

Malattie respiratorie rare e orfane

Introduzione



Punti chiave

- Le malattie orfane sono quelle non oggetto di indagine di ricerca diffusa: possono non essere rare. Allo stesso modo, non tutte le malattie rare sono orfane.
- Le malattie respiratorie rare possono coinvolgere solo il polmone od organi multipli.
- Le associazioni dei pazienti sono spesso un salvagente per i pazienti con malattie respiratorie rare, dato che forniscono loro il senso della comunità ed esercitano pressione per il miglioramento del trattamento.
- I governi hanno garantito incentivi alle ditte farmaceutiche per lo sviluppo terapeutico delle malattie rare e delle malattie orfane; tuttavia i prezzi dei farmaci spesso sono elevati.
- I medici non hanno esperienza di molte malattie respiratorie rare, ma tutti gli pneumologi dovrebbero garantire di averne cognizione clinica e scientifica, con la necessaria apertura mentale nei confronti della diagnosi.

I termini "malattie orfane" e "malattie rare" non sono sinonimi.

Malattie orfane

Le malattie orfane sono quelle non soggette a intensa attività di ricerca, per le quali non è disponibile un trattamento adeguato e che possono rivestire solo un interesse limitato per scienziati e medici. Di conseguenza i pazienti si sentono abbandonati e come orfani nel mondo dell'assistenza sanitaria. Le malattie orfane possono essere sia comuni che rare.

L'esemplificazione delle malattie orfane più comuni sono le cosiddette forme infettive "neglette", che sono endemiche in aree devastate dalla povertà in Africa, Asia e nelle Americhe. Esse affliggono 1 miliardo di persone nel mondo e possono causare deformazioni, invalidità e morbosità per tutta la vita, e infine provocano il decesso di 1 milione di persone all'anno. Le infezioni tropicali neglette comprendono la filariosi linfatica, la tripanosomiasi africana, la schistosomiasi, il tracoma, l'oncocerciasi, la leishmaniosi, la malattia di Chagas etc. È comune la coesistenza con AIDS e malaria. L'accesso ai farmaci è limitato dai costi finanziari. Tuttavia in anni recenti numerose ditte farmaceutiche hanno donato farmaci per trattare patologie tropicali neglette (per es. l'albendazolo per la filariosi linfatica). Il gruppo delle malattie respiratorie orfane comprende molte entità, che vengono descritte più dettagliatamente nella Monografia della Società Europea di Malattie Respiratorie recentemente pubblicata, dal titolo le Malattie Respiratorie Orfane.

“

Viene definita rara una malattia che colpisce meno di 1 persona su 2.000 in Europa - esistono circa 6.000 di queste malattie

”

Malattie Rare

Le malattie rare sono definite in base alla numerosità – sono quelle malattie che colpiscono meno di 1 persona su 2.000 in Europa. Ne sono state identificate circa 6.000, comprendendo malattie ben caratterizzate così come sindromi e anomalie (tabella 1). La maggior parte di esse (circa 80%) è di origine genetica. Molte malattie rare sono anche orfane; tuttavia alcune malattie rare hanno ricevuto un'attenzione significativa, che ha suscitato attività di ricerca puntuale, dalla quale sono derivate terapie adeguate, cosicché non possono più

Vasculiti

- Granulomatosi con polivasculite (Wegener)
- Polivasculite microscopica
- Granulomatosi eosinofila con polivasculite (Churg–Strauss)
- Malattia di Behçet
- Arterite di Takayasu

Malattie autoimmuni

- Sindrome anti membrana basale
- Proteinosi alveolare polmonare

Disturbi di origine genetica

- Linfangioleiomiomatosi associata con sclerosi tuberosa
- Malattia polmonare multi cistica nella sindrome di Birt–Hogg–Dubé
- Discinesia ciliare primitiva

Altre patologie idiopatiche (limitate al polmone)

