



FONDAZIONE ISTUD

MASTER SCIENZIATI IN AZIENDA 2016-2017

PROJECT WORK

SINDROME DI OLLIER/MAFFUCCI: UN CAMMINO VERSO L'ASCOLTO

Docente: **Dott.ssa Maria Giulia Marini**

Elaborato a cura di: **Lucrezia Comunian, Matteo Giustiniani, Alessandro Maggi,
Mariachiara Nemoianni, Mario Pasquale, Umberto Salvatore.**

CAPITOLO I

DESCRIZIONE DELLA MALATTIA DI OLLIER

La malattia di Ollier viene considerata un sottotipo di un gruppo di patologie definito: encondromatosi. All'interno di questo gruppo sono presenti sia la malattia di Ollier che la Sindrome di Maffucci. Spranger et al hanno classificato le encondromatosi in sei tipi diversi, basandosi sull'esame radiografico, sulla localizzazione e sulla modalità di trasmissione.

- **Tipo I:** Malattia di Ollier, caratterizzata da encondromi multipli presenti principalmente nelle ossa piatte e tubulari e con coinvolgimento delle mani;
- **Tipo II:** è definita Sindrome di Maffucci ed è caratterizzata da encondromi multipli associati a emangiomi dei tessuti molli, di solito senza coinvolgimento della colonna vertebrale. E' associato ad un alto rischio di sviluppo di tumori maligni del sistema nervoso centrale (SNC), pancreas e ovario.
- **Tipo III:** è caratterizzata da encondromi ed osteocondromi digitali;
- **Tipo IV:** vi è la presenza di encondromi delle ossa e displasia spinale, senza il coinvolgimento delle mani.
- **Tipo V:** è caratterizzato da lesioni ossee e del corpo vertebrale, con minimo interessamento della mano;
- **Tipo VI:** diverse lesioni della mano e dei piedi ed erosioni delle creste iliache.

Halal e Azouz successivamente hanno aggiunto altri 3 sottotipi a questo sistema di classificazione: Encondromatosi generalizzata con lesioni vertebrali irregolari, Encondromatosi generalizzata con mucopolisaccariduria e Encondromatosi con corpi concavi vertebrali.

La **malattia di Ollier** (Encondromatosi Multipla) colpisce una persona su cento mila, si presenta principalmente nel corso dell'infanzia e colpisce in maniera più severa il sesso maschile. Questa patologia è caratterizzata dalla presenza di encondromi multipli a distribuzione asimmetrica. Gli **encondromi** sono dei tumori cartilaginei, di solito benigni, che si sviluppano da residui di cartilagine embrionale, rimasti all'interno delle ossa, che si sviluppano per ossificazione encondrale. L'ossificazione encondrale si sviluppa in fasi precise: nella prima fase sono presenti delle cellule immature e indifferenziate che progrediscono in condrociti ipertrofici, dopo di che la neoformata massa cartilaginea evolve in osso mineralizzato. Si ipotizza che si formino dei foci di cartilagine intraossea in seguito ad anomalie di segnale che controllano la proliferazione e la differenziazione dei condrociti. Raramente sono visibili alla nascita anche se probabilmente sono già presenti. Gli encondromi colpiscono le diafisi e le metafisi delle ossa lunghe principalmente ma a volte anche le ossa piatte in particolar modo la pelvi. Si distribuiscono asimmetricamente e prediligono una metà del corpo, le sedi più comuni sono: falangi, metacarpi, metatarsi, omero e femore. Queste lesioni cartilaginee possono essere molto variabili per numero, grandezza, età di insorgenza, necessità di trattamento chirurgico.

I **problemi clinici** associati a questa patologia insorgono solitamente nella prima decade di vita e sono causati principalmente dagli encondromi in quanto queste lesioni formano delle deformità scheletriche che in base alla loro localizzazione possono portare sintomatologia differente. La localizzazione a livello degli arti inferiori può determinare zoppia a causa dell'accorciamento dell'arto, a livello del tronco può causare scoliosi e problemi di stabilità, alla base del cranio possono causare mal di testa, diplopia, disestesia facciale, perdita dell'udito, paralisi dei nervi cranici dovuta alla compressione da parte degli encondromi presenti a livello dell'osso sfenoide. Infine possiamo è possibile che si verifichi il rischio di evoluzione maligna dell'encondroma a condrosarcoma.

La patologia venne studiata per la prima volta da **Luis Leopold Ollier**, un chirurgo francese noto per essere il fondatore della moderna chirurgia ortopedica. Nel 1897 durante il congresso della Surgical Society di Lione, il Dr. Ollier presentò il caso di una bambina di sei anni con deformità agli avambracci e alla coscia, associati a rigonfiamenti multipli a livello delle dita. Successivamente studiò il caso di una bambina di nove anni che presentava zone radiolucenti a livello delle diafisi delle ossa lunghe.



Il caso fu pubblicato nel 1899, un anno prima della sua morte e la patologia venne presentata con il nome di discondroplasia.

Figura 1. Luis Leopold Ollier

La diagnosi di tale patologia oggi si avvale di test clinici e radiografici come: scintigrafia, raggi x, risonanza magnetica. Radiograficamente gli encondromi si presentano come masse radiolucenti di forma ovale e ben definita con piccole masse calcificate al loro interno che invece si presentano come opacità granulari. In caso gli encondromi diventassero sintomatici è possibile fare ulteriori accertamenti avvalendosi di esami come l'ecografia. L'esame istologico non è necessario nel caso in cui gli encondromi si manifestino in forma benigna, ma diventa fondamentale nel momento in cui si sospetti una trasformazione maligna a condrosarcoma. Quest'ultimo radiograficamente si presenta come un'area osteolitica policiclica con margini mal definiti verso gli spazi midollari e la corticale leggermente erosa.

La diagnosi non è così semplice in quanto l'encondromatosi multipla va posta in **diagnosi differenziale** con altre malattie che presentano un quadro clinico molto simile a volte pressoché identico: la Sindrome di Maffucci e la malattia delle Esostosi Multiple.

La **Sindrome di Maffucci** fu descritta per la prima volta da **Angelo Maffucci** nel 1881. Si definisce come una displasia mesodermica non ereditaria rara. Anche in questo caso possiamo trovare la presenza di encondromi che presentano le stesse caratteristiche di quelli descritti nella Malattia di Ollier, ciò che la differenzia da quest'ultima è la presenza di emangiomi multipli dei tessuti molli. Sono descritti 250 casi senza predilezione sessuale, geografica o etnica.

La sintomatologia si presenta nel 45% dei casi prima dei sei anni o comunque prima della pubertà nel 78% dei casi. La malattia esordisce tra il primo e il quinto anno e nel 25% dei casi i sintomi sono già presenti alla nascita o si presentano nel primo anno di vita. Come già accennato precedentemente la sintomatologia della Sindrome di Maffucci comprende gli emangiomi ovvero delle malformazioni capillari, venose e a volte linfatiche che si presentano come delle formazioni nodulari di colore blu scuro che possono svilupparsi a livello delle mani, dei piedi, delle braccia, delle gambe, del tronco, e della regione testa/collo. Sia in profondità che in superficie. Queste malformazioni si manifestano prima degli encondromi. A differenza della Malattia di Ollier nella Sindrome di Maffucci il rischio di un'evoluzione maligna degli encondromi a condrosarcomi è decisamente più alta, si parla infatti di una percentuale che si aggira intorno al 23%. Oltre ai condrosarcomi si riscontrano altri tipi formazioni neoplastiche di origine mesodermica come: fibrosarcoma, osteosarcoma, angiosarcoma, linfangiosarcoma e tumori ovarici e uterini di origine mesenchimale.

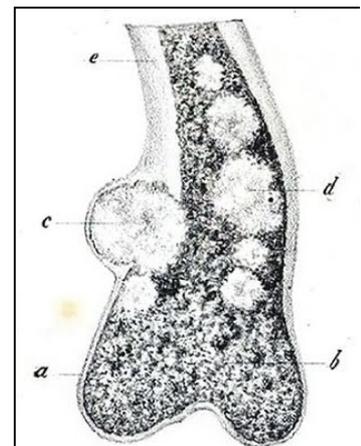


Figura 2. Sindrome di Maffucci, epifisi inferiore del femore desti. Disegno originale di Angelo Maffucci.

La **malattia delle Esostosi Multiple** (HME) è una patologia autosomica dominante, si manifesta e viene diagnosticata nella prima decade di vita ma a differenza delle precedenti è caratterizzata dalla presenza di **osteochondromi** (esostosi). Gli osteochondromi sono costituiti da cartilagine fertile sotto al periostio e crescono parallelamente alla crescita dello scheletro. Si manifestano a solo a livello delle metafisi delle ossa lunghe ad esempio: femore distale, tibia e omero prossimale. Anche in questo caso l'osteochondroma deriva da un'errata differenziazione del tessuto cartilagineo con orientamento ad angolo retto rispetto alla cartilagine di accrescimento, si può notare anche un assottigliamento della corticale con l'avanzare delle dimensioni. Clinicamente la malattia delle esostosi multiple si sviluppa con compressione neuro-muscolare, blocchi meccanici di movimento, bassa statura e dismetria degli arti inferiori. La diagnosi differenziale con la malattia di Ollier viene effettuata radiograficamente in quanto gli osteochondromi si sviluppano sulla superficie dell'osso e gli encondromi al centro.

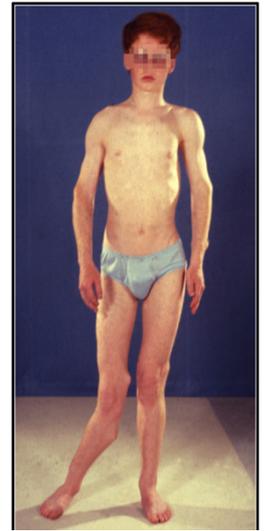


Figura 3. Bambino affetto da Esostosi multipla, fenotipo moderato. Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna

ASPETTI GENETICI DELLE DUE MALATTIE

La malattia di Ollier e la sindrome di Maffucci sono due patologie a carattere non ereditario.

Le due patologie sono caratterizzate da un coinvolgimento poliostico (più ossa), questo fa supporre che siano caratterizzate da mutazioni somatiche a mosaico, anche se nella patogenesi delle due malattie potrebbero esser coinvolte mutazioni di un singolo gene, sia a livello somatico che germinale.

I due geni che ad oggi hanno mostrato avere una correlazione con lo sviluppo delle due patologie sono: PTHR1 e IDH.

PTHR1: è il recettore di tipo 1 delle paratiroidi, implicato nella differenziazione cartilaginea. Il 10% dei pazienti con encondromatosi presenta una mutazione del gene che codifica per questo recettore, con una ridotta funzionalità recettoriale del 30%. Nei pazienti con malattia di Ollier la mutazione di PTHR1 può contribuire alla patologia ma non ne è la causa principale.

IDH (Isocitrato deidrogenasi): l'isocitrato deidrogenasi 1 e 2 (IDH1 e IDH2). Sono enzimi metabolici che catalizzano la conversione dell'isocitrato in α -chetoglutarato (α KG) con la riduzione di NADP in NADPH.

La famiglia degli enzimi IDH comprende tre proteine localizzate nel citoplasma, perossisomi (IDH1) e mitocondri (IDH2 e IDH3). Questi enzimi sono coinvolti in numerosi processi cellulari, inclusa la fosforilazione ossidativa mitocondriale, metabolismo della glutammina, lipogenesi, rilevamento del glucosio e regolazione degli stati ossidativi cellulari.

Le mutazioni che subiscono questi due geni IDH1/2 sono eterozigote e missenso e sono caratterizzate dalla sostituzione dell'amminoacido arginina 132 nel gene IDH1 e dell'amminoacido 172 o 140 in IDH2. Questi residui giocano un ruolo chiave nel legame enzima-substrato a livello del sito attivo.

Studi funzionali preliminari in cellule con la mutazione di IDH1/2 hanno mostrato una ridotta abilità dell'enzima mutante di convertire l'isocitrato in α KG; studi successivi, hanno rilevato che la mutazione conferisce all'enzima una nuova capacità, quella di convertire l'NADPH e l' α KG in NADP⁺ e in D-2-idrossiglutarato (D-2HG). La sovrapproduzione di D-2HG interferisce con il metabolismo cellulare e la regolazione epigenetica, contribuendo all'oncogenesi. Infatti, alti livelli

di D-2HG inibiscono la diossigenasi α -chetoglutarato-dipendente e le DNA demetilasi, portando all'ipermetilazione del DNA e quindi ad un blocco della differenziazione cellulare.

