

Le malattie rare in ematologia, l'organizzazione del laboratorio e la visione del paziente

Giorgio Da Rin

Arezzo, 23 Novembre 2023

Quando una malattia è considerata rara?

In Europa si definisce rara una malattia quando colpisce non più di 5 individui ogni 10 mila persone, ha quindi una prevalenza di 1 su 2000
Si conoscono oltre 6 mila malattie rare



Persone affette da una malattia rara



In Italia si stima che oltre 1 milione di persone soffra di una malattia rara

Ne è affetto il 3.5 – 5.9 % della popolazione mondiale (~300 milioni di persone)



Istituto Superiore di Sanità
EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica

(2020) Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database, European Journal of Human Genetics:

<https://www.nature.com/articles/s41431-019-0508-0>

Malattia rare: problematiche principali

Il **70 %** delle persone con malattie rare aspetta più di 1 anno per ottenere la conferma della diagnosi dopo essere arrivati alle cure mediche

Circa **l'85%** delle malattie rare colpisce meno di un individuo su un milione, ovvero meno di 500 individui nell'Unione Europea.

Solo **1.200** di tutte le malattie rare, hanno più di cinque casi documentati pubblicati nella letteratura scientifica.

5 anni è il tempo impiegato in media dai pazienti affetti da malattie rare per ottenere una diagnosi.

7 Pazienti e/o familiari su 10 riducono o interrompono l'attività professionale a causa della malattia rara propria o di un familiare.

Malattia rare: problematiche principali

Nonostante la loro numerosità ed eterogeneità, le malattie rare sono accomunate da diversi aspetti:

- la difficoltà per il malato di ottenere una diagnosi appropriata e rapida
- la rara disponibilità di cure risolutive
- l'andamento della malattia spesso cronico-invalidante
- il peso individuale, familiare e sociale rilevante

Malattia rare: patogenesi

La grande maggioranza delle malattie rare ha origine genetica. Si stima che il 72% delle patologie rare sia determinato da una **mutazione genetica**.



Per il restante 28% si tratta di malattie multifattoriali derivate, oltre che da una suscettibilità individuale, anche da altri fattori (es. alcuni fattori ambientali, alimentari, infezioni) oppure sono tumori rari

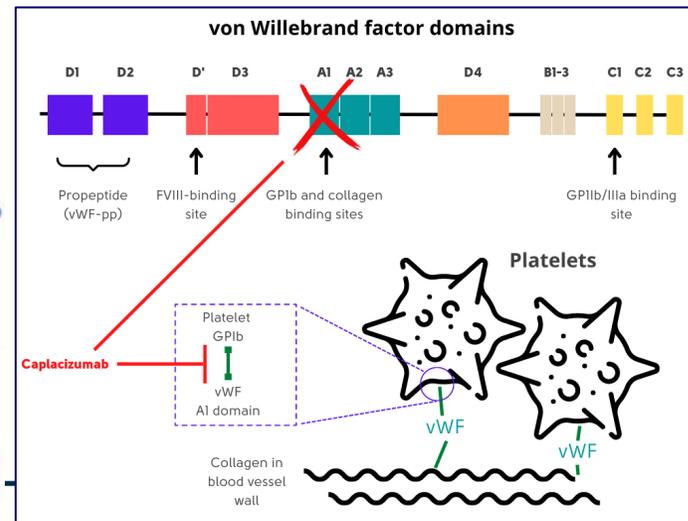
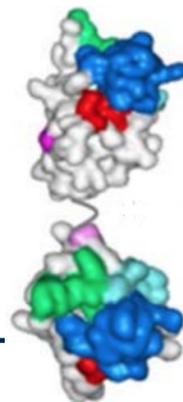
Malattie rare in ematologia (RHD): cause genetiche

Malattia	Geni
Mastocitosi	KIT
Malattia di Castleman	ETS1, PTPN6, TGFBR2, DNMT3A, PDGFRB
Istiocitosi	BRAF, MAP2K1, MAP3K1, ARAF, ERBB3, NRAS, KRAS, PICK1, PIK3R2, PIK3CA
Porpora trombotica trombocitopenica	ADAMTS 13
Malattia di Gaucher	GBA1
Linfoistiocitosi emofagocitica	HPLH1, PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, SH2D1A, BIRC4, ITK, CD27, MAGT1, LYST, AP3B1, RAB27A
Emoglobinuria parossistica notturna	PIG-A

Importanza individuazione cause genetiche delle RHD

Una spiegazione delle basi molecolari delle malattie rare in ematologia porta a una migliore comprensione della patogenesi e della prognosi della malattia e potrebbe consentire lo sviluppo di nuove terapie mirate a livello molecolare.

