Le leucodistrofie nel panorama delle malattie rare e metaboliche

Le leucodistrofie nel paronarma delle malattie rare e metaboliche

MALATTIE RARE ESENTI

Per approfondimenti sulla tematica delle Malattie Rare, ***cliccare qui***

Le leucodistrofie sono patologie gravemente invalidanti e degenerative, trasmesse geneticamente, che interessano il sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale), le ghiandole surrenali e altri organi, squilibrando gli ammalati con un progressivo deterioramento delle funzioni cognitive e nervose (capacità di muoversi, pensare, vedere, sentire, percepire, ecc.), che possono giungere ad uno stato di vita vegetativa o alla morte.
Si manifestano soprattutto in età infantile e nella pubertà, con una variante che può insorgere in ogni età dell'epoca adulta.
Esse rientrano nel grande capitolo delle malattie rare e in quello delle malattie metaboliche ereditarie.

Malattie Rare: cosa sono

Le malattie rare consistono in un ampio ed eterogeneo gruppo di patologie, di cui l'80-90% riconosce una base genetica, e altre sono il risultato di infezioni (batteriche o virali) e allergie o dovute a cause degenerative, proliferative e possono interessare tutti gli organi ed apparati dell'organismo umano, coinvolgendo tutte le specialità mediche (nessuna esclusa) ed ogni età (il 75% in età pediatrica). Sono fatali, cronico-invalidanti, neurodegenerative, richiedono un approccio multidisciplinare e rappresentano il 10% delle patologie che affliggono l'umanità.
Attualmente, il loro numero è stimato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità intorno a 6.000/7.000: naturalmente questa stima dipende anche dall'accuratezza della definizione di malattia. Fino ad oggi, in medicina, una malattia è sempre stata definita come un'alterazione dello stato di salute, presentandosi con una configurazione unica di sintomi ed un'unica cura; questo dipende dall'accuratezza della nostra analisi, più essa è precisa, più si percepiscono le sfumature.
Le malattie rare hanno un'ampia diversità di disordini e i sintomi variano non solo da malattia a malattia, ma anche da paziente a paziente che soffrono della stessa malattia.
Queste malattie sono caratterizzate come:
– Gravi, croniche, degenerative e di norma malattie trattate per tutta la vita.
– Malattie disabilitanti, in cui la qualità della vita è compromessa per mancanza di autonomia.
– Malattie in cui il livello di dolore e sofferenza dell'individuo e della sua famiglia è alto.
– Malattie per le quali non esiste una effettiva cura ma i cui sintomi possono essere trattati per migliorare la qualità e la durata della vita.
– Difficoltà ad arrivare alla diagnosi in tempi brevi.
– Scarsità di percorsi assistenziali.
L'andamento cronico e invalidante delle malattie rare richiede il coinvolgimento di più figure professionali: medico (data la

complessità di molte malattie rare, spesso sono coinvolte diverse specializzazioni), infermiere, riabilitatore, assistente sociale, psicologo, etc. Il passaggio dall'età pediatrica a quella adulta è complicato per la mancanza di continuità nelle cure e del proseguimento di progetti assistenziali già attivati. Spesso, i familiari sono coinvolti in maniera totale nella presa in carico di un figlio o coingiunto con malattia rara.
Per le malattie rare, ci possono essere dei prodotti che potenzialmente sono utili per trattare la malattia, ma non hanno mercato sufficiente a ripagare le spese del suo sviluppo, rimangono perciò senza sponsor: questi sono i farmaci orfani. Con lo studio delle malattie rare, si scoprono meccanismi che possono essere utili anche per le malattie cosiddette "comuni".

Malattie rare: i numeri.

