

**SANITA' & RICERCA**

# Malattie rare Milioni di italiani vivono nell'incubo

*E ogni anno si aggiungono ventimila nuovi casi*

di FEDERICA CAPPELLETTI

**L**E MALATTIE RARE colpiscono meno di un cittadino ogni duemila. Ne sono comunque affetti oltre trenta milioni di europei, tre milioni sono italiani, molti dei quali in età infantile. In Italia si contano ventimila nuovi casi all'anno, oltre centoquarantamila nell'Unione Europea. Nonostante i numeri, l'attenzione al fenomeno è recente. Finora, infatti, le massime autorità internazionali in campo sanitario lo avevano ampiamente ignorato. Ma il problema esiste e la commistione sempre più insistente tra razze lo amplifica. Inoltre, ogni persona possiede dai sei ai dodici geni-malattia, potenzialmente associati o a rischio di sviluppare nei propri figli patologie poco conosciute e, in quanto tali, temutissime sia a livello medico che sociale. Così, su 3500 maschi venuti al mondo, uno è colpito

da distrofia muscolare di Duchenne, su 2500 nati, tra uomini e donne, uno è affetto da fibrosi cistica, uno su 4000 da una malattia della retina, uno su 10mila da atrofia muscolare spinale. Anche se la sordità è relativamente comune (un caso ogni 1000 nati) le diverse sottoforme sono rare: una persona ogni 10mila è interessata dalla forma genetica più comune, provocata da una mutazione presente ogni 40 soggetti. Oggi sono note circa 110 manifestazioni di sordità. L'ottanta per cento delle malattie rare ha una base genetica, il resto è causato da infezioni, allergie, processi degenerativi o proliferativi (il 7 per cento dei tumori rientra nelle malattie rare) o da agenti teratogeni (sostanze chimiche, radiazioni). Fare diagnosi e trovare la cura adatta per le questo tipo di malattie non è per niente facile: oltre 5000 ne esistono a livello planetario, di cui solo 1500 sono più note.

**R**IFERIMENTO della ricerca italiana, è il gruppo di studiosi coordinato dal professor Bruno Dallapiccola (nella foto), direttore scientifico dell'istituto Casa Sollievo della Sofferenza Gregorio Mendel di Roma. Una realtà privata, convenzionata con la Regione Lazio, alla quale tutti possono accedere tramite il servizio sanitario nazionale. L'ultima scoperta dell'istituto romano riguarda l'identificazione del gene responsabile di una forma della sindrome di Joubert, generalmente caratterizzata da ritardo mentale, ma soprattutto da elevata disabilità.

«Questa sindrome — commenta il professor Dallapiccola — fa parte delle malattie rarissime, è causata da almeno cinque geni, tre dei quali oggi conosciuti, è fortemente sotto diagnosticata e in Europa interessa alcune centinaia di famiglie. In questo momento ne stiamo studiando più di 150».

**Da quanto tempo?**  
 «Ci lavoriamo da quattro anni, in collaborazione con University of California di San Diego e University Children's Hospital di Zurigo. L'identificazione di mutazioni in famiglie con un figlio affetto da questa sindrome sarà utilissima per diagnosi e terapie».

**Cosa significa malattia rara?**  
 «Sono patologie che colpiscono un numero limitato di persone. Il paradosso è che sono definite rare, ma hanno dimensioni sociali enormi».

**Qual è l'attività del centro?**  
 «Dal 2000 gestiamo il database italiano dedicato alle malattie rare. Siamo il nodo nazionale della rete europea Orphanet, nata del 1997, che riceve ogni giorno oltre 20 mila contatti. Al database collabora-

no biologi, medici, informatici e funge da supporto al cittadino interessato, consentendo scambi di informazione da una parte all'altra del pianeta. A breve diventerà il contenitore di tutti i test genetici fatti in Europa».

**Esistono farmaci specifici?**

«Al momento si trovano, spesso a costi elevatissimi, dai 300 ai 350 farmaci per curare molti tipi di malattia rara. Per altre esistono trattamenti di supporto anche se meno specifici».

**In che modo e quando ci si occupa di queste patologie?**

«Spesso in maniera del tutto casuale. Cinque anni fa visitando una famiglia siciliana entravo in contatto con la malattia di Joubert e me ne appassionai, anche

perché mi ero impegnato a dare una risposta ai genitori di tre bambini ammalati. Molte malattie rare sono determinate dalla consanguineità. Caso per caso si indagano cause ed effetti. Il medico deve specializzarsi e interagire con i colleghi che lavorano in ambiti diversi. Personalmente studio malattie rare da trent'anni».

