomatosi è notevolmente aumentata grazie a specifici programmi di *screening*, maggiore consapevolezza tra i medici e la creazione di centri di riferimento per la loro diagnosi e trattamento. Tuttavia, molte altre malattie genetiche rare con manifestazioni polmonari (disturbi genetici del metabolismo dei tensioattivi, sindrome di Birt-Hogg-Dubè, displasia broncopolmonare, enfisema lobare congenito, discinesia ciliare, enfisema ereditario dovuto a mutazioni di elastina con *cutis laxa*) rimangono ancora sottodiagnosticate con conseguente carenza di trattamenti specifici.

Le malattie polmonari complesse richiedono cure multidisciplinari e supporto psicosociale. La diagnosi precoce e l'accesso alle cure specialistiche possono migliorare i risultati per molte di queste condizioni.

ERN-LUNG affronta una serie di condizioni polmonari rare e complesse, tra cui fi-

brosi polmonare idiopatica, sarcoidosi, fibrosi cistica, bronchiectasie da fibrosi non cistica, ipertensione polmonare, discinesia ciliare primaria, deficit di alfa-1 antitripsina, mesotelioma, disfunzione cronica di allotrapianto e altre malattie polmonari rare. ERN-LUNG fornisce ai pazienti l'accesso ai *team* membri interdisciplinari, fornendo seconde opinioni *online* su casi complessi senza richiedere ai pazienti di viaggiare. ERN-LUNG è attualmente composta da 60 operatori sanitari in 12 Paesi ed è organizzata in nove Reti centrali, che rappresentano la diversità delle malattie e delle condizioni che colpiscono il sistema respiratorio.

Oltre a questi sottogruppi di malattie, ERN-LUNG è anche organizzato in Comitati funzionali i cui obiettivi sono affrontare temi trasversali generali che interessano tutte le reti centrali attuali e future. Questi includono ricerca e studi clinici, questioni etiche, registri e biobanche, risultati riportati dai pazienti e qualità della vita, *quality management*, linee guida cliniche e migliori pratiche di cura, comunicazione e sensibilizzazione, assistenza transfrontaliera, formazione e istruzione medica continua.

Nella presente sezione *Malattie Rare del Polmone* gli esperti si occuperanno di volta in volta di una malattia rara polmonare, ponendo l'accento sui recenti successi ottenuti in ambito diagnostico, clinico e terapeutico.

Bibliografia di riferimento

- European Reference Network. Respiratory Diseases (ERN-LUNG). www.ern-lung.eu.
- Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Censimento dei bisogni (23 marzo - 5 aprile 2020) delle persone con malattie rare in corso di pandemia da SARS-CoV-2*. Versione del 30 maggio 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 39/2020). Roma: Istituto Superiore di Sanità 2020.
- SPAGNOLO P, DU BOIS RM, COTTIN V. *Rare lung disease and orphan drug development*. *Lancet Respir Med* 2013;1:497-87.