- Polmonite idiopatica eosinofila
- Tracheobroncopatia osteocondroplastica
- Tracheobroncomegalia (sindrome di Mounier–Kuhn)
- Bronchiolite idiopatica

Altre malattie rare

- Endometriosi toracica
 - Istiocitosi a cellule di Langerhans
-

Tabella 1 – Le principali malattie respiratorie rare

essere considerate orfane (un buon esempio è rappresentato dall'ipertensione polmonare arteriosa idiopatica: vedi il capitolo 21). Questo capitolo non comprende le patologie neoplastiche (sia che causino tumori benigni o maligni). Tuttavia tumori rari del torace o manifestazioni inusuali di forme maligne possono costituire problemi di diagnosi differenziale (per es. sarcoma dell'arteria polmonare, noduli scavati metastatici).

Malattie specifiche

Non ci sono dati epidemiologici affidabili per la maggior parte delle malattie rare. La compromissione polmonare nelle malattie rare si può avere in vari contesti: 1) malattia rara limitata al polmone (per es. proteinosi polmonare idiopatica); 2) coinvolgimento polmonare di una malattia sistemica rara (per es. granulomatosi con polivasculite, di Wegener); 3) una malattia polmonare rara che possa essere sporadica o ereditaria, con la possibilità di essere associata a manifestazioni multi-organo (per es. linfangioleiomiomatosi, sporadica o associata con il complesso sclerosi tuberosa); 4) una malattia polmonare iatrogena causata dalla terapia di una condizione rara.

Vasculiti del polmone

L'infiammazione dei piccoli vasi sanguigni del polmone (vasculite polmonare) si verifica come parte di un disturbo sistemico caratterizzato da un'estesa infiammazione dei vasi di più organi, associata alla presenza di anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA):

- Granulomatosi con polivasculite, che interessa in particolare il tratto respiratorio superiore, i polmoni e i reni. Reperti tipici polmonari comprendono noduli multipli visibili radiologicamente, che sono spesso cavitati o consolidati (riempimento dello spazio tissutale alveolare con liquido). Gli ANCA sono principalmente citoplasmatici con specificità per antiproteinasi 3.
- Polivasculite microscopica, che si manifesta spesso nel polmone producendo emorragie alveolari. Gli ANCA sono principalmente perinucleari con specificità anti-mieloperossidasi. Usualmente vi è associata la glomerulonefrite necrotizzante (sindrome polmonare – renale).
- Granulomatosi eosinofila con polivasculite (sindrome di Churg-Strauss) è caratterizzata in particolare da asma grave e aumento del numero degli eosinofili nel sangue, insieme con polmonite eosinofila e, spesso, coinvolgimento del miocardio, che esita nello scompenso cardiaco.

Le pietre miliari della terapia di queste vasculiti sono i corticosteroidi, farmaci immunosoppressivi e l'anticorpo

“
L'approvazione
accelerata
di farmaci,
testati da studi
non abbastanza
potenti, rende
indispensabile
l'esecuzione
di studi
osservazionali
post commercializzazione
(fase IV)
di alta qualità

”

monoclonale rituximab. L'infiammazione dei vasi più grandi (vasculite dei grandi vasi) può anche includere il coinvolgimento polmonare:

- la malattia di Behçet, caratterizzata da ulcere ricorrenti orali e genitali, con uveite recidivante, può essere associata con aneurisma dell'arteria polmonare a rischio di rottura e la trombosi dell'arteria polmonare.
- la arterite di Takayasu è un'infiammazione cronica dell'aorta e delle sue diramazioni, e meno comunemente, delle arterie polmonari.