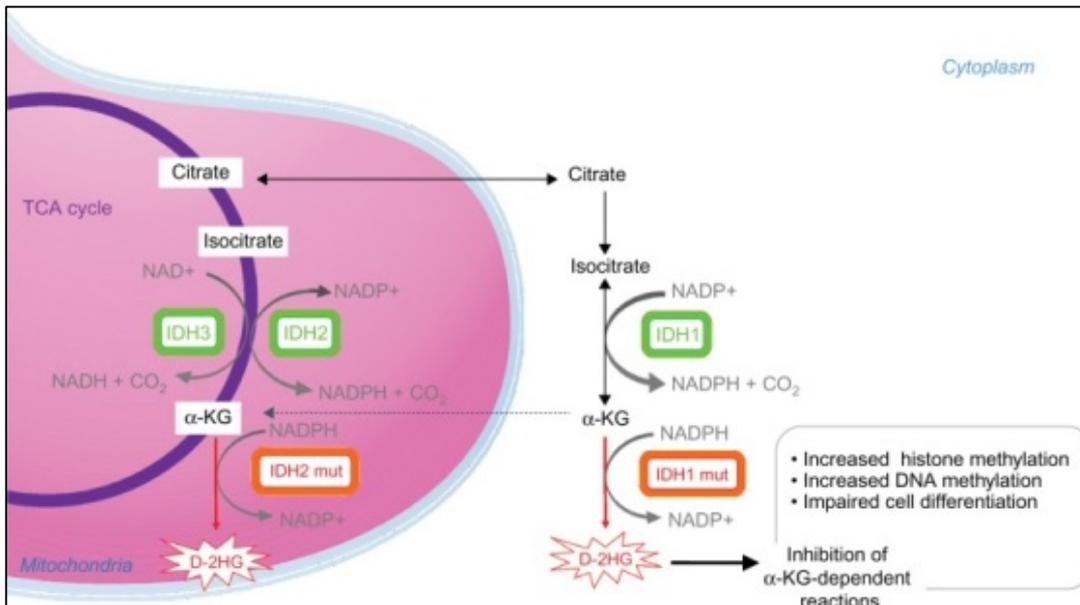


Figura 4. Attività enzimatica degli enzimi IDH wild type e mutati.

D-2HG può essere utilizzato come biomarker predittivo, sia per la rilevazione delle mutazioni a carico dei due geni che come marker di risposta alla terapia.

Oggi giorno gli inibitori degli enzimi IDH1/2 mutanti vengono utilizzati come farmaci per la terapia, per pazienti affetti da questo tipo di mutazione.

L'81% dei pazienti con malattia di Ollier e il 77% dei pazienti affetti da sindrome di Maffucci presentano la mutazione dell'enzima nelle due isoforme IDH1 (98%) e IDH2 (2%). Le mutazioni di IDH1/2 sono state rilevate negli encondromi e nei condrosarcomi ma raramente rilevate in altri tumori mesenchimali, come gli osteosarcomi. La mutazione a carico di IDH1 è la più frequente (40%-52%) mentre le mutazioni di IDH2 sono presenti nel 6-11% dei casi. La mutazione IDH1/2 è stata riscontrata in numerose patologie tumorali, tra cui gliomi di basso grado e glioblastomi secondari, colangiocarcinomi epatici, tumori ematologici e nei condrosarcomi. Se per i pazienti con la patologia di Ollier il rischio di sviluppare tumori maligni è relativamente basso (10-20% dei casi), in quelli con la sindrome di Maffucci la percentuale aumenta. Uno studio clinico svolto da Schwartz e colleghi ha evidenziato che i pazienti affetti dalla sindrome di Maffucci vanno incontro ad una frequente trasformazione maligna degli encondromi in condrosarcomi.

Nella sindrome di Maffucci si riscontrano, oltre al condrosarcoma altre trasformazioni maligne: fibrosarcomi, a carico delle lesioni scheletriche, emangiosarcomi ed emangioendoteliomi, a carico delle lesioni vascolari. Secondo la letteratura attuale, molti altri tumori maligni sono associati alla sindrome di Maffucci: tumore pancreatico, l'adenocarcinoma epatico, tumore ovarico, gliomi cerebrali ed astrocitomi e molti altri tipi di sarcomi. Per comprendere il rischio di trasformazione maligna di queste forme tumorali in pazienti affetti dalla sindrome di Maffucci, è stato condotto uno studio retrospettivo da Verdegaaal e colleghi, per valutare l'incidenza, i fattori predittivi e la prognosi dei condrosarcomi.

I pazienti inseriti nello studio sono stati diversificati in 3 gruppi, a seconda della localizzazione e della distribuzione degli encondromi

- Gruppo 1: pazienti con encondromi in ossa corte tubulari, mani e piedi.
- Gruppo 2: pazienti con encondromi in ossa lunghe e piatte, scapola e pelvi.
- Gruppo 3: pazienti con encondromi presenti a livello sia delle ossa lunghe che piatte.

Il risultato di questo studio mostra le diverse percentuali di sviluppo di trasformazioni maligne nei diversi gruppi: gruppo 1 (15%), gruppo 2 (43%) e gruppo 3 (46%).

I condrosarcomi possono andare in contro a metastasi e provocare la morte del paziente; questo sottolinea la necessità di un continuo monitoraggio delle masse tumorali e la loro rimozione chirurgica prima della trasformazione in condrosarcomi.

CAPITOLO II

TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA PATOLOGIA DI OLLIER/MAFFUCCI

Nel trattamento di queste patologie, non è presente una terapia farmaceutica, possono essere utilizzati degli analgesici in caso si presentino dei dolori. La terapia è prettamente chirurgica e mira principalmente a rimuovere i tumori e a risolvere le complicanze della malattia.

Per quanto riguarda la rimozione dei tumori viene effettuato un intervento di svuotamento della cavità e il suo riempimento con innesto osseo. In passato la chirurgia si occupava solo di eliminare le deformità sintomatiche entro la fine dell'accrescimento, oggi invece si occupa anche di prevenire le deformità.

Per quanto riguarda la sintomatologia, la chirurgia ha l'obbiettivo di: Rimuovere i blocchi di movimento grazie all'interruzione delle sinostosi (giuntura tra due ossa), asportazione dei corpi mobili endoarticolari e all'asportazione delle esostosi iuxta-articolari. Eliminare l'effetto compressivo e relativi deficit a livello muscolare, tendineo, nervoso e cutaneo. Infine correggere le deformità angolari e le dismetrie per poi ripristinare le attività morfo-funzionali.

Le deformità vengono trattate con un intervento chirurgico denominato osteotomia che viene effettuato tagliando una parte l'osso per permetterne l'allungamento, la riduzione o l'allineamento. Per effettuare questo trattamento vengono utilizzate: Fissatore Esterno Assiale/Circolare, Placche a tenuta angolare, Fili di Kirshner percutanei. Le dismetrie invece vengono trattate con interventi di Epifisiodesi temporanea o definitiva con cambre metalliche.

Per comprendere meglio le operazioni chirurgiche utilizzate nella malattia di Ollier, abbiamo intervistato il dott. Silvio Boero, ortopedico direttore dell'unità operativa complessa di ortopedia dell'ospedale Gaslini di Genova.

Qui di seguito sono riportati gli interventi chirurgici eseguiti più frequentemente sugli arti inferiori.

Per la correzione delle deviazioni assiali degli arti, durante l'accrescimento scheletrico, le tecniche utilizzate sono:

- Interventi di crescita guidata
- Utilizzo di fissatori esterni, spesso esapodali.

Per la correzione dei disequilibri degli arti e quindi il successivo allungamento, possono essere utilizzati sia i fissatori esterni esapodali che i chiodi endomidollari. L'utilizzo di chiodi endomidollari è ad oggi una delle tecniche più innovative.

Gli interventi di crescita guidata sono eseguiti principalmente nei bambini perché questi ultimi non hanno ancora completato l'accrescimento scheletrico; Si utilizzano delle piccole placche, poco invasive, per rallentare la crescita della parte esterna o interna dell'osso, a seconda che il paziente sia affetto da valgismo o varismo (posizione anomala di una parte dell'arto con allontanamento verso l'esterno o verso l'interno) in modo da consentire la crescita dell'osso dalla parte opposta. Questo intervento con il tempo permette di migliorare la deviazione assiale.

Se il paziente durante la crescita presenta ancora varismi o valgismi, associati a forti disequilibri di lunghezza, per la correzione vengono utilizzati i fissatori esterni esapodalici orientati nei 3 piani dello spazio.

Al termine dell'accrescimento scheletrico per la correzione delle deformità vengono utilizzati i chiodi endomidollari pre-size, più tollerati dal paziente poiché posti all'interno dell'osso, a differenza dei fissatori esterni.

Queste ultime due tecniche sono un'evoluzione del metodo messo a punto nel 1954 dal chirurgo sovietico Ilizarov.

Il metodo Ilizarov si è diffuso in Italia negli anni '80 ed è tutt'ora utilizzato per le correzioni delle deformità ossee degli arti superiori e inferiori. Questa pratica chirurgica prevede l'utilizzo di un impalcatura costituita da anelli d'acciaio, fissati all'osso mediante aghi di grande diametro (detti fili) e da un fissatore esterno.

La procedura consiste in un'operazione durante la quale l'osso è fratturato chirurgicamente e l'apparato viene applicato. Con il recupero del paziente, l'osso fratturato inizia a crescere per unirsi all'altezza della frattura. Durante il processo di crescita dell'osso, due degli anelli che compongono la struttura (quelli tra i quali è compresa la sede della frattura) vengono leggermente (circa un millimetro al giorno), ma costantemente distanziati tramite l'utilizzo di viti. Con questo procedimento è possibile ottenere contemporaneamente l'allungamento e la ricalcificazione dell'osso interessato. Una volta completata questa fase, l'apparato non è immediatamente rimosso onde garantire stabilità all'osso. Oggi come fissatori esterni sono utilizzati quelli di tipo esapodalico, che a differenza di quelli circolari, permettono anche la correzione di difetti di torsione dell'osso. Questi fissatori nascono dall'ingegneria aeronautica e vengono utilizzati sia in neurochirurgia che in ortopedia, in quanto permettono di operare con una precisione millimetrica, effettuando delle correzioni computer assistite.



Figura 5. Fissatore esterno, intervento di Francesca

POSSIBILI PROSPETTIVE FUTURE: TERAPIA GENICA

Con il termine “terapia genica” s’intendono quegli interventi medici che si basano sull’inserimento di materiale genetico all’interno di cellule vitali allo scopo di prevenire, curare o diagnosticare situazioni patologiche nell'uomo. La manipolazione genica può avvenire all’interno di cellule somatiche, cioè in cellule differenziate dell’individuo adulto ed in questo caso l’alterazione genica riguarda esclusivamente il paziente su cui è stata realizzata; all’interno delle cellule germinali (cellule riproduttive), in questo caso eventuali modificazioni geniche verrebbero trasmesse alla progenie.

Tre principali metodi possono essere utilizzati per il trasferimento di geni: ex vivo, in situ ed in vivo.

Nel trasferimento ex vivo si trasferiscono geni clonati in cellule in coltura. Normalmente si usano cellule autologhe, ovvero dello stesso individuo, per evitare che esse vengano rigettate dal sistema immunitario del paziente trattato. In particolare le cellule vengono espianate, selezionate per l’espressione del gene inserito, amplificate ed infine reintrodotte nel paziente. Questo metodo è

applicabile ai soli tessuti che possono essere prelevati dal corpo, modificati geneticamente e reintrodotti nel paziente, dove attecchiscono e sopravvivono per un lungo periodo di tempo, come ad esempio le cellule del sistema ematopoietico e della pelle. Tale procedura è sicuramente lunga e costosa ma permette di selezionare ed amplificare le cellule d'interesse e gode di una elevata efficienza.

Nella terapia genica in situ il transgene viene rilasciato localmente nel sito d'azione mediante iniezione intramuscolare, intratumorale o per inalazione. Questa metodica può essere utilizzata per trattare tumori localizzati, patologie dell'apparato respiratorio, tessuto cutaneo, ecc.

La terapia genica in vivo viene attuata in tutti quei casi in cui le cellule non possono essere messe in coltura o prelevate e reimpiantate, come quelle del cervello o del cuore e della maggior parte degli organi interni. Inoltre, rappresenta un modello terapeutico con elevata compliance e più economico del precedente ma, attualmente, di più difficile applicazione. In questo caso il gene d'interesse viene inserito nell'organismo, tramite un opportuno vettore, direttamente per via locale o sistemica.