Caplacizumab nella
 Porpora trombocitopenica



Esempi di metodi di trattamento delle RHD

Malattie	Trattamento
Mastocitosi	leukotriene antagonists, H1 and H2 antihistamines, cromolyn sodium, corticosteroids, methoxypsoralen therapy with long-wave psoralen plus ultraviolet A, midostaurin, imatinib, nilotinib, dasatinib, masitinib, avapritinib, ripretinib, cladribine
Malattia di Castleman	corticosteroids, rituximab, thalidomide, lenalidomide, bortezomib, cyclosporine, sirolimus, interferon, antiretroviral therapy
Istiocitosi a cellule di Langerhans	vemurafenib, dabrafenib, imatinib
Porpora trombotica trombocitopenica	therapeutic plasma exchange with fresh frozen plasma replacement, corticosteroids, cyclosporine A, mycophenolate mofetil, rituximab, bortezomib, caplacizumab
Malattia di Gaucher	enzyme replacement therapy, imiglucerase, velaglucerase, taliglucerase, substrate reduction therapy, miglustat, eliglustat
Linfoistiocitosi emofagocitica	corticosteroids, etoposide, cyclosporin, emapalumab, anakinra, ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib, itacitinib
Emoglobinuria parossistica notturna	anti-thrombosis prophylaxis, splenectomy, allogeneic bone marrow transplantation, eculizumab



Sulla base della Direttiva Europea n.24 del 2011 concernente i Diritti dei Pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera sono state istituite delle **Reti di Riferimento Europee** (European Reference Networks o ERNs) basate sul riconoscimento nazionale dei centri di expertise

Le prime 24 Reti di Riferimento Europee dedicate ad altrettante aree cliniche sono state approvate dalla Commissione Europea (EC) nel dicembre 2016 ed hanno iniziato la loro attività il 1 marzo 2017. Una di queste è la **Rete di Riferimento Europea (ERN) sulle Patologie Ematologiche Rare (ERN-EuroBloodNet)**

La **ERN-EuroBloodNet** è il risultato del lavoro congiunto svolto dalla società scientifica che riunisce gli ematologi europei (European Hematology Association o EHA) dalla Rete Europea sulle Anemie Rare e Congenite (ENERCA) e dai gruppi europei di rappresentanza dei pazienti (European Patient Advocacy groups - ePAGs - [https:// www.eurordis.org/content/epags](https://www.eurordis.org/content/epags)).





La ERN-EuroBloodNet mira a garantire che ciascun cittadino europeo affetto da una malattia ematologica rara benefici **stesso livello di assistenza altamente specializzata** indipendentemente dalla residenza.

Gli obiettivi finali sono:

- **miglioramento della qualità** di vita
- drastica **riduzione delle disuguaglianze nell'accesso** all'assistenza sanitaria di eccellenza in tutta Europa

La **ERN-EuroBloodNet** assicura una copertura delle Malattie Ematologiche Rare attraverso due unità principali:

- il **Centro per le malattie ematologiche neoplastiche**, che comprende a sua volta due sottogruppi:
 1. Neoplasie mieloidi
 2. Neoplasie linfoidi
- il **Centro per le malattie ematologiche non tumorali**, che comprende a sua volta quattro sottogruppi:
 1. Malattie rare dei globuli rossi
 2. Insufficienze midollari e disturbi della produzione delle cellule ematiche
 3. Malattie rare della coagulazione con tendenza alla trombosi o al sanguinamento
 4. Emocromatosi e altri disordini genetici rari del metabolismo del ferro e della sintesi dell'eme

Esempi dell'importanza della diagnostica di Laboratorio e delle competenze

Il deficit di piruvato chinasi (PKD) è un esempio di RHD cronica in cui la diagnosi può essere ritardata di anni, perché ad. Es. l'anemia è considerata secondaria alla malattia del fegato

