

LO SCREENING NEONATALE PER LA FIBROSI CISTICA

Perché

Le ragioni di un programma per lo screening neonatale per la fibrosi cistica (FC) sono basate sulla possibilità di identificare precocemente questa malattia con il vantaggio di avviare un programma di cura prima che si manifestino sintomi evidenti o complicanze irreversibili.

Numerosi studi dimostrano che il decorso clinico della malattia è complessivamente migliore nei pazienti diagnosticati per screening alla nascita rispetto a quelli diagnosticati più tardivamente per sintomi. In particolare lo stato nutrizionale e la crescita sono avvantaggiati nei primi anni di vita ed il trattamento mirato delle infezioni respiratorie condiziona una prognosi migliore.

Un ulteriore vantaggio dello screening neonatale è dato dalla possibilità di poter fornire precocemente alla coppia di un bambino affetto ed ai familiari un'adeguata consulenza genetica, essendo oggi disponibile la diagnosi prenatale per la FC.

Dove e quando

Lo screening neonatale per la Fibrosi Cistica è iniziato in Toscana nel 1982. Le indagini dello screening sono eseguite nel laboratorio del Centro Regionale Toscano di Riferimento per la Fibrosi Cistica, che è una struttura dell'Ospedale Pediatrico A. Meyer.

La metodica è stata modificata man mano che si standardizzavano tecniche più accurate, con miglior sensibilità e specificità. La Toscana è stata una delle prime regioni in Italia ad attuare un programma di screening per la FC: questo era eseguito in solo 4 regioni italiane a metà degli anni 90 e in 8 nel 2000. A seguito di una legge nazionale tale pratica è ormai estesa a quasi tutte le regioni italiane. Dal 2010 il programma di screening neonatale per la fibrosi cistica, coordinato dal nostro Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica è allargato a tutti i neonati dell'Umbria.

I numeri

L'attuale metodica del dosaggio dell'immunotripsina su goccia di sangue accoppiata alla determinazione della lattasi su meconio è stata adottata da questo Centro nel 1991. Grazie ad una buona collaborazione fra i punti nascita, le ostetriche e il Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, stimiamo che praticamente la totalità dei nati in Toscana venga sottoposto a screening.

Dal 1991 al 2008 sono stati esaminati 515.118 neonati: sono stati diagnosticati per screening 116 pazienti, 4 bambini sono stati diagnosticati per sintomi (2 falsi negativi allo screening, 1 sfuggito allo screening, 1 non presentato al richiamo). Da questi numeri si stima un'incidenza della malattia in Toscana di 1 neonato affetto ogni 4.290 nati; da ciò si deduce una frequenza del portatore nella nostra regione di circa 1 persona ogni 32.

Conoscere questi dati è importante perché l'incidenza della malattia varia molto non solo fra popolazioni diverse, ma anche nella stessa popolazione a seconda delle aree geografiche mostrando nell'area mediterranea una grande eterogeneità.

Quale metodo

L'attuale metodo prevede la determinazione quantitativa di tripsina immunoreattiva (IRT) su una goccia di sangue prelevato in seconda-terza giornata di vita. E' infatti ampiamente dimostrato che la tripsina ematica, identificata con metodo immunologico, è elevata nel neonato con FC nelle prime settimane di vita. Questo è probabilmente dovuto all'ostruzione dei dotti pancreatici, condizione presente in quasi tutti i neonati con FC, indipendentemente dallo sviluppo successivo di insufficienza pancreatica. Tale situazione, tuttavia, si può trovare in molte altre condizioni parafisiologiche del neonato, soprattutto nei prematuri, anche se generalmente in queste situazioni i valori tornano alla normalità in un tempo minore rispetto ai neonati con FC.

Per ridurre perciò il numero dei falsi positivi si è affiancato alla determinazione della tripsina immunoreattiva un altro test, che è la determinazione della lattasi nel meconio, una proteina di agevole determinazione che può risultare alta per ridotta funzionalità pancreatica. I valori elevati di IRT e lattasi portano alla richiesta di una nuova determinazione di IRT (retesting) a un mese di vita, quando la maggior parte dei neonati senza FC hanno normalizzato i valori.

Solo chi sarà risultato ancora positivo verrà avviato al test del sudore, che è il solo test diagnostico per la FC; un bambino in genere suda in quantità sufficiente per eseguire il test generalmente intorno ai 30 - 45 giorni di vita. Questo è uno dei motivi, per cui questo test, che è il più sensibile e specifico per la diagnosi, non può essere usato come test di screening sul neonato.

Il "retesting" (ridosaggio della tripsina immunoreattiva ad 1 mese di vita)

Il limite maggiore del test di screening è dovuto al numero molto elevato dei falsi positivi al 1° dosaggio di IRT (circa 1/100 dei neonati sottoposti a screening neonatale), che si cerca di ridurre accoppiando a questo il dosaggio della lattasi e, nei positivi, ripetendo il dosaggio di IRT a un mese di vita ("retesting").

Fra i richiamati a retesting, circa il 50% risultano ancora positivi e quindi sono inviati al test del sudore. A sua volta, fra i neonati richiamati al test del sudore hanno un risultato patologico e quindi sono affetti da FC circa 1/10. Quindi un neonato richiamato al "retesting" ha circa 1 possibilità su 20 di essere affetto da FC.

Il richiamo al "retesting" ha un suo pesante risvolto sul costo psicologico in termini di ansia e stato di allarme indotto nelle famiglie dei bambini richiamati. Da qualche anno, per cercare di ridurre il numero dei falsi positivi, si è introdotto, accanto a quelli menzionati, un altro test che è la ricerca delle più frequenti mutazioni genetiche FC.

Il test genetico

Nel 2010 si prevede di introdurre il test genetico nella metodica di screening. Il test genetico consiste nell'estrarre il DNA dalla stessa goccia di sangue usata per l'IRT e nella ricerca nel DNA delle mutazioni più frequenti della FC. Trattandosi di un test genetico, è richiesto il consenso dei genitori.

In pratica, ai neonati risultati positivi al primo dosaggio dell'IRT, vengono ricercate le più frequenti mutazioni del gene CFTR, il gene della FC. In presenza di anche una sola di queste, il bambino verrà richiamato per eseguire direttamente il test del sudore. I bambini con test del sudore positivo riceveranno tutti gli esami necessari per confermare la diagnosi.

I bambini con test del sudore negativo, ma positivi per una mutazione del gene CFTR, sono solo portatori sani della malattia: la famiglia riceverà una consulenza genetica, per avere informazioni sulle implicazioni a carattere preventivo della presenza di un gene mutato nella famiglia.

L'ileo da meconio e lo screening neonatale

L'ileo da meconio è un'ostruzione a livello dell'ileo, che è una parte dell'intestino, dovuta ad un meconio denso e vischioso. La causa più frequente è la FC; esistono però altre malattie o condizioni, che sono associate a ileo meconiale.

L'ileo da meconio è presente in circa il 10 - 15% dei soggetti affetti da FC. La patogenesi è legata all'insufficienza pancreatica esocrina e alla densità del muco intestinale, che comportano un ispessimento ed una maggiore viscosità del meconio, che già in utero può ostruire il lume intestinale: l'ileo terminale si dilata ed il colon è piccolo. Nella maggior parte dei casi è necessario un intervento chirurgico nei primi giorni di vita per risolvere l'ostruzione intestinale.

Testo a cura di:

Dr.ssa T. Repetto, Centro Regionale Toscano di Riferimento per la Fibrosi Cistica

Ultima revisione:

Febbraio 2010