La parte fondamentale della terapia genica è rappresentata dalla metodica adottata per effettuare il trasferimento del gene terapeutico all'interno della cellula bersaglio. I sistemi utilizzati per realizzare questo processo sono distinti in virali e non virali. Questi ultimi sono formati principalmente da nanoparticelle cariche positivamente che formano interazioni elettrostatiche con il DNA carico negativamente. Possono essere utilizzati anche vettori chimici, come i liposomi. I vantaggi principali nell'utilizzo dei liposomi sono che non contengono geni virali e che hanno una limitata immunogenicità; gli svantaggi riguardano la poca efficienza nel rilascio genico in vivo, nell'espressione transitoria e nella difficoltà di rilascio del DNA nel nucleo.

Il trasferimento virale si basa sull'utilizzo di opportuni vettori virali che hanno la capacità di infettare le cellule e inserire il proprio DNA all'interno del loro genoma; rispetto ai sistemi non virali, quindi, hanno un'efficienza nettamente maggiore. I vettori virali da utilizzare devono possedere alcune caratteristiche: essere difettivi della capacità di replicazione; essere incapaci di attivare il sistema immunitario del paziente trattato; essere grandi a sufficienza per contenere il gene terapeutico. Quelli attualmente studiati sono retrovirus, lentivirus, adenovirus, herpesvirus e adenoassociati.

Il vettore ideale dovrebbe essere:

- di facile produzione, esprimibile per un lungo periodo e regolabile
- sicuro, cioè inerte dal punto di vista immunologico;
- selettivo per determinati tipi cellulari;
- capace di trasportare geni piccoli e grandi;
- capace di integrarsi in siti specifici del genoma
- capace di infettare sia cellule in divisione che quiescenti.

La terapia genica può essere utilizzata in diverse strategie terapeutiche:

- Compensazione genica: introduzione di copie funzionali del gene difettivo o assente;
- Riparo genico: correzione del gene difettivo;
- Inattivazione: introduzione di RNA antisense per inibire l'espressione genica;
- Suicida: introduzione di "geni suicidi" che producono tossine o pro-farmaci
- Anti-angiogenica: interruzione del nutrimento ai tumori;
- Anticorpale: introduzione di geni che producono anticorpi intracellulari;
- Vaccinazione: introduzione di geni che inattivano agenti infettivi

- Terapie cellulari: trapianto di cellule geneticamente modificate.

Se per la malattia esostosante, ad oggi, sono stati individuati i due geni principali coinvolti nella patogenesi (EXT1 e EXT2), nella patologia di Ollier e nella sindrome di Maffucci, i geni causativi non sono noti.

EXT1 ed EXT2 codificano per glicoproteine ad attività glicosil-transferasica coinvolte nella biosintesi delle catene glicosidiche dei proteoglicani eparan-solfati (HSPG), macromolecole implicate nel controllo della crescita cartilaginea. E' stato individuato un ampio spettro di mutazioni inter sparse nell'intera lunghezza di EXT1 ed EXT2. Circa il 90% dei pazienti affetti da esostosi multipla presentano una mutazione germinale nei geni EXT (circa 70% EXT1 e circa 30% EXT2).

Il dott. Luca Sangiorgi, dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, si è occupato dello studio di questi due geni. Attualmente sono in atto diversi progetti europei sulla malattia delle Esostosi Multiple Ereditarie:

- Progetto Matroc: lo scopo primario dello studio consiste nel colmare la mancanza di informazioni attualmente disponibili sugli aspetti molecolari e sulle cause responsabili della trasformazione maligna delle esostosi in condrosarcoma periferico; il chiarimento delle basi molecolari/biochimiche responsabili della formazione neoplastica permetterà di individuare target prognostici correlati ad un maggiore rischio neoplastico e target terapeutici che possano aprire la strada ad approcci alternativi alla chirurgia;
- Regione Emilia-Romagna – Progetto giovani ricercatori A.Liberati -“Rare Diseases, Genomic medicine”: lo scopo dello studio consiste nella messa a punto e validazione di un nuovo sistema diagnostico per lo screening genetico di due displasie scheletriche (tra cui la malattia esostosante) basato sull'utilizzo di tecniche innovative per il sequenziamento massivo (Next Generation Sequencing – NGS);
- Progetto di collaborazione Italia-USA: “Malignant degeneration in multiple osteochondromas: murine models for therapeutical approach in cartilaginous diseases”: l'assenza di un modello murino efficace da utilizzare per lo studio di un approccio terapeutico alternativo alla chirurgia per la malattia esostosante, è causato dalla mancanza di informazioni chiare sulle basi molecolari e biochimiche della patologia stessa. Per ovviare a ciò, questo studio si prefigge di caratterizzare i players biochimici e molecolari correlati alla crescita delle esostosi e alla degenerazione maligna, elementi essenziali per poi procedere alla creazione di un modello murino adeguato.

Per la malattia genetica delle Esostosi Multiple molto è stato fatto e si sta facendo, soprattutto per l'individuazione di nuovi approcci terapeutici alla chirurgia; per quanto riguarda, invece, la malattia di Ollier e la sindrome di Maffucci il percorso da fare è davvero molto lungo; la poca conoscenza sull'eziopatogenesi, rende sicuramente il compito non facile.

La terapia genica potrebbe essere una valida risposta terapeutica nella malattia di Ollier e sindrome di Maffucci, ma senza dubbio il primo step da compiere sarebbe quello di individuare geni effettivamente coinvolti nella patogenesi.

L'ESPERIENZA DI FRANCESCA

Francesca nasce il 3 Giugno a Pescara da parto naturale. Alla nascita non presenta alcuna problematica. Durante alcuni esami neonatali di routine è stato possibile notare alcune anomalie e viene prescritta un'ecografia dopo 30 giorni. Durante questo esame viene diagnosticata la problematica di "anca displasica". Dopo il terzo controllo ecografico viene richiesta una radiografia del bacino dove vengono riscontrate delle deformità strutturali e si consigliano anche in questo caso degli esami di approfondimento.

Per questo motivo la bambina viene visitata all'Ospedale Rizzoli di Bologna e il giorno 30.10.2002 viene rilasciata la diagnosi di Encondromatosi. Il giorno seguente viene effettuato lo screening radiografico del rachide e degli arti inferiori. Per un anno la bambina viene visitata più volte dal Prof. Donzelli e le vengono prescritti una serie di tutori. Dopo tre anni, nel 2005, Francesca frequenta la scuola dell'infanzia e mostra una buona deambulazione ma la radiografia mostra un accorciamento della gamba sinistra di 6 cm. Per questo viene programmato, nel 2006, un intervento di osteotomia correttiva sulla tibia sinistra. Nell'estate dello stesso anno la bambina fatica a camminare e smette del tutto a Settembre a causa dell'accrescimento delle deformità. Nel mese di Novembre viene effettuato l'intervento e l'esame istologico che conferma la diagnosi: Malattia di Ollier. Nel 2007 Francesca non tollera più il tutore come prima e smette di camminare autonomamente. Per assicurare alla bambina una certa autonomia le viene consigliato un deambulatore.

Nel 2008 viene effettuato un secondo intervento di osteotomia correttiva del femore e della tibia sinistra con fili di Kirshner percutanei. Dopo il colloquio con il medico la famiglia viene informata che la bambina presenta osso poco sclerotizzato, molle e pieno di angiomi: diagnosticata una forma molto aggressiva di Ollier/Maffucci. In più il medico consiglia di togliere il tutore e lasciare la bambina libera di muoversi.

Francesca segue un percorso di riabilitazione post operatoria. Nel frattempo esegue molti controlli in regime Day Hospital durante i quali vengono modificati i tutori e tenute sotto controllo le deformità. Nel 2010 la bambina viene ricoverata e operata per una caduta che le causa una frattura del femore e della tibia della gamba destra.

Nel 2011 vengono programmati altri due interventi di correzione con fissatore assiale e vengono effettuati nel 2012 sulla gamba sinistra e nel 2013 sulla gamba destra con esito positivo in quanto la gamba torna in asse.

Nel 2014 viene richiesta un'angiorisonanza degli arti inferiori, visti i risultati viene sconsigliato l'intervento di riduzione delle masse condromiche del femore destro perché troppo rischioso a causa di possibili infezioni e fratture.

Arrivati all'anno corrente, 2016, il caso di Francesca viene preso in carico all'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena di Roma dove vengono effettuati altri esami: RMN della colonna dorsale, bacino ed arti inferiori ed RX del bacino, arti inferiori e scheletro assiale. Gli esiti dimostrano una voluminosa tumefazione a livello della coscia destra e proponeva una resezione delle neoformazioni a rischio e si sottolinea l'aumentato rischio di trasformazione maligna delle lesioni. Durante questo anno si presentano anche delle complicazioni dovute alla malattia in particolare: una problematica renale denominata "glomerulopatia da depositi di collagene" e una patologia cardiaca denominata "Disfunzione ventricolare sinistra".

CAPITOLO III

IL SSN E LE MALATTIE RARE

L'esigenza di creare un punto unico di contatto, tra le diverse azioni intraprese nel nostro paese nel settore delle malattie rare (MR), ha portato il Ministero della salute a creare un Piano nazionale, che prevedesse il monitoraggio e la creazione di una rete unica di informazione tra l'Istituto superiore di sanità, le Regioni, le aziende del Servizio sanitario nazionale, e le varie associazioni sparse sul territorio. Questo impegno, peraltro, era stato richiesto dall'Unione europea attraverso la Raccomandazione 2009/C 151/02, con la quale la Commissione e il Consiglio d'Europa hanno indicato agli Stati Membri la necessità di adottare un Piano nazionale per le MR entro il 2013. La sorveglianza è centralizzata attraverso l'istituzione del Registro nazionale delle malattie rare presso l'Istituto Superiore di Sanità, al fine di ottenere a livello nazionale un quadro complessivo della diffusione delle malattie rare e della loro distribuzione sul territorio e migliorare la conoscenza riguardo a cause e fattori di rischio ad esse associati.

Il piano, si focalizza anche sugli strumenti per l'innovazione terapeutica, tra cui:

1)La formazione medica

2)Il ruolo delle associazioni

3)Farmaci orfani

Proprio quest'ultimo punto, è stato di particolare rilevanza nelle nostre interviste, essendo uno dei problemi principali nell'evoluzione diagnostica della sindrome di Ollier/Maffucci. Una diagnosi precoce della malattia può permettere al malato di ricevere un trattamento appropriato, quando ancora è possibile determinare un miglioramento della qualità della vita. Risponde alla nostra domanda il Dott. Silvio Boero, Ortopedico e direttore dell'unità operativa complessa di ortopedia dell'istituto Gaslini di Genova, al quale abbiamo chiesto:

Dott. Boero, come mai ad oggi alcuni ortopedici non conoscono la sindrome di Ollier/Maffucci, causando sbagli e ritardi nelle diagnosi?

“Nella formazione della scuola di specialità, l'ortopedia pediatrica non è particolarmente sviluppata, è più naturale rifarsi alla traumatologia dell'adulto o alla protesica. Essendo una malattia rara, ed essendo particolarmente predominante nell'ortopedia pediatrica, è probabile che un ortopedico non vedrà mai questa sindrome. È comprensibile che le scuole di specialità non spingano questo tipo di conoscenza. Più che altro molti medici potrebbero ammettere di “non sapere”, e indirizzare il malato verso un centro più specializzato, invece di continuare verso una diagnosi errata”

Ed è proprio la diagnosi errata, che ha complicato ancora di più la vita di alcuni pazienti. La difficoltà in alcuni casi ad accedere alle cure, o al medico “giusto” può fare la differenza. È qui che entrano in gioco il ruolo delle associazioni.

La creazione di associazioni dei pazienti è stato fondamentale, anche nel nostro Paese, nell'incoraggiare politiche mirate, ricerche ed interventi di assistenza sanitaria. I Progressi nel campo delle MR, sono dovuti in gran parte proprio alle attività di queste organizzazioni, che hanno permesso non solo di dare visibilità alle malattie rare, ma di creare un vero e proprio network tra i vari ospedali, i centri specializzati e i pazienti. Risponde alla nostra domanda la Dott.ssa Gabriella Massa, Vice-presidente dell'associazione A.C.A.R (Associazione conto alla rovescia), che si occupa della sindrome di Ollier/Maffucci, sull'intero campo nazionale

Dott.ssa Massa, qual è il fine ultimo della creazione dell'associazione A.C.A.R.?

