

## L'ossimoro<sup>1</sup> delle “Malattie rare” può diventare un problema di Sanità pubblica?

“Un gioiello è un oggetto prezioso, un oggetto raro, qualcosa che ha un valore e non sempre un prezzo”.<sup>2</sup>  
Bruno Munari, 1978

La recente approvazione del testo unico sulle malattie rare da parte dei due rami del Parlamento (Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani) richiama l'attenzione degli operatori di Sanità pubblica su una materia vasta e disomogenea come la ricerca, la diagnosi e il trattamento delle malattie rare. La disponibilità di un testo di legge, anche se devono seguire i decreti attuativi per rispondere alle necessità concrete dei malati e delle loro famiglie, è comunque uno strumento essenziale nella “cassetta degli attrezzi” degli operatori in quanto «dai documenti storici più antichi a quelli contemporanei si hanno prove del ricorso ad atti normativi non solo nei momenti di emergenza (gestione delle epidemie) ma anche nell'organizzazione e il controllo della vita quotidiana sempre in nome e per conto della salute collettiva» (Editoriale. La normazione, lo strumento cardine di Sanità pubblica. Igiene e Sanità Pubblica 2020; 76: 284-286).

«Il coordinamento, il riordino e il potenziamento della Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare» è senz'altro da considerarsi un servizio di sanità pubblica in quanto racchiude i tradizionali canoni della disciplina: l'inquadramento epidemiologico, gli interventi di prevenzione primaria, secondaria e terziaria, e una «adeguata informazione dei professionisti sanitari, dei pazienti coinvolti e delle loro famiglie» (educazione sanitaria). Resta inteso che una decisione di fornire un servizio sanitario pubblico all'intera popolazione dovrebbe essere presa sulla base di prove scientifiche dei suoi benefici, dei suoi rischi e dei suoi costi e tenendo altresì conto delle risorse pubbliche disponibili e delle difficili scelte di priorità in Sanità.

Fornire un servizio sanitario può essere potenzialmente giustificato da motivi di equità e di efficacia/efficienza. Un argomento di equità è la riduzione delle disparità assistenziali ovvero «l'uniformità dell'erogazione nel territorio nazionale delle prestazioni e dei medicinali, compresi quelli orfani». A cui si può aggiungere che le malattie rare sono condizioni morbose che si presentano più frequentemente alla nascita o nell'infanzia cioè in soggetti che non possono avanzare una domanda assistenziale o essere almeno in parte autosufficienti.

Più difficile è fornire prove scientifiche di efficacia/efficienza degli interventi per malattie la cui definizione viene stabilita in base alla “bassa prevalenza” nella popolazione (una prevalenza inferiore allo 0,05 per cento ovvero a 5 casi su 10.000 persone). «Le malattie rare (MR) rappresentano un gruppo trasversale a tutti i sistemi di classificazione nosologica attualmente in uso.

Il criterio di definizione non è né eziologico né topografico, bensì epidemiologico. Le MR sono infatti definite sulla base della bassa occorrenza nella popolazione. Da queste indicazioni scaturiscono due considerazioni: – la definizione di MR è arbitraria (come è arbitraria la definizione di rarità); – la definizione sulla base di una misura epidemiologica rende il “contenitore” permeabile: le misure epidemiologiche si modificano; una malattia che oggi è rara può non esserlo domani e viceversa. Il gruppo quindi è mal definito: può modificarsi, nello spazio e nel tempo, e non solo per ciò che riguarda il contenuto (malattie in esso collocate) ma anche per ciò che riguarda le dimensioni del contenitore (valore soglia)» (Istituto Superiore di Sanità. Elementi di epidemiologia e malattie rare. A cura di Paolo Salerno, Elvira Agazio e Domenica Taruscio, 2005. Rapporti ISTISAN 05/11).

Inoltre, poiché «la presente legge ha la finalità di tutelare il diritto alla salute delle persone affette da malattie rare», andrebbe quanto meno dimostrato che queste persone non godano del diritto stabilito dalla Legge n° 833/78: “La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell’individuo e interesse della collettività mediante il servizio sanitario nazionale” (equo, solidale,

e universale) o non abbiano garantite le prestazioni previste dai Livelli Essenziali di Assistenza (DPCM 12/1/2017). Creare una linea assistenziale privilegiata può creare duplicazioni di servizi e superflui costi aggiuntivi, e l’ “Istituzione del Fondo di solidarietà per le persone affette da malattie rare” può alimentare rivendicazioni da parte di altre categorie “meritevoli”.