Importanza delle competenze

- Se gli RBC non sono separati correttamente, abbiamo un aumento dell'attività PK dovuto alla presenza di leucociti nel campione
- Se il rapporto PK/HK non viene eseguito, in caso di numero elevato di reticolociti possiamo avere valori normali
- I valori di riferimento per l'attività PK variano a seconda dell'età e dell'origine etnica

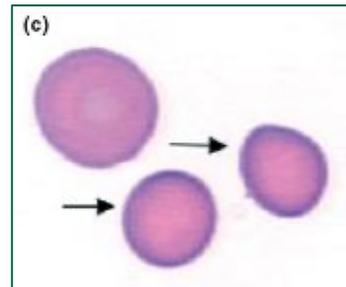
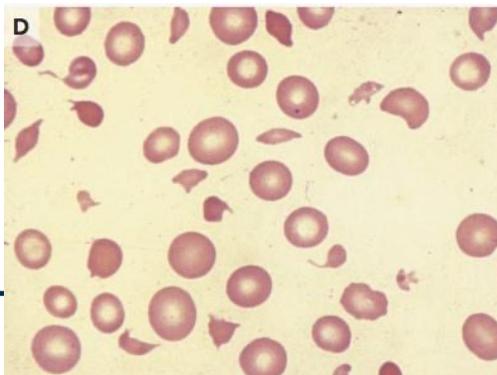
Porpora trombotica trombocitopenica (Malattia di Moschowitz)

La porpora trombotica trombocitopenica (TTP) è una severa malattia occlusiva dei piccoli vasi (microangiopatia) caratterizzata da aggregazione piastrinica sistemica, ischemia d'organo, marcata trombocitopenia e frammentazione delle emazie

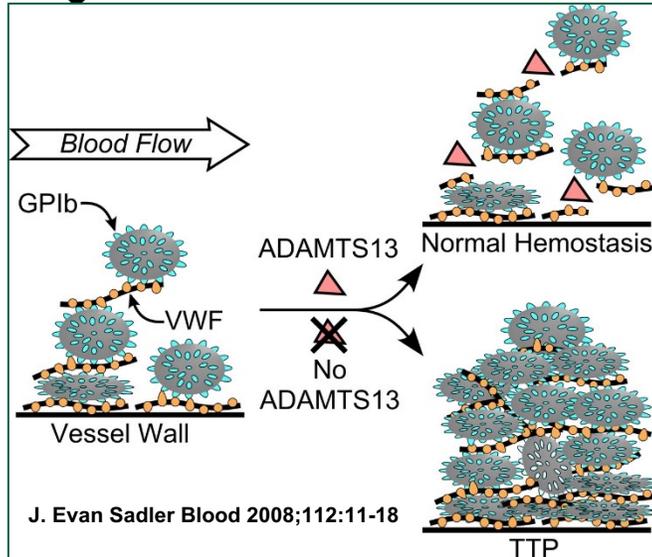
Il tutto può essere riassunto in soli 3 segni/sintomi principali, la cui presenza contemporanea deve suggerire la diagnosi:

1. trombocitopenia;
2. presenza di schistociti (> 1% del totale dei globuli rossi);
3. valori di latticodeidrogenasi (LDH) estremamente elevati.

Si conoscono due forme di malattia di Moschowitz: una congenita e una acquisita, quest'ultima sicuramente più frequente.



Microspherocytes. (Sono secondari al processo di frammentazione e sono da contare come schistociti se copresenti alle altre forme)



Fisiopatologia della TTP causata da deficit di ADAMTS 3

Nella TTP il processo di clivaggio degli ULVWF non funziona e questi multimeri del VWF in eccesso nel circolo danno il via all'aggregazione intravascolare delle piastrine con formazione di trombi i che portano all'occlusione parziale o completa del microcircolo