“Molto spesso, ci capita di venire a contatto con bambini con diagnosi errate, fatte da ortopedici che continuano a confondere la malattia esostosante con la sindrome di Ollier e viceversa, creando non pochi disagi alle famiglie degli ammalati. L'associazione ACAR, permette a tutti gli ammalati della sindrome di Ollier/Maffucci e la malattia esostosante, di mettersi in contatto tra di loro, e poterli indirizzare verso i centri di eccellenza nel nostro paese, nonché di dare supporto psicologico e morale”

Qual è il rapporto tra ammalati e SSN? Ci sono problemi burocratici per il riconoscimento della malattia?

“C'è una grave mancanza di informazione, perché non ci sono delle direttive ben precise. C'è chi è in gravi condizioni e non riesce a farsi riconoscere l'invalidità civile, solo perché è capace ancora di “deambulare”. Per altri invece è molto più facile, c'è dunque una totale diseguaglianza tra le varie situazioni”

Si ritorna logicamente alla mancanza di formazione medica, e alle difficoltà della burocrazia Italiana nell'ambito delle malattie rare. Ma sono delle differenze che si fermano al territorio italiano, o sono presenti anche nel resto dell'Europa?

Ad esempio la situazione in Francia sembra essere molto più "rosea", e a rispondere a questa domanda c'è la dottoressa Elisabeth Martin, presidentessa dell'associazione Ollier/Maffucci in Francia:

Dott.ssa Martin, Lei pensa che la situazione in Francia sia migliore rispetto all'Italia, per quanto riguarda l'accesso alle cure e l'informazione sulle malattie rare?

“Penso di sì, ho aiutato alcune famiglie Italiane ed Inglesi, ad essere presi in carico a Parigi, nei centri d'eccellenza per le cure ortopediche. Molto spesso in Italia, ci sono alcuni medici che hanno paura di intervenire nelle manifestazioni più gravi di questa sindrome. Qui a Parigi hanno molta più esperienza, c'è sicuramente una competenza ottima. Inoltre il sistema sanitario, da 12 anni a questa parte, ha migliorato la rete delle malattie rare creando per ogni categoria di malattie rare, una rete specifica di informazione di azione medica.”

In ultima analisi, il piano nazionale per le malattie rare, ha predisposto il miglioramento di alcuni piani terapeutici (tra cui i farmaci orfani)

Un medicinale è qualificato come medicinale orfano qualora il suo sponsor sia in grado di dimostrare:

a) che esso è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità, oppure che esso è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia nella Comunità di una affezione che comporta una minaccia per la vita, di un'affezione seriamente debilitante, o di un'affezione grave e cronica, e che è poco probabile che, in mancanza di incentivi,

la commercializzazione di tale medicinale all'interno della Comunità sia tanto redditizia da giustificare l'investimento necessario;

b) che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione autorizzati nella Comunità oppure che, se tali metodi esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione.

Un altro aspetto da considerare è la scarsa propensione da parte del settore farmaceutico ad investire nello sviluppo dei farmaci “orfani”, in quanto il mercato è così ristretto che i capitali investiti per la ricerca e per lo sviluppo non verrebbero recuperati attraverso le vendite. Infatti, il processo di sviluppo di un nuovo farmaco dalla scoperta alla commercializzazione è lungo, molto costoso e incerto. Le difficoltà sono riscontrate anche a livello economico, in quanto uno dei maggiori problemi inerenti alla cura di queste patologie, risiede nel fatto che non sono attualmente riconosciute dal Sistema Sanitario Nazionale, arrecando un enorme dispendio ai pazienti e alle loro famiglie, sia per le indagini e per gli esami, sia per le dovute terapie. Secondo l'ultimo rapporto nazionale sulle malattie rare, MonitoRare, l'impovertimento delle famiglie risulta essere sempre più elevato: la spesa annua in media supera i 2.500 euro e il 58 % di famiglie ha difficoltà ad arrivare a fine mese.



CAPITOLO IV

MARKETING DELLE MALATTIE RARE

“Nessuna malattia è così rara da non meritare attenzione”

Cos'è una malattia rara?

Una malattia è definita “rara” o “orfana” quando presenta una bassa prevalenza nella popolazione, ovvero quando colpisce non più di 5 individui su 10.000. Il numero delle malattie rare conosciute e diagnosticate oscilla tra le 7.000 e le 8.000 ma è una cifra che cresce con l'avanzare dei progressi scientifici e della ricerca. Prese singolarmente sembrano poco diffuse ma tutte insieme rappresentano circa il 10% delle malattie croniche. Queste malattie spesso si manifestano nei primi anni di vita, l'80 % è di origine genetica e risultano essere cronicamente debilitanti e invalidanti, in alcuni casi degenerative e troppo spesso letali.

Quali sono i principali problemi legati alle malattie rare?

A causa della loro bassa incidenza, queste malattie non rappresentano una priorità di salute pubblica, per cui non vengono considerate oggetto di studio, né tantomeno la ricerca scientifica è supportata in maniera adeguata; inoltre per la loro elevata complessità, vengono riscontrate difficoltà nello stabilire in tempo una corretta diagnosi. In Italia, infatti, il 25% dei pazienti attende dai 5 ai 30 anni per ricevere conferma di una diagnosi, mentre uno su tre deve spostarsi in un'altra regione per averne una esatta. Per la maggior parte di queste malattie, non è disponibile ancora oggi una cura efficace, ma appropriati e mirati trattamenti possono migliorare la qualità di vita del paziente e prolungarne la durata.

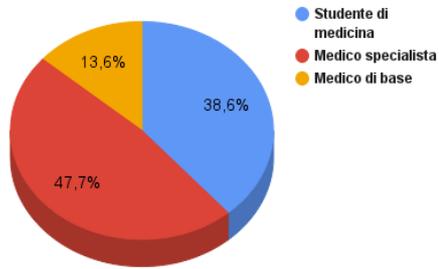
Il bisogno più frequente da soddisfare, dunque, è quello di arrivare a una corretta diagnosi in tempi brevi. Per realizzare ciò, è necessario innanzitutto **creare cultura** all'interno della classe medica, che deve sfociare in azione, avendo l'obiettivo di allargare l'esperienza sul farmaco attraverso la pratica clinica.

Un'efficace strategia è senza dubbio la **comunicazione**, che può avvenire attraverso l'informazione medico-scientifica, l'editoria scientifica, corsi di formazione, corsi FaD e creazione di piattaforme on line.

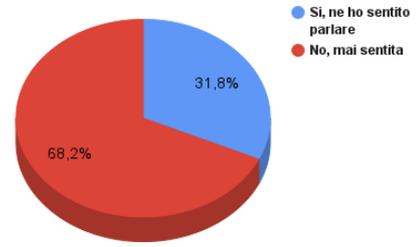
Al fine di comprendere meglio l'approccio alle malattie rare e la loro percezione, abbiamo deciso di selezionare come target la classe medica creando una survey in forma del tutto anonima.

Sono stati analizzati i risultati e riportati qui di seguito i relativi grafici:

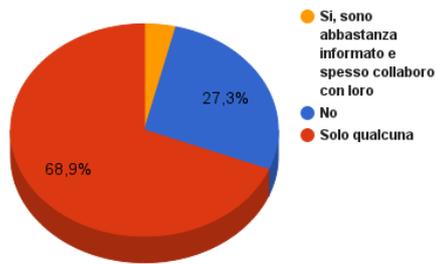
Lei è:



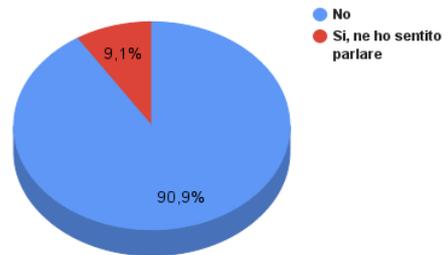
Conosce la sindrome di Ollier/Maffucci?



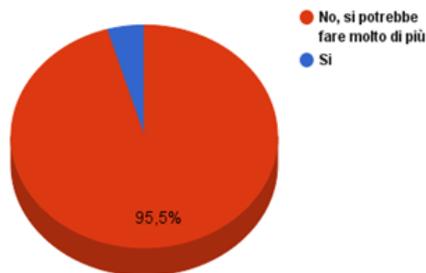
È a conoscenza delle iniziative svolte dalle associazioni che si occupano di malattie rare?



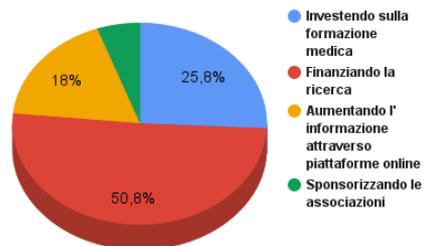
Conosce l'associazione ACAR?



Pensa che al giorno d'oggi le malattie rare abbiano la giusta visibilità?



Se no, in che modo si potrebbe contribuire?



Al sondaggio hanno risposto 132 medici di cui 18 medici di base, 63 specialisti e 51 studenti di medicina.

Tra i 18 medici di base ci sono 14 senza alcuna specializzazione di cui solo 4 hanno sentito parlare della sindrome di Ollier/Maffucci, 10 sono a conoscenza di alcune iniziative svolte dalle associazioni e uno è abbastanza informato e spesso collabora con loro. Solo 2 conoscono l'associazione ACAR e sono concordi che le malattie rare necessitino di una maggiore visibilità. 6 sostengono che si potrebbe contribuire investendo sulla formazione medica e 8 finanziando la ricerca. Due sono gli specializzandi in cardiologia: entrambi hanno sentito parlare della patologia, sono a conoscenza delle iniziative promosse dalle associazioni ma non conoscono ACAR. Concordano al finanziamento della ricerca. Due inoltre sono gli specializzandi in medicina generale: non conoscono la sindrome di Ollier/Maffucci, non conoscono l'associazione ACAR e solo uno conosce qualche iniziativa. Uno sostiene che si potrebbe contribuire investendo sulla formazione medica e l'altro sponsorizzando le associazioni.

Tra i 51 studenti di medicina, solo 13 hanno sentito parlare della malattia di Ollier/Maffucci e solo due conoscono l'associazione ACAR; la maggior parte di loro è a conoscenza di alcune iniziative promosse dalle associazioni e solo uno collabora con loro. Solo due sostengono che le malattie rare godono della giusta visibilità, invece 28 studenti sostengono che il miglior modo per dare una svolta è quello di finanziare la ricerca, 10 propongono di aumentare l'informazione attraverso piattaforme online, 8 investirebbero sulla formazione medica e solo 3 sponsorizzerebbero le associazioni.

Tra i 63 medici specialisti, 3 oncologi non conoscono la sindrome di Ollier/Maffucci ma hanno sentito parlare dell'associazione ACAR. Sono a conoscenza di alcune iniziative proposte dalle associazioni che si occupano di malattie rare; infatti propongono di finanziare la ricerca al fine di aumentarne la visibilità. Hanno risposto anche 14 psichiatri di cui solo la metà conosce la sindrome di Ollier/Maffucci e solo uno ha sentito parlare dell'associazione. La cosa più sorprendente è che 2 ortopedici non conoscono la patologia né l'associazione ACAR; uno di loro darebbe maggiore visibilità alle malattie rare finanziando la ricerca, l'altro sponsorizzando le associazioni. In generale tra i medici specialisti solo 3 collaborano con le associazioni e solo 8 (compresi gli oncologi) conoscono l'associazione ACAR. Solo 4 pensano che le malattie rare abbiano la giusta visibilità mentre 25 propongono di finanziare la ricerca, 17 punterebbero sulla formazione medica, 13 aumenterebbero l'informazione attraverso piattaforme online e solo 3 sponsorizzerebbero le associazioni.



ORPHANET

Un importante database di informazione e di aggiornamento riguardo i farmaci orfani è senza dubbio Orphanet.

Orphanet è gestito da un consorzio di 40 paesi coordinato dal team francese dell'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médical) che ha il compito di gestire il database, il sito web e di aggiornare continuamente l'elenco delle malattie rare e la loro classificazione. Orphanet offre una serie di servizi gratuiti e ad accesso libero tra cui:

- Un elenco delle malattie rare con la relativa classificazione stabilite sulla base di quelle esistenti pubblicate da esperti.
- Un'enciclopedia delle malattie rare in inglese e in francese.
- Un elenco dei farmaci orfani con tutte le loro fasi di sviluppo.
- Informazioni riguardo i centri esperti, laboratori di diagnosi, progetti di ricerca in corso, sulle sperimentazioni cliniche, sulle associazioni dei pazienti.

