

Test preconcezionale per la fibrosi cistica: il ruolo dell'ostetrico

Carlo Castellani*,
Giuseppe Castaldo**,
Baroukh M. Assael*

* Presidente Società Italiana per la Fibrosi Cistica (SIFC)

** Past President

della SIBIOC-Medicina di Laboratorio
° Direttore Centro Fibrosi Cistica Verona

La fibrosi cistica è oggi la più frequente malattia genetica che causi mortalità precoce. L'offerta di test genetici in grado di individuare la maggior parte delle coppie a rischio di avere figli malati si va diffondendo al punto che in alcune zone d'Italia l'incidenza della malattia si è ridotta drasticamente.

La proposta del test del portatore di fibrosi cistica ha implicazioni complesse in termini di timing dell'offerta e sensibilità e interpretazione del test. Perciò appare più che mai opportuno un dibattito sull'uso del test che coinvolga anche i ginecologi, che sono oggi in Italia i maggiori prescrittori di questa analisi

La fibrosi cistica (mucoviscidosi) colpisce circa un neonato ogni 3000 ed è provocata da mutazioni in un gene codificante una proteina che svolge funzioni di canale del cloro. In quasi tutte le regioni italiane sono in atto programmi di screening neonatale in grado di identificare precocemente la malattia. Nonostante la diagnosi precoce, la progressione della fibrosi cistica risulta solo parzialmente controllabile, con coinvolgimento di diversi organi, come i polmoni e il pancreas. Mentre il deficit pancreatico può essere compensato dall'assunzione di enzimi, la malattia respiratoria è in genere grave e progressiva, con infezioni ripetute che portano in tempi più o meno lunghi all'insufficienza respiratoria.

Il trattamento, fornito da Centri specializzati, è complesso, quotidiano e controlla solo parzialmente la malattia: oggi l'età media delle persone con fibrosi cistica si aggira intorno ai 45-50 anni. Alcuni pazienti possono beneficiare di un trapianto polmonare, ma gli organi disponibili non soddisfano tutte le richieste, e l'attesa di vita post-trapianto resta comunque molto inferiore rispetto alla popolazione generale. Nuove terapie apparentemente molto promettenti stanno emergendo, ma per ora interessano solo una piccola parte di pazienti, con mutazioni relativamente rare in Italia.

L'analisi molecolare preconcezionale per la fibrosi cistica

La fibrosi cistica è una malattia autosomica recessiva e pertanto per una coppia di portatori sani la probabilità di avere figli malati è di 1 su 4 ad ogni gravidanza.



za. L'analisi molecolare (ricerca di mutazioni) permette di identificare la maggioranza dei portatori e il test genetico nei familiari di un malato è pratica consolidata.

Minori certezze esistono sull'opportunità di estendere il test del portatore alla popolazione generale in età fertile. Negli Stati Uniti, l'American College of Obstetricians and Gynecologists e l'American College of Medi-

cal Genetics, raccomandano l'esecuzione del test in vista di scelte procreative. In alcune regioni italiane e in altre parti del mondo il test sta trovando una certa diffusione. In Veneto ciò ha comportato una forte riduzione della fibrosi cistica, in maniera analoga a quanto accaduto negli anni 1980 per la talassemia, quasi scomparsa in aree endemiche come la Sardegna e la zona del delta del Po.

Fibrosi cistica (mucoviscidosi)

- **Malattia genetica mortale più diffusa nelle popolazioni geneticamente caucasiche**
- **Prevalenza:** 6000 malati circa in Italia
- **Incidenza:** 1:3000 nati circa
- **Portatori sani:** circa un persona su 25-30
- **Genetica:** Mutazioni nel gene CFTR (funge da canale del cloro in numerosi epiteli), se ne conoscono oltre 1900. Di queste quasi 2000 sono sicuramente associate a malattia
- **Screening alla nascita:** in quasi tutte le regioni italiane
- **Analisi molecolare:** i protocolli più usati permettono l'individuazione di oltre l'85% dei portatori delle mutazioni più comuni e gravi

italiane non hanno per ora espresso una posizione riguardo all'opportunità di estendere il test, né alle modalità con cui farlo. Esiste però il rischio reale di una diffusione poco controllata che porterebbe certamente a ridurre l'incidenza della malattia, ma comporterebbe anche molti effetti non desiderabili.

La proposta della SIFC

La domanda da porsi è se il test preconcezionale per la fibrosi cistica sia da raccomandare e se debba far parte di una serie di condizioni da ricercare in previsione di una gravidanza.

Pur non raccomandando una diffusione generalizzata del test, la SIFC ritiene che il fenomeno debba essere affrontato su basi scientifiche e che le principali società professionali interessate, come quelle di ostetricia e ginecologia, genetica umana e di medicina di laboratorio, debbano elaborare un documento comune per condividere le linee guida sulla conoscenza, la diffusione, l'esecuzione e l'interpretazione del test del portatore di fibrosi cistica. Sarà anche necessario un confronto con la sanità pubblica per discutere le basi scientifiche del test e le strategie per renderlo accessibile.

La SIFC sottolinea il ruolo decisivo dei ginecologi nel promuovere la conoscenza del test e delle sue criticità e l'importanza di proporlo eventualmente in fase preconcezionale piuttosto che durante la gravidanza o addirittura direttamente in sede di diagnosi prenatale, come avviene prevalentemente oggi

La Società Italiana per la Fibrosi Cistica (SIFC)

ha recentemente pubblicato un documento che indica alcuni principi da seguire per l'analisi molecolare preconcezionale per la fibrosi cistica, sottolineando aspetti critici sia nella sua esecuzione che nella sua interpretazione. Un test standard potrebbe individuare fino al 90% dei portatori sani ed essere uno strumento importante per una scelta riproduttiva consapevole.

Come per ogni analisi genetica esistono, oltre agli aspetti strettamente tecnici come sensibilità e specificità diagnostiche, potere predittivo e costo, anche aspetti etici, culturali e scelte legate a strategie di sanità pubblica. Le altre Società scientifiche



La SIFC ha anche sottolineato il ruolo decisivo dei ginecologi nel promuovere la conoscenza del test e delle sue criticità e l'importanza di proporlo eventualmente in fase preconcezionale piuttosto che, come avviene prevalentemente oggi, durante la gravidanza o addirittura direttamente in sede di diagnosi prenatale. ■

Test preconcezionale per la fibrosi cistica: la richiesta della SIFC

“Ginecologi, genetisti e medici di laboratorio elaborino un documento comune”

Negli Stati Uniti, l'American College of Obstetricians and Gynecologists e l'American College of Medical Genetics raccomandano l'esecuzione del test in vista di scelte procreative. In alcune regioni italiane e in altre parti del mondo il test sta trovando una certa diffusione. In Veneto ciò ha comportato una forte riduzione della fibrosi

cistica, in maniera analoga a quanto accaduto negli anni '80 per la talassemia, quasi scomparsa in aree endemiche come la Sardegna e la zona del delta del Po.

La Società Italiana per la Fibrosi Cistica (SIFC) ha recentemente pubblicato un documento che indica alcuni principi da seguire

per l'analisi molecolare preconcezionale per la fibrosi cistica, sottolineando aspetti critici sia nella sua esecuzione che nella sua interpretazione. Le Società scientifiche italiane finora non hanno espresso una posizione riguardo all'opportunità di estendere il test, né alle modalità con cui farlo.

Per questo la SIFC auspica che le principali società professionali interessate, come quelle di ostetricia e ginecologia, genetica umana e di medicina di laboratorio, elaborino un documento comune per condividere le linee guida sulla conoscenza, la diffusione, l'esecuzione e l'interpretazione del test del portatore di fibrosi cistica.

A colloquio con Anna Rüdeberg

La diagnosi preconcezionale per FC: “uno strumento diagnostico efficace e utile”

“Se affidata a ginecologi ostetrici e a laboratori di eccellenza internazionale, la diagnosi preconcezionale è uno strumento semplice e utile, che garantisce la diagnosi o l'esclusione delle mutazioni più frequenti in una determinata popolazione con una percentuale di affidabilità intorno al 90%” afferma Anna Rüdeberg nell'intervista che ci ha gentilmente concesso. Per l'illustre esperta di Fibrosi cistica, uno studio pilota della diagnosi preconcezionale della FC a livello nazionale/internazionale potrebbe apportare dati di grande rilevanza medica, psicologica e sociale

Dottoressa Rüdeberg perché è importante aumentare le possibilità dell'identificazione precoce della Fibrosi Cistica?

L'importanza dell'identificazione precoce della Fibrosi Cistica è essenziale per garantire l'allungamento della durata di vita e il miglioramento della qualità di vita del malato, rendendolo in tal modo potenziale utente delle emergenti e promettenti terapie. Essa è altrettanto importante nell'impatto economico dato che di conseguenza verrebbe a determinare sensibili riduzioni dei costi terapeutici.

Come valuta la possibilità di promuovere una maggiore diffusione della diagnosi preconcezionale per FC?

L'ampliamento del raggio diagnostico al periodo preconcezionale, che in Veneto, per esempio, avviene parallelamente allo screening neonatale, aggiunge in questa regione uno strumento diagnostico importante tanto efficace e utile quanto complesso. Semplice e utile, se affidata a ginecologi/ostetrici e a laboratori di eccellenza internazionale, la diagnosi preconcezionale garantisce la diagnosi o l'esclusione delle mutazioni più frequenti in una determinata popolazione (in questo caso il Veneto/Italia) con una percentuale di affidabilità intorno al 90%.

Tale ampliamento diagnostico assume un carattere complesso e di difficile realizzazione relativamente alla tempistica delle analisi e al coordinamento degli specialisti coinvolti. Fattori questi che modulano sia in senso positivo che negativo le reazioni psico-emozionali dei richiedenti il test preconcezionale.

Quali sono le condizioni necessarie e indispensabili per realizzare tale indagine?

La conditio sine qua non risiede nella qualità dell'informazione di cui gli specialisti sono i detentori e che deve essere trasmessa alla coppia richiedente in tutti i suoi dettagli e con tempi sufficienti (possibilità di ripetere la seduta ecc.). L'informazione oltre al successo diagnostico deve contenere non solo il 10% di incognite, ma anche le statistiche previste per i falsi negativi (che scatenerebbero grossi risentimenti se non menzionati) e per i falsi positivi (situazione meno grave...).

Una linea guida potrebbe aiutare il consulente genetista o ginecologo e altri specialisti coinvolti a non lasciare spazio a lacune informative, fonti di eventuali e legittime reazioni di risentimento. L'informazione dovrebbe avvenire su un piano paritario con un linguaggio comprensibile che non lasci spazio a dubbi, aiutando la coppia a formulare una



Anna Rüdeberg è stata Aiuto clinico e consulente presso le Cliniche di Pediatria e di Chirurgia Pediatrica dell'Università di Berna per le malattie neuro pediatriche e genetiche e, dal 1981 al 2011, Responsabile della cura della Fibrosi Cistica e della riabilitazione della Spina bifida. La dottoressa Rüdeberg si è inoltre dedicata all'assistenza medica degli adulti con Fibrosi cistica dagli anni '80 in poi, diventando Medical advisor della International Association of Cystic Fibrosis Adults (IACFA-ICFMA) e nelle cure mediche atte a sostenere, qualora possibile, la maternità nelle donne affette da FC, sviluppandone a livello internazionale le linee guida. I punti forti della sua attività medica e di ricerca sono la microbiologica clinica, con particolare interesse alla prevenzione dell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa* (PA) nella Fibrosi Cistica, per la quale ha contribuito allo sviluppo internazionale del vaccino anti-PA

decisione informata, responsabile e controfirmata dalla coppia stessa. Un supporto psicologico specializzato, a latere, in caso di insuccesso o di risultati incerti è raccomandabile.

A chi presentare l'opzione di una diagnosi preconcezionale?

A tutte le coppie informate sulle reali possibilità delle indagini genetiche e consapevoli dell'impatto con una malattia genetica nella prole, in particolare della FC.

Nello specifico anche a casi di coppie sterili (per esempio nelle donne con catarro/patologie tubariche da FC non diagnosticata, uomini sterili per mutazioni della FC non diagnosticati) che affrontano il complesso iter di una gravidanza assistita, non

dure significativamente i casi di FC?

Sì, la diagnosi preconcezionale è un importante strumento diagnostico atto a ridurre i casi di una malattia genetica con decorso grave, complesso e semi-letale e letale come la Fibrosi Cistica. Considerato il carattere multifattoriale dell'organizzazione diagnostica e valutando l'importanza dei risultati ottenibili, uno studio-pilota a livello nazionale/internazionale della diagnosi preconcezionale della FC potrà apportare dati di grande rilevanza medica, psicologica e sociale se gestito in modo altamente qualificato, esperto e centralizzato.

E per quanto riguarda i costi?

Tenendo presente l'impatto etico di tale intervento a fronte dei costi implicati è molto difficile indentificarne il livello per la diagnosi preconcezionale. Trattandosi di un intervento di alta complessità interdisciplinare i costi possono dipendere non solo dalle strutture stesse (pubbliche o private) ma anche dalla organizzazione sanitaria del singolo Stato. Le implicazioni si ripercuotono sia privatamente a livello familiare ma anche sul piano dei costi della salute pubblica per la quale non è tanto importante salvare una vita, ma piuttosto di permetterla.

Una valutazione indicativa costo-effetti del 2003 e pubblicata nel 2006 dalla HAS - Haute Autorité Sanitaire Paris Cédex sui risultati della ICSI* che include anche la diagnosi preconcezionale, i costi di quest'ultima si aggiravano per le analisi di laboratorio intorno agli 800 euro, esclusi i costi medico-clinici (visite, ambulatori, interventi e ricoveri, trasporti ecc.).

* *Évaluation de la fécondation in vitro avec micromanipulation [ICSI] HAS/ Service évaluation des actes professionnels – Service évaluation médico-économique et santé publique/décembre 2006*

Anna Rüdeberg
e-mail: ruedeberg@gmx.ch
www.annapompeiruedeberg.ch

dimenticando peraltro l'incognita in caso di fecondazione eterologa.

Alle coppie con anamnesi familiari, anche remota o sospetta, di malattie genetiche in particolare della Fibrosi Cistica.

Possiamo concludere si tratta di uno strumento efficace per ri-