L'Unione Europea considera rara una patologia quando vi è una frequenza non superiore di 5 casi su 10.000 persone. Su base continentale (UE), la stima di Eurordis (European Organisation for Rare diseases) di un coinvolgimento tra il 6 e l'8% della popolazione fornisce un numero di malati rari di 24-36 milioni di persone. In Italia si stimano circa 1,5-2 milioni di malati.
Si stima che:
– 1/3 delle persone che nascono colpite da una malattia rara muoiono nel primo anno di vita.
– 1/3 sarà portatore di un handicap permanente.
– 1/3 potrà essere curato ed avere una vita accettabile o quasi.
L'Unione Europea considera le malattie rare una delle aree prioritarie di azione di sanità pubblica.
In molte regioni italiane, a causa della inadeguatezza degli strumenti normativi a disposizione nella classificazione delle patologie rare ed al fatto che per la rilevazione dei numeri si fa riferimento ad indicatori non sempre corretti, mancano

dati precisi sul numero di persone affette da disabilità e malattie rare (molti malati di patologie rare sono classificati come disabili o invalidi civili).

Malattie rare: azione legislativa.

L'attenzione per le malattie rare a livello legislativo e amministrativo, è un fenomeno recente, infatti, nel passato queste malattie erano ignorate dalle Autorità della Salute Pubblica, dai politici e dalla stessa società. Ma, la stimolante azione delle organizzazioni ha sensibilizzato le istituzioni politiche, sanitarie e farmaceutiche ad impegnarsi per la costituzione di centri e laboratori per una diagnosi precoce e una corretta prevenzione, e per la produzione dei cosiddetti farmaci "orfani".
In Europa, a partire dal 1999, ci sono stati vari atti di indirizzo e di diritto che hanno dato avvio alla fase di definizione di interventi atti a ridurre il disagio dei malati rari e aumentare la disponibilità di ausili farmacologici, diagnostici e tecnici che ne migliorassero la qualità della vita. Particolarmente:
– Decisione n. 1295/1999/CE del Parlamento e del Consiglio Europeo, con cui è stato adottato un Programma d'Azione Comunitaria sulle Malattie Rare (1999-2003).
– Regolamento n. 141/2000, concernente i medicinali orfani con l'istituzione della procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano. Per svolgere questa attività è stato istituito nell'ambito dell'European Medicines Agency (EMEA) il Committee for Orphan Medicinal Products (COMP).

Il substrato legislativo delle azioni indirizzate alle malattie rare è rappresentato dal Decreto Ministeriale 279/2001, che definisce la rete nazionale per:

- Prevenzione.
- Sorveglianza.

- Diagnosi e terapia.

Istituisce il Registro Nazionale delle Malattie Rare presso l'Istituto Superiore di Sanità.
Regolamenta il regime di esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie.
Il Decreto Ministeriale 279/2001 individua 581 malattie rare e 13 gruppi di malattie rare aventi diritto all'esenzione per le prestazioni sanitarie correlate alla malattia e incluse nei livelli essenziali di assistenza. Ma altre malattie mancano.
A partire dal 2001 le Regioni hanno iniziato a individuare i Presidi per l'assistenza ai pazienti affetti da Malattie Rare e attualmente le reti regionali sono indicate su quasi tutto il territorio nazionale.

Malattie rare: fattore di disabilità, esclusione e assistenza inadeguata.

Dal punto di vista socio-sanitario, ogni persona con una malattia rara incontra gli stessi problemi: ritardo e mancanza di diagnosi e non corretta comunicazione della stessa, rifiuto dei familiari a collaborare per una maggiore conoscenza della malattia, assenza di informazione sulla loro malattia, mancanza di riferimento a professionisti qualificati, mancanza di disponibilità di assistenza di qualità e benefici sociali, scarsa coordinazione dell'assistenza al paziente, ridotta autonomia, e difficoltà di reintegrarsi nel lavoro, ambienti sociali e familiari, mancanza di farmaci curativi, cure di supporto non sempre disponibili, assistenza socio-sanitaria completa spesso negativa, esclusione sociale, impatto economico sulla famiglia, assistenza medica e socio-assistenziale inadeguate.
Il riconoscimento del diritto alla salute (art. 32 Cost.) pone problemi etici, sociali e sanitari, per quei cittadini che sono colpiti da malattei rare.
Le persone affette sono doppiamente sfortunate: hanno una

