

LE MALATTIE RARE SONO VERAMENTE RARE? OPPURE.....

Maurizio Scarpa

Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare

Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale

Udine



ASU FC
Azienda sanitaria
universitaria
Friuli Centrale



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

Who do rare diseases affect?

30 MILLION AMERICANS

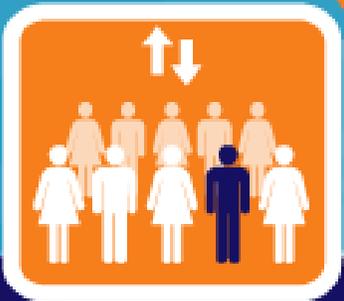
Two-thirds of
Americans
affected by a
rare disease
are children



Four on every full bus



That's **one** on every.....
crowded elevator

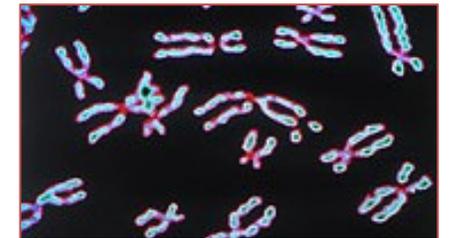


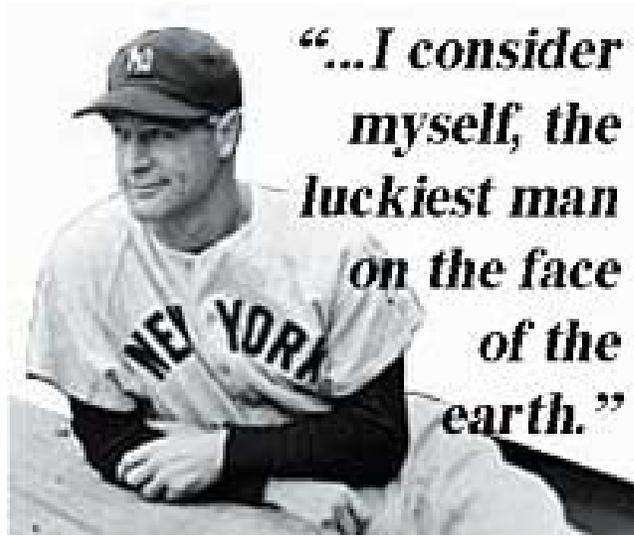
NORD

*Cos'è una
Malattia Rara?*

- **USA:**
1 affetto ogni 1.500 persone
- **Europa:**
1 affetto ogni 2.000 persone
- **Giappone:**
1 affetto ogni 2.500 persone
- **Australia:**
1 affetto ogni 10.000 persone

LE MALATTIE RARE IN ESTREMA SINTESI





"...I consider myself, the luckiest man on the face of the earth."

IL PRIMO PAZIENTE MORTO PER UNA MALATTIA DEFINITA RARA

Death Takes Lou Gehrig, Baseball Star

Rare Disease Fatal for New York Yankee Diamond Immortal

NEW YORK, June 2. (AP) Lou Gehrig, great first baseman of the New York Yankees for 14 years, died tonight after two years illness of a rare disease that everyone except he himself believed in-



L'ODISSEA DELLE MALATTIE RARE

According to patients surveyed, it takes:



on average **7.6 years in the US**



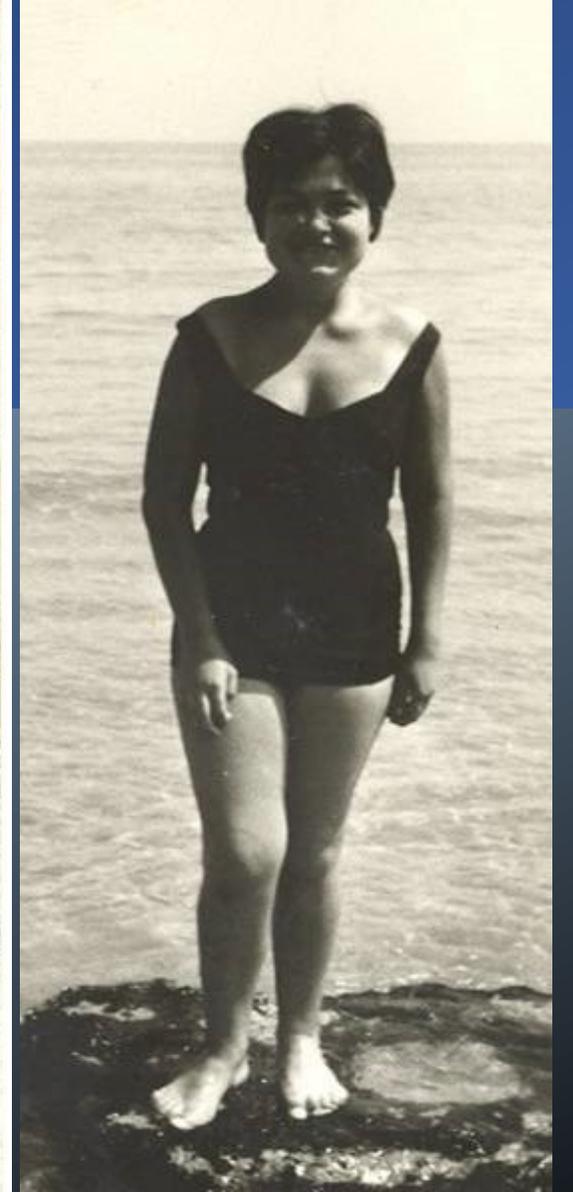
on average **5.6 years in the UK**
for a patient with a rare disease to
receive a proper diagnosis

According to patient/caregiver respondents, in order to
get a proper diagnosis, a patient typically visits up to