- Un servizio di assistenza alla diagnosi che permette la ricerca per segni e sintomi.
- Una newsletter elettronica, OrphaNews, che offre una panoramica sulle notizie di attualità in campo scientifico e politico sulle malattie rare e sui farmaci orfani, in lingua francese, inglese e italiana.

I principali partner del progetto Orphanet sono:

- ✓ La Commissione Europea
- ✓ Il Ministero della Salute
- ✓ L'ospedale pediatrico Bambino Gesù
- ✓ Farmindustria
- ✓ Telethon
- ✓ Aifa
- ✓ L'Istituto Superiore di Sanità
- ✓ SIGU (Società Italiana di Genetica Umana)
- ✓ Uniamo (Federazione Italiana delle Malattie Rare)
- ✓ Netgene
- ✓ O.Ma.R (Osservatorio Malattie Rare)



Un grosso contributo è dato da Uniamo che collabora attivamente con Orphanet all'organizzazione di eventi volti a sensibilizzare l'opinione pubblica sul tema delle malattie rare. Uniamo fa parte di EURORDIS (European Organization for Rare Diseases), l'alleanza europea di associazioni di pazienti affetti da malattia rara costituita

da 400 associazioni distribuite su 40 paesi.

Tra le varie iniziative promosse da Uniamo è possibile citare il progetto "Conoscere per assistere" rivolto principalmente ai pediatri e ai medici di medicina generale operanti a livello territoriale: attraverso di corsi svolti in quasi tutte le regioni italiane, questo progetto è stato creato con l'obiettivo di formare i partecipanti alle problematiche assistenziali che il professionista si trova ad affrontare nella vita quotidiana di questi pazienti e delle loro famiglie.

Un altro progetto realizzato da Uniamo è "MOMO-L'EMPOWERMENT CHE FA LA DIFFERENZA". Rivolto ai medici, agli operatori sanitari ma anche ai pazienti e ai loro familiari, ha come obiettivo quello di approfondire la conoscenza e di diffondere il sapere riguardo le malattie rare, al fine di aiutare a migliorare la qualità di vita dei pazienti. Il progetto è stato sviluppato attraverso seminari formativi e campagne di sensibilizzazione.



Il "CODICE DI ATLANTIDE" è stato realizzato da Uniamo in collaborazione con la Fondazione Telethon, con l'obiettivo di promuovere in Italia e all'estero la ricerca scientifica sullo studio e sul trattamento delle malattie rare: sia tramite il finanziamento diretto, quando possibile, sia favorendo la collaborazione fra pazienti e ricercatori. Inoltre lo scopo è stato anche quello di favorire la partecipazione di ricercatori italiani alle sperimentazioni cliniche organizzate all'estero al fine di includere i pazienti italiani in questi studi.



Progetto SMArt

Un interessante progetto che è stato anche sponsorizzato attraverso una campagna mediatica, è il progetto SMArt, realizzato dall'associazione **Famiglie SMA Onlus**. L'associazione è composta da un gruppo di genitori che lottano quotidianamente con una terribile malattia che colpisce i loro figli: l'atrofia muscolare spinale. SMART (Servizio Multidisciplinare di Accoglienza Radicato nel Territorio) ha come obiettivo quello di migliorare l'assistenza dei bambini attraverso l'informazione e formazione sia delle famiglie che degli operatori sanitari e di stimolare la ricerca per trovare una cura per la SMA. Il progetto, da gennaio 2014, propone due servizi principali:

- Servizio medico/assistenziale finalizzato ad una completa presa in carico del paziente tramite il supporto e l'eventuale apertura di centri satellite strettamente vincolati ai centri di eccellenza territoriali.
- Servizio psico/sociale di supporto alle famiglie dei pazienti attraverso l'apertura di sportelli informativi nei centri di eccellenza territoriale.

La campagna di sensibilizzazione, iniziata il 25 settembre 2016 e conclusasi l'8 ottobre 2016, ha visto come protagonisti l'attore pugliese Checco Zalone e il piccolo Mirko, affetto da SMA, in uno spot divertente e al tempo stesso provocatorio, riuscendo ad attirare l'attenzione dei principali media nazionali.

I fondi raccolti (circa 250mila euro) attraverso gli sms solidali, sono stati destinati al progetto SMArt.



RE(ACT) COMMUNITY

In merito al tema della ricerca scientifica, è stata creata nel 2014 dalla fondazione elvetica BLACKSWAN, la RE(ACT) Community, con la partnership di EURORDIS, E-rare e Findacure. Si tratta di una piattaforma digitale che ha l'obiettivo di migliorare la diffusione delle conoscenze scientifiche e facilitare le collaborazioni nell'ambito della ricerca sulle malattie rare. Il progetto, infatti, nasce dall'idea del Dr. Oliver Menzel, fondatore dell'associazione BLACKSWAN, che ha dedicato la sua attività di ricerca allo studio delle malattie rare. Nonostante la Svizzera sia riconosciuta come uno dei paesi leader nelle biotecnologie e nella ricerca farmaceutica, la confederazione elvetica non prevede alcun finanziamento pubblico per le malattie rare. La community si propone di creare un network internazionale di specialisti, ricercatori, pazienti, associazioni e chiunque sia interessato al tema.

I pilastri su cui si fonda la RE(ACT) sono:

- Meet: favorire la collaborazione tra i ricercatori.
- Share: condividere le esperienze dei pazienti e i progetti dei ricercatori.
- Learn: promuovere la conoscenza scientifica attraverso la pubblicazione di contenuti informativi.
- Support: supportare la ricerca effettuando una donazione alla fondazione o a un progetto specifico.

L'iniziativa si basa sul crowdfunding per sostenere la ricerca scientifica. Come funziona?

La RE(ACT) Community possiede un database di circa 7000 malattie rare: quando una malattia è seguita da almeno 15 persone, diventa "unlocked", viene cioè sbloccata e i ricercatori possono sottomettere il loro progetto scientifico valutato dallo Scientific Advisory Board. A questo punto inizia la campagna di raccolta fondi per finanziare il progetto di ricerca. Ogni visitatore del sito può contribuire con una donazione. La promozione dei progetti è facilitata dall'integrazione con i social media, che permettono agli utenti di sensibilizzare la propria rete di amici e conoscenti per raggiungere un numero più elevato di sostenitori.

L'obiettivo futuro della community è quello di incrementare ulteriormente gli scambi tra i ricercatori con il contributo dei pazienti, diventando in questo modo un punto di riferimento a livello mondiale per la promozione e la diffusione della ricerca scientifica sulle malattie rare.

Inoltre, la RE(ACT) Community ha da poco lanciato una petizione online all'OMS per sostenere la ricerca, ed è riuscita ad ottenere dalla federazione EURORDIS che il tema del Rare Disease Day 2017 fosse proprio la "ricerca". La petizione verrà consegnata in occasione della giornata mondiale delle malattie rare il prossimo 28 febbraio 2017. Le richieste principali sono quella di aumentare le risorse destinate alla ricerca, di adottare politiche d'incentivazione, di investire in metodi di diagnostica innovativi per permettere interventi precoci, fissare criteri per lo screening prenatale e neonatale e di promuovere la sensibilizzazione delle malattie rare.



INTERVISTA ALLA DOTT.SSA ELISABETH MARTIN

Il giorno 4/12/2016 abbiamo avuto la possibilità di intervistare tramite Skype la presidentessa nonché fondatrice dell'associazione Ollier/Maffucci in Francia.

Elisabeth Martin, 55 anni, affetta anch'essa dalla sindrome, diagnosticata all'età di due anni quando la malattia non era ancora conosciuta, fonda l'associazione nel 1998.

Attraverso un sondaggio è emerso che in Italia le malattie rare non godono della giusta visibilità. È così anche in Francia?

“In Francia questa sindrome è ben conosciuta e in particolar modo nel centro di riferimento a Parigi, ma talvolta accade ancora che c'è una confusione per la diagnosi, ad esempio i medici radiologi e anche certi ortopedici la conoscono solo in teoria e confondono la malattia dell'esostosi multipla con la sindrome di Ollier.”

Per quanto riguarda l'approccio alle terapie, si è visto che in Italia si riscontra una grossa difficoltà ad arrivare alle cure, in quanto di fondo c'è un problema di diagnosi e dunque il percorso è molto lungo. In Francia è più facile accedere alle cure?

“Sì, almeno per la nostra malattia la cura è essenzialmente ortopedica e adesso hanno anche delle ottime tecniche di intervento per i bambini. Rispetto all' Italia i centri specializzati sono più all'avanguardia e oltre quello di Parigi ce ne sono molteplici che da 12 anni collaborano attivamente con ben 23 reti di malattie rare. Talvolta accade che in alcune regioni ci sia ancora un po' di confusione nel raggiungere una corretta diagnosi, ma i pazienti ci contattano perché abbiamo una buona visibilità su internet quindi li orientiamo verso i centri di competenza.”

Di che tipo di associazione si tratta?

“È un'associazione totalmente no profit, i finanziamenti arrivano dai fondi della gente e da parte dello stato non c'è nessun aiuto. Ci troviamo in tutta la Francia e accogliamo anche un po' di gente dall'estero, aiutiamo i pazienti in Inghilterra, mentre in Italia ci sono diversi gruppi tra cui l'associazione ACAR.”

Quali progetti sono stati fatti per dare maggiore visibilità alla malattia?

“Tra le diverse reti, OSCAR è la rete nazionale degli attori delle malattie rare delle ossa e delle cartilagini per il bambino e per l'adulto. Dal 2004 partecipiamo a riunioni, a progetti come per esempio abbiamo partecipato a un progetto che è la transizione tra il bimbo e l'adulto. Per la ricerca è un po' più difficile, ma abbiamo partecipato ad uno studio che si chiama depistaggio dei gliomi perché siamo una popolazione a rischio, e ci stiamo impegnando per farlo anche in Italia. Questa rete ha l'obiettivo di permettere una migliore comprensione del percorso del paziente per facilitare l'orientamento, ed è importantissima perché ci aiuterà nella ricerca e nell'informazione dei medici ortopedici. Dunque dal 2004 in Francia con la rete delle malattie rare abbiamo una buona solidità ma c'è ancora molto da fare.”

Secondo lei, in che modo si può dare maggiore visibilità alle malattie rare?

“Secondo me attraverso la formazione medica perché solo grazie a loro potremmo avere qualche speranza di miglioramento.”

LE RESEAU NATIONAL DES ACTEURS DES MALADIES RARES DE L'OS ET DU CARTILAGE CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE

LE RESEAU NATIONAL DES ACTEURS DES MALADIES RARES DE L'OS ET DU CARTILAGE CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE

ACTEURS

- 14 laboratoires de diagnostic
- 51 centres de soins
- 30 équipes de recherche
- 18 associations de patients
- 9 sociétés savantes
- 1 équipe projet dédiée à la filière

OBJECTIFS

- ▶ Permettre une meilleure compréhension du parcours de soin et faciliter l'orientation des patients et des professionnels.
- ▶ Coordonner et harmoniser les actions entre les structures et les acteurs.

MISSIONS

- 1 Le parcours patient
- 2 La recherche
- 3 La formation et l'information

CHIFFRES

- 450 PATHOLOGIES
- + de 6 000 PATIENTS SUIVIS
- 3 CENTRES DE REFERENCE COORDINATEURS
- + de 25 DISCIPLINES MEDICALES ET PARAMEDICALES

COMMUNIQUER

- ▶ **LABEL**
Le label OSCAR permet d'identifier les acteurs de la filière, en particulier les professionnels de santé.
- ▶ **BLOG**
En ligne depuis le 1^{er} juillet 2015, le blog reprend les principales informations et actualités de la filière.
<http://blog.filiere-oscar.fr/>

RESEAUX SOCIAUX
OSCAR est présent sur les principaux réseaux sociaux, points de contact privilégiés avec le grand public.

INFOLETTRE
Une infolettre à destination de l'ensemble des acteurs permet de les tenir informés de l'avancement du projet OSCAR.

GOVERNANCE

Comité de Direction
Pr. Valérie Cormier-Daire, Animatrice - Anna Degl'anni, Chef de projet - Bénédicte Allot - Roland Chaparot - Agnès Lindner - Jean-Pierre Sales - Caroline Stève - Steve Ursprung

DGOS
Filière Santé Maladies Rares labellisée en 2014 dans le cadre du Plan National Maladies Rares 2

PARTAGER

EVENEMENTS
La filière s'attache à fédérer et animer la communauté des acteurs qui la compose autour d'événements et de rencontres régulières

- Journée des Associations **LUNDI 29 FÉVRIER 2016**
- 2^{ème} Journée Annuelle **MERCREDI 6 AVRIL 2016**
- Symposium Outils Diagnostiques **MERCREDI 15 JUIN 2016**

Pour plus d'informations contact@filiere-oscar.fr

INTERVISTA ALLA DOTT.SSA GABRIELLA MASSA

Sabato 10/12/2016 abbiamo avuto l'opportunità di incontrare tramite Skype Gabriella Massa, vice presidentessa dell'associazione ACAR. Gabriella è laureata in lingue e letterature straniere, è sposata ed è mamma di tre ragazzi, di cui uno affetto dalla sindrome di Ollier.