malattia come tanti altri, ma grandi difficoltà a trovare l'esperto e le cure necessarie. Sono più vulnerabili psicologicamente, socialmente, culturalmente ed economicamente: queste difficoltà possono essere ridotte dalla applicazione di una appropriata politica pubblica.
Le malattie rare non sono diagnosticate a causa di una scarsa conoscenza scientifica e medica. Nel migliore dei casi, solo alcuni sintomi sono riconosciuti e trattati. Le persone possono vivere per diversi anni in condizioni precarie senza una competente attenzione medica perché rimangono escluse dal sistema sanitario con una malattia non diagnosticata. Quanto bene una malattia rara è conosciuta, determina sia la rapidità di diagnosi e sia la qualità medica e la copertura sociale. Una percezione del paziente della sua qualità di vita è legata più alla loro qualità dell'assistenza che alla gravità della loro malattia o al grado di disabilità associate.
Quindi, le malattie rare rappresentano un forte fattore di disabilità e di esclusione sociale.
Essere affetto da una malattia rara significa vivere in condizioni molto avverse sia dal punto di vista medico che sociale. La comunità medica conosce relativamente poco sulle malattie rare e di conseguenza si ha una inadeguata copertura da parte del sistema sanitario pubblico.
La divisione delle specialità mediche è una barriera all'assistenza completa di un paziente che soffre di una malattia rara.
Tutti quelli che soffrono di malattie rare e le loro famiglie, raccontano delle difficoltà che affrontano per essere ascoltati, informati e indirizzati verso strutture mediche competenti nel caso in cui esistono, in modo da ottenere una corretta diagnosi.
Dopo la diagnosi, i pazienti e le loro famiglie raccontano di casi di assistenza seriamente inadeguata. Le famiglie e gli operatori sanitari frequentemente si lamentano dell'estrema difficoltà nell'affrontare le necessarie operazioni amministrative richieste per ricevere i benefici sociali.
In conclusione, la fascia di popolazione affetta da malattie

genetiche e/o rare nonché malattie croniche invalidanti necessita di particolari attenzioni e interventi sociali e sanitari, sia perché costituita da persone destinate a convivere con una limitazione rilevante della propria autonomia funzionale, sia perché esposte al rischio di possibili ulteriori involuzioni.

Malattie rare: associazionismo.

Dietro ogni malattia rara, c'è una storia vera, grave, di disabilità, di famiglie improvvisamente alle prese con un problema imprevisto, grande e spesso invalicabile.
Molte sono le organizzazioni di malati e loro familiari (associazioni per singola patologia, coordinamenti di singole patologie, alleanze e federazioni tra associazioni della stessa patologia o di diverse patologie), che operano in campi diversi, da quello assistenziale, a livello legislativo, informativo, e in alcuni casi anche sostenendo la ricerca.
Ad esempio, TELETHON rappresenta una grande iniziativa per sostenere la ricerca sulle malattie a base genetica, di cui numerose sono anche quelle rare.
Inoltre. l'alleanza italiana sulle malattie rare è UNIAMO (Federazione Italiana Malattie Rare), mentre in Europa c'è EURORDIS (European Organization for Rare Disorders).
Infine, un esempio di associazione di malati è l'A.I.L.U. (Associazione Italiana Leucodistrofie Unite).
Una più approfondita conoscenza delle malattie (particolarmente quelle rare), una corretta prevenzione, una maggior collaborazione, una legislazione adeguata, una buona conoscenza dei centri e degli esperti, possono portare, non solo ad aggiornare statisticamente il numero dei malati, ma, cosa più importante, a prevenire i danni dei malati o, addirittura, guarirli, ed avere, quindi, un impatto economico più sostenibile dalla società.
L'esperienza ha insegnato che l'unione fa la forza e uniti si vince.

Malattie Metaboliche Ereditarie: cosa sono.

