

Come riconoscere le zebre in una mandria di cavalli

Monica Mazzucato,
Paola Facchin

REGISTRO MALATTIE RARE
REGIONE VENETO

Nel setting delle cure primarie, le malattie rare non lo sono poi tanto e il numero di malati è globalmente consistente. La sensazione basata sull'esperienza personale di un singolo medico, però, difficilmente coglie l'entità complessiva del fenomeno: di molte patologie egli può vedere solo un caso o anche nessuno nella sua vita professionale.

Quanto numerosi siano i malati dipende dalla definizione di rarità alla quale si fa riferimento. Si adotta comunemente il criterio di prevalenza, ma in paesi diversi vengono adottati limiti differenti, per cui non esiste una lista unica e unanimemente condivisa a livello mondiale. A livello europeo, una malattia è considerata rara se colpisce 1 persona su 2.000 (Orphanet 2007). Il collega che ha narrato il caso, ha senz'altro omesso dal novero delle malattie rare che ha in carico molte condizioni con tale prevalenza.

E' peraltro riconoscibile un «gradiente di rarità», differente a seconda delle aree geografiche: in Italia esistono malattie rare più fre-

IL CASO

Singolari ma quanto?

Ho letto in un articolo australiano (Knight 2006) che le malattie rare affliggono dal 6 al 10 per cento della popolazione generale; facendo i conti, nella mia personale popolazione di 1.500 assistiti dovrebbero esserci almeno 90 affetti da una malattia rara. Io non ci arrivo: nei miei elenchi annovero un Churg-Strauss, un X fragile, tre Recklinghausen in due famiglie distinte, un ermafroditismo vero, una osteogenesi imperfetta, cinque sclerosi multiple, quattro reni policistici, due sclerosi sistemiche; altro non mi viene in mente.

Allora mi chiedo se collimino i concetti di rarità: un po' troppo restrittivo il mio o un po' troppo accogliente quello degli autori del *Medical Journal of Australia*?

Comunque stiano le cose a livello statistico, resta il fatto che il medico di famiglia si sente a volte un po' solo di fronte a tali pazienti, soprattutto passata la fase diagnostica, quando ormai la diagnosi è consegnata agli archivi e, pur non essendoci spesso molto da fare a livello terapeutico causale, rimane il grande impegno di prevenire o curare le possibili complicazioni (che qualche volta sono ignorate dai pazienti e che altre volte danno una bella botta alla qualità della loro vita), nonché lo sconforto dei malati e dei familiari.

La letteratura per la medicina generale tende a non occuparsi di sindromi che interessano una fetta minoritaria degli assistiti. Spesso i centri deputati e le associazioni dei malati sono difficili da raggiungere o da interpellare da parte del paziente, che preferirebbe delegare il medico di fiducia a farlo, per potersi poi rivolgere a lui.

Mi piacerebbe che una rivista come *Occhio Clinico* creasse una specie di repertorio delle malattie rare basato sulle effettive esperienze dei colleghi, con la possibilità di discutere tra medici di famiglia e anche con gli specialisti.

quenti che colpiscono qualche migliaio di pazienti, come, per esempio, la sclerosi laterale amiotrofica, le distrofie muscolari, la talassemia o l'emofilia. Per altre si può stimare che gli affetti siano qualche centinaio; per altre ancora non esistono studi di prevalenza, ma solo descrizioni in letteratura di singoli casi. →

Le politiche per le malattie rare in Italia

BOX

In Italia si è iniziato ad affrontare le malattie rare nel Piano sanitario nazionale 1998-2000, in cui per la prima volta si sono individuati obiettivi e azioni da attuare. In seguito, nel 2001, il decreto ministeriale numero 279 ha istituito la rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, riconoscendo ai malati l'esenzione dalla partecipazione alle spese sanitarie (<http://www.ministero-salute.it/assistenza/malattierare/malattierare.jsp>). Il decreto contiene una lista costituita da 581 entità singole e di gruppi di malattie, sciogliendo i quali si arriva a un totale di 2.138 nomi di malattie. I malati affetti da queste patologie hanno un'esenzione senza limite di durata e di prestazioni. Infatti, a causa della varietà delle manifestazioni cliniche, è valida per tutte le prestazioni per il trattamento e il monitoraggio della malattia accertata e per la prevenzione degli aggravamenti incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA) e previste dai protocolli (ove esistenti), definiti dai centri di riferimento. Uno dei punti strategici del decreto è la creazione della rete di assistenza costituita da presidi accreditati, appositamente individuati dalle Regioni, ai quali spetta la definizione dei percorsi assistenziali e dei protocolli diagnostico-terapeutici. Il decreto stabilisce che i pazienti possano usufruire dei benefici previsti all'interno di tale rete di centri di riferimento, cui compete la certificazione dei malati. Punto cruciale è, quindi, il legame tra attività assistenziale dei presidi accreditati, concessione dei benefici ai pazienti e monitoraggio epidemiologico attraverso la creazione di registri su base regionale, che alimentano il Registro nazionale (<http://www.iss.it/cnmr/>). Tutte le Regioni hanno già individuato i propri presidi accreditati e molte hanno attivato i propri Registri.

