

RACCOMANDAZIONI SUL TEST DEL PORTATORE DI MUTAZIONI DEL GENE CFTR

Sommario

| | |
|---|---|
| RACCOMANDAZIONI SUL TEST DEL PORTATORE DI MUTAZIONI DEL GENE CFTR..... | 1 |
| Diffusione del test del portatore e effetti epidemiologici..... | 3 |
| Offerta del test del portatore di fibrosi cistica in Italia..... | 3 |
| Problematiche legate all'esecuzione e all'interpretazione del test del portatore per la fibrosi cistica..... | 4 |
| Raccomandazioni sull'esecuzione del test genetico per la fibrosi cistica..... | 5 |
| Barriere alla diffusione del test genetico per la fibrosi cistica e necessità di strategie di sanità pubblica | 5 |
| Strategie per l'eliminazione di barriere | 6 |
| Offerta diretta del test genetico..... | 6 |
| Conclusioni | 6 |
| Bibliografia | 7 |

La fibrosi cistica è la malattia genetica causa di mortalità precoce più diffusa in Italia. Un neonato su 3000 circa è affetto e i malati sono circa 5000. La malattia è recessiva e provocata da mutazioni nel gene CFTR presente sul cromosoma 7, individuato nel 1989. Essa è progressiva e multisistemica e colpisce in prevalenza le vie aeree, il pancreas, il fegato, ma numerose altre sono le complicanze. Il 95% dei maschi è infertile. Nella sua manifestazione classica la fibrosi cistica può portare a morte in età giovanile, prevalentemente per insufficienza respiratoria. L'età mediana al decesso è infatti, oggi, di circa 25-30 anni, ma nel 15% dei casi circa la malattia è lieve con sopravvivenza che supera i 50 anni. Nelle popolazioni geneticamente caucasiche i portatori di mutazioni del gene CFTR, del tutto asintomatici, sono 1/25-30 anche se esiste una forte variabilità regionale.

I malati di fibrosi cistica necessitano di cure complesse e, malgrado il progressivo allungamento della vita, non vi sono ancora speranze di guarigione. Per molti pazienti, il trapianto polmonare rappresenta l'unica possibilità di sopravvivenza. Dal 2011, sono disponibili farmaci attivi sul difetto di base, ma per ora interessano un numero ristretto di mutazioni. Nella sua forma classica rappresenta un pesante fardello per le famiglie dei pazienti ed un importante costo sanitario e sociale e, nelle sue fasi avanzate, compromette gravemente la qualità di vita,. Recentemente è stata pubblicata un'analisi economica sul costo della malattia in Italia.

Quasi tutte le regioni italiane attuano programmi di screening neonatale, grazie ai quali la maggioranza dei casi viene diagnosticata alla nascita, permettendo l'istituzione precoce di cure migliora l'andamento della malattia.

In Italia, la rilevanza sociale della fibrosi cistica è stata riconosciuta con l'istituzione dei Centri Regionali di Riferimento e dei servizi regionali di supporto. La legge 548/1993 riconosce a questi centri numerose funzioni assistenziali, e promuove le conoscenze cliniche ed epidemiologiche, i programmi di screening, la ricerca e la formazione didattica.

I Centri Regionali, in collaborazione con l'ISS, hanno istituito il Registro Italiano della fibrosi cistica che rileva i principali dati epidemiologici della malattia in Italia. La SIFC (Società Italiana Fibrosi Cistica) e le associazioni dei pazienti organizzate nella LIFC (Lega Italiana per la lotta contro la fibrosi cistica) insieme alla Fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica promuovono attività per migliorare la conoscenza, la diagnosi e la prevenzione della malattia, diffondendone i risultati anche in ambito non scientifico.

I portatori di mutazioni del gene CFTR sono del tutto asintomatici, in gran parte riconoscibili con indagini genetiche oggi correntemente disponibili. Le problematiche legate alla diffusione del test del portatore sono però numerose.

La SIFC ritiene importante che la conoscenza del test del portatore sia diffusa e che nell'ambito di strategie di sanità pubblica siano evitate barriere alla sua diffusione.

Ai fini di questo documento si distingue il test del portatore dallo screening genetico di popolazione. Il test del portatore rappresenta un esame conoscitivo individuale senza implicazioni per l'insieme di una popolazione, mentre lo screening genetico rappresenta una strategia applicata a un intero gruppo o a una popolazione per individuare i portatori.

La SIFC si prefigge di dare indicazioni sull'esecuzione del test del portatore in Italia includendo indicazioni, limiti e modalità di esecuzione ritenendo che ciò debba essere preliminare a una eventuale strategia di screening di popolazione.