### Come si arriva a scoprirne i meccanismi?

«Indagando senza tregua. L'identificazione di certe mutazioni in determinate famiglie è fondamentale. In molti casi l'analisi genetica aiuta a riconoscerle e a diagnosticarle precocemente, consentendo al medico di dare importanti indicazioni per migliorare la qualità di vita del malato».

### Che sintomatologia presenta?

«I segni di una malattia rara possono manifestarsi alla nascita o durante l'adolescenza, come alcuni tipi di atrofia muscolare spinale infantile, la neurofibromatosi, l'oste-

ogenesi imperfetta, le cardiopatie congenite, la sindrome di Rett. Altre in età adulta, come le malattie di Huntington, di Crohn, di Charcot-Marie-Tooth, la sclerosi laterale amiotrofica, il sarcoma di Kaposi, il cancro alla tiroide...».

### Le staminali rappresentano il futuro della ricerca?

«Quelle embrionali, dopo una decina di anni di ricerche, non hanno curato nessuna malattia. Quelle dell'adulto, a mio parere, sono una risorsa straordinaria, come dimostrano le decine di migliaia di persone trattate e guarite ogni anno, sia pure in un ambito ancora limitato di patologie. Molto importanti sono quelle del cordone ombelicale, una raccolta che merita di essere incrementata. L'Italia è uno dei paesi all'avanguardia nella ricerca sulle cellule staminali dell'adulto e questa attività dovrà ricevere finanziamenti sempre più

adeguati alle realizzazione dei programmi. Di fatto, al momento siamo in grado di trattare soprattutto malattie del sangue, tumori, ricostruire la pelle, la cornea, in parte il cuore infartuato, con successi ancora non soddisfacenti nell'ambito delle malattie del sistema nervoso».

### Esiste una geografia delle malattie rare?

«Esiste l'effetto fondatore, tipico delle colonizzazioni. Se io vado in un posto e sono portatore del gene malato, nel corso delle generazioni i miei discendenti possono ricevere il gene, diffondendo quella malattia. In Italia abbiamo due patologie più comuni: la talassemia (tipica del Mediterraneo e del Medio-riente) e la fibrosi cistica (una persona su 25 ne soffre). Il gene della talassemia si è diffuso lungo le coste, nelle zone di confine con gli acquitrini, dove dimoravano zanzare e malaria. Il gene della talassemia, che impediva alla malaria di uccidere i pazienti, da fattore di protezione di quella malattia è diventato un gene-malattia largamente presente in determinate popolazio-

ni che, migrando, lo hanno diffuso in altre terre. La diffusione del gene della fibrosi cistica è stata invece favorita dai portatori della mutazione che, in certi contesti e prima dell'avvento di cure specifiche, li ha resi resistenti alle infezioni intestinali».

### La consanguineità è un fattore di rischio?

«Certamente, soprattutto per le cosiddette malattie autosomiche recessive, quelle che originano dal matrimonio tra due portatori sani (un quarto dei loro figli sarà malato). Si calcola che nel mondo ol-

tre il 30 per cento dei matrimoni sia tra consanguinei e ciò determina un grande incremento di malattie rare».

### Quali sono le peculiarità delle malattie rare?

«Gravi o meno gravi, croniche o degenerative, spesso minacciano la vita. In ogni caso sono disabilitanti. Circa i 2/3 colpiscono in età pediatrica. Molte sono incurabili, in quanto mancano terapie specifiche, in altre situazioni i sintomi vengono trattati per migliorare la qualità di vita».