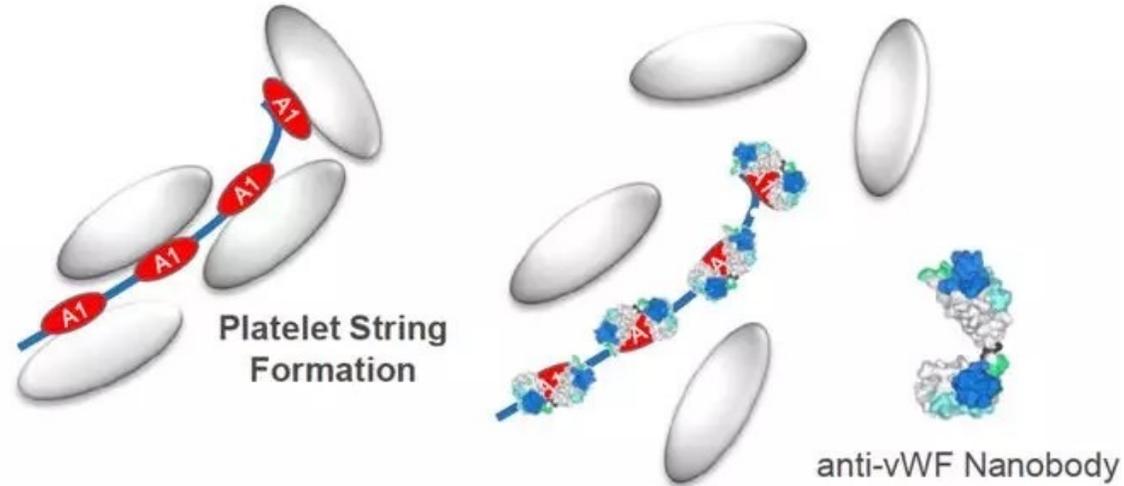
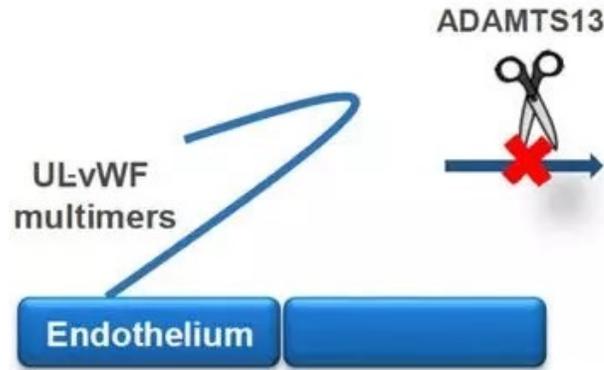
Fisiopatologia della TTP causata da deficit di ADAMTS 3

Perché non funziona il processo di clivaggio degli ULVWF a opera di ADAMTS 13?

- nella forma congenita è presente una mutazione che rende non funzionante ADAMTS 13;
- nelle forme idiopatiche acquisite, generalmente ADAMTS 13 è molto ridotto (di norma < 5%) a opera di autoanticorpi

ULVWF = multimeri del del fattore di von Willebrand (VWF) insolitamente larghi (ULVWF)