Sindromi alveolari emorragiche

La manifestazione principale dell'emorragia alveolare diffusa sono episodi di emottisi con tosse, opacità alveolari diffuse sui radiogrammi e anemia che rapidamente si incrementa. La chiave per la diagnosi è il lavaggio broncoalveolare, che consente di recuperare fluidi ematici. Una glomerulonefrite associata è presente in una forma di vasculite dei piccoli vasi con emorragia alveolare e nella sindrome anti-membrana basale (di Goodpasture). Vi sono molte altre cause di sindrome di emorragia alveolare e comprendono malattie infettive come la leptospirosi.

Bronchiolite

L'infiammazione e la fibrosi delle piccole vie aeree causano l'ostruzione del flusso. Le cause comprendono l'inalazione di tossine, gas e polveri, il trapianto del polmone, la malattia trapianto-verso-ospite e i disturbi infiammatori dell'intestino. La bronchiolite può svilupparsi in pazienti con artrite reumatoide e con interstiziopatie infiammatorie. Può anche essere idiopatica. L'ostruzione del flusso delle vie aeree e gli aspetti caratteristici (micronoduli centrolobulari, aspetto ad albero che germoglia, assetto a mosaico) che si rilevano con la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) sono i segni diagnostici principali.

Polmonite eosinofila idiopatica

La polmonite eosinofila idiopatica si caratterizza con dispnea, opacità alveolari irregolari diffuse sui radiogrammi e eosinofilia ematica. Può anche essere associata con l'asma. La risposta ai corticosteroidi è drammatica, ma le ricadute sono comuni. La polmonite eosinofila idiopatica può anche essere provocata da farmaci e verificarsi nel corso di malattie causate da infestazione parassitaria (vermi). La polmonite eosinofila acuta provoca una sindrome simile al distress respiratorio acuto dell'adulto con eosinofilia alveolare, che contrasta con l'iniziale assenza di eosinofilia ematica. Migliora con o senza l'impiego dei corticosteroidi. Un inizio recente dell'abitudine al fumo precede frequentemente il suo verificarsi.

Proteinosi polmonare alveolare

La proteinosi polmonare alveolare è caratterizzata dal deposito di materiale simile al surfattante negli alveoli; è una condizione autoimmune, associata con la produzione di autoanticorpi contro il macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). Le opacità alveolari e l'aspetto a vetro smerigliato, con il cosiddetto aspetto di "strano selciato" alla HRCT, sono caratteristici della patologia. Il lavaggio broncoalveolare, che recupera fluidi lattescenti, permette la diagnosi. La procedura di lavaggio del polmone intero è la terapia di prassi, ma anche l'inalazione di GM-CSF esogeno è divenuta una terapia efficace per questa condizione.

Tracheopatie idiopatiche

Le metodiche chiave per la diagnosi delle patologie tracheali sono la HRCT e l'endoscopia.

La tracheobroncopatia osteocondroplastica è caratterizzata da noduli ossei submucosi che si proiettano nel lume tracheale. Si manifesta con tosse cronica e di solito ha un decorso clinico benigno. La tracheobroncomegalia (sindrome di Mounier-Kuhn) si associa con tosse cronica e infezioni respiratorie ricorrenti. Sia la policondrite recidivante che la granulomatosi con polivasculite possono coinvolgere la trachea e determinare infine una stenosi grave della trachea.

Discinesia primaria ciliare

La discinesia primaria ciliare è una malattia autosomica recessiva con anomalie delle ciglia delle cellule epiteliali nelle vie aeree. Provoca l'alterazione della clearance mucociliare, con il conseguente verificarsi di infezioni sinusitiche e polmonari ricorrenti cronicamente, alle quali fanno seguito bronchiectasie diffuse e infine insufficienza respiratoria cronica.

Endometriosi toracica e pneumotorace catameniale

Talvolta l'endometriosi coinvolge l'apparato respiratorio femminile e può causare pneumotorace (presenza d'aria tra il polmone e la parete toracica) durante le mestruazioni (pneumotorace catameniale). È stato suggerito che approssimativamente un terzo degli pneumotoraci in giovani donne che richiedono di essere trattati con la chirurgia possa essere dovuto a questa condizione.