Le malattie metaboliche hanno un carattere ereditario, insorgono maggiormente nei bambini nei primi anni di vita. Consistono nell'alterazione di una reazione enzimatica. e colpiscono con una probabilità del 25% ad ogni gravidanza, quando entrambi i genitori sono portatori sani.
Queste malattie sono gravi e se non debitamente conosciute, causano handicap fisici e mentali, e spesso sono causa di morte precoce.
Sono causate dall'assenza o dalla carenza di uno degli enzimi intracellulari deputati alla produzione di energia nell'organismo. Le proteine, i grassi e gli zuccheri contenuti negli alimenti vengono modificati in aminoacidi, acidi grassi e glucosio: questi composti sono poi ridotti nell'intestino ad acqua e anidride carbonica all'interno delle cellule attraverso la rottura enzimatica dei loro legami chimici. Quest'ultimo processo libera l'energia necessaria alle cellule per tutte le funzioni biologiche: crescita, contrazione muscolare cardiaca e scheletrica, sintesi di mielina per il sistema nervoso centrale, detossicazione dell'organismo, secrezione ed assorbimento, ecc.
Un enzima per essere presente all'interno della cellula in "quantità" e "qualità" sufficiente a svolgere la sua funzione, deve essere "previsto" dal nostro patrimonio genetico grazie alla presenza nel DNA del gene corrispondente, la cui alterazione causa il difetto enzimatico, con conseguente riduzione della produzione di energia e accumulo dei metaboliti; nei pazienti affetti da malattie metaboliche ereditarie si osservano gli effetti della ridotta produzione di energia (ipotonia muscolare, cardiomiopatia, encefalopatie) e/o un accumulo di metaboliti tossici per vari organi ed apparati, quali il fegato, l'encefalo il muscolo cardiaco, il midollo osseo, lo scheletro e l'occhio.
L'esordio e la gravità dei sintomi sono in relazione alla tossicità del metabolita accumulato ed all'entità del difetto

energetico. Infatti, le malattie metaboliche ereditarie si manifestano in:
– Forme neonatali a rapida evoluzione con ipotonia, convulsioni, coma e morte, sviluppo di gravi handicap neurologici irreversibili.
– Forme a lenta progressione, dove la sintomatologia insorge in età successive con comparsa di ritardo dello sviluppo neuromotorio (ritardo nella deambulazione autonoma e/o nello sviluppo del linguaggio, crisi convulsive, comi improvvisi, rifiuto dell'alimentazione, vomito, segni di insufficienza epatica, ipotonia muscolare, alterazioni scheletriche, segni di insufficienza del midollo osseo).
Data la trasmissione genetica di tali malattie, ne consegue la possibilità di ricorrenza della stessa sintomatologia in più soggetti dello stesso nucleo familiare e, come fattore favorente la consanguineità dei genitori.
Lo studio dei soggetti malati permette non solo di trattare le forme curabili, ma di riconoscere gli altri soggetti affetti nello stesso nucleo familiare; per le forme più frequenti di malattie metaboliche ereditarie è previsto lo screening alla nascita.
Molte di queste patologie sono curabili, anche se non permettono una guarigione definitiva, attraverso una specifica dieta alimentare e con l'utilizzazione di farmaci, e cofattori enzimatici (vitamine ad alte dosi) in grado di facilitare la depurazione dell'organismo dei prodotti tossici. Comunque, attualmente ancora non esiste una cura definitiva.
Il mancato riconoscimento della patologia o il suo trattamento in centri medici non qualificati, per queste patologie, si traduce in un peggioramento della prognosi e della qualità di vita dei pazienti, oltre che in un alto costo sociale per i gravi danni neurologici che ne derivano: è molto importante una diagnosi tempestiva e, quindi, un rapido inizio della terapia.
Per i malati metabolici, la necessità di un laboratorio specializzato e di una assistenza multidisciplinare disponibile 24 ore al giorno (pediatra esperto in malattie

metaboliche ereditarie, neurologo, anestesista, rianimatore, nefrologo, dietista, fisioterapista, dentista, servizio di assistenza sociale), ha limitato in Italia la loro assistenza a pochi centri qualificati; l'efficienza di questi centri resta legata ai finanziamenti regionali ed alla stesura di una legge nazionale per queste patologie.
Oltre al mancato riconoscimento legislativo è evidente una serie di carenze, quali:assistenza domiciliare, forniture di presidi farmaceutici sanitari, ivi compresi prodotti dietetici, pieno inserimento in ambiente scolastico dei bambini.
Il 15-20% dei ricoveri ospedalieri è riconducibile ad una causa metabolica.