Diffusione del test del portatore e effetti epidemiologici

I "test genetici" oggi disponibili permettono di individuare con sensibilità elevata, ma non assoluta, i portatori di mutazioni del gene CFTR.

L'offerta attiva dello screening a cascata per individuare i portatori fra i familiari stretti di un malato è da ritenersi buona pratica clinica. Essa riguarda i familiari fino al quarto grado e questa modalità ha un'elevata efficienza nell'individuare portatori, ma ha scarso effetto sull'incidenza della malattia nella popolazione generale.

Negli ultimi anni si è proposto di estendere la ricerca dei portatori anche in assenza di familiarità. Negli Stati Uniti, l'American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) e l'American College of Medical Genetics (ACMG) raccomandano l'estensione del test del portatore per FC alle coppie con progetti riproduttivi (ACOG, 2011). Il test viene offerto dalla sanità pubblica in Israele nell'ambito di un pannello di diagnosi genetiche (Zlotogora et al 2009). Esistono, poi, esperienze di screening genetico limitate a piccoli gruppi per la ricerca del portatore di fibrosi cistica e di altre malattie genetiche (Abielovich et al, 1996). Gli obiettivi dichiarati di queste raccomandazioni sono di migliorare la consapevolezza procreativa e/o ridurre l'incidenza della malattia nella popolazione. Oggi non si può sottovalutare l'offerta privata, sempre più diffusa anche attraverso internet, di test genetici, che comprendono la fibrosi cistica. Non esistono dati sull'effettiva diffusione e sull'effettivo uso di questa offerta.

In alcune aree geografiche, il test del portatore sembra assai diffuso, per un'adesione spontanea a un'offerta da parte di laboratori sia pubblici che privati, pur non essendo raccomandato da società scientifiche o promosso da autorità sanitarie. Per quanto riguarda l'Italia, si stima che negli ultimi 20 anni siano stati eseguiti oltre 130mila test del portatore per fibrosi cistica in Veneto. Questo si è accompagnato a una diminuzione di incidenza della malattia (Castellani et al, 2009). In Spagna, in Catalogna, viene segnalato un fenomeno analogo (S. Gartner, comunicazione personale). Negli Stati Uniti, dopo che ACOG-ACMG hanno raccomandato di eseguire la ricerca della mutazione più frequente del gene (F508del) nella popolazione generale si è assistito a una significativa diminuzione della sua incidenza (Hale et al, 2008). In altre regioni, tuttavia, si assiste a una diminuita incidenza della fibrosi cistica non chiaramente legata all'individuazione dei portatori (Scotet et al, 2012). Uno studio prospettico sulla diffusione del test del portatore e sulle sue conseguenze epidemiologiche è in corso in Veneto (C. Castellani, progetto finanziato dalla Fondazione per la ricerca sulla Fibrosi cistica, 8/11).

Infine, bisogna ricordare che i programmi di screening neonatale attuati dalla sanità pubblica e in forte diffusione in tutto il mondo, permettono di identificare un piccolo numero di neonati portatori di fibrosi cistica e quindi permetterebbero di effettuare a cascata nelle famiglie interessate il test del portatore. Gli effetti epidemiologici di questi riscontri sono, però, probabilmente limitati.

Offerta del test del portatore di fibrosi cistica in Italia.

Non vi sono dati nazionali sulla diffusione del test del portatore di fibrosi cistica in Italia. Un'indagine fra i Centri Regionali di Riferimento mette in luce situazioni normative fortemente differenziate nelle diverse regioni, non sufficientemente sostenute da documenti ufficiali. In molte, se non in tutte le regioni, per le situazioni di rischio, rappresentate essenzialmente dalla familiarità stretta con un malato, la prestazione è accessibile e a carico del SSN, mentre in Veneto lo è anche in assenza di familiarità positiva per la fibrosi cistica. In alcune regioni, la gratuità è estesa alle coppie che richiedono la procreazione medicalmente assistita (PMA), indipendentemente dalla causa di infertilità, ritenendola un'indicazione appropriata.

Nella Regione Lombardia il recente nomenclatore riporta come appropriatezza prescrittiva l'accertamento dello stato di portatore senza specificare la presenza o meno di rischio *a priori* (la prestazione prevista è la ricerca di "almeno 30 mutazioni") e il test viene eseguito a carico del SSN, con pagamento di ticket. La prestazione deve, se richiesta da un medico di medicina generale, essere accompagnata dalla richiesta di una consulenza genetica.