Malattie polmonari multicistiche

Spesso queste condizioni danno luogo allo pneumotorace, che ne è la forma di presentazione più comune. Cisti polmonari estese possono causare la riduzione del flusso delle vie aeree e l'insufficienza respiratoria cronica. La linfangioleiomiomatosi (LAM) è un disturbo che si verifica in giovani donne. Può essere associato con il complesso sclerosi tuberosa, un disturbo di origine genetica (geni TSC1 e TSC2), con frequenti manifestazioni cutanee e neurologiche, oltre ai reperti polmonari. È comune l'associazione con angiomiolipoma/i. Le linee guida per la diagnosi e la gestione della LAM sono state pubblicate a cura di una Task Force ERS. L'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans si sviluppa in fumatori, con la HRCT che mostra noduli diffusi che possono escavarsi, dando origine a cisti. Ne è stato segnalato il miglioramento con l'impiego di cladribina. La sindrome di Birt-Hogg-Dubé, che è correlata alla mutazione del gene FLCN, si caratterizza per una storia familiare di pneumotorace, lesioni cutanee e il forte aumento di rischio per cancro del rene.

Altre cause di cisti polmonari multiple comprendono i disturbi cistici congeniti, le metastasi escavate da forme maligne (specialmente i sarcomi), infezioni polmonari da *Pneumocystis jirovecii* o *Staphylococcus* e la polmonite interstiziale linfoide.

Diagnosi e supporto

Anche se negli ultimi due decenni si sono verificati progressi significativi, i pazienti affetti da malattie rare si rammaricano ancora che la diagnosi appropriata non sia stata effettuata e/o sia stata confermata solo dopo mesi o dopo anni. Dato il grande numero di malattie rare, la maggior parte dei medici di famiglia ne ha poca o nessuna esperienza. Inoltre molti pazienti avvertono che anche il loro pneumologo ha una conoscenza limitata della malattia (per esempio l'asma difficile da gestire, che risulta poi essere un aspetto delle granulomatosi eosinofila con polivasculite). Migliorare la conoscenza delle principali caratteristiche delle malattie rare è un impegno etico reale per tutti gli specialisti di malattie dell'apparato respiratorio. Sia informazioni di base che maggiormente esaustive possono essere ottenute da una serie di fonti, come i principali testi di pneumologia, riviste scientifiche appropriate e siti web. È degno di nota ricordare che l'European Respiratory Monograph ha recentemente pubblicato un numero dedicato a Malattie Respiratorie Orfane e Ipertensione Polmonare. Il sito web più rilevante, sia per i pazienti che per i medici, è Orphanet (www.orpha.net), che fornisce informazioni validate su centinaia di patologie rare e comprende sia quelle che interessano i polmoni come manifestazione principale che quelle che lo fanno occasionalmente.

Le associazioni dei pazienti sono di fondamentale importanza per supportare coloro che sono affetti da malattie rare. Spesso nascono dall'iniziativa di singoli malati o dei genitori di pazienti bambini. Queste associazioni si rivelano un'interfaccia indispensabile tra pazienti e medici; è molto utile la trasmissione e la spiegazione delle informazioni mediche in termini profani; inoltre possono rispondere a domande che i pazienti non vogliono o non possono porre al loro curante. Le associazioni di pazienti forniscono anche un supporto psicologico e sono particolarmente utili nell'interrompere la solitudine e l'isolamento dei malati. Alcune associazioni di pazienti hanno reperito fondi per finanziare progetti di ricerca maggiori. Eurordis è un raggruppamento di associazioni di patologie rare e svolge un'importante attività confederativa.