8 physicians: 4 primary care and 4 specialists



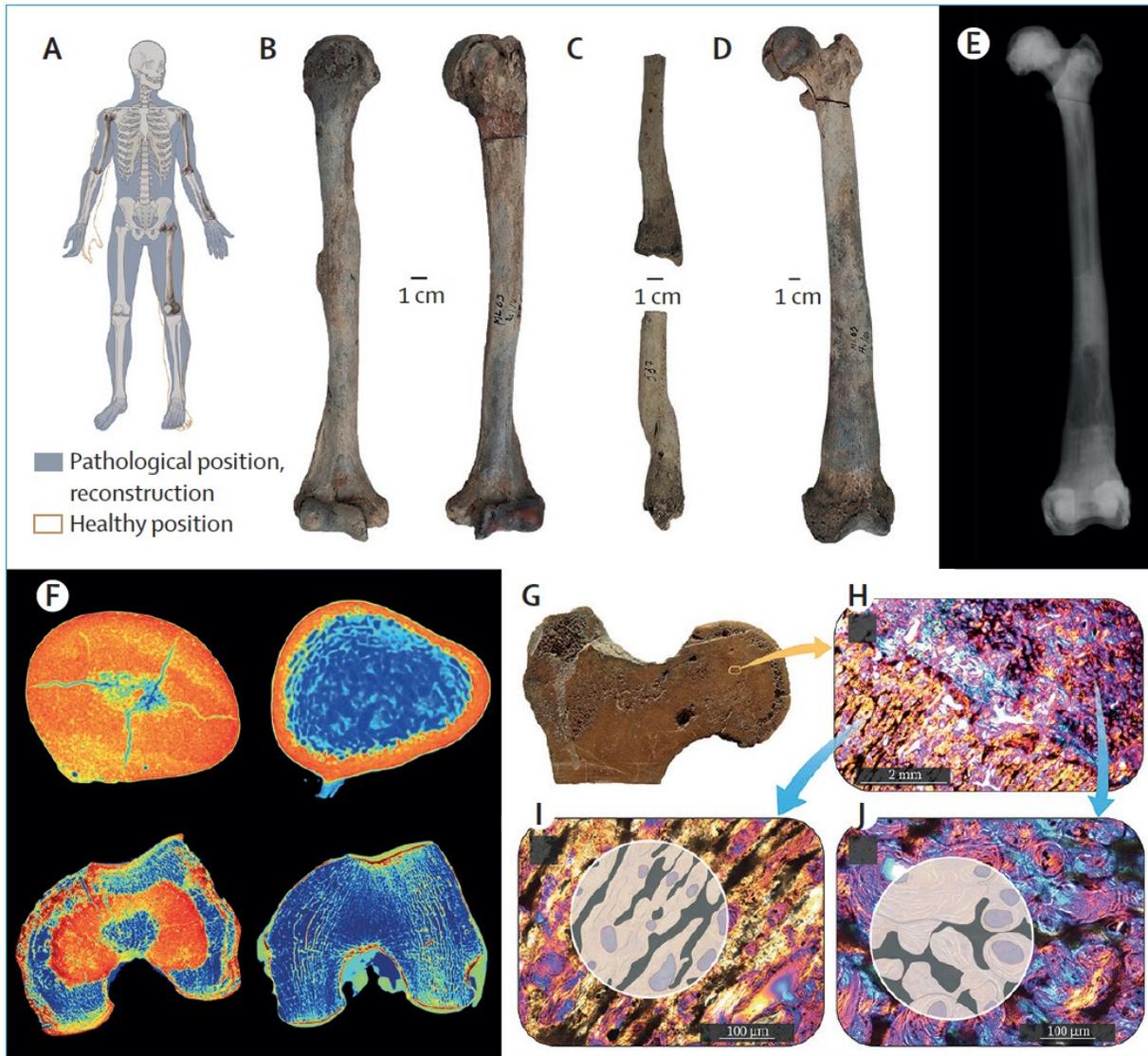
and receives **2** to **3** misdiagnoses



GRAZIE G.COPPA, ANCONA

**MA LE MALATTIE RARE
SONO MALATTIE
MODERNE ?**

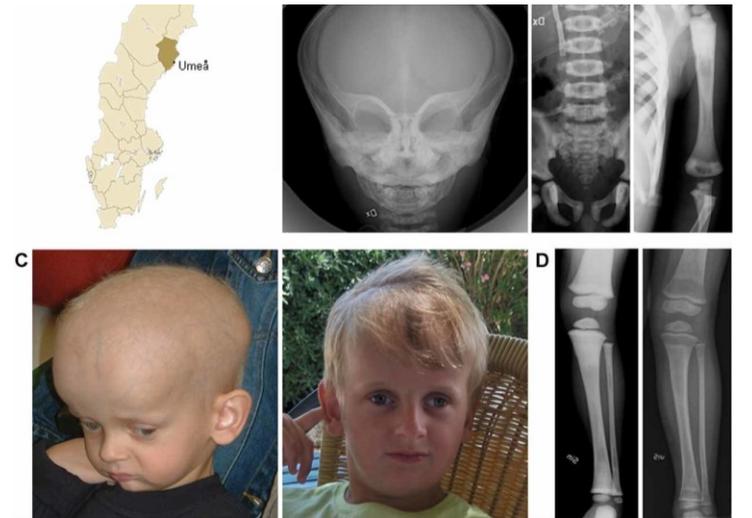
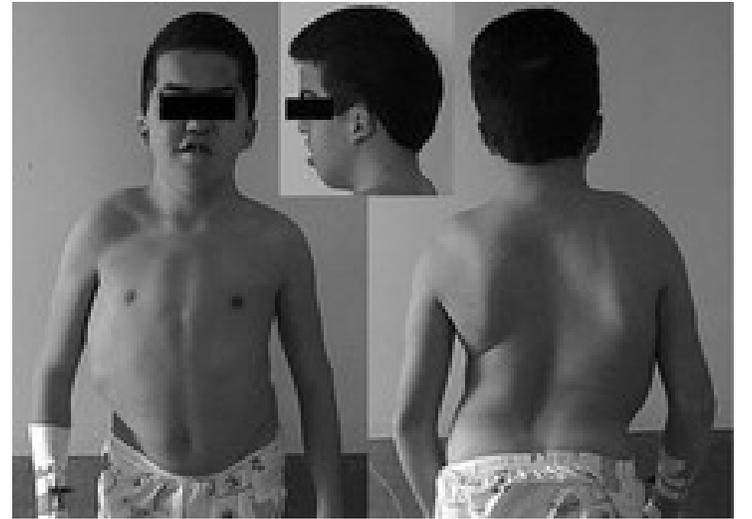
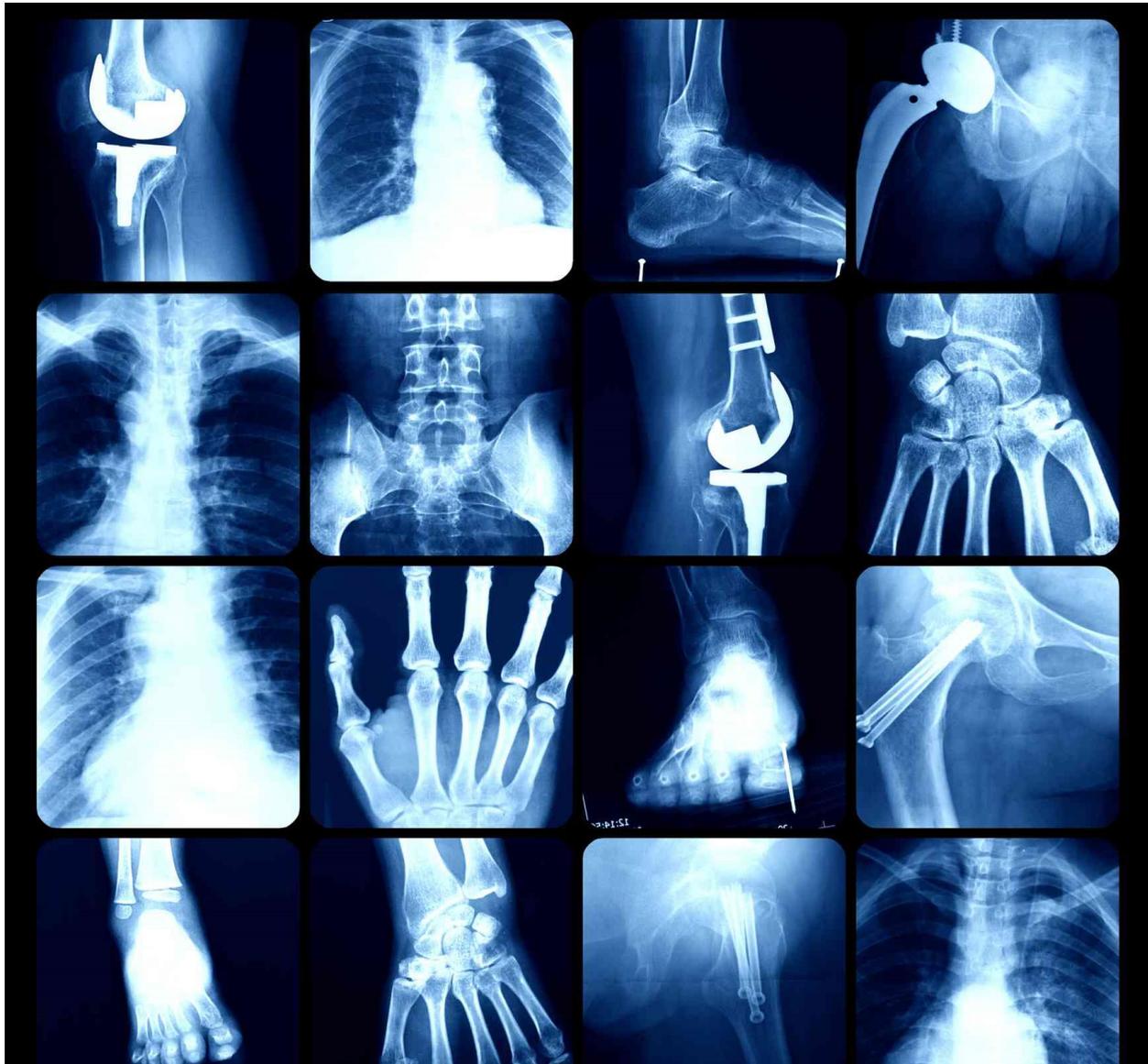