Di queste malattie si possono registrare meno di dieci persone affette in un paese come l'Italia: è il caso della progeria (invecchiamento prematuro), di molte sindromi genetiche o di sequenze malformative complesse*

Attualmente, si calcolano più di 6.000 malattie genetiche e ogni settimana, in letteratura medica, vengono descritte 5 nuove malattie (<http://www.rdtf.org>).

Se è vero, però, che quasi tutte quelle genetiche sono malattie rare, non è vero l'inverso: esistono malattie molto rare infettive o autoimmuni. Le malattie rare sono malattie gravi, croniche, evolutive, che possono presentarsi sin dalla nascita o nell'infanzia, oppure (nel 50 per cento dei casi) insorgere in età adulta, come le malattie di Huntington, di Crohn, di Charcot-Marie-Tooth, la sclerosi laterale amiotrofica, il sarcoma di Kaposi o il cancro della tiroide. Sono condizioni tra loro eterogenee, ma accomunate dalla bassa prevalenza e da aspetti di complessità assistenziale. Esse convogliano sempre più l'interesse della sanità pubblica, secondo la quale attenzioni e risorse non vanno destinate solo a patologie che riguardano molte persone, ma an-

che a condizioni che, se pur meno frequenti, hanno però un forte impatto sulla comunità (vedi il box). I pazienti sono spesso gravati da un decorso cronico di malattia, dall'insorgenza di disabilità e dalle conseguenze della rarità stessa, prima tra tutte la scarsa conoscenza della condizione che li affligge, che implica una difficoltà oggettiva della diagnosi tempestiva da parte del medico, di medicina generale o specialista che sia. Nelle persone con malattia rara si verifica pertanto una situazione complessa di danno, aggravata dal fatto di vivere un senso di isolamento e di abbandono (soprattutto quando le possibilità terapeutiche sono limitate) che richiede un approccio globale e multidisciplinare.

L'ESPERIENZA DELLA REGIONE VENETO

EurORDis (European organizations for rare diseases), l'organizzazione europea delle malattie rare, ha stimato che queste condizioni colpiscono dal 6 all'8 per cento della popolazione, il che corrisponde a circa 27 milioni di europei. La stima è quindi simile a quella riportata nel caso. Tuttavia, per stabilire quanti siano realmente i malati, bisognerebbe disporre di un monitoraggio attivo per un periodo sufficientemente lungo in un'area territoriale omogenea. I registri regionali istituiti in attuazione alla legge nazionale costituiscono una preziosa opportunità in tal senso.

A partire dal 2002 è attivo nella Regione Veneto un sistema completamente informatizzato, che intende costituire la base della rete di assistenza ai pazienti affetti (<http://malattierare.pediatria.unipd.it>). Tale sistema collega la rete dei presidi ospedalieri accreditati e la rete di assistenza territoriale, consentendo la formulazione di piani terapeutici e assistenziali, l'erogazione di servizi ai pazienti e la registrazione dei casi. Nel contempo, il registro offre una fotografia del fenomeno: anche se è riconoscibile un picco di incidenza in età pediatrica, più del 70 per cento dei circa 12.000 pazienti registrati appartiene alla fascia di età adulta. Considerando i pazienti di tutte le età, i gruppi di malattie più frequenti sono:

- ◆ le malformazioni congenite (16 per cento);
- ◆ le malattie dell'apparato visivo (14,9 per cento);
- ◆ le malattie ematologiche (13,8 per cento);
- ◆ le malattie neurologiche (11,3 per cento).

Tra le malattie più frequentemente diagnosticate vi sono le anomalie cromosomiche, le neurofibromatosi, le distrofie retiniche ereditarie, l'emocromatosi, le emofilie e i disordini

trombofilici, la sclerosi laterale amiotrofica, l'acalasia e via via altre forme più rare.

I dati del registro sono inferiori a quelli ottenuti dalle schede di dimissione ospedaliera (2,6 per mille vs 4,4 per mille della Regione Veneto e di molto inferiori a quelle austriane). Tra i 1.500 assistiti di un medico di medicina generale vi sarebbero dai quattro agli otto pazienti con malattia rara, anche se possono capitare inusuali cluster che alzano la media, come al collega del caso.