Il documento preparatorio del Dipartimento Ligure di Genetica (non ancora pubblicato, settembre 2013) ritiene che il test genetico per la fibrosi cistica nella popolazione generale non abbia indicazione. La Regione Lazio fa riferimento al Decreto Ministeriale 18 maggio 2001, n.279.

In Sicilia si offre il test del portatore a tutti i familiari dei malati in età fertile.

A cascata anche i partner dei portatori usufruiscono del test genetico con un codice di esenzione per stato di gravidanza in epoca preconcezionale "MOO" Secondo quanto disposto dal decreto ministeriale 10 settembre 1998, o M50 esenzione per stato di gravidanza, in gravidanza a rischio Il test genetico viene richiesto dallo specialista del Centro FC a cui il paziente giunge con la richiesta di consulenza genetica da parte del medico curante. Mentre i pazienti inviati dai centri di fecondazione assistita (ormai sempre più numerosi) non usufruiscono di tale codice di esenzione Nello screening neonatale si usa D01 codice di esenzione per "Prestazioni diagnostiche nell'ambito di campagne di screening autorizzate dalla Regione"

Problematiche legate all'esecuzione e all'interpretazione del test del portatore per la fibrosi cistica

Le variazioni di sequenza attualmente note del gene CFTR sono oltre 1900 (www.genet.sickkids.on.ca). Molte variazioni di sequenza non hanno alcun significato patologico, per altre non è chiaro il rapporto con la malattia classica. E' in corso un progetto internazionale (CFTR2) per raccogliere informazioni cliniche sistematiche su alcune centinaia di mutazioni per diverse delle quali deve essere chiarita la possibilità di causare la malattia.

Nessun metodo commerciale permette oggi di identificare tutte le mutazioni del gene CFTR la cui frequenza, peraltro, risente della variabilità etnica. Questo problema si fa particolarmente rilevante in alcune regioni italiane dove cresce la multiethnicità.

Sono disponibili test commerciali di primo livello per la ricerca delle mutazioni più frequenti del gene CFTR Alcuni laboratori si avvalgono di metodi "home made" che permettono di ridurre i costi. I kit commerciali in uso garantiscono in Italia una detection rate tra 70 e 90%.

E' importante sottolineare che un risultato negativo di questi test non esclude la presenza delle mutazioni non ricercate. Il rischio residuo può essere quantificato in base alla frequenza delle mutazioni nella popolazione in esame e alla detection rate del test. Questo limite ha rappresentato finora una delle principali obiezioni alla raccomandazione dello screening del portatore nella popolazione generale, data la particolare difficoltà di spiegare adeguatamente il significato di un test negativo.

Metodi non mutazione-specifici, che possono analizzare anche l'intero genoma, hanno migliore sensibilità, probabilmente già oggi costi minori e potrebbero in futuro essere utili per screening di popolazione per diverse malattie. La loro evoluzione tecnologica è rapida, ma possono rilevare un gran numero di variazioni di sequenza di significato clinico non noto. Ciò a sua volta potrebbe comportare a valle il ricorso a un gran numero di consulenze genetiche complesse, un maggior rischio di errata comprensione da parte dei soggetti esaminati e/o dei medici curanti, un aumento del numero di test nei partner, l'esecuzione di indagini prenatali non interpretabili e costituirebbe una fonte di ansia per futuri genitori che si troverebbero a prendere decisioni procreative in assenza di informazioni certe o almeno affidabili.

Bisogna aggiungere che, anche per le mutazioni di cui è nota l'associazione con la malattia, è oggi difficile predire a livello individuale la gravità delle manifestazioni cliniche, dato che, a parità di mutazione, l'espressione della fibrosi cistica è estremamente variabile e influenzata dalla funzionalità di altri geni per ora non chiaramente identificati. Quindi, pur essendo monogenica, l'espressione fenotipica della fibrosi cistica risente in parte di effetti poligenici.

Raccomandazioni sull'esecuzione del test genetico per la fibrosi cistica

In assenza di familiarità il test deve prevedere un numero e una tipologia di mutazioni che coprano almeno la prevalenza dell'85% delle mutazioni identificate nella popolazione di origine del soggetto analizzato.

Il laboratorio che esegue il test deve documentare la partecipazione ad un programma Controllo Esterno di Qualità (schema organizzato dall'Istituto Superiore di Sanità oppure dal [Cystic Fibrosis European Network](#)).

Il **referto** del test deve essere redatto in modo accurato, conciso e comprensibile anche da persone non esperte e senza formazione medica. Per la refertazione si suggeriscono le linee guida della SIGU.

L'esecuzione del test dovrebbe essere preceduta da un'accurata informazione del suo significato e dei suoi limiti per garantire un accesso consapevole all'esame.