### La diagnosi è decisiva?

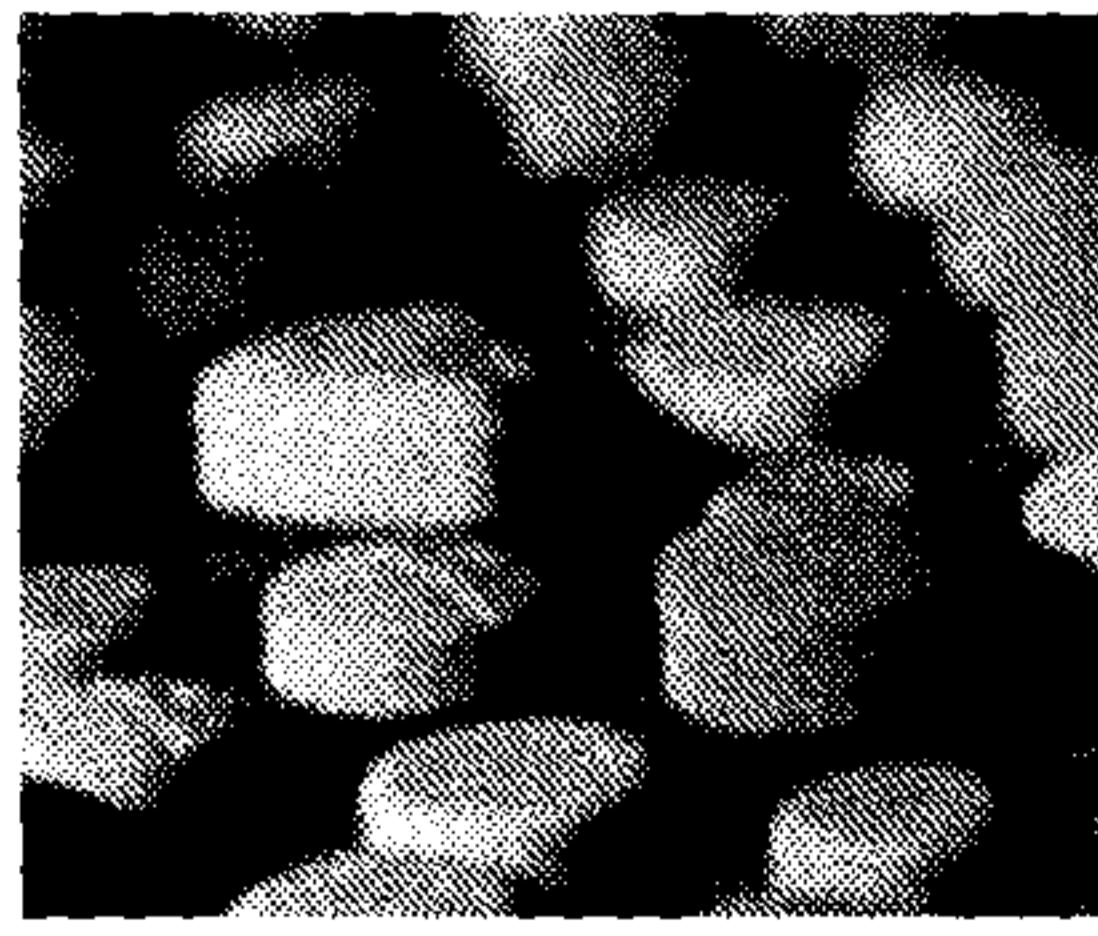
«Una malattia rara riconosciuta tardivamente può negare a un bambino di ambire a una qualità di vita accettabile. Troppo spesso la diagnosi viene fatta in ritardo, con gravi conseguenze per i pazienti. Il 40 per cento dei casi riceve una prima diagnosi sbagliata, il 60 per cento nessuna diagnosi. L'errata diagnosi si traduce in terapie improprie in un paziente su tre, in interventi chirurgici inutili in un paziente su sei e in terapie psicologiche in un caso ogni dieci».

### Passi in avanti se ne sono fatti?

«Nonostante la progressiva presa di coscienza sulle malattie rare negli ultimi decenni, esistono ancora troppe lacune in materia. Soprattutto sulle terapie. La classe politica deve necessariamente prendere atto che le malattie rare costituiscono un tema cruciale della salute. Il costo dei trattamenti è elevato, crea enormi disagi alle famiglie e le conseguenze sociali sono spesso drammatiche».



**IL PERICOLO**  
«Una diagnosi tardiva rischia di compromettere la vita del paziente»



**LE TERAPIE**  
«Il costo è elevato e la classe politica non offre ancora soluzioni concrete»

# I NUMERI

**3**

milioni di italiani, molti dei quali in età infantile, sono affetti da una malattia rara

**80**

casi su 100 hanno origine genetica e un'analisi in questo senso consente la diagnosi precoce

**2**

le patologie rare più comuni in Italia: talassemia e **fibrosi** cistica

**40**

per cento dei casi riceve una prima diagnosi sbagliata