Ci parli un po' dell'associazione.

“ACAR è una onlus, nasce nel 2006 per volontà di 5 genitori: si incontrano a Pisa e il primo consiglio direttivo dell'associazione viene tenuto ai piedi del battistero. La scelta di questa città è per la sua posizione centrale in modo da poter convergere dalle varie parti di Italia. L'associazione nasce dall'esigenza di far sentire la nostra voce. Lo scopo è quello di occuparsi della diffusione delle informazioni e di essere da stimolo ai ricercatori sulla malattia esostosante e sulla sindrome di Ollier/Maffucci. Il nome dell'associazione è un acronimo, ACAR sta per Associazione Conto Alla Rovescia perché dalla nascita di quest'ultima noi abbiamo azionato il cronometro e speriamo di azionarlo il più presto possibile, quando i ricercatori riusciranno ad individuare una cura per queste malattie in quanto hanno solo terapia chirurgica.”

È emerso dal sondaggio che la maggior parte degli intervistati non è a conoscenza delle associazioni e il 91% non conosce ACAR. Come mai sono poco conosciute?

“Le associazioni sono poco conosciute proprio perché parliamo di malattie rare, dunque interessano a un numero ristretto di persone. Oltretutto le malattie rare sono una miriade quindi diventa difficile conoscerle tutte, si può conoscere qualcuna perché magari tra le malattie rare è meno rara, quindi parliamo di un universo sommerso. Secondo la rete Orphanet nel mondo ci sono circa 7.000 malattie rare, nel nostro paese la rete riporta 2 milioni di persone affette da malattie rare e il 70% sono bambini in età pediatrica.”

Come si potrebbe migliorarne la visibilità?

“Sicuramente il finanziamento della ricerca è utilissimo e poi ha un doppio fine, sia quello di stimolare la ricerca quindi andare verso il conseguimento di un obiettivo e questo porta di per sé anche il far conoscere le associazioni. Però secondo me si dovrebbe battere molto sulla formazione medica, sia dei medici di base che dei pediatri perché molto spesso alla nostra associazione arrivano bambini con diagnosi errate, capita che vengano confuse la malattia esostosante e la sindrome di Ollier/Maffucci. Anche il mondo dei social network permette una diffusione della conoscenza delle associazioni, per esempio il sito che abbiamo creato rappresenta un valido strumento. Infatti, digitando su internet *malattia Ollier/Maffucci* compare subito l'associazione ACAR.

Abbiamo avuto modo di intervistare la Dottoressa Elisabeth Martin, secondo lei rispetto alla Francia è più difficile accedere alle cure?

“Al momento non c'è terapia se non quella chirurgica, il nostro obiettivo è proprio quello di stimolare la ricerca affinché si arrivi all'individuazione di una cura. In Italia è molto più complicato, le cose non vanno come dovrebbero, forse perché c'è una frammentazione e non c'è un centro unico come in Francia. Questo deriva sempre dalla mancanza di informazioni. Bisognerebbe mettersi nelle mani giuste, perciò a chi è in contatto con noi, consigliamo di andare nei centri accreditati come il Rizzoli di Bologna o il Gaslini di Genova, perché andando nella direzione giusta si evitano sicuramente errori e tanta sofferenza.”

Qual è il futuro che spera per i partecipanti della sua associazione?

“Il futuro che spero è quello di mantenere lo spirito che ci ha sempre caratterizzato e cioè sentirsi parte di una grande famiglia. Mi auguro che anche i nuovi soci percepiscano questo spirito e che

questo senso di appartenenza fosse da stimolo a fare molto di più. Nella nostra attività decennale siamo orgogliosi di dire che abbiamo fatto tanto, abbiamo supportato la ricerca attraverso la realizzazione di numerose iniziative volte all'autofinanziamento; abbiamo finanziato anche l'acquisto di macchinari che potessero accelerare l'individuazione delle malattie rare. Ora siamo impegnati in un cofinanziamento di 5 anni per l'attuazione del registro unico per quanto riguarda la malattia esostosante, ma siamo a buon punto anche per quanto riguarda la malattia di Ollier/Maffucci. Le associazioni sono importanti perché servono a convogliare i vari specialisti frammentati nel territorio mettendoli in contatto fra di loro per facilitare lo scambio di informazioni. Penso che abbiamo già raggiunto buoni obiettivi ma non ci fermiamo fin quando non arriveremo al punto che ci siamo prefissati.”

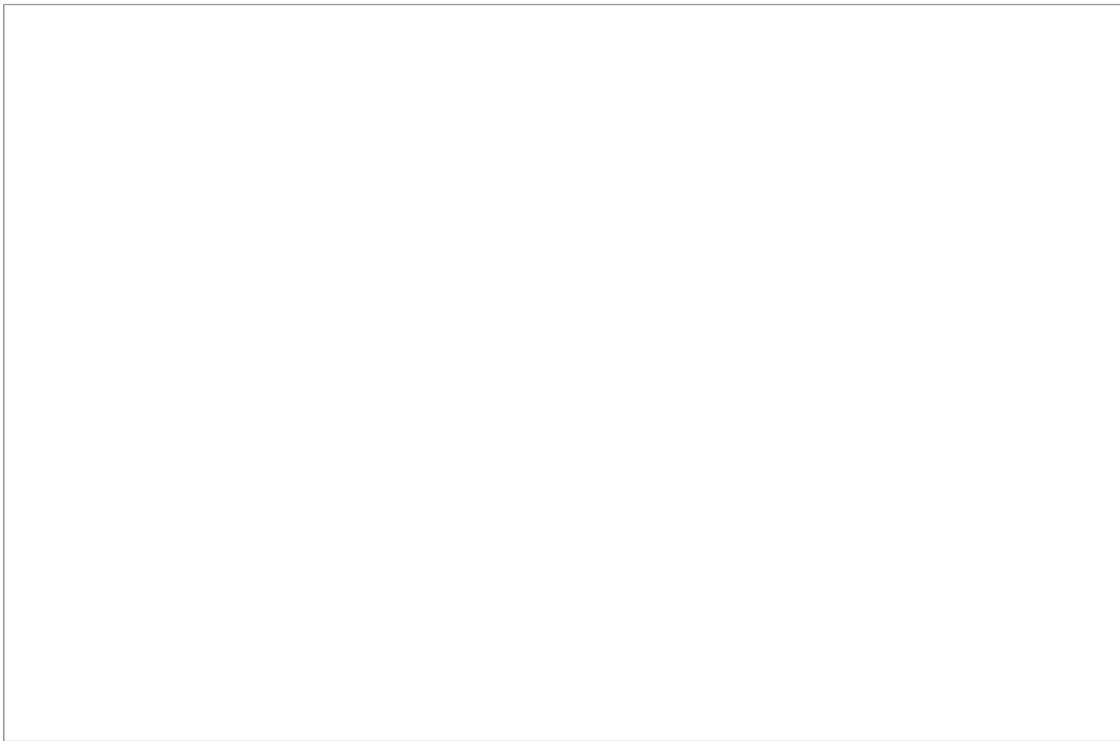
CAPITOLO V

UN CAMMINO TRA I DISCORSI DELL'ANIMA

Camminare scalzi sui carboni ardenti è qualcosa che affascina da sempre e che secondo molti studiosi è la dimostrazione empirica di come il potere della mente e della concentrazione permetta di controllare ed espirare il dolore fisico. La mente viaggia, si distacca, fluttua oltre la realtà e si proietta in mondi ignoti, inesplorati, permettendoci di entrare in contatto con forze e sensazioni sconosciute. Francesca stava mettendo alla prova se stessa, stava testando il suo coraggio infinito, insieme alla sua mamma stava attraversando le braci ardenti provando una delle sensazioni più belle della vita. Il corpo si faceva sempre più leggero e i pensieri si affievolivano prestandosi alla voglia di raggiungere l'altra sponda della passerella di fuoco.

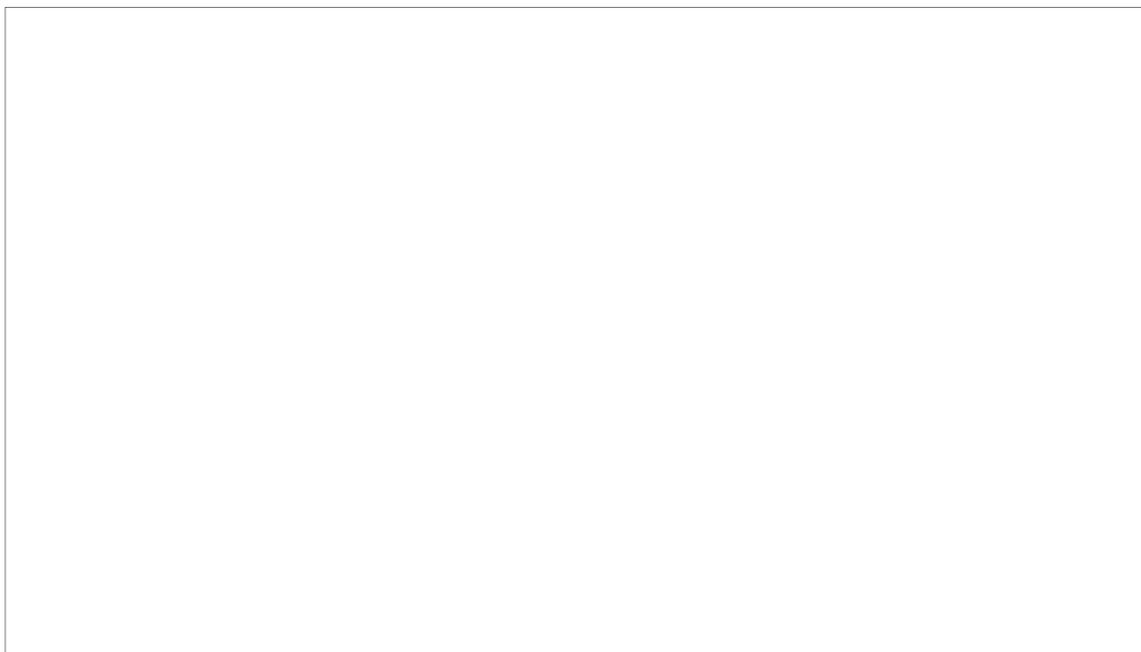
Francesca e la sua mamma stavano divenendo, insieme, complici di qualcosa di straordinario.

Francesca e la sua mamma avevano affrontato un'altra delle tante prove difficili della loro vita.



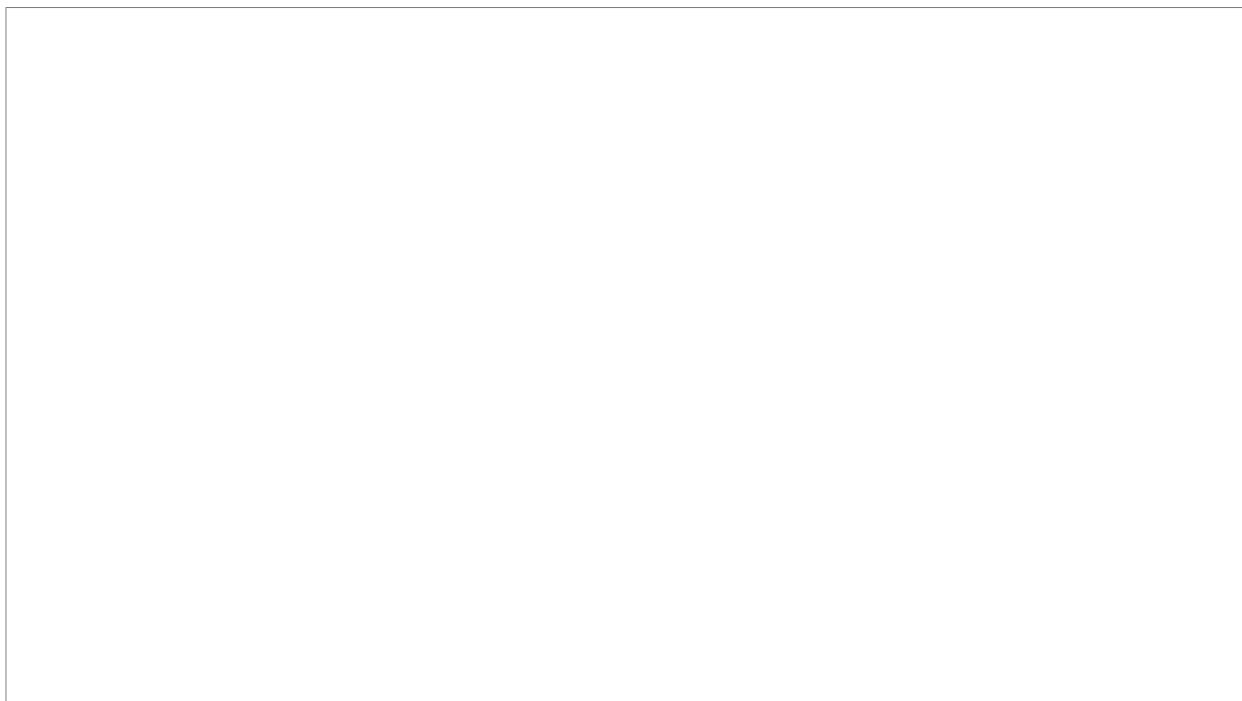
Francesca, oggi, è una adolescente, frequenta il quarto ginnasio del liceo classico. È una ragazza bellissima e dalla forza infinita, un frullato umano di gioia, creatività esplosiva, intelligenza. Chiunque abbia mai avuto l'occasione di stare con lei, di viverla o passare del tempo in sua compagnia si accorge subito di che pasta è fatta. Lei è una vera e propria "bomba" di carattere, un vulcano che non permette a nessuno e soprattutto niente di fermarla. Francesca è una tosta, "non le manda a dire a nessuno" e non si preoccupa di quello che gli altri pensano. Lei è sicura, decisa, determinata e delinea sempre, con sottigliezza, i contorni del suo futuro, dello studio e delle amicizie. Francesca ne ha passate tante, ha vinto battaglie che nemmeno il più coraggioso degli uomini oserebbe affrontare. Sì, perché Francesca vive la vita di tutti i giorni affrontando un nemico che ha imparato a domare che la rende speciale e che si chiama "malattia rara".

Domenico ha 52 anni, di origine calabrese, vive in provincia di Vicenza dove lavora. Ha lo sguardo assorto mentre parla, annuisce mentre gli si fanno domande, e poi comincia a parlare come un fiume in piena, un flusso di coscienza che attraversa l'interlocutore. Una mole troppo ingente di pensieri e parole per chi, come la maggior parte della gente definita come "Normale" dalla società contemporanea, non ha minimamente idea delle sue pene. Racconta di tutti gli interventi chirurgici subiti con una naturalezza unica, quasi come ascoltare un amico in salotto parlando di notizie sportive. Racconta del dolore che è costretto a sopportare, perché il suo corpo continua a cambiare senza che lui possa fare nulla. Racconta delle cicatrici, che ormai hanno costituito una rete autostradale sul suo corpo, e di come sia costretto a dire, con un velo di tristezza e rassegnazione negli occhi, che si è trattato di un incidente; perché poi sarebbe costretto a parlare della Sindrome, e ripercorrere con dolore la trafila subita dalla diagnosi all'ultima operazione. Domenico si illumina quando parla della famiglia, e in particolare della madre: un lampo di gioia squarcia i suoi occhi, di chi solo al mondo ha combattuto con lui, non facendolo sentire solo. L'unica persona che standogli vicino non lo ha mai fatto sentire diverso.

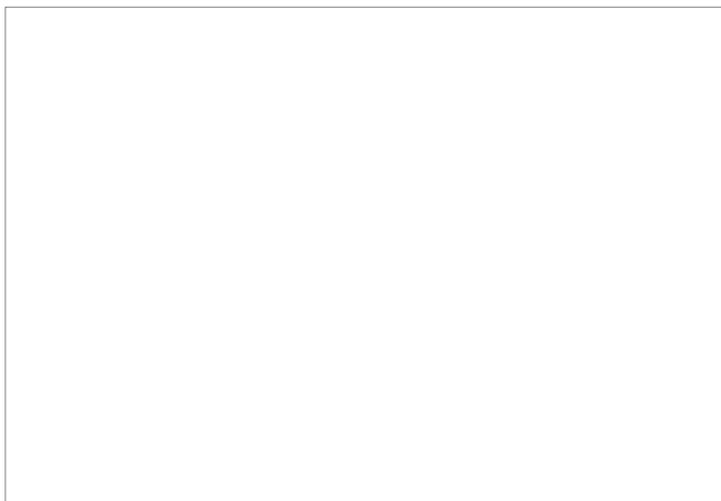


Elisabeth Martin è una dolce signora francese, un sorriso coinvolgente e una timidezza disarmante quando ha paura di sbagliare qualche parola in italiano, che tra le altre cose, parla meglio di una madrelingua (Ndr). La sorte di Ollier Maffucci è toccata anche a lei, facendola sentire sola fino all'età di 36 anni. Per molto tempo, infatti, Elisabeth si è sentita diversa dagli altri e si è interrogata sul perché proprio lei fosse la prescelta per quella missione. Perché quella malattia genetica (non ereditaria) avesse scelto, secondo le leggi del caso, proprio la sua vita. Elisabeth da piccola era schiva, introversa e reticente. Odiava il mondo intero, rifiutando di sentirsi apparentemente diversa. Anno dopo anno è riuscita a porre basi solide per il suo futuro, a scegliere un percorso lavorativo e soprattutto a diventare mamma compiendo così il passo più importante. Elisabeth, oggi, è una persona che crede molto nell'aiuto reciproco e nella fiducia nel prossimo, come valori determinanti della persona senza i quali noi non possiamo prescindere. Ripartendo da questi valori, è riuscita a mettere da parte quella voce interiore che la logorava dentro e l'ha fatto soprattutto grazie alla famiglia e alle persone speciali che ci fanno capire quanto siamo quanto prede indistinte delle stesse paure e degli stessi bisogni. Questa condizione l'ha portata a documentarsi, a cercare qualcuno che fosse straordinaria come lei e a spingerla, nel 1998, a creare l'associazione Ollier Maffucci Europa

di cui oggi è presidentessa. Oggi Elisabeth è una persona felice, serena, ha trovato una nuova grande casa fatta di persone come lei e ne è diventata un punto di riferimento.



Vanessa è un avvocato di 44 anni. Ne aveva 30 quando finalmente ha potuto dare un nome a quel dolore alle mani, quello stesso che gli impedisce di scrivere, ma che nonostante tutto non le ha impedito di sostenere l'esame di stato per divenire avvocato. Un dolore alle mani e una malformazione allo sterno hanno sempre accompagnato i suoi giorni; ma Vanessa non si è mai arresa. E tutto questo dolore, questo patire non l'hanno mai scoraggiata. Parla di quando faceva sport, di quando faceva fit boxe, di quando sciava, e di quando nuotava. Dopo la diagnosi si è sentita sollevata. Perché dare un nome al dolore e alla sofferenza provata, riconfigura la posizione dell'essere umano, non più inerme individuo nella lotta al dolore, ma combattente attivo contro esso, aiutato da armi quali accettazione e voglia di lottare, che le ha permesso di concepire due splendidi bambini, contro la volontà dei medici.



Roberto fa l'operaio e vive in provincia di Cuneo. Gli occhi stanchi di chi lavora ogni giorno e che porta avanti una famiglia. E come se non bastasse costretto a combattere al fianco di sua figlia Denise che di anni ne ha 14. La trafila con i medici per avere una certezza di diagnosi e la rabbia nei confronti degli specialisti, poiché, per scarsa umiltà di questi ultimi, a ogni visita diversa era assegnata una diagnosi nuova; perché in un mondo dove la rarità diventa un fattore limitante, diventa chiaro che sapere di malattie rare diventa ancora più difficile. Denise ha subito anche lei molti interventi, ma nulla le ha fatto perdere la voglia di uscire, di andare a scuola in una città lontana dalla sua, di prendere il treno e stare al cellulare come fanno tutte le ragazzine della sua età.



Si potrebbe parlare per ore di Francesca, Domenico, Elisabeth, Vanessa, Denise e mai stancarsi di ascoltare le loro vicende, le loro vite. Tutto quello che hanno dovuto affrontare, tra dolore e sofferenza, sforzarsi di combattere e non arrendersi. Perché nel volto di queste persone si legge una profonda voglia di non arrendersi mai, accompagnato da un impavido coraggio; perché è questo che li lega veramente, il filo conduttore che unisce le vicende di queste persone che risiedono a chilometri di distanza gli uni dagli altri; l'ardore misto a una velata malinconia nelle espressioni facciali e negli occhi è il collante di queste vite. Ed è quello che le unisce. Non solo il soffrire insieme della Sindrome di Ollier Maffucci.

La malattia di Ollier è una patologia caratterizzata dalla crescita di più encondromi, tumori benigni costituiti da cartilagine diffusi in tutto il corpo e localizzati nelle ossa corte e lunghe degli arti, soprattutto nelle mani e nei piedi. La sindrome di Maffucci è una rara condizione congenita, non ereditaria, in cui la presenza di encondromi multipli è associata a lesioni vascolari nei tessuti molli. Le manifestazioni cliniche appaiono, solitamente, nella prima decade di vita. L'incidenza della malattia di Ollier è di 1 persona su 100.000 mentre quella di Maffucci ha un registro di soli 250 casi descritti al mondo. Questi dati fanno intuire come questa malattia sia veramente "rara" e di conseguenza come anche la medicina riesca a fare ancora molto poco.

In questo caso, intuitivamente si capisce che una malattia rara è una patologia che colpisce un certo numero di individui al di sotto di una determinata soglia. Diventa quindi ancora più netta la distinzione tra lo stato ideale di benessere psico-fisico e l'alterazione di questo stato.

Il problema delle malattie rare è un cancro della nostra società su cui si c'è molto da lavorare. Le conoscenze scientifiche e mediche sono ancora troppo poche e per troppo tempo sono state ignorate da medici, ricercatori e istituzioni. Ci si ritrova, dunque, soli ad affrontare un percorso impervio fatto di ostacoli e prove continue dovute ad un sistema sanitario che sempre più spesso presenta lacune e paradossi, dove si iniziano ad avere problemi anche solamente per il raggiungimento della diagnosi della malattia. Ci si ritrova quindi non solo ad essere affetti da una patologia, ma per di più essere affetti da una patologia che è rara, quindi aumentando il senso di solitudine del paziente e di chi lo assiste.

Ulteriori problemi sorgono quando si necessita di accedere a cure specializzate, nella presa in carico sociale e medica, nell'organizzazione tra le cure ospedaliere e le cure di base, quando si cerca di realizzare l'autonomia e l'inserimento sociale, professionale e civico.

È difficile credere come, al giorno d'oggi, sia stato fatto ancora troppo poco per questa situazione. Si necessita di sforzi più grandi, di una riorganizzazione del sistema sanitario con un focus più attento e mirato sugli aspetti delle malattie rare. L'ignoranza è spesso la prima ad essere implicata in questo ormai arcaico meccanismo salutistico. Ad esempio, i genitori di Francesca ebbero le prime difficoltà non solo per la diagnosi, ma anche per il riconoscimento dell'invalidità civile e l'approvazione della legge 104: durante le visite collegiali presso la commissione medica della ASL nacque il problema della diagnosi dovuto ad una ignoranza della Sindrome non sapendo di cosa si trattasse. Appare quindi sconcertante la sensazione di smarrimento che la famiglia del "malato" si trova ad affrontare senza l'aiuto ed il sostegno da parte delle istituzioni.

La componente emotiva è molto difficile da gestire e da conciliare con i doveri dell'esser genitori e necessita di aiuti a 360 gradi. Per intenderci bisognerebbe conciliare l'ordinario con lo straordinario. L'uomo, genitore, si riscopre fragile ed impreparato dinnanzi determinati scenari. Quali sono le parole più giuste per comunicare ai propri figli che dovranno superare prove molto più dure di quanto loro abbiano mai fatto? Come si fa a comunicare la necessità delle operazioni chirurgiche, la necessità del dolore per star bene? Risulta innaturale per una madre e per un padre ottemperare a tutto ciò. Non ci si può ritrovare soli a dover affrontare un'epopea alla ricerca della salute, in un mondo sanitario sprovvisto ed inefficace, figlio di mancanze sotto il profilo medico scientifico e umanitario. È la necessità di comunicare, insita nell'essere umano, che viene a mancare e che in questa situazione di dialogo provoca un'ulteriore chiusura tra le persone.

