

# Le malattie rare dell'apparato digerente e del fegato

Di Annarosa Floreani

Professore Associato Università degli Studi di Padova

Viene definita rara una malattia che ha una prevalenza inferiore a 5 per 100.000 abitanti, anche se a tutt'oggi non esiste in Italia una definizione univoca. Infatti in questa definizione sono comprese malattie a carattere cronico, spesso gravi, invalidanti e potenzialmente letali. Alcuni pazienti affetti da malattie rare incontrano delle difficoltà nella ricerca di una diagnosi e di cure per migliorare la loro qualità di vita e nell'incrementare la loro aspettativa di vita.

Il 9 marzo 2011 venne coniato il concetto di ERNs (European Reference Networks) attraverso la direttiva 2011/24/EU del Parlamento Europeo concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera. Il concetto fondamentale era quello di creare reti di riferimento europee per migliorare l'accesso alla diagnosi e alle prestazioni sanitarie a tutti i pazienti le cui patologie richiedono una concentrazione particolare di risorse e di competenze e potrebbero fungere anche da punti nevralgici per la formazione e la ricerca. Il 17 maggio 2014 (2014/286/EU) vennero gettate le basi per la creazione di ERNs stabilendo i criteri e le condizioni di riferimento per l'adesione dei centri candidati. In particolare i centri altamente specializzati devono soddisfare criteri generali e specifici, quali l'approccio multidisciplinare, la buona pratica clinica, le misure di qualità e di controllo, i contributi alla ricerca e all'educazione continua. Questo processo ha riguardato la sottomissione delle domande di applicazione dei centri fino all'approvazione finale nel dicembre 2016 attraverso l'Andalusian Agency for Healthcare Quality Independent Assessment Body. In questa prima selezione per le malattie del fegato sono risultati idonei 28 centri europei: 3 in Belgio, 1 in Danimarca, 5 in Germania, 3 in Francia, 3 in Italia (San Gerardo a Monza, Ospedale S. Paolo a Milano e Azienda Ospedaliera a Padova), 3 in Olanda, 1 in Polonia, 1 in Portogallo, 2 in Spagna, 2 in Svezia, 3 in Inghilterra. E' chiaro che la Brexit ha creato problemi al Regno Unito in quanto i 3 centri inglesi sono stati costretti ad abbandonare il programma ERN; questo ha creato anche uno squilibrio nel governing board del gruppo perché il centro coordinatore non è più Newcastle upon Tyne nella persona del Prof David Jones, ma si è spostato ad Amburgo nella persona del Prof Ansgar Lohse.

Successivamente nel febbraio 2017 è stata stabilita la lista delle ERNs che comprendono 24 settori (1). Nessuno di questi settori riguarda in maniera specifica l'apparato digerente. Al punto 19 vengono esplicitate le malattie rare epatologiche (rare-liver) e al punto 22 il trapianto pediatrico (cuore, rene, fegato, intestino, polmone e multiorgano).

Esaminiamo quindi le criticità che riguardano la gestione delle malattie rare nel nostro Paese. Il primo punto è la mancanza di sintonia tra la legislazione europea in materia di malattie rare e quella italiana che la subito vari aggiornamenti. In particolare nell'allegato 7 della G.U. del 18.03.2017 vengono aggiornati i codici di esenzione e le liste delle malattie rare. Vi sono incluse 16 categorie di malattie rare. Non c'è una distinzione tra le malattie del fegato e quelle gastroenterologiche. Le malattie dell'apparato digerente (categoria 11) comprendono: acalasia

isolata e acalasia associata a sintomi, gastrite ipertrofica gigante, gastroenterite eosinofila, sindrome da pseudo-ostruzione intestinale, colangite primitiva sclerosante (che non è stata corretta in colangite sclerosante primitiva), malattia da induzione dei microvilli, linfangectasia intestinale primitiva, colestasi intraepatiche progressive familiari, difetti congeniti gravi e invalidanti del trasporto intestinale.

Tuttavia, le malattie rare gastroenterologiche vengono inserite in altri diversi gruppi di patologie: nelle malattie infettive e parassitarie (categoria 1, es. m. di Whipple); nei tumori (categoria 2, es. poliposi familiari); nelle malattie del metabolismo (categoria 4, es. glicogenosi, difetti della sintesi degli acidi biliari, porfirie, difetti congeniti del metabolismo e del trasporto dei metalli, emocromatosi e Wilson); nelle malattie del sistema immunitario (categoria 5, es. deficit di  $\alpha$ -1 antitripsina). Di nostro interesse vi sono altresì le malformazioni congenite dell'apparato digerente isolate e sindromiche (incluse la malattia del fegato policistico, la malattia di Caroli, l'atresia biliare, l'atresia del digiuno, la stenosi duodenale e la s. dell'intestino corto congenito).

Va subito rilevato che in Italia la colangite biliare primitiva e l'epatite autoimmune non rientrano nell'elenco delle malattie rare, mentre rappresentano un cardine per il Network europeo rare-liver. Pertanto le società scientifiche SIGE, AISF, AMEA (Associazione Malattie Epatiche Autoimmuni), ed EpaC hanno inoltrato alla Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute già nel 2015 e nel 2016 la richiesta di inserimento di queste malattie nel registro delle malattie rare. I pazienti con CBP attualmente ricevono un codice di esenzione IC-571.6 che è improprio e comporta un notevole aggravio di spesa. Questi pazienti invece necessitano di essere gestiti presso centri di riferimento poiché nel 30-40% dei casi hanno l'indicazione per farmaci di seconda linea, tra cui l'acido obeticolico (autorizzato dall'AIFA come classe di rimborsabilità H). La gestione di questa malattia tra le malattie rare comporterebbe un risparmio di spesa perché si eviterebbero esami e visite inutili per i pazienti, mentre verrebbe studiata la stratificazione del rischio e verrebbero pianificati interventi adeguati.

L'epatite autoimmune è una malattia complessa e la sua valutazione istologica richiede l'esperienza di patologi dedicati. Al momento della diagnosi i pazienti ricevono codici di esenzione inadeguati (es. 016.571.4 epatite cronica). L'inserimento dell'epatite autoimmune nelle malattie rare comporterebbe un risparmio di spesa, soprattutto per la stratificazione del rischio e la pianificazione di cure adeguate.

Un'ultima riflessione va fatta sul potenziamento delle reti regionali per i malati affetti da patologie rare. Nell'ambito della Conferenza permanente per i rapporti tra Stato, regioni e province autonome di Trento e Bolzano si è stabilito un accordo per regolare il funzionamento delle reti di eccellenza utilizzando tecnologie della comunicazione e dell'informazione. L'obiettivo futuro è quello di utilizzare teleconsulti con consulenze a distanza da parte di un professionista o di un gruppo di professionisti esperti su un quesito inerente una condizione di un paziente con patologia complessa, telesorveglianza per consentire un monitoraggio a distanza, e utilizzo dei dati ai fini scientifici. Le ERNs rappresentano infatti la struttura ideale per una cooperazione europea e per lo scambio di informazioni nella politica sanitaria degli stati membri.

## **Bibliografia**

1. Heon-Klin V. European Reference networks for rare diseases: what is the conceptual framework? Orphanet J Rare Dis 2017; 12: 137.