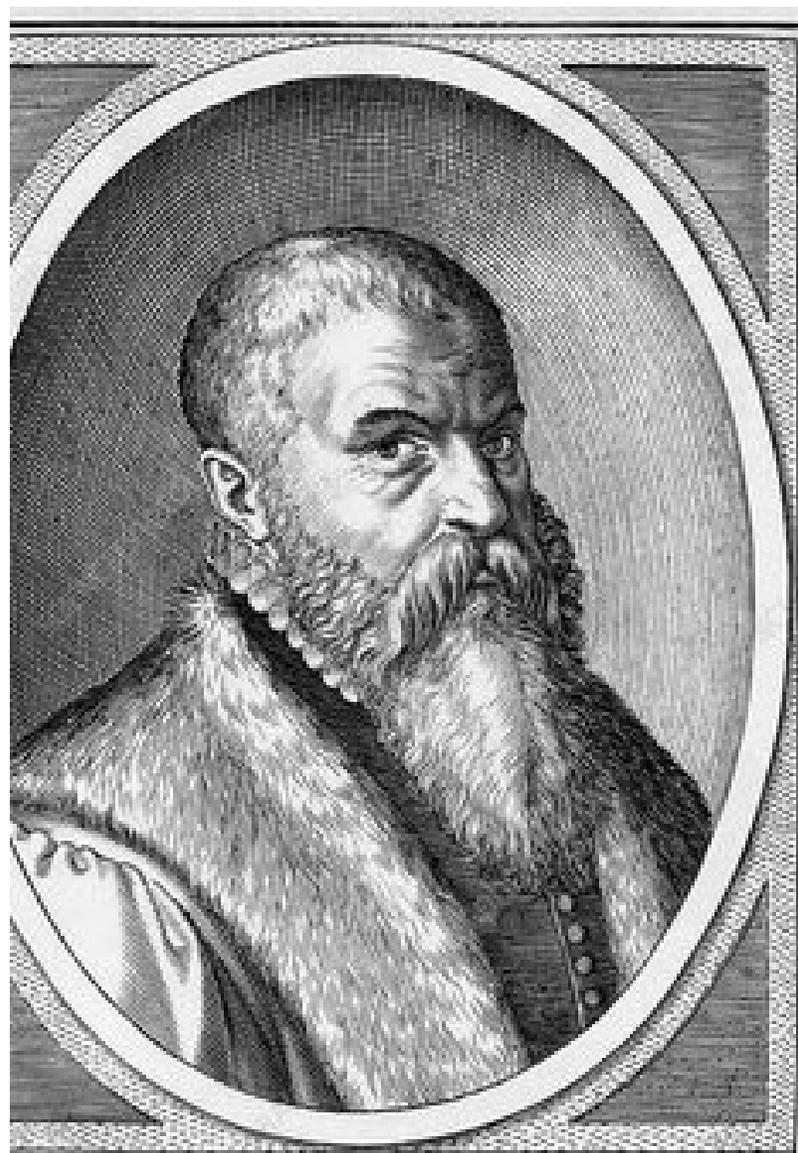


• Osteopetrosi nel Neolitico

4620–4456 BCE, Maliq in southeast Albania

- Anthropological analyses suggested that the individual was probably male and aged between 20 years and 30 years, with an estimated stature of 152.98–157.51cm





REMBERTUS DODONÆUS
MEDICINÆ PROFESSOR.



REMBERTI DODONAEI MEDICI

CAESAREI,

MEDICINALIVM

Observationum exempla rara, re-
cognita & aucta.

ACCESSERE ET ALIA
quedam, quorum Elenchum pagina
post Praefationem exhibet.



COLONIAE
Apud Maternum Cholinum.

M. D. LXXXI. [1681]

Cum Gratia & Privilegio Cas. Maieſt.

Re Enrico VI di Inghilterra (1453-1471)

Soffriva di problemi
psichiatrici ereditati
dal nonno materno
Carlo VI.

Enrico manifestò i primi segni clinici in età relativamente giovane, palesando uno stato catatonico, caratterizzato da amnesia e da disturbi dissociativi, al punto da non riuscire neanche a rendersi conto della nascita del figlio Edoardo, avvenuta durante la sua malattia. Schizofrenia





Hans Holbein (1497-1543) Pittore Tedesco

Ritratto di Enrico VIII
Galleria Nazionale
D'Arte Antica, Roma

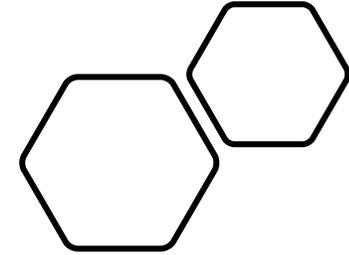


Myasthenia gravis





**ENRICO VIII RE D'INGHILTERRA
(1491 – 1547)**



Diabete di tipo 2, sifilide, Sindrome di Cushing o mixedema da ipotiroidismo.

Forse soffriva della Sindrome di McLeod. Legata al cromosoma X, la malattia generalmente colpisce solo gli uomini, solitamente verso i 40 anni, con sintomi quali cardiopatia e disordini del movimento, e gravi sintomi psicologici, inclusi peggioramento mentale e paranoia. Tale malattia potrebbe spiegare molti dei disturbi fisici di Enrico.