MALATTIE RARE E MEDICINA GENERALE

Parlare di malattie rare e medicina generale potrebbe sembrare una contraddizione in termini. In realtà il dominio della medicina generale è il problema di salute non selezionato e non differenziato (Phillips 2001).

Alcuni autori hanno descritto l'occorrenza di casi straordinari in un contesto di assistenza primaria (MacIntyre 1993, Phillips 2004) e, comunque, il medico di medicina generale è coinvolto nelle diverse tappe del percorso assistenziale, dalla formulazione del sospetto diagnostico fino alla fase in cui è necessario erogare cure palliative.

Gli errori e i ritardi diagnostici possono comportare il mancato accesso a terapie in grado di modificare la storia naturale o, qualora non esista una cura (come per la maggior parte delle malattie rare), ai trattamenti che possono prolungare la durata della vita.

Molte persone affette da malattie non riconosciute vengono seguite in base ai loro sintomi. Secondo uno studio condotto da EurORDis su circa 6.000 pazienti, nel 25 per cento dei casi erano intercorsi da 5 fino a 30 anni tra i primi sintomi e la diagnosi definitiva e il 40 per cento dei pazienti aveva ricevuto una prima diagnosi errata (EurORDis 2007). Sono effettivamente poche le malattie rare che si presentano con segni clinici patognomonici; se, però, talvolta i segni e i sintomi di

Rare diseases

Occhio Clinico 2007; 9: 17

Key words: Rare diseases; Disability

Summary

In the primary care setting, rare diseases are quite common and the number of patients is consistent, overall. Ho-

wever, an impression based on the personal experience of just one doctor is unlikely to grasp the overall size of the phenomenon. A doctor might see only one case of many diseases, or even none over the course of his or her career. Rare diseases patients are often burdened by the chronic pro-

gress of their illness, by the growing disabilities and by the consequences of the poor knowledge about the disease, that means an objective difficulty for most doctors, whether GPs or specialists, in quickly diagnosing such diseases.

presentazione sono relativamente comuni, è caratteristica la loro associazione. Si pensi all'emoglobinuria parossistica notturna (o sindrome di Marchiafava Micheli), definita per questo «il grande imitatore» per la sua triade di anemia emolitica, pancitopenia e trombosi. In altri casi non è tanto peculiare l'associazione dei segni o dei sintomi, quanto la loro successione temporale: nella malattia di Whipple, una condizione cronica multisistemica a eziologia infettiva, i pazienti possono per alcuni anni presentare come unico sintomo il dolore articolare, e solo successivamente, un calo ponderale e segni di grave interessamento neurologico.

COMUNICARE E' UN PO' CURARE

Quando anche si affacci un sospetto diagnostico, in molti casi sono necessari accertamenti di estrema specializzazione, che il medico di medicina generale non può effettuare nel suo ambulatorio, ma che devono essere affidati a un centro di eccellenza. Al medico di medicina generale resta il ruolo di mediatore tra il proprio paziente e gli specialisti. Quando la diagnosi viene effettuata dal centro di eccellenza è il paziente stesso che spesso funge da raccordo col proprio medico, riportando i contenuti della comunicazione e nello stesso tempo ponendo domande su prognosi e prospettive terapeutiche. Se la comunicazione della diagnosi è sempre un momento cruciale, lo è a maggior ragione a un paziente con una malattia orfana di conoscenze e spesso di possibili terapie, con evoluzione imprevedibile. Secondo uno studio europeo, circa un paziente con malattia rara su tre ritiene che la diagnosi gli sia stata comunicata in modo non adeguato; uno su quattro riferisce che non gli era stata comunicata la natura genetica della malattia. E' fondamentale poter instaurare facilmente un contatto coi colleghi specialisti, dai quali il paziente torna per i controlli periodici, mantenendo come principale riferimento il proprio medico di famiglia. →

OCCHIO AL CONCETTO

Sorveglianza e vicinanza

- ▶ E' prioritaria la conoscenza della rete dei servizi e dei benefici cui possono accedere gli affetti da malattie rare
- ▶ Il ruolo del curante è di indirizzo a un centro specialistico al primo sospetto, di tramite tra il centro e il paziente e di garanzia della continuità assistenziale

Nella fase di stato della malattia possono intercettare altre patologie (che il medico deve trattare in assenza di linee guida) o complicanze che fanno parte della storia naturale della malattia: si pensi ai pazienti con sindromi predisponenti allo sviluppo di neoplasie, come la sindrome di Peutz-Jeghers e le neurofibromatosi.*