Malattie metaboliche ereditarie: classificazione.

Attualmente si conoscono più di 400 differenti forme di malattie metaboliche e, in base al tipo di composti non metabolizzati, o con riferimento agli organelli subcellulari coinvolti, sono classificabili nei seguenti gruppi:
– Malattie del metabolismo degli acidi organici (metilmaionico, propionico, isovalerico, glutaríco acidemia, ecc.).
– Malattie dei metabolismo degli aminoacidi (fenilchetonuria, omocistinuria, difetti dei ciclo dell'urea, cistinuria).
– Malattie del metabolismo dei carboidrati (glicogenosi, galattosemia, intolleranza ereditaria al fruttosio, piruvato carbossilasi e deidrogenasi).
– Malattie del matabolismo dei lipidi (ipercolesterolemia familiare e altre distipidemie).
– Malattie del metabolismo delle purine e pirimidine (malattia di LeschNyhan).
– Malattie del metabolismo dei metalli (emocromatosi, malattia di Wilson, malattia di Menkes).
– Malattie mitocondriali (difetti della catena respiratoria, difetti dell'ossidazione degli acidi grassi).

– Malattie lisosomiali (mucopolisaccaridosi, malattia di Niemann-Pick, malattia di Tay-Sachs, leucodistrofia metacromatica).
– Malattie perossisomiali (adrenoleucodìstrofia, malattia di Zellweger).
– Malattie del metabolismo dei neurotrasmettitori (malattia di Canavan, difetto di tirosina idrossilasi).
Se considerate singolarmente, le malattie metaboliche ereditarie sono considerate patologie rare, ma in realtà sono molto più frequenti se valutate per gruppi.

Malattie lisosomiali

Le malattie lisosomiali (ML) sono un vasto ed eterogeneo gruppo di malattie di origine genetica ,causate da un difetto enzimatico di degradazione delle molecole all'interno della cellula, causa un accumulo di prodotti all'interno dei lisosomi, causando gravi danni alla cellula stessa.
Se considerate singolarmente, sono rare nella popolazione in generale, però, nel loro insieme colpiscono 1 su 1.500 nati.
La maggior parte di esse sono gravi, colpiscono i bambini fin dal primo periodo di vita, hanno un decorso progressivo, portando al deterioramento delle funzioni vitali e molte di esse hanno esito letale.
Le malattie lisosomiali (ad eccezione della malattia di Hunter e di quella di Fabry) sono genetiche con modalità di trasmessione autosomica recessiva. Le malattie di Hunter e Fabry sono trasmesse con una modalità di trasmissione legata al cromosoma X.
Queste malattie (se ne conoscono più di 40 diverse) sono moltissime in quanto esistono numerosi enzimi lisosiomiali diversi per degradare ognuno un prodotto specifico.
In genere, sono classificate in forme infantili, giovanili e adulte, ma la maggior parte si manifestano in età pediatrica, con un decorso progressivo e spesso fatale in giovane età.
A seconda dell'enzima che manca, si possono classificare in

vari gruppi:
– Mucopolisaccaridosi (MPS), in cui esiste un difetto di degradazione dei mucoppoliaccaridi o glicosoaminoglicani (lunghe molecole zuccherine presenti in molti tessuti).
– Sfingolipidosi (o glicolipidosi), in cui esiste un difetto di degradazione delle sfingomieline, dei cerebrositi e dei ganglositi (componenti importanti delle cellule nervose). A questo gruppo appartengono anche la Leucodistrofia – Metacromatica e la Leucodistrofia di Krabbe.
– Oligosaccaridosi, in cui esiste un difetto nella degradazione degli zuccheri (oligosaccaridi) e delle proteine legate agli zuccheri (glicoproteine).
– Malattie di trasporto lisosomiale alterato, in cui alcune sostanze non vengono trasportate correttamente nei lisosomi per la degradazione.
– Malattie di mancato trasporto degli enzimi lisosomiali, in cui alcuni enzimi non vengono trasportate correttamente nei lisosomi, non assolvendo quindi alla loro funzione.
– Altre malattie lisosomiali (tra cui, la Ceroidolipofuscinosi).