Potrebbe persino spiegare perché divenne più dispotico invecchiando e perché alla fine fece decapitare Anna Bolena.

La Danza dei contadini- Kunsthistorisches Museum, Vienna Austria



Pieter Bruegel II Vecchio (1525-1569)

Distrofia Miotonica



La distrofia miotonica è rara ed è autosomica dominante. Ne vengono riconosciuti due tipi. Entrambi colpiscono i muscoli volontari e un tipo colpisce anche i muscoli involontari. I sintomi iniziano durante l'adolescenza o nella prima età adulta e comprendono miotonia, debolezza e atrofia dei muscoli degli arti distali e dei muscoli facciali. La diagnosi si basa sull'analisi del DNA. I farmaci che stabilizzano la membrana sono utili per la miotonia, ma non esiste alcun trattamento per la debolezza, che è ciò che di solito rende disabile il paziente.

La Camera degli Sposi, chiamata nelle cronache antiche Camera picta, è una stanza collocata nel torrione nord-est del Castello di San Giorgio di Mantova. È celebre per il ciclo di affreschi che ricopre le sue pareti, capolavoro di Andrea Mantegna, realizzato tra il 1465 e il 1474.







Diego Velazquez (1656): Las Meninas , Museo del Prado in Madrid



Mimie Mathy, attrice



PETRUS GONSALVUS

- (Autore anonimo) (*Pedro Gonzalez*;1537-1618),

*La **sindrome di Ambras** è un sottotipo distinto **dell'ipertricosi congenita generalizzata**, caratterizzata da un eccesso di peluria fin dalla nascita.*

*È una **malattia molto rara**. Con il passare del tempo, la crescita dei peli può aumentare fino a raggiungere diversi centimetri di lunghezza. La ricorrenza di casi familiari suggerisce una base genetica e una **trasmissione autosomica dominante**.*

Nacque nel 1537 a Tenerife, A dieci anni fu portato in Francia , alla corte di Enrico II, dove rimase per 44 anni. Umanista. Nel 1573 sposò la bellissima Catherine, ritenuta damigella d'onore della regina Caterina de' Medici, dalla quale ebbe sei figli, quattro dei quali affetti da ipertricosi.

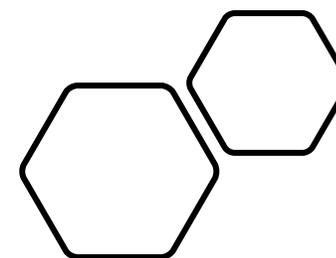


LA MONSTRUA VESTIDA

(Juan Carreño de Miranda 1680)

La **sindrome di Prader-Willi** è una **malattia genetica rara** dovuta ad anomalie del **cromosoma 15**. L'ipotonia grave alla nascita comporta problemi alla deglutizione e all'allattamento e un ritardo dello sviluppo psicomotorio. Sono state spesso segnalate caratteristiche facciali peculiari e **mani e piedi molto piccoli**. L'**iperfagia** e la **mancanza di sazietà** che causa spesso, nei bambini affetti di circa due anni, **obesità grave**, e un quadro clinico caratterizzato da **bassa statura**.





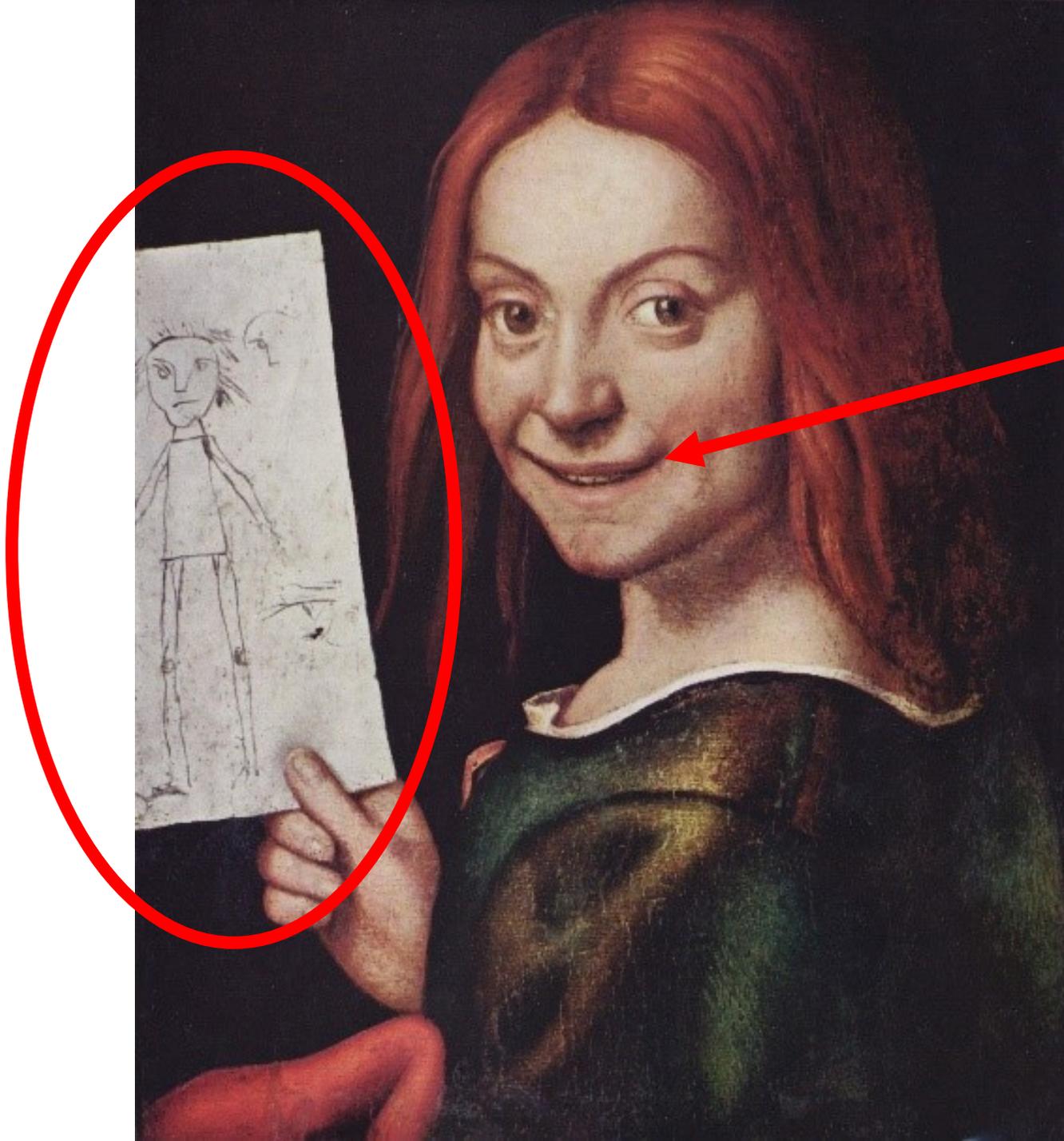
Monstrua desnuda
Juan Carreño de Miranda, 1680

IL FANCIULLO CON DISEGNO

(Giovan Francesco Caroto-1523)

La sindrome di Angelman (AS) è una malattia neurologica, di origine genetica, caratterizzata da grave ritardo mentale e distorsioni facciali caratteristici. In genere i sintomi caratteristici della AS si manifestano a partire dal primo anno di vita, con grave ritardo mentale, assenza del linguaggio, crisi di riso associate a movimenti stereotipati delle mani, ipoplasia mascellare, prognatismo e disturbi neurologici con andatura da 'burattino', atassia e attacchi epilettici associati ad anomalie specifiche all'elettroencefalogramma.