In caso di positività si deve raccomandare una successiva consulenza genetica specialistica. Il consulente deve conoscere le problematiche relative alle modalità di esecuzione del test, l'affidabilità del laboratorio che lo esegue e il rapporto fra mutazioni e rischio atteso di malattia.

In caso di negatività deve essere quantificato nel referto il rischio residuo.

Anche per una migliore quantificazione del rischio residuo, è consigliabile che il test venga offerto a coppie in età riproduttiva piuttosto che a singoli individui.

In condizioni ideali la richiesta e l'interpretazione del test del portatore richiede una adeguata consulenza genetica. L'estensione del test alla popolazione generale comporterebbe una necessità elevata di genetisti medici attualmente non disponibili sul territorio che inciderebbero in maniera significativa sul costo sociale o privato del test del portatore.

La SIFC sostiene programmi di ricerca sull'informatizzazione della consulenza genetica con sistemi di apprendimento individuali o di coppia che permettano di aumentare la comprensione del test limitando la necessità di una consulenza genetica. Questi programmi dovranno essere testati per la loro comprensione da parte di un pubblico largo e validati in termini di efficacia/efficienza.

Altre strade dovranno comunque essere contemporaneamente percorse con l'aiuto delle Associazioni di pazienti e di altre società scientifiche a cui la SIFC rivolge richieste di collaborazione e sinergie.

Barriere alla diffusione del test genetico per la fibrosi cistica e necessità di strategie di sanità pubblica

In passato, in Italia e in altri paesi, sono state condotte campagne per l'eliminazione della talassemia. Altri programmi sono in corso in numerosi paesi per diffondere la conoscenza e la possibilità di prevenire malattie genetiche.

E' diritto della persona conoscere il proprio patrimonio genetico e il rischio di essere affetto da malattie genetiche o di esserne portatore ed è diritto della coppia procreare in maniera pienamente consapevole. Se questo diritto non viene negato è pur possibile che venga di fatto limitato dalla presenza di

barriere complesse rappresentate da costi, accessibilità, scarsa diffusione delle conoscenze sul significato dei test genetici, assenza di strategie di sanità pubblica. Altre barriere sono rappresentate dal fatto che alcuni laboratori non accettano la richiesta del test diretta da parte dell'utente o da parte di un medico di famiglia, ma solo autorizzata da un centro fibrosi cistica o da un genetista. Inoltre, gli stessi Centri Fibrosi Cistica non hanno elaborato una posizione omogenea per quanto riguarda l'indicazione del test del portatore e quindi non ne promuovono localmente la conoscenza.

L'eliminazione di barriere e ostacoli rappresenta un sostanziale problema di equità sociale. La SIFC raccomanda l'adozione di strategie di sanità pubblica per facilitare l'accesso al test, ridurre i costi, limitare l'aggravio per i cittadini meno abbienti, migliorare la diffusione di conoscenze sui test genetici.

Le associazioni di pazienti assieme ai Centri Regionali Fibrosi Cistica possono giocare un ruolo importante nel conseguimento di questi obiettivi. E' necessario sviluppare modalità di informazioni comuni con altre associazioni mediche in particolare associazione di ostetrici-ginecologi e di genetica medica.

Strategie per l'eliminazione di barriere

Dal punto di vista della sanità pubblica è necessario distinguere fra l'eliminazione di barriere per l'accesso al test per l'individuo e programmi di screening genetico di popolazione. La SIFC ritiene che l'accesso individuale al test debba essere facilitato, ma che siano necessari ulteriori approfondimenti per raccomandare una strategia di screening genetico della popolazione.

I centri Regionali di Riferimento e i Servizi di supporto per la fibrosi cistica dovrebbero promuovere la conoscenza del test, anche coinvolgendo associazioni di pazienti e altri operatori sanitari del proprio territorio come i ginecologi, i pediatri, i servizi di consulenza genetica, i consultori prematrimoniali, i laboratori che offrono il test.

Il costo del test a carico del singolo rappresenta una delle principali barriere all'accesso e, di conseguenza, una possibile fonte di disparità sociale. La diffusione del test nella popolazione generale potrebbe comportare per il SSN un carico eccessivo, per cui sono ancora necessari studi di valutazione economica. La SIFC si rende disponibile per analisi di costo eventuale per il SSN della diffusione del test del portatore per fibrosi cistica.