Terapia TTP



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

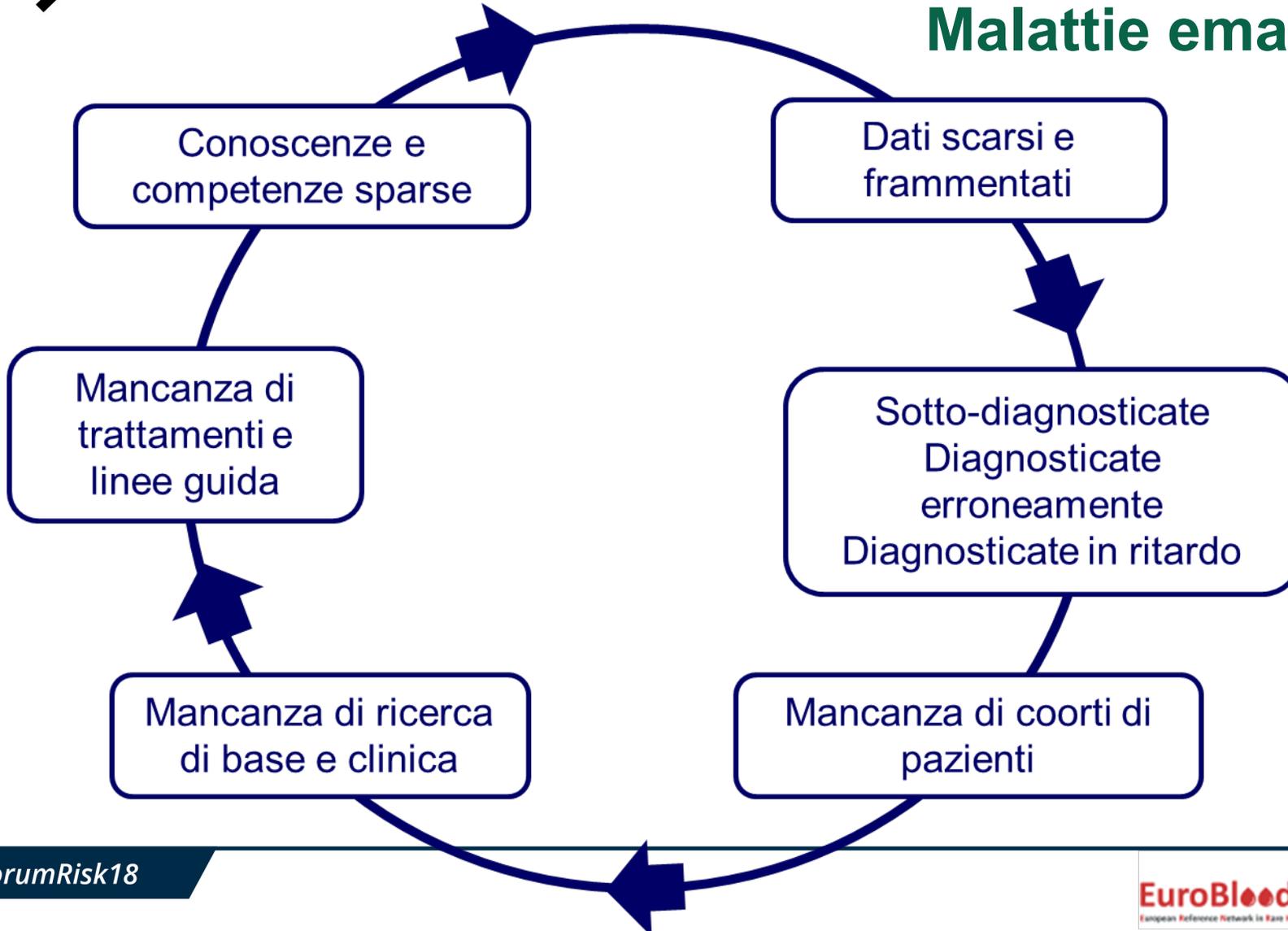
ORIGINAL ARTICLE

Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

M. Scully, S.R. Cataland, F. Peyvandi, P. Coppo, P. Knöbl, J.A. Kremer Hovinga, A. Metjian, J. de la Rubia, K. Pavenski, F. Callewaert, D. Biswas, H. De Winter, and R.K. Zeldin, for the HERCULES Investigators*

Caplacizumab è un nano anticorpo (un piccolo anticorpo) che è stato progettato per legarsi al fattore di von Willebrand in modo da impedirne l'azione sulle piastrine

Malattie ematologiche rare: le sfide



Obiettivi

Parità di accesso

Migliorare la parità di accesso a un'assistenza sanitaria altamente specializzata per le Patologie Ematologiche Rare (RHD) in tutta Europa

Terapie innovative

Promuovere la cooperazione europea in procedure altamente specializzate per la diagnosi, e per trattamenti innovativi e ricerca

Pratica clinica ottimale

Promuovere le migliori pratiche cliniche in materia di prevenzione, diagnosi e assistenza in tutta l'Europa

Consultazione specialistica a distanza (Telemedicina)

Fornire una consultazione inter-professionale condividendo le competenze e lo scambio sicuro di informazioni cliniche

Formazione Medica Continua

Facilitare la formazione medica continua e diffondere conoscenze all'avanguardia nel campo delle RHD



Forum Risk Management

obiettivo sanità salute

Rafforzare la collaborazione tra i membri di ERN-EuroBloodNet e le infrastrutture di ricerca europee

24 NOVEMBRE 2023
MEZZO FIERE E CONGRESSI

18

Favorire i CT e la ricerca

Migliorare il servizio e allocare le risorse adeguatamente

Generare evidenze per migliorare i sistemi sanitari

Ampliare il coinvolgimento del paziente

Migliorare il servizio per ridurre l'impatto sociale