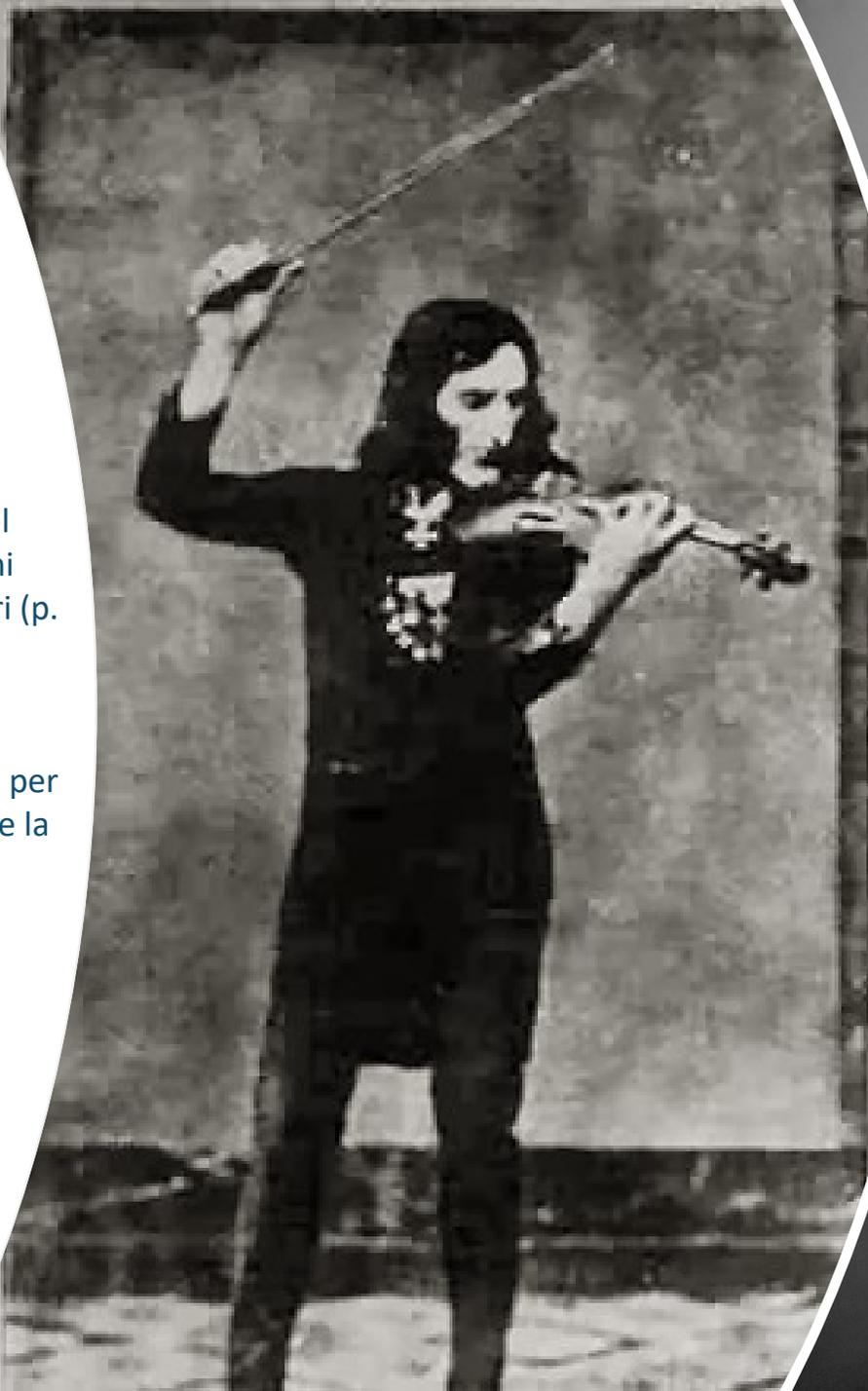


Niccolò Paganini (1782-1840)

Abraham Lincoln (1809-1865)

Soffrivano della Sindrome di Marfan

La sindrome di Marfan consiste in anomalie del tessuto connettivo che determinano alterazioni oculari, scheletriche e anomalie cardiovascolari (p. es., dilatazione dell'aorta ascendente, che può condurre a dissecazione aortica. La diagnosi è clinica. Il trattamento può comprendere la somministrazione profilattica di beta-bloccanti per rallentare la dilatazione dell'aorta ascendente e la chirurgia aortica profilattica.