Terapia

A causa del ridotto numero di pazienti affetto da ciascun tipo di malattia, l'ambito della ricerca volta alla terapia è spesso limitato. Alcuni farmaci, già utilizzati per altre indicazioni, sono stati soggetti a sviluppo per trattare malattie respiratorie rare (per es. quelli utilizzati per trattare le vasculiti sistemiche). Tuttavia alcuni farmaci possono avere un'indicazione limitata a una sola malattia. Per questo motivo sia l'US Orphan Drug Act (1983) che un provvedimento europeo simile (1999) hanno approvato l'uso clinico di "farmaci orfani". Gli incentivi per lo sviluppo di tali prodotti comprendono in particolare un periodo di esclusività dopo l'autorizzazione alla commercializzazione. Dal momento che l'attribuzione del termine "orfano" è in aumento, i costi che le organizzazioni di assistenza sanitaria devono affrontare sono in aumento; inoltre i costi di ricerca e sviluppo per singolo paziente possono essere molto alti.

Alcuni farmaci vengono estesamente utilizzati per indicazioni "non orfane" e alcuni di essi possono anche raggiungere lo stato di terapia di riferimento. È chiaramente necessario

“

Il miglioramento delle conoscenze cliniche e di scienza di base insieme all'attività di ricerca in questo ambito è diventato un dovere etico per tutti gli specialisti di malattie dell'apparato respiratorio

”

analizzare in modo esaustivo le strategie di ricerca e sviluppo dei farmaci orfani destinati alle malattie rare. Inoltre gli studi clinici in questo ambito sono spesso difficili da eseguire, vista la scarsità dei pazienti che si possono includere. Di conseguenza l'approvazione accelerata di farmaci dopo studi di potenza limitata, impone che vengano eseguiti studi osservazionali post commercializzazione (fase IV) di alta qualità, per stabilirne più precisamente efficacia e sicurezza.

I costi della terapia per questo tipo di patologie sono molto alti. Sono stati eseguiti studi per esaminare l'accettabilità sociale di questi trattamenti così costosi. Essi hanno dimostrato la rilevanza di criteri come la gravità della malattia e l'efficacia del trattamento, che sono più importanti rispetto alla rarità della malattia.

Sviluppi futuri

Il gruppo di esperti "European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD)" ha stabilito raccomandazioni riguardo ai criteri dei centri di competenza per le malattie rare negli Stati membri, la loro missione, il loro scopo e i criteri per la loro designazione. I principi più importanti sono i seguenti: dovrebbero essere organizzati percorsi sanitari adeguati; i pazienti devono poter essere trattati più vicino possibile alle loro abitazioni mediante l'utilizzo di tecnologie informative e comunicative (per es. telemedicina). È stata enfatizzata la necessità di sviluppare reti di riferimento europee (nel rispetto delle competenze nazionali e del ruolo degli Stati membri), così come registri e sistemi di raccolta dei dati, utilizzando un approccio interdisciplinare.

La storia naturale delle malattie rare e orfane ha seguito un suo percorso, dalla curiosità alla sollecitudine e finalmente alla scienza. La curiosità e il mantenere aperta la mente è il primo passo per essere in grado di prendere in considerazione la possibile presenza di una malattia rara nel caso di pazienti con segni e sintomi inusuali o atipici. La sollecitudine, che costituisce un diritto dei pazienti, dovrebbe essere enfatizzata proprio alla luce del loro essere "orfani" nel mondo dell'assistenza sanitaria.

Infine, il miglioramento delle scienza clinica e di base, così come la ricerca nel campo delle malattie respiratorie rare, dovrebbe diventare un dovere etico per tutti gli specialisti di malattie respiratorie.