Offerta diretta del test genetico

L'offerta di test genetici diretta attraverso siti sul WEB che per ora contengono solo succinte informazioni sulla malattia, prive di consulenza genetica e offrono a costi contenuti ricerche genetiche multiple è in forte crescita. Questa modalità di offerta ha suscitato ampio dibattito e viene generalmente molto criticata perché comporta rischi per il cittadino. In USA il 5% dei cittadini dichiara di utilizzarli ed il 37% della popolazione ne è a conoscenza mentre in Italia non se ne conosce la reale fruizione. E' difficile pensare di ostacolare questo fenomeno che segue logiche di profitto e non di salute pubblica. Per questo la SIFC ritiene che i Centri Fibrosi Cistica, le società scientifiche, le associazioni di pazienti e la sanità pubblica debbano avere un ruolo maggiore nella diffusione delle conoscenze sul test del portatore. La SIFC si rende disponibile per analizzare queste esperienze con la sanità pubblica e con altre associazioni scientifiche per sviluppare una strategia adeguata per il nostro paese.

Conclusioni

Il test del portatore di mutazioni genetiche che causano la fibrosi cistica è oggi altamente attendibile, se eseguito con i dovuti controlli di qualità, e facilmente eseguibile. Esistono, quindi, le condizioni per la sua diffusione, pur essendo necessarie garanzie dal punto di vista della sua esecuzione e per la corretta informazione del suo significato e dei suoi limiti.

La SIFC ritiene che debbano essere abbattute le barriere alla diffusione di questo test garantendo a tutti i cittadini la reale possibilità di accesso.

La prevedibile evoluzione di test per la diagnosi di stato di portatore della fibrosi cistica e, più in generale di molte malattie genetiche, amplierà le possibilità di procreazione consapevole.

E' necessario che la sanità pubblica si impegni a rendere questi test accessibili, ne migliori la conoscenza e ne controlli la qualità. La SIFC auspica la possibilità di programmi pilota per valutare programmi di offerta attiva e ampia del test del portatore per la fibrosi cistica come quelli già in atto per la prevenzione della talassemia.

Bibliografia

Abeliovich, D., Quint, A., Weinberg, N., Verchezon, G., Lerer, I., Ekstein, J., et al. (1996). Cystic fibrosis heterozygote screening in the orthodox community of Ashkenazi Jews: the Dor Yeshorim approach and heterozygote frequency. *European Journal of Human Genetics*, 4, 77–82.

ACOG Committee Opinion. Update on Carrier screening for cystic fibrosis. N.486, April 2011

Castellani C; Picci L; Tamanini A; Girardi P, Rizzotti P, Assael BM. Association Between Carrier Screening and Incidence of Cystic Fibrosis *JAMA*. 2009;302(23):2573-2579

Hale JE, Parad RB, Comeau AM. Newborn screening showing decreasing incidence of cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2008;358(9):973-974.

Scotet et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, 7:14 Evidence for decline in the incidence of cystic fibrosis: a 35-year observational study in Brittany, France <http://www.ajrd.com/content/7/1/14>;

Zlotogora et al *Population programs for the detection of couples at risk for severe monogenic genetic diseases Hum Genet* (2009) 126:247–253

Questo documento e' stato elaborato con il contributo di

Baroukh M Assael, *Centro Fibrosi Cistica Verona*

Maria Baffico, *Laboratorio di Genetica Umana E.O.Ospedali Galliera, Genova*
Fiorella Battistini, *Centro Fibrosi Cistica Cesena*

Claudia Centrone, *SOD Diagnostica Genetica Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze*

Carla Colombo, *Centro Fibrosi Cistica, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano*

Giuseppe Castaldo, *CEINGE-Biotecnologie avanzate, Napoli*

Carlo Castellani, *Centro Fibrosi Cistica, Verona*

Caterina di Girgenti, *UOsd Laboratorio di Genetica Molecolare ARNAS Civico Palermo*

Marco Lucarelli, *Sapienza Università di Roma*

Vicenzina Lucidi, *Centro Fibrosi Cistica, Ospedale Bambin Gesù Roma*

Laura Minicucci, *Centro Fibrosi Cistica, Genova*

Rita Padoan, *Centro Fibrosi Cistica Brescia*

Sandra Perobelli, *Centro Fibrosi Cistica Verona*

Valeria Raia, *Centro Fibrosi Cistica Sezione Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II Napoli*

Teresa Repetto, *Centro Fibrosi Cistica Firenze*

Teresa Santostasi, *Laboratorio di Fibrosi Cistica, Centro di Riferimento Regionale Pugliese*

Manuela Seia, *Fondazione Policlinico Milano*

Antonella Stamato, *Centro Fibrosi Cistica del Lazio, La Sapienza, Roma*

Lisa Termini, *Centro Fibrosi Cistica, Palermo*

Carmen Zappa, *Centro Fibrosi Cistica, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano*