

L'APPROFONDIMENTO a cura di Giovanni Monni

Fibrosi cistica: alcuni cenni sulla trasmissione ereditaria autosomica recessiva

Nella ereditarietà autosomica recessiva i geni recessivi (coppia di geni) per la Fibrosi Cistica sono collocati su una coppia autosomica. I geni anormali raramente risultano da una nuova mutazione. Un bambino omozigote per "recessive gene disorder" eredita entrambi i geni anormali dai genitori eterozigoti "obbligati". I genitori portatori stessi non sono affetti perché ognuno di loro ha il gene dominante normale sull'altro membro della coppia cromosomica. È solitamente dopo la nascita del primo figlio affetto che si possono identificare entrambi i genitori come eterozigoti. Ogni figlio successivo ha il 25% di possibilità di essere affetto, il 50% di possibilità di essere eterozigote sano come i genitori e il 25% di possibilità di essere omozigote sano.

In molte malattie autosomiche recessive l'aspettativa di vita è severamente compromessa, troppo pochi bambini affetti sopravvivono per poter diventare genitori e, generalmente, un bambino con malattia autosomica recessiva ha genitori che sono eterozigoti sani. La genealogia so-

litamente dimostra persone affette limitate ad un singolo figlio (Fig. 1).

Le dieci caratteristiche principali di eredità autosomica recessiva sono:

1. La malattia viene espressa solo negli omozigoti
2. I genitori di un figlio affetto sono asintomatici
3. Ogni figlio nato da genitori eterozigoti ha un rischio del 25% di essere affetto
4. Gli stessi figli di un genitore affetto non saranno affetti, a meno che l'altro genitore non sia eterozigote, o è ovviamente anch'esso affetto
5. L'incidenza e severità della malattia dipendono dal sesso
6. In una singola famiglia la espressività è generalmente costante, almeno più costante di quelle autosomiche dominanti
7. La genealogia dimostra distribuzione orizzontale di persone affette
8. La consanguineità parentale si trova più spesso in tali famiglie che nella popolazione generale (con unione con-

sanguinea c'è l'alto rischio di accoppiamento tra eterozigoti imparentati)

9. Eccetto certe sottopopolazioni, l'incidenza combinata della popolazione generale non è alta. La prevalenza alla nascita è 2,5/1000 (0,25%)
10. Molte malattie autosomiche recessive hanno un esito fatale nella prima infanzia.

Nella maggior parte dei paesi europei, inclusa l'Italia, la Fibrosi Cistica è la più comune delle malattie autosomiche ereditate recessivamente. La sua prevalenza alla nascita è intorno a 1/2500; una persona su 25 è portatore del gene. La relazione tra la frequenza di eterozigosità (h) e la incidenza della malattia (i) è espressa nella seguente equazione: $i=h^2/4$, quindi $h=2\sqrt{i}$

La relazione è chiara, anche senza la formula. La possibilità di unione tra due eterozigoti nella popolazione europea è $1/25 \times 1/25 = 1/625$. Si prevede che 1/4 della progenie sarà affetta dalla malattia, la prevalenza di Fibrosi Cistica alla nascita essendo $1/625 \times 1/4 = 1/2500$.

Valutazione del rischio

I pazienti cercano informazione del rischio di una malattia genetica per loro stessi, i loro figli/futuri figli ed altri parenti. Nel condurre una valutazione del rischio, il passo chiave è determinare il/i modello/i di ereditarietà per tale malattia genetica. Ci si deve assicurare che si conoscano i segni caratteristici e i calcoli di rischio per ciascun modello di ereditarietà cosicché si possa-

no valutare le genealogia senza difficoltà. Si deve ricordare che ci possono essere dei fattori come la espressività variabile, penetranza ridotta, eterogeneità e mosaicismo con malattie genetiche che possono interessare la interpretazione della genealogia. Si deve tenere in mente se sia da considerare la non-paternità.

Se si conosce il modello di ereditarietà di una malattia genetica, il calcolo dei rischi è solitamente inequivocabile. È importante pensare globalmente quando si considerano diversi modelli di ereditarietà, si deve essere anche pratici e pensare del/dei modello/i di ereditarietà più probabile/i ed il fatto che certi modelli di ereditarietà sono meno comuni (per esempio, X-linked dominanti, mitocondriali, Y-linked). Se la modalità di ereditarietà non si conosce per la malattia genetica, si devono probabilmente cercare dati da studi empirici.

Il primo passo nella valutazione della genealogia è di stimare se la malattia appare dominante o recessiva; autosomica o X-linked. Se gli individui da più di una generazione sono affetti, è probabile che la ereditarietà sia dominante; se entrambi maschi e femmine sono affetti, è probabile che la tale sia autosomica. Si deve ricordare che le femmine possono essere affette da malattie X-linked recessive (femmine manifestanti) se c'è alterata X-inattivazione della femmina, è la figlia di padre affetto e madre portatrice. Normalmente, le femmine avranno sintomatologie più leggere se affette.

Le malattie autosomiche recessive sembra possano seguire un modello di ereditarietà autosomica dominante se c'è consanguineità in più di una generazione o se la frequenza di portatori è alta. Si deve essere consapevoli di una eventuale ridotta (o incompleta) penetranza e considerare anche se membri della famiglia possono essere stati affetti ed essere deceduti prima dell'inizio dei sintomi. Si deve tenere in conto se ci sia espressività variabile, anticipazione, eterogeneità e mosaicismo con la malattia genetica e se la eventuale non-paternità possa influenzare la interpretazione della genealogia. Si deve essere cauti con la interpretazione della genealogia quando la famiglia è piccola.

Nella Tabella 1 viene illustrata la valutazione del rischio in diversi tipi di situazioni di malattia autosomica recessivamente ereditata che può essere trovata nella teoria e nella pratica. **Y**

Tabella 1. Il rischio di avere un figlio con Fibrosi Cistica (FC) in diverse situazioni genealogiche: La probabilità di eterozigosità ed il rischio di trasmettere il gene al bambino sono messi tra parentesi. I rischi nelle righe 1 – 7 sono validi per ogni malattia autosomica recessivamente ereditata. I valori nelle righe 8 – 13 possono essere calcolati per altre malattie autosomiche recessivamente ereditate sostituendo la frazione 1/25 con la frazione che rappresenta la probabilità di eterozigosità per la malattia in questione, per esempio, la probabilità di eterozigosità per la malattia Tay-Sachs è 1/300 per gli ebrei Aschenaziti e 1/300 per la popolazione generale

Situazione genealogica	Rischio a priori di FC per il bambino
Entrambi i genitori soffrono di FC	1/1
Un genitore soffre di FC, l'altro è eterozigote accertato	1/2 (1/1 x 1/2)
Un genitore e un fratello/sorella dell'altro soffrono di FC	1/3 (2/3 x 1/2)
I genitori hanno già avuto un figlio affetto da FC	1/4 (1/1 x 1/2 x 1/1 x 1/2)
I genitori sono cugini di primo grado e uno soffre di FC (per esempio, unione tra III.5 e III.9)	1/8 (1/4 x 1/2)
Entrambi i genitori hanno fratello/sorella che soffre di FC	1/9 (2/3 x 1/2 x 2/3 x 1/2)
I genitori sono cugini di primo grado e uno ha un fratello/sorella che soffre di FC (per esempio, unione tra III.4 e III.9)	1/24 (2/3 x 1/2 x 1/4 x 1/2)
Un genitore soffre di FC	1/50 (1/25 x 1/2)
Un genitore ha figlio con FC da un altro/a partner	1/100 (1/1 x 1/2 x 1/25 x 1/2)
Un genitore ha un fratello/sorella con FC	1/150 (2/3 x 1/2 x 1/25 x 1/2)
Un genitore ha un/una nipote con FC	1/200 (1/2 x 1/2 x 1/25 x 1/2)
I genitori non sono consanguinei, non c'è storia familiare di FC	1/2500 (1/25 x 1/2 x 1/25 x 1/2)

Figura 1. La famiglia di una bambina (III.5) con Fibrosi Cistica. Entrambi i genitori (II.1 e II.2) sono portatori sani. Anche i figli della bambina saranno portatori (eterozigoti obbligati) se il suo compagno non è eterozigote. La possibilità che i suoi fratelli siano eterozigoti è 2/3; per il loro figli, per esempio IV.1, il rischio è 1/3. Il rischio che il suo fratello (III.6) sia affetto è 1/4, e 1/2 che sia eterozigote. Uno dei nonni (I.1 o I.2) deve essere eterozigote, indicando così che la possibilità per II.3 di essere eterozigote è 1/2. La eterozigosi per i suoi figli è $1/2 \times 1/2 = 1/4$