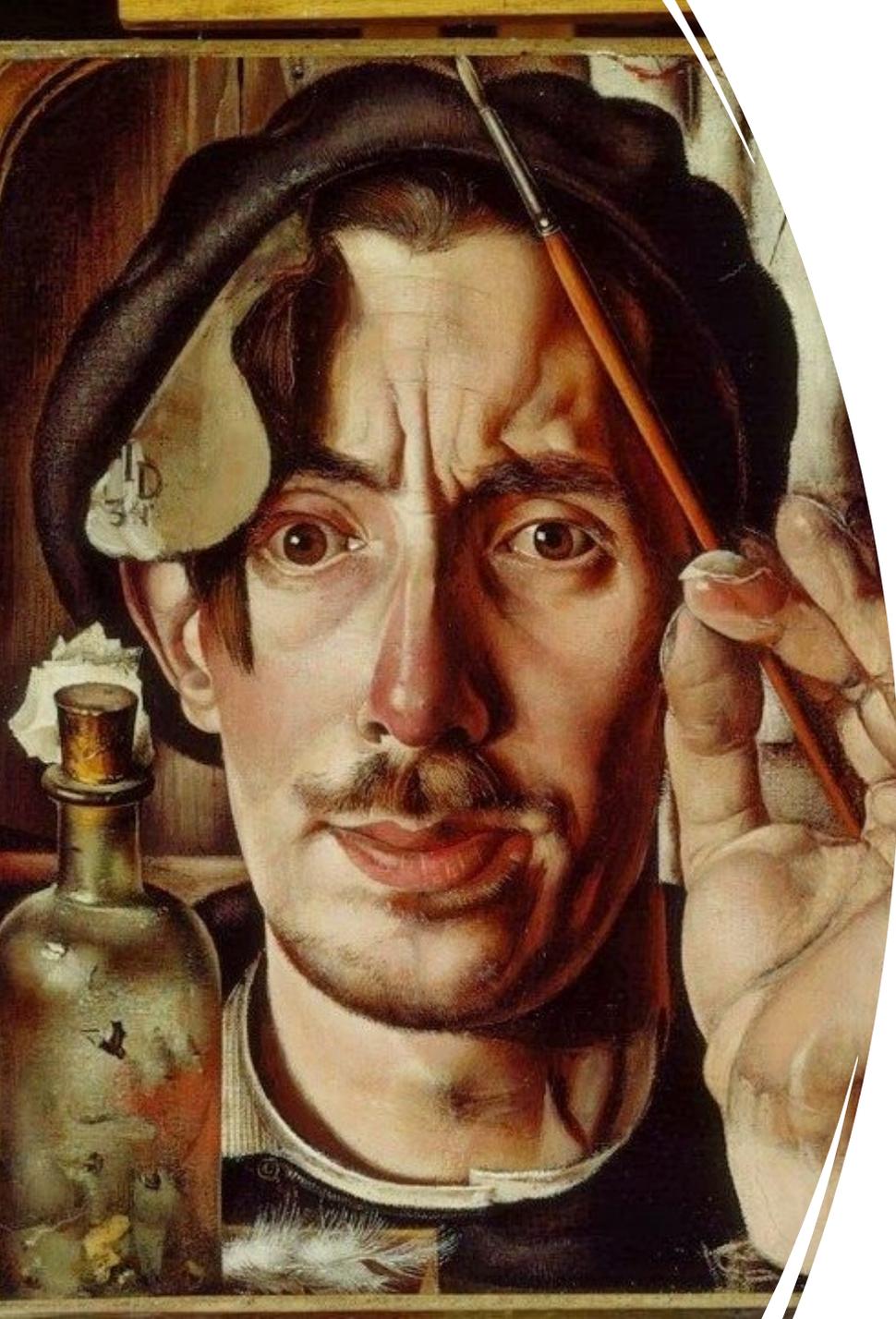


Henri de Toulouse Lautrec (1864-1901)

Henri Marie Raymond de Toulouse-Lautrec. Origini nobili risalivano fino a Carlo Magno. Soffriva di picnodisostosi, una malattia ossea di natura ereditaria, dovuta alla consanguineità dei genitori che erano, infatti, cugini di primo grado.

A 13 anni, si ruppe il femore sinistro a seguito di una rovinosa caduta e l'anno successivo una nuova caduta gli procurò la rottura del femore destro





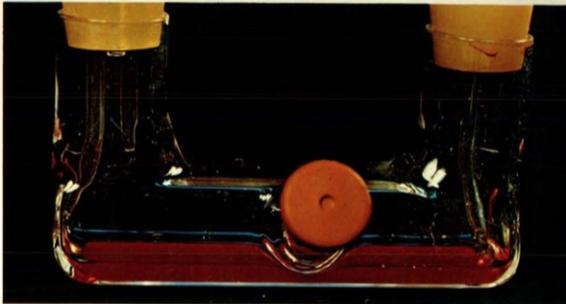
DICK KET
(1902 – 1940)

Affetto da [Tetralogia di Fallot](#) con destrocordia, che porta ad un deterioramento degli organi), non poté viaggiare a causa sia della sua debolezza fisica sia delle sue fobie; visse recluso con i suoi genitori a [Bennekom](#) dal 1930 fino alla sua morte, avvenuta dieci anni dopo.

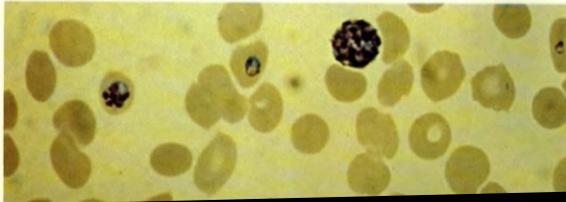


Dick Ket si ritrae con tanta cura negli anni da documentare l'evolvere della sua malattia.





Una cultura continua del parassita della malaria *Plasmodium falciparum* può essere fatta crescere in questo dispositivo. I parassiti vengono coltivati in uno strato sottile di globuli rossi umani che ricopre il fondo del tubo orizzontale ed è sommerso dal terreno nutritivo. Il contrasto di ossigeno del terreno e le altre condizioni sperimentali possono essere



La biochimica della resistenza alla malaria

I geni di due malattie letali, l'anemia falciforme e la talassemia, sono favoriti dall'evoluzione perché proteggono contro la malaria. Il meccanismo di questa protezione ora può essere studiato in laboratorio

di Milton J. Friedman e William Trager

L'evoluzione è causata dalla selezione naturale, che opera sulla variabilità genetica prodotta dalla mutazione e dalla ricombinazione dei geni. I geni mutanti che conferiscono qualche vantaggio selettivo tendono a diventare più frequenti, mentre i mutanti svantaggiati tendono a venire eliminati. Nelle popolazioni umane esistono pochi casi chiari di selezione a favore o contro geni specifici in risposta a forze di pressione selettiva. Gli esempi migliori sono costituiti dalle malattie ereditarie: la selezione agisce contro i geni che provocano queste malattie, e agisce tanto più efficacemente quanto più le malattie sono gravi.