L'INFORMAZIONE NELLA RETE

Bisogna rilevare come le malattie rare non costituiscano generalmente oggetto di approfondimento specifico durante gli studi di medicina. Disporre di informazioni facilmente accessibili sulla malattia e sull'organizzazione delle reti di assistenza è, invece, essenziale per realizzare una presa in carico adeguata del paziente, che, altrimenti, spesso si improvvisa esploratore del web, con tutte le difficoltà di usufruire realmente dei contenuti trovati: è difficile per lui valutare l'autorevolezza delle fonti, e attribuire il giusto valore all'informazione raccolta. Internet, d'altra parte, si afferma come uno degli strumenti più utilizzati anche dai medici per ricercare informazioni su ciò che conoscono poco (Cullen 2002). Esistono banche dati specifiche (Falagas 2007), che permettono di effettuare ricerche per segni clinici. Tra i database più consultati si segnala Orphanet (www.orpha.net), un servizio multilingue che contiene schede redatte da specialisti sulle singole malattie a bassa prevalenza e informazioni su consulenze specialistiche, laboratori, attività di ricerca e associazioni di pazienti.

E' infatti prioritaria per l'assistenza la conoscenza dei percorsi esistenti nella rete dei servizi e dei benefici ai quali i pazienti e i loro familiari possono accedere. Spesso proprio con queste richieste si misura il medico di medicina generale, incontrando non poche difficoltà. La diagnosi si ripercuote sull'intero sistema famiglia e il curante non può far fronte da solo a tutte le conseguenze; per questo è essenziale attivare le reti formali di aiuto, in collaborazione con altri professionisti (assistenti sociali, psicologi, terapisti, insegnanti) e istituzioni, ma anche informali (altri familiari, volontari). In questo senso le associazioni dei malati svolgono un ruolo essenziale, sia nel diffondere informazioni sulle malattie rare e sui diritti dei malati, sia nel supportare il paziente e la sua famiglia all'interno del sistema sanitario. Accanto alle numerose associazioni dedicate a specifiche patologie, in Italia dal 1999 è attiva la Federazione malattie rare



Titolo dell'opera: *Self portrait*

UNIAMO (<http://www.uniamo.org>), un'alleanza nazionale che riunisce più di 50 rappresentazioni di pazienti di oltre 600 diverse patologie (UNIAMO 2007).

UNA MANDRIA DI ZEBRE NEI PASCOLI NOSTRANI

Il detto anglosassone riferito al ragionamento clinico, che recita: «quando senti un rumore di zoccoli, pensa ai cavalli, non alle zebre» (Smith 2000), parlando di malattie rare andrebbe

ribaltato: «non dedurre sempre che si tratti di un cavallo. Potrebbe essere una zebra». Le zebre sono infatti numerose anche al di fuori delle riserve protette (i centri di eccellenza). Attualmente, alcune malattie rare un tempo prettamente pediatriche, grazie a progressi terapeutici, arrivano all'osservazione del medico di medicina generale; in questi casi solo una visione unitaria del paziente e del suo percorso può colmare quel vuoto di assistenza nel passaggio tra età pediatrica ed età adulta, che tante volte i pazienti e le loro famiglie sperimentano. Ciò che spesso manca è la formulazione di un piano costruito intorno al paziente e alla sua famiglia, basato sui bisogni assistenziali e che assicuri una continuità tra il centro di riferimento e le figure professionali del territorio coinvolti nella presa in carico del soggetto affetto.

Accanto a tale modello di rete verticale, emerge la necessità di sviluppare reti orizzontali, costituite dall'insieme dei servizi e delle istituzioni operanti in comunità. Il medico di medicina generale ha l'opportunità e la responsabilità di rappresentare l'elemento di incrocio tra reti orizzontali e reti verticali di assistenza e di realizzare una presa in carico globale del paziente e della sua famiglia. ◆

BIBLIOGRAFIA

- ◆ Phillips WR et al. The domain of family practice: scope, role, and function. *Fam Med* 2001; 33: 273.
- ◆ MacIntyre FL. One in a million: when extraordinary cases occur in an ordinary practice. *J Fam Pract* 1993; 36: 17.
- ◆ Phillips WR. Zebras on the common: rare conditions in family practice. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17: 283.
- ◆ EurORDis. 2007 http://www.eurordis.org/IMG/pdf/Fact_Sheet_Eurordiscare2.pdf
- ◆ Smith CS et al. When you hear hoof beats: four principles for separating zebras from horses. *J Am Board Fam Pract* 2000; 13: 424.
- ◆ Cullen RJ. In search of evidence: family practitioners' use of the Internet for clinical information. *J Med Libr Assoc* 2002; 90: 370.
- ◆ Falagas ME et al. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J* 2007 Sep 20
- ◆ Orphanet. Le malattie rare. <http://www.orpha.net> (sito visitato il 13/12/2007)