

Fibrosi cistica: il diritto a uno screening

Giuseppe Magazzù

UO di Gastroenterologia Pediatrica e Fibrosi Cistica, Centro HUB Regionale di Fibrosi Cistica, AOU Policlinico G. Martino, Messina

Screening in pediatria

Il Forum sugli screening in pediatria è ben avviato. Dopo l'intervento pubblicato nel numero precedente di *Quaderni*, dedicato alle problematiche connesse alle cure nei primi mesi di vita del bambino con fibrosi cistica diagnosticata mediante screening neonatale, secondo la visione di un pediatra di famiglia, era d'obbligo sentire come lo stesso argomento viene affrontato dal responsabile del centro di screening della stessa città in cui vive e lavora l'autore del precedente articolo.

Vediamo quindi cosa ha da dirci Giuseppe Magazzù, professore ordinario di pediatria presso l'Università degli Studi di Messina, dove è direttore dell'UO di Gastroenterologia Pediatrica e Fibrosi Cistica e responsabile del Centro HUB regionale per la Fibrosi Cistica. G. Magazzù è tra i massimi esperti in gastroenterologia pediatrica, ha frequentato scuole e corsi di perfezionamento negli Stati Uniti e in Francia, è autore di numerosi articoli scientifici presenti su *PubMed* e, non da ultimo, è anch'egli socio di vecchia data dell'ACP.

Ricordiamo che chi volesse intervenire sugli aspetti oggetto di questo Forum può farlo scrivendo al direttore di *Quaderni* o a me personalmente.

Carlo Corchia - corchiacarlo@virgilio.it

Dopo la pubblicazione del suo articolo che dimostrava i vantaggi dello Screening Neonatale per Fibrosi Cistica (SN-FC) sullo stato nutrizionale dei bambini diagnosticati per screening¹ e di altri che dimostravano che i benefici derivanti dallo SN-FC superavano i rischi, Farrell si chiedeva se questo screening non dovesse essere annoverato tra i "basilari diritti umani"²: *"Poiché è ovviamente interesse di tutti i bambini con FC essere diagnosticati prima dei 2 mesi con lo screening neonatale, si può dedurre che questo debba essere considerato un diritto. Comunque, se sono più probabili rischi che benefici o se le risorse di un'area non sono pronte, lo screening dovrebbe essere differito"*. Successivamente la European Cystic Fibrosis Society pubblicava due documenti che indicavano le linee guida europee per la miglior pratica dello SN-FC³, le linee guida per la gestione precoce dei lattanti diagnosticati per screening⁴ e più di recente inseriva la miglior pratica dello SN-FC nei nuovi standard di cure⁵.

La situazione in Italia

A fronte di queste raccomandazioni, come si spiega la situazione dello SN-FC in Italia, raffigurata nel Rapporto tecnico al 31 dicembre 2012 della Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboli-

che Ereditarie e lo Screening (figura 1)? Si può osservare che questo diritto, nonostante l'esistenza anche di una Legge nazionale (548/93), è calpestato in varie Regioni italiane a diversa latitudine. Sono Regioni nelle quali, secondo Farrell, sono soddisfatti i criteri per temere che siano più probabili rischi che benefici o che le risorse di un'area non sono pronte, per cui lo screening dovrebbe essere differito? Nelle Regioni italiane in cui lo SN-FC non è stato ancora avviato non ci sono criteri per temere che i rischi superino i benefici e non possono essere accampate giustificazioni sulla mancanza di risorse a causa della immancabile (scusa della) revisione di spesa, visto che è ben dimostrato che i costi di gestione di un bambino diagnosticato per screening sono inferiori a quelli che il SSN sostiene per i problemi di salute dei bambini con FC non ancora diagnosticati³. Né in queste Regioni esiste una (solo teorica) sensibilizzazione degli operatori sanitari che fa sì che l'età della diagnosi per sintomi sia inferiore a quella della diagnosi per screening.

Un caso emblematico

Il caso che Antonio Manca, Direttore del Centro di Bari, mi ha autorizzato a presentare, sintetizzato di seguito, è

molto convincente al riguardo: M, 14 anni, tosse e wheezing ricorrenti (episodi della durata da 3 a 10 giorni) dall'età di 3 anni ogni 2-3 mesi, a volte con febbre, soprattutto in inverno, trattati al "bisogno" per asma. A 9 anni prick test positivi per epitelio di gatto, graminacee, parietaria e olivo. La terapia era a base di salbutamolo e antistaminico con scarso beneficio. Tosse catarrale persistente, soprattutto al risveglio. Per scarsa crescita viene richiesto test per celiachia risultato positivo e, dopo la conferma diagnostica, viene avviata dieta senza glutine. Per la persistenza dei sintomi e malnutrizione, a ottobre 2014 il ragazzo viene inviato per esecuzione del test del sