

La fibrosi cistica, lo screening neonatale e lo screening del portatore

INTERVISTA A CARLO CASTELLANI



Carlo Castellani, medico specializzato in Pediatria e Genetica Medica, lavora presso l'Azienda Ospedaliera di Verona in qualità di Responsabile del Servizio di Screening Neonatale e Consulenza Genetica del Centro Fibrosi Cistica.

Nel 2009 è stato pubblicato su JAMA il lavoro del vostro gruppo sulla diagnosi del portatore di fibrosi cistica (FC) e su come questa abbia comportato una riduzione dell'incidenza di FC (Castellani C, et al. JAMA 2009;302:2573-9).

Pensi che questa esperienza possa essere utilizzata per programmi futuri a livello regionale e replicata in altre Regioni?

In parte. I numeri sono stati rilevanti (quasi 90.000 test del portatore, 3650 portatori identificati), così come le conseguenze sull'incidenza della FC nell'area di screening, da circa un affetto ogni 2500 nati a uno ogni 10.000 in 15 anni. L'esperienza di screening del portatore di FC in Veneto è nata, verso la metà degli anni Novanta, su iniziativa del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Padova, e si è poi allargata con il coinvolgimento di un numero crescente di ginecologi che offrono il test, e di laboratori che lo eseguono. Questo sviluppo si è realizzato in parte al di fuori di un chiaro protocollo, e mancano informazioni rilevanti per la pianificazione di un programma di screening su base volontaria, come quante persone rifiutano l'analisi e per quali motivi, qual è la reale comprensione del risultato del test, come si comportano le coppie di portatori identificate dal sistema. È necessario che si

creino strumenti per monitorare queste e altre variabili prima che l'esperienza del Veneto fornisca sufficienti informazioni utili alla diffusione di questa iniziativa.

Quali sono i criteri che devono essere soddisfatti per avviare un intervento di politica sanitaria della diagnosi del portatore?

Ve ne sono molti. Tra questi forse i più importanti sono:

- Il test del portatore deve avere una buona sensibilità, oggi raggiungibile con i kit commerciali più comunemente utilizzati in molte Regioni italiane. In ogni caso, anche l'analisi più avanzata non ha una sensibilità assoluta, e quindi rimane per chi sia negativo all'analisi una probabilità residua di essere portatore.
- La scelta di sottoporsi allo screening deve far seguito a un'informazione esauriente sulla malattia, sui suoi aspetti genetici, sui vantaggi ma anche sui limiti del test, e sulle possibili conseguenze di un risultato positivo.

Anche laddove i criteri non venissero soddisfatti e non fosse avviato un intervento di politica sanitaria, può essere ancora negata l'informazione a coppie non a rischio della possibilità dello screening, visto che la frase più frequente alla comunicazione della diagnosi di FC è: "ma non si poteva sapere prima che fosse concepito?"

Probabilmente no, ma va detto che fornire questo tipo di informazione non si deve limitare a un generico accenno alla disponibilità di un test che con un semplice prelievo permette di capire se si è a rischio di avere figli con un'importante malattia genetica. I concetti da

comunicare sono vari e di non immediata comprensione, al punto che spesso le perplessità sull'opportunità di avviare un programma di screening del portatore di FC non derivano tanto dai limiti tecnici del test, quanto dalla difficoltà di informare efficacemente una popolazione culturalmente eterogenea su questi stessi limiti.

Lo screening neonatale, oltre alla lunghissima esperienza del Veneto, è stato avviato anche in altre Regioni, forse anche prima che si conoscessero definitivamente i benefici. Non tutte le Regioni lo eseguono.

Ci sono dei dati per fare un bilancio dello stato dello screening neonatale in Italia e quali sono i punti critici dal punto di vista organizzativo, che possono riguardare anche i pediatri che non lavorano nei Centri FC?

Vale la pena ricordare che lo screening del portatore e quello neonatale sono due interventi diversi e completamente indipendenti: il primo si propone di individuare portatori sani, e in particolare coppie di portatori, per informarli del loro rischio (25%) di avere figli malati di FC, in modo che ogni coppia possa compiere con consapevolezza le proprie scelte riproduttive; il secondo, praticato su tutti i nuovi nati mediante analisi su goccia di sangue raccolta su cartoncino di Guthrie, serve all'identificazione precoce e possibilmente presintomatica dei bambini malati, al fine di iniziare senza indugi la terapia necessaria.

Lo screening neonatale è attivato su base regionale, e oggi in Italia restano pochissime le Regioni che non abbiano un programma di screening neonatale per la FC. Ogni Regione ha scelto protocolli disegnati in base a una serie

di variabili, di ordine genetico, logistico ed economico. D'altronde anche le più recenti linee guida su questo argomento affermano che non esiste un'unica, ideale strategia, ma che alcuni principi cardine vanno adattati alla realtà locale.

In questo ambito di eterogeneità, un fattore comune, e molto rilevante per i pediatri, è dato dalla falsa negatività di alcuni neonati allo screening. Si tratta di una piccola frazione di bambini, che in un buon sistema di screening non deve superare il 5%, ma che giustifica comunque la necessità di mantenere l'attenzione alla possibilità che alcune problematiche nutrizionali o respiratorie croniche possano essere segnali della presenza di FC.

Quali responsabilità comporta la diagnosi precoce per i Centri FC perché non si vanifichi il potenziale vantaggio che lo screening dovrebbe offrire?

Decine di migliaia di neonati subiscono procedure che hanno un certo grado di invasività, come il prelievo capillare, e centinaia risultano falsamente positivi e sono richiamati, suscitando spesso ansia e timore nei genitori. Tutto questo avviene per individuare una piccola minoranza di bambini malati. Sarebbe veramente inopportuno che un sistema complesso come lo screening neonatale non ottimizzasse i propri risultati proprio al termine del suo iter, dopo la diagnosi.

Quindi, la presa in carico del Centro Fibrosi Cistica competente deve essere immediata. In passato, anche in relazione all'assenza di terapie risolutive, i tempi erano leggermente più dilatati rispetto a patologie come galattosemia o ipotiroidismo, e i richiami venivano gestiti in maniera meno pressante. Oggi c'è consenso sul fatto che i primi danni polmonari si instaurano molto precocemente, in fase ancora presintomatica, per cui è molto importante che un neonato con FC sia preso in carico non oltre il mese di vita.

Lo screening neonatale è un'opportunità per coinvolgere i pediatri di famiglia in una rete assistenziale con i Centri o, al contrario, rappresenta un'indicazione a un'ulteriore centralizzazione dell'assistenza il più precocemente possibile?

L'una e l'altra. Seguire una malattia cronica multiorgano come la FC richiede competenze specialistiche, che si realizzano al meglio nei Centri dedicati alla sua cura. I buoni risultati in termini di controllo della patologia e migliorata sopravvivenza degli ultimi decenni sono molto legati anche a questa filosofia di assistenza. Un bambino con FC non seguito da un Centro specialistico perde importanti opportunità in termini di controllo ottimale dei sintomi, e anche di prognosi. D'altro canto il Centro, per le sue caratteristiche organizzative, o per la lontananza, non può essere sempre presente in ogni momento e aspetto della malattia. In questo il ruolo del pediatra di famiglia è insostituibile, anche come interfaccia tra la famiglia e il Centro.

Se vi fosse un ruolo per il pediatra di famiglia, quale dovrebbe essere l'iter formativo perché si crei una figura di riferimento utile per il bambino e per lo stesso Centro?

La triade famiglia-pediatra-Centro funziona solamente se i contatti tra queste tre entità sono costanti e informativi. Ma mentre il Centro è dedicato specificamente alla FC, e la famiglia acquisisce nel tempo una conoscenza sempre più completa della malattia e della sua espressione nel bambino, il pediatra di famiglia può avere, nel corso della sua intera carriera, l'occasione di seguire non più di due o tre bambini con FC, e può trovarsi in difficoltà a gestire sintomi non facili da interpretare e terapie complesse. È bene che il rapporto tra Centro e pediatra di famiglia inizi già nei primi momenti dopo la diagnosi, quando le prime cure vengono impostate. I Centri dovrebbero non soltanto prevedere iniziative formative specifiche, ma anche aprirsi alla frequenza per brevi periodi dei colleghi sul territorio.

Infine, tre messaggi che vorresti restassero in mente ai lettori di "Medico e Bambino".

Sono tre messaggi pratici.

- **Attenzione alla sindrome da perdita di sali.** Oggi le complicanze acute e potenzialmente fatali della FC in età pediatrica sono relativamente rare. Tra queste merita attenzione l'alcalosi metabolica ipocloremica, legata alla perdita di sale

con il sudore. I bambini con FC assumono abitualmente una supplementazione salina quotidiana per evitare questo problema, che però può comunque verificarsi, soprattutto nei mesi caldi. In particolare, nei primi anni di vita, la disidratazione da diarrea, vomito o febbre prolungata può meritare un aumento della supplementazione salina orale, e non raramente anche una reidratazione per via endovenosa. È un evento da monitorare con attenzione.

- **La diagnosi va considerata anche negli adolescenti.** Gli ultimi anni ci hanno mostrato che la FC sta diventando sempre più una malattia dell'adulto: in molti Centri ormai la popolazione adulta supera quella pediatrica, sia in termini numerici che di complessità di cura, a seguito dell'evoluzione della patologia e dell'accumularsi di complicanze. Inoltre sempre più capita di fare diagnosi in persone adulte, spesso con espressività clinica meno evidente rispetto all'abituale. Di questo molti medici dell'adulto e specialisti come gastroenterologi e andrologi sono oggi ben consapevoli. Anche i pediatri è bene ricordino che alcune forme di malattia, in particolare quelle che non si associano a insufficienza pancreatica esocrina e a deficit di crescita, possono essere sospettate anche ben oltre i primi anni di vita, ad esempio in età adolescenziale.

- **Il test del sudore è l'analisi diagnostica di scelta.** A distanza di vari decenni dalla scoperta degli alti livelli di sale nel sudore degli affetti, il test del sudore rimane il gold standard per fare diagnosi di fibrosi cistica in presenza di un fenotipo sospetto. È un test relativamente semplice, poco invasivo, e in grado di identificare la maggior parte degli affetti, anche se occasionalmente può dare risultati dubbi, raramente negativi pur in presenza di malattia. Richiede buona manualità e consuetudine: è importante che cloro e sodio siano dosati separatamente, e che il test sia eseguito in Centri qualificati, con un turnover di almeno 50 test all'anno. Se il test del sudore sia risultato dubbio, se non sia possibile eseguirlo, o se il sospetto clinico sia molto forte, vale la pena approfondire con l'analisi genetica, meglio se facendo riferimento a un Centro FC.

Intervista condotta da Giuseppe Magazzù