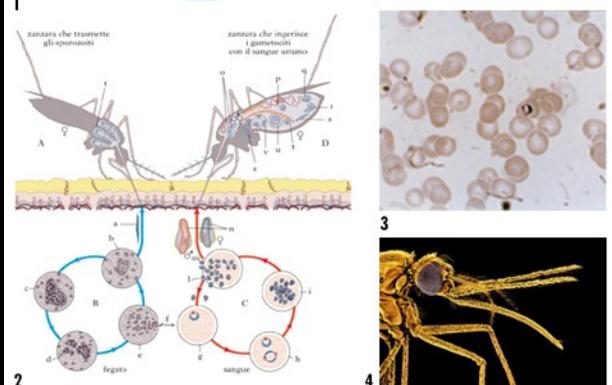
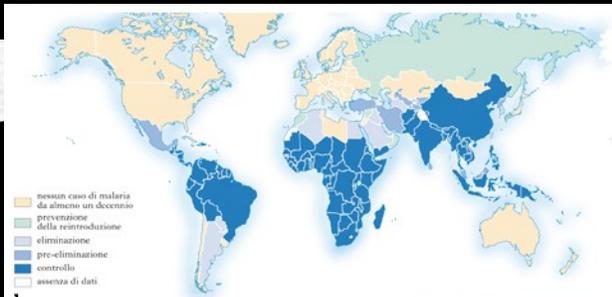
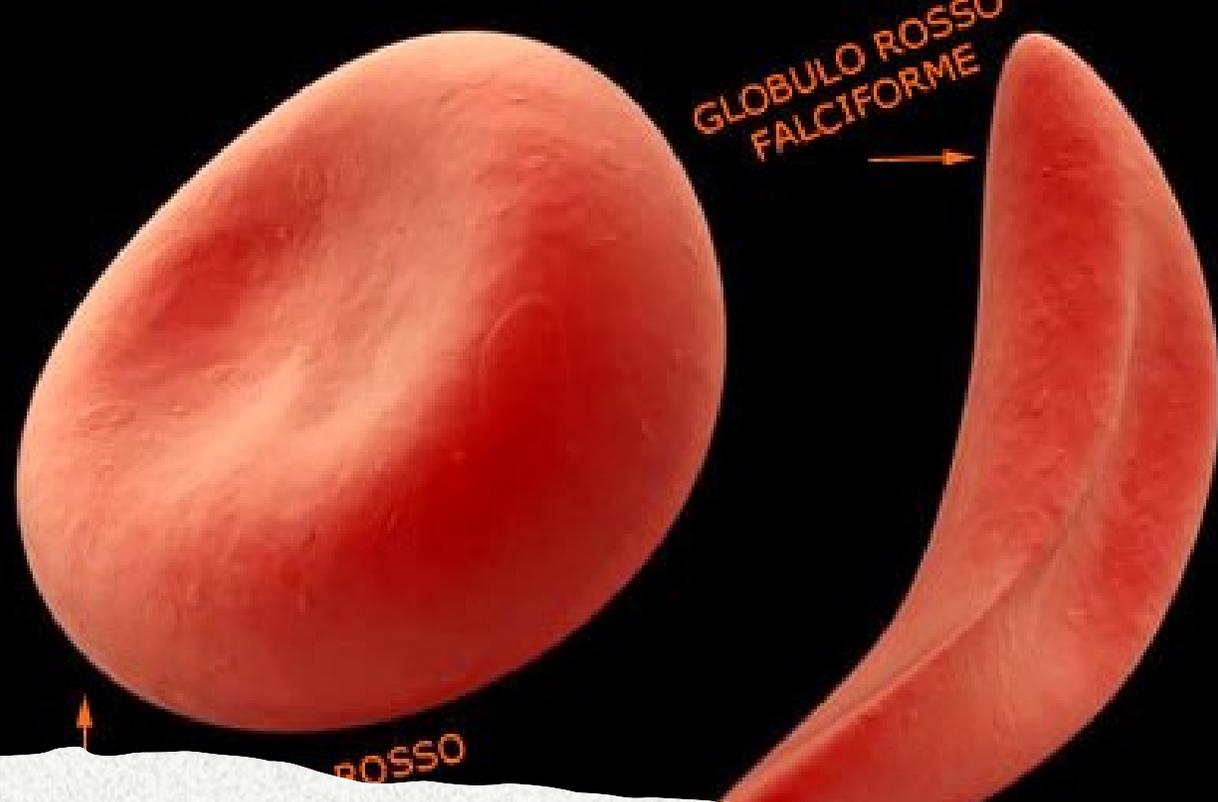
Per questo motivo, le malattie ereditarie mortali dovrebbero essere molto rare. Tuttavia alcune anomalie ereditarie dei globuli rossi, in particolare la talassemia e l'anemia falciforme, in alcune popolazioni sono presenti con frequenze sorprendentemente alte. Questa è forse una prova contro la teoria della selezione naturale? Al contrario, i geni per l'anemia falciforme e la talassemia dimostrano l'efficacia della selezione come causa dell'evoluzi-

contribuisce a tassi di mortalità infantile che raggiungono il 50 per cento. Uccide circa il 10 per cento delle sue vittime direttamente e contribuisce alla morte delle altre diminuendo la capacità del sistema immunitario di combattere le altre infezioni. A causa della malaria, un numero significativo di individui non vive abbastanza a lungo da riprodursi; qualsiasi mutazione genetica che renda resistenti alla malaria deve perciò avere un forte vantaggio selettivo.

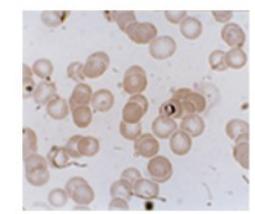
Fu la coincidenza della distribuzione geografica dell'anemia falciforme con quella della malaria a suggerire la possibilità che il gene dell'anemia falciforme conferisce qualche tipo di resistenza. La dimostrazione clinica fu più difficile da ottenere, ma nel 1954 Anthony C. Allison dell'Università di Oxford dimostrò che i bambini eterozigoti per il gene dell'anemia falciforme venivano colpiti molto più raramente dalla forma più grave di malaria rispetto ai bambini che non possedevano questo gene. Tuttavia, poiché il parassita che induce la malaria non poteva

di due molecole di adenosintrifosfato (ATP). Altri catalizzano le reazioni di quella che è chiamata la via degli esoni monofosfati, che mantiene i coenzimi nicotinamide adenindinucleotide fosfato (NADP) e il glutione nella loro forma ridotta. L'ATP è il trasportatore universale di energia per la cellula; il NADP ridotto (NADPH) e il glutione ridotto servono a prevenire e a riparare i danni provocati dall'ossidazione. La membrana cellulare racchiude la cellula e ne controlla la forma e la deformabilità. Inoltre controlla i movimenti degli ioni verso l'interno e l'esterno della cellula; in particolare mantiene, consumando ATP, un'alta concentrazione interna di potassio contro la tendenza verso un equilibrio con l'ambiente esterno povero di potassio. Sulla faccia esterna della membrana i glicolipidi e le glicoproteine caratterizzano in modo distintivo la superficie cellulare.

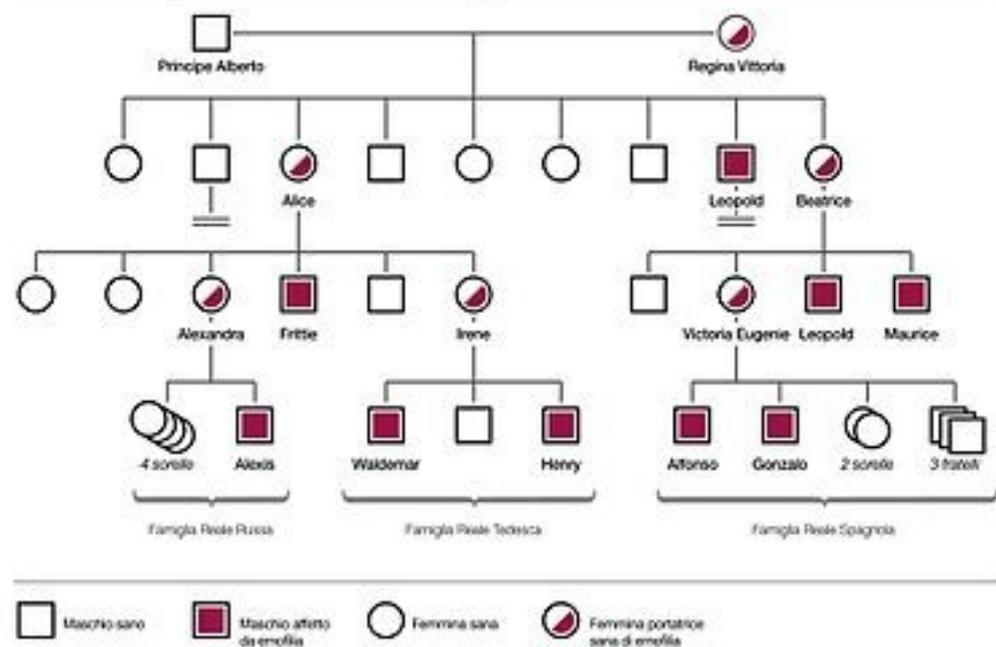
È a livello della membrana cellulare che il parassita della malaria interagisce inizialmente con la cellula. Il parassita è un piccolo protozoo unicellulare del ge-



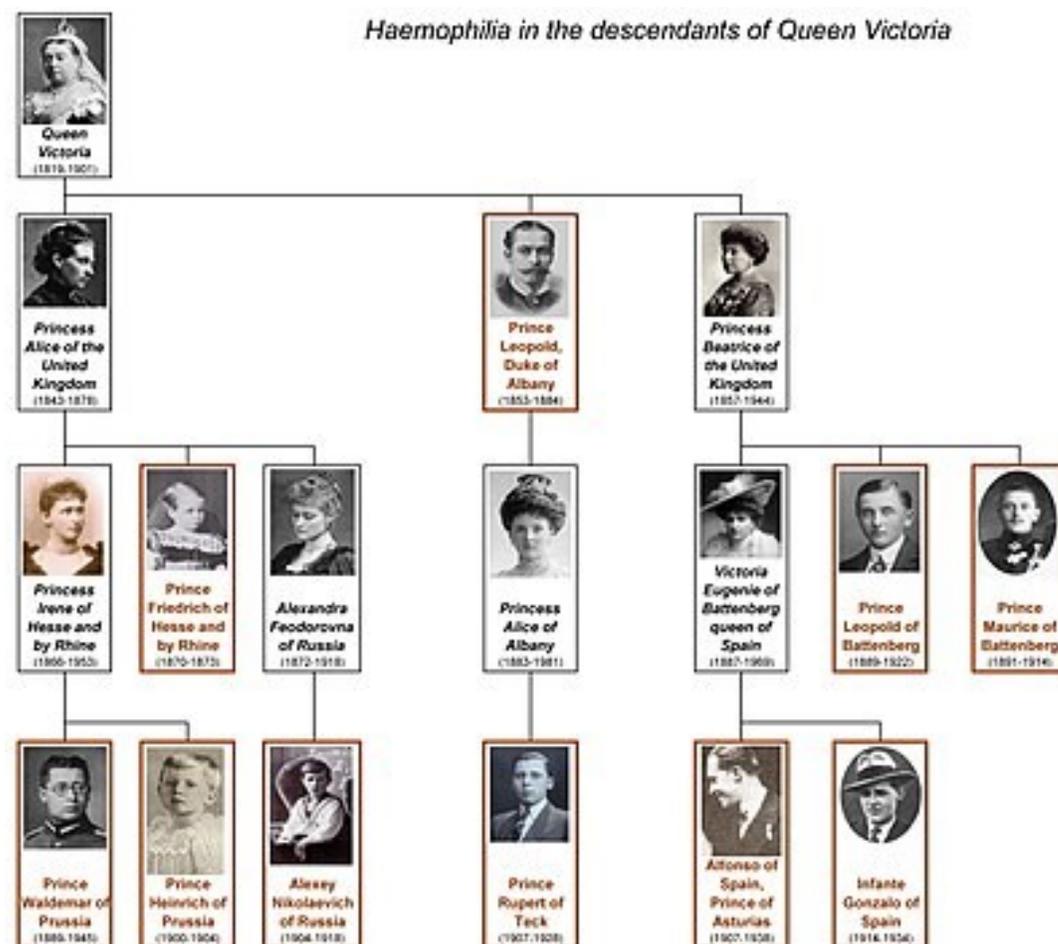
• L'anemia falciforme è una malformazione genetica ereditaria dell'emoglobina (la proteina che trasporta l'ossigeno contenuta nei globuli rossi) caratterizzata dalla presenza di globuli rossi a forma di falce (mezzaluna) e da anemia cronica dovuta all'eccessiva distruzione dei globuli rossi anomali.

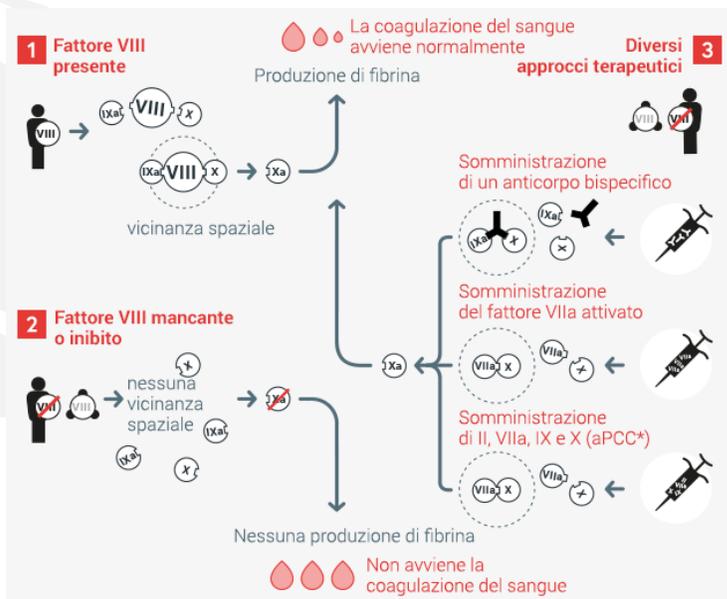


Albero Genealogico della discendenza della Regina Vittoria



Haemophilia in the descendants of Queen Victoria





Emofilia

L'emofilia è una malattia di origine genetica, dovuta ad un difetto della coagulazione del sangue.



Il *fattore VIII* ed il *fattore IX* sono carenti o presentano un difetto funzionale nelle persone affette da emofilia.



In Italia ci sono

4.813

Pazienti

87%



dei casi sono maschi



Nel mondo ci sono

400.000

Persone affette da emofilia



JOHN F. KENNEDY (1917-1963)

MALATTIA DI ADDISON

Il morbo di Addison è un'ipofunzione insidiosa e generalmente progressiva della corteccia surrenalica. Determina l'insorgenza di vari sintomi, tra cui l'ipotensione e l'iperpigmentazione e può portare a una crisi surrenalica, con collasso cardiovascolare. La diagnosi è clinica e caratterizzata da elevati livelli nel plasma di ormone adrenocorticotropo con bassi livelli di cortisolo plasmatico. Il trattamento dipende dalla causa sottostante, ma generalmente comprende la somministrazione di idrocortisone e, a volte, di altri ormoni.



COSA FACCIAMO IN REGIONE ?



Conclusione

Le Malattie Rare rappresentano un'entità nosologica importante per la società, colpendo circa il 6% della popolazione mondiale

Le Malattie Rare accompagnano l'essere umano da sempre, colpiscono in modo democratico adulti e bambini, maschi e femmine. Sono causate da mutazioni genetiche che nell'80% dei casi vengono ereditate.

Il progresso tecnologico ha consentito di comprendere i meccanismi etiologici delle Malattie Rare prospettando la possibilità di cura per un numero sempre maggiore di condizioni patologiche

L'Italia è un paese in prima linea per lo studio e la cura delle Malattie Rare essendosi dotata di leggi specifiche, presenti solo in pochi paesi in Europa

La Regione FVG si è dotata di tutti gli strumenti necessari per diagnosticare, assistere e curare i pazienti affetti da Malattie Rare, con una visione proiettata verso le più innovative tecnologie digitali e informatiche.