Nonostante queste riserve ci sono buone ragioni per ritenere questo argomento un problema di Sanità pubblica. Sebbene siano singolarmente definite malattie “rare”, cumulativamente diventano “collettive”. Dai dati del Registro Nazionale Malattie Rare dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS) si stima che in Italia siano presenti 20 casi di malattie rare ogni 10.000 abitanti e che ogni anno vengono segnalati circa 19.000 di nuovi casi. Secondo la rete Orphanet Italia, nel nostro Paese i malati rari raggiungono circa 2 milioni e nel 70% dei casi si tratta di pazienti in età pediatrica. Si deve considerare che ad oggi si conoscono le basi molecolari di circa 7000 malattie rare ma il loro numero è di circa 9.000 raggruppate in 30 famiglie diverse; di queste, circa 8500 hanno Centri di Riferimento sparsi in tutta Italia (VII Rapporto MonitoRare sulla condizione delle persone con malattia rara in Italia, redatto da Uniarno – Federazione Italiana Malattie Rare). Stante che la maggior parte delle malattie rare inizia durante l’infanzia, ha un andamento frequentemente cronico, e gli esiti sono spesso invalidanti, si devono considerare situazioni devastanti per la salute collettiva e quindi di interesse della Sanità pubblica. Da non trascurare che la prevalenza delle malattie rare aumenta annualmente per la cronicizzazione dei nuovi casi ed il loro numero cresce anche per nuove conoscenze conseguenti ai progressi della ricerca genetica. Il divario tra ciò che si conosce frutto della ricerca e ciò che si attua, fenomeno ben noto e comune in Sanità tanto da stimolare la nascita di una apposita disciplina scientifica (Ricerca traslazionale), è ancora più evidente per le malattie rare tanto da costringere a reinventare strategie programmatiche, modelli di intervento e pratiche assistenziali.

Il modello del servizio sanitario riguardante le malattie rare, una revisione lenta, condizione per condizione, in un’era di rapide scoperte, è quanto mai istruttivo e dovrebbe essere riprodotto per tutte le condizioni patologiche. È costituito infatti da: 1. un’attività di monitoraggio e sorveglianza della malattia espresso con la compilazione di un Registro ovvero di un sistema organizzato di raccolta di dati; quest’ultima viene effettuata in modo regolare e continuo, su pazienti che hanno una caratteristica in comune, rappresentata dalla patologia stessa, e che permette di definire per lo meno alcune misure epidemiologiche quali l’incidenza e/o la prevalenza, oltreché la distribuzione geografica e di ottenere informazioni epidemiologiche sempre più dettagliate, utili anche a stimare il ritardo diagnostico, la migrazione sanitaria e a supportare la ricerca clinica; 2. varie attività di prevenzione primaria (individuazione ed eliminazione di fattori di rischio familiare e ambientale e

diagnosi prenatale), secondaria (diagnosi precoce e screening neonatali “per cui sia disponibile, o in fase di sviluppo avanzato comprovato, una cura”) e terziaria (trattamento e riabilitazione precoce) congiuntamente a quelle delle malattie genetiche e neonatali; 3. un particolare riguardo riservato alle attività di osservazione genetica e di biologia molecolare e di medicina predittiva (in quanto quasi tutte le malattie genetiche possono essere considerate malattie rare perché sono limitate alle persone con determinati geni: infatti, l’80% delle malattie rare sono causate da geni anormali sia ereditari e sia derivare da una mutazione casuale); 4. un’attività di informazione al cittadino sulle tematiche inerenti il proprio stato di salute nella consapevolezza del valore indiscutibile della famiglia come luogo di cura; 5. una attenzione agli aspetti sociali delle patologie che tanto influiscono sulla qualità di vita dei pazienti; 6. l’attività di ricerca sperimentale, che si esplica in studi su meccanismi molecolari, sulla genomica funzionale delle malattie rare, su modelli cellulari di malattie rare e su studi delle malattie rare senza diagnosi.