Generale

- Ayme S, Kole A, Groft S. Empowerment of patients: lessons from the rare diseases. *Lancet* 2008; 371: 2048–2051.
- Buckley BM. Clinical trials of orphan medicines. *Lancet* 2008; 371: 2051–2055.
- Clarke JTR, Giugliani R, Sunder-Plassmann G, et al. Impact of measures to enhance the value of observational surveys in rare diseases: the Fabry Outcome Survey (FOS). *Value Health* 2011; 14: 862–866.
- Cordier JF. Rare and orphan lung diseases. *Breathe* 2005; 2: 147–154.
- Cordier JF, ed. *Orphan Lung Diseases*. *Eur Respir Monogr* 2011; 54.
- Desser AS, Gyrd-Hansen D, Olsen JA, et al. Societal views on orphan drugs: cross sectional survey of Norwegians aged 40 to 67. *BMJ* 2010; 341: c4715.
- Garg NJ. Global health: neglected diseases and access to medicines. *Infect Dis Clin North Am* 2011; 25: 639–651.
- Hotez PJ, Fenwick A, Molyneux DH. Rescuing the bottom billion through control of neglected tropical diseases. *Lancet* 2009; 373: 1570–1575.
- Ingelfinger JR, Drazen JM. Patient organizations and research on rare diseases. *N Engl J Med* 2011; 364: 1670–1671.
- Llera VA, Roldan EJA. Postmarketing trials for rare diseases. *Science* 2012; 337: 154.
- Luisetti M, Balfour-Lynn IM, Johnson SR, et al. Perspectives for improving the evaluation and access of therapies for rare lung diseases in Europe. *Respir Med* 2012; 106: 759–768.
- Rath A, Olry A, Dhombres F, et al. Representation of rare diseases in health information systems: the orphanet approach to serve a wide range of end users. *Hum Mutat* 2012; 33: 803–805.
- Simoens S, Cassiman D, Dooms M, et al. Orphan drugs for rare diseases. Is it time to revisit their special market access status? *Drugs* 2012; 72: 1437–1443.

Malattie specifiche

- Hoepfer MM, Humbert M, eds. *Pulmonary Hypertension*. *Eur Respir Monogr* 2012; 57.
- Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 14–26.
- Lazor R, Etienne-Mastroianni B, Khouatra C, et al. Progressive diffuse pulmonary Langerhans cell histiocytosis improved by cladribine chemotherapy. *Thorax* 2009; 64: 274–275.
- Lorillon G, Bergeron A, Detoumignies L, et al. Cladribine is effective against cystic pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 930–932.
- Nelson D, Specks U. Granulomatosis with polyangiitis. In: Cordier JF, ed. *Orphan Lung Diseases*. *Eur Respir Monogr* 2011; 54; pp. 1–14.
- Lazor R. Alveolar haemorrhage syndromes. In: Cordier JF, ed. *Orphan Lung Diseases*. *Eur Respir Monogr* 2011; 54; pp. 15–31.
- Cottin V. Idiopathic eosinophilic pneumonias. In: Cordier JF, ed. *Orphan Lung Diseases*. *Eur Respir Monogr* 2011; 54; pp. 118–139.
- Guillevin L, Dunogue B, Pagnoux C. Churg–Strauss syndrome. In: Cordier JF, ed. *Orphan Lung Diseases*. *Eur Respir Monogr* 2011; 54; pp. 140–151.
- Bonella F, Theegarten D, Guzman J, et al. Alveolar lipoproteinosis syndromes. In: Cordier JF, ed. *Orphan Lung Diseases*. *Eur Respir Monogr* 2011; 54; pp. 171–186.
- Ryu JH, Maldonado F, Tomassetti S. Idiopathic tracheopathies. In: Cordier JF, ed. *Orphan Lung Diseases*. *Eur Respir Monogr* 2011; 54; pp. 187–200.
- Lucas JSA, Walker WT, Kuehni CE, et al. Primary ciliary dyskinesia. In: Cordier JF, ed. *Orphan Lung Diseases*. *Eur Respir Monogr* 2011; 54; pp. 201–217.
- Bobbio A, Trisolini R, Damotte D, et al. Thoracic endometriosis and catamenial pneumothorax. In: Cordier JF, ed. *Orphan Lung Diseases*. *Eur Respir Monogr* 2011; 54; pp. 265–281.