Per questo nascono le associazioni, con lo scopo di condividere gli aspetti emozionali e sopperire alle falle istituzionali che la patologia comporta. Le associazioni al momento sono un valido luogo di incontro e di svolta per chi necessita di aiuto. Acar (Associazione Conto Alla Rovescia), in Italia, è il punto di riferimento per chi soffre della sindrome di Ollier/Maffucci e della malattia esostosante. Acar, si definisce una grande famiglia: coinvolgendo le persone ad entrare in contatto tra di loro, a confrontarsi e a condividere momenti insieme e soprattutto di non sentirsi soli. Già, il non sentirsi soli è qualcosa di fondamentale, quel qualcosa che non deve mai mancare al malato e a tutte le persone che l'assistono poiché solo aiutandosi gli uni con gli altri e sorreggendosi a vicenda si riesce a debellare lo sconforto e il senso di abbandono.



In molti casi in cui la patologia è già molto difficile da sopportare, diventa evidente come essa sia sofferta anche dai genitori, amici e familiari che si stringono intorno al malato. Il paziente e gli assistiti si sentono soli di fronte a tutto questo; soli e abbandonati dalla società. Quella stessa che ha dettato i parametri di malattia e di normalità. Una società che indirizza i nostri desideri verso un ideale di felicità, ma allo stesso tempo noncurante della realizzazione degli stessi. Una società che contempla la felicità assoluta e stigmatizza la sofferenza. L'uomo, quindi, non accetta la sofferenza ma anela a una felicità immutabile ed eterna, concetto che cozza del tutto con la sua natura: vulnerabile perché destinato a provare sofferenza in quanto mortale. Per cui da un lato abbiamo la malattia che provoca dolore e che mostra la vulnerabilità della nostra esistenza; dall'altro, la sofferenza figlia della condizione umana si accentua, perché è ripudiata da una società che ambisce alla perfezione, ma l'ideale di perfezione e benessere decade inesorabilmente poiché la perfezione e l'eternità non sono di questo mondo. Allora risulta evidente come ci sia una corsa alla medicalizzazione preventiva, alla tecnica che sfida la natura e di come il farmaco diventa sempre più un modo per attenuare un sintomo, ma non per debellare la patologia.

Nella società di oggi il trauma non suscita più una risposta emotiva e di conseguenza un cambiamento, bensì un disadattamento e un abbandono. Questo è causato dal conformismo, dai mass media e dai social network, dove sforzi tutti condividono proprie emozioni e propri sentimenti, ma questa condivisione reiterata, porta a una spersonalizzazione, rendendo sentimenti e emozioni uguali e preconfezionati. In relazione ad un benessere ostentato e immaginato viene ad aumentare quel senso di inferiorità di cui ci facciamo ingiustamente carico. Un'inferiorità che ci destabilizza, che ci mette dinanzi alla nostra natura mortale e vulnerabile. Infatti, noi esseri umani siamo vulnerabili solo per il fatto che viviamo in questo mondo, in quanto siamo esposti ai pericoli e ai veleni di cui esso è composto. Ed essendo contaminati dai suoi pericoli, si evince la vulnerabilità di cui siamo fatti, e la ferita figlia della vulnerabilità diventa l'apertura comunicativa inevitabile per poter stare al mondo.

Alcuni popoli primitivi consideravano lo stato di malattia come una condizione imprescindibile per avere un posto in società; non si poteva stare in gruppo se non si era stati prima ammalati. Era quasi un rito di iniziazione. Il processo di guarigione, presso questi popoli, non consisteva nel rapporto freddo, asettico e tecnico che si instaura tra medico e paziente, come se quest'ultimo divenisse una macchina da riparare, ma consisteva in sedute terapeutiche dove tutto il gruppo prendeva parte. Il male del singolo diveniva di fatto non solo uno scompenso organico, ma diveniva una rottura, uno squilibrio sociale e comunicativo. Non si può quindi parlare di male, dolore e patologia come semplice cedimento della salute: da un lato abbiamo il collasso del corpo, che è caduco come tutto ciò che appartiene a questo mondo, dall'altro lato una società indifferente alle problematiche degli

individui che la compongono, indifferente ad ascoltare ciò che la realtà offre perché ritenuta scomoda e non attinente a quella felicità senza forma o sostanza che ogni individuo ha sognato.

Allora si potrebbe dire che anche l'infelicità stessa non è figlia della condizione umana in quanto vulnerabile, ma è solo figlia di una mancata comunicazione. Di una mancata connessione dell'essere umano con se stesso. Uno stato di torpore dove ogni essere umano ha imparato a vivere, dove comunicare di sofferenza e di paura diventa tabù, non sapendo che l'infelicità è proprio figlia di questa mancata comunicazione. Comunicare quello che siamo, che sentiamo. Le persone che ritengono di essere normali, quelle che hanno inventato la diversità, hanno solo paura di ciò che non comprendono, perdendo la consapevolezza di essere e il senso dell'esistere, ed è per questo che le persone "normali" poi si ammalerebbero di depressione. Quelle persone normali che catalogano una malattia come rara solo perché la società non ha molti individui che sono portatori della stessa, e peggio ancora, la reputano così inesistente che la indicano con il nome di chi l'ha studiata, Ollier/Maffucci, settorializzarla come un prodotto di consumo. Il prezzo di questa settorializzazione è la mancata consapevolezza di essere. Quella consapevolezza che si può imparare e ammirare dagli occhi di Francesca, quando vuole andare alle feste dei compagni, dicendo che lei non può andare sugli scivoli ma che si può divertire anche in altro modo; quella stessa forza che dà orgoglio alla mamma e al papà. La consapevolezza di Domenico, che ha imparato a reggere il dolore giornaliero nonostante si sforzi di non prendere gli anti-infiammatori, di sopportare quel martello pneumatico che gli fracassa le articolazioni. La consapevolezza di Elisabeth di aver odiato il mondo fino a 36 anni e di aver accettato la sua condizione riuscendo a fare il mestiere più difficile del mondo, la mamma. La voglia di vivere di Vanessa, che mentre faceva l'esame di stato per avvocato piangeva dal dolore, poiché non riusciva a scrivere, ma non si arrendeva. Quel non arrendersi dinanzi alle difficoltà, e ai no dei medici quando chiedeva loro se potesse avere dei bambini. Di aver trovato il coraggio di comunicare attraverso la sua ferita, le sue emozioni ed i suoi bisogni facendo sì che altre persone vivessero della stessa situazione, perché esiste la cura poiché esiste la malattia; ma non esiste guarigione se non c'è comunicazione. Quella stessa comunicazione figlia della consapevolezza, raggiunta da quelli giudicati diversi dalla società, facendo sì che gli effettivi "diversi esseri umani" siano quelli etichettati come normali e che hanno una sola consapevolezza: quella di non essere consapevoli. Allora è questo il vero cammino; non solo quello in cui un individuo si erge sugli arti inferiori e prosegue per la vita. Ma il cammino più grande rimane quello della crescita interiore, che in questo mondo avviene purtroppo solo quando ci si deve rialzare, davvero, perché la maturità e la consapevolezza non sono figlie di questo benessere. Un cammino sulla via della consapevolezza, che per paradosso è svolto da chi ha dolore nelle articolazioni, e noi quelli socialmente e biologicamente perfetti, rimaniamo nel baratro di un'indifferenza dell'animo, sordi al rumore dei passi da gigante, fatti da quelli che riteniamo, stupidamente, diversi.

BIBLIOGRAFIA

Tejada Gallego J, Martinez-Gonzalez C. [Multiple enchondromatosis, Ollier disease]. *An Pediatr (Barc)*. 2016 Jun 7.

Kumar A, Jain VK, Bharadwaj M, Arya RK. Ollier Disease Diagnosis, and Management. *Orthopedics*. 2015 Jun;38(6):e497-506. doi: 10.3928/01477447-20150603-58. Review. PubMed PMID: 26091223 .

Gajavelli S, Nakhla J, Nasser R, Yassari R, Weidenheim KM, Graber J. Ollier disease with anaplastic astrocytoma: A review of the literature and a uniquecase. *Surg Neurol Int*. 2016 Sep 1;7(Suppl 23):S607-11. doi:10.4103/2152-7806.189731. PubMed PMID: 27656320; PubMed Central PMCID:PMC5025950.

Akiyama M, Yamaoka M, Mikami-Terao Y, Ohyama W, Yokoi K, Arakawa Y, Takita J, Suzuki H, Yamada H. Somatic mosaic mutations of IDH1 and NPM1 associated with cup-like acute myeloid leukemia in a patient with Maffucci syndrome. *Int J Hematol*. 2015 Dec;102(6):723-8. doi: 10.1007/s12185-015-1892-z. Review. PubMed PMID: 26508204.

Mondesir J, Willekens C, Touat M, de Botton S. IDH1 and IDH2 mutations as novel therapeutic targets: current perspectives. *J Blood Med*. 2016 Sep 2;7:171-80. doi: 10.2147/JBM.S70716. Review. PubMed PMID: 27621679; PubMed Central PMCID: PMC5015873.

Moriya K, Kaneko MK, Liu X, Hosaka M, Fujishima F, Sakuma J, Ogasawara S, Watanabe M, Sasahara Y, Kure S, Kato Y. IDH2 and TP53 mutations are correlated with gliomagenesis in a patient with Maffucci syndrome. *Cancer Sci*. 2014 Mar;105(3):359-62. doi: 10.1111/cas.12337. PubMed PMID: 24344754; PubMed Central PMCID: PMC4317937.

Prokopchuk O, Andres S, Becker K, Holzappel K, Hartmann D, Friess H. Maffucci syndrome and neoplasms: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes*. 2016 Feb 27;9:126. doi: 10.1186/s13104-016-1913-x. Review. PubMed PMID:26920730; PubMed Central PMCID: PMC4769492.

Terapia Genica, Mauro Giacca, Springer editore

Umberto Galimberti - I miti del nostro tempo Feltrinelli 2009

SITOGRAFIA

<http://www.acar2006.org/index.php/associazione/chi-siamo>

<http://www.acar2006.org/index.php/patologie/malattia-di-ollier>

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=it&Expert=163634

[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=IT&data_id=2257&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=296&Malattia\(e\)/%20gruppo%20di%20malattie=Malattia-di-Ollier&title=Malattia-di-Ollier&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=IT&data_id=2257&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=296&Malattia(e)/%20gruppo%20di%20malattie=Malattia-di-Ollier&title=Malattia-di-Ollier&search=Disease_Search_Simple)

<http://www.airc.it/cancro/tumori/tumore-ossa/condrosarcoma/>

<http://www.fisiokinesiterapia.biz/download/esostosi>

<https://www.pazienti.it/malattie/encondroma>

http://www.acar2006.org/images/doc/Convegno_2011/R_SANTI_2011.pdf

<http://www.fisiobrain.com/web/2013/attualita-sulla-malattia-di-ollier>

http://www.tgcom24.mediaset.it/salute/giornata-mondiale-delle-malattie-rare-settecentomila-gli-italiani-colpiti_2162676-201602a.shtml

<http://www.marketing-farmaceutico.com/case-studies/2012/mayo-clinic/>

<http://www.ninjamarketing.it/2015/09/28/olivier-menzel-react-community-malattie-rare/>

<https://www.blackswanfoundation.ch/it/malattie-orfane/ricerca/>

<https://www.blackswanfoundation.ch/it/malattie-orfane/farmaci/>

<https://www.blackswanfoundation.ch/it/malattie-orfane/malattie/>

<https://www.blackswanfoundation.ch/it/chi-siamo/missione/>

<https://www.blackswanfoundation.ch/it/chi-siamo/storia/>

<http://www.rarediseaseday.org/page/news/2017-theme-research>

<http://www.orphanet-italia.it/national/IT-IT/index/homepage/>

<http://www.eurordis.org/it/chi-siamo>

<http://www.osservatoriomalattierare.it/farmaci-orfani/11627-nasce-ossfor-osservatorio-farmaci-orfani-ecco-di-cosa-si-tratta>

<http://www.malattie-rare.org/piccolaguida.pdf>

<http://www.fuoridalbuio.it/area-pazienti/le-malattie-rare/14-le-malattie-orfane-e-rare>

<http://www.uniamo.org/>

http://www.famigliesma.org/index.php?option=com_content&view=article&id=792&Itemid=720

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?area=Malattie%20rare