Ma forse il più significativo beneficio del modello è l’impulso che viene dato alla formazione dei professionisti sanitari non tanto multi-disciplinare e multi-professionale quanto esplicitamente interprofessionale. Solo in questo modo è possibile assicurare la tutela della salute dei soggetti colpiti in quanto le malattie rare sono un coacervo di patologie che rompono gli schemi assistenziali di tipo verticale, non hanno barriere dottrinali, comprendono tutti i settori della medicina. Il Registro Nazionale delle Malattie Rare contiene circa 540 diverse entità nosologiche comunicate dai centri che collaborano con il Registro. È l’occasione ideale per attivare la formazione interprofessionale in cui membri di più professioni sanitarie e sociali imparano insieme durante il percorso formativo con l’obiettivo di applicare una pratica collaborativa per fornire un’assistenza centrata sul paziente e calibrata alle necessità assistenziali. L’emergenza conseguente alla pandemia da Covid-19 ha già dimostrato come molte barriere professionali e disciplinari debbano essere abbattute e si debba introdurre e gestire una flessibilità nella pratica assistenziale. Per evitare di alimentare e moltiplicare silos professionali e disciplinari conseguenti alla iperspecializzazione clinica richiesta dal trattamento delle malattie rare, gli operatori di Sanità pubblica con ampia visione di assistenza sanitaria che copre promozione, conservazione e recupero della salute dovrebbero diventare i promotori e organizzatori della formazione interprofessionale.

Armando Muzzi – Augusto Panà

---

<sup>1</sup> L’ossimoro è una figura retorica consistente nell’accostare nella medesima locuzione parole che esprimono concetti tra loro contrari: nel nostro caso “malattie rare” e “problema di Sanità pubblica” per definizione interessante la collettività. Un contrasto tra il massimo della specializzazione per la fase diagnostico-terapeutica dei casi affetti da malattie rare e il massimo dello sforzo organico per garantire l’assistenza ad una vasta platea di soggetti.

<sup>2</sup> La rarità costituisce un valore che può non corrispondere al prezzo (= valore di mercato). Anche se il prezzo viene

ritenuto giusto solo perché è dato dall'incrocio della domanda e dell'offerta non si tiene conto che il mercato non ha sempre ragione, una considerazione che ben si adatta alle malattie rare.

<sup>3</sup>«Le scelte di priorità in sanità» è da lungo tempo il termine utilizzato, in alternativa al più ostico «razionamento», nelle discussioni sull'allocazione delle risorse nei servizi di assistenza sanitaria e sociale e mira a colmare il divario tra necessità e risorse disponibili, limitando le possibilità di soddisfare pienamente i bisogni. Il tema ha dato luogo ad un enorme numero di articoli di natura politica, economica, sociale in quanto, ad esempio, è richiesto «il coinvolgimento dei cittadini nelle scelte in sanità» (Ministero della salute. Piano Nazionale Linee Guida PNLG10. Roma 2005). Da ricordare che «Le scelte di priorità in sanità» è stato il tema della Conferenza annuale della Ricerca dell'Accademia Nazionale dei Lincei, tenuta a Roma il 23 ottobre 1996.

<sup>4</sup> Presso l'Istituto Superiore di Sanità si svolge un'intensa attività di sorveglianza e sono presenti numerosi registri, come previsto dal DPCM 3 marzo 2017, molti dei quali si occupano di malattie rare: oltre al Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) si deve fare riferimento ai dati del Registro Nazionale Malformazioni Congenite (RNMC); del Registro Italiano Fibrosi Cistica; dei Registri di patologia e progetto RegistRare; del Registro Italiano della Sindrome Emolitico-Uremica; del Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita; del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti; del Registro nazionale della Malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate; del Registro Nazionale Coagulopatie Congenite; del Registro nazionale dei tumori rari.

<sup>5</sup>«Il trasferimento rigoroso e responsabile delle conoscenze genomiche, e di altre discipline «omiche» (trascrittomica, proteomica, metabolomica, nutrigenomica, farmacogenomica), hanno anticipato e accelerato lo sviluppo contestuale della Medicina e della Sanità pubblica di precisione» (Editoriale. La Sanità Pubblica di precisione. Ig. Sanità Pubbl. Ig. Sanità Pubbl. 2020; 76: 69-73)

<sup>6</sup>«Con l'uso di test genetici sulla predisposizione a determinate patologie, la Medicina tenderà a trasformarsi da preventiva a predittiva. Non si tratterà di definire uno stato precoce o precocissimo di malattia ma di prevedere il rischio di sviluppare alcune patologie ed agire di conseguenza» (Editoriale. La Genomica in Sanità Pubblica. Ig. Sanità Pubbl. 2015; 71: 235-240)

<sup>7</sup>«Il Ministero della salute, nell'ambito delle attività informative e comunicative previste a legislazione vigente, promuove azioni utili per assicurare un'informazione (viene tassativamente escluso il termine «formazione») tempestiva e corretta ai pazienti affetti da una malattia rara e ai loro familiari e per sensibilizzare l'opinione pubblica sulle malattie rare» (DDL del 26 maggio 2021 approvato in via definitiva il 3/11/2021 dalla XII Commissione del Senato riunita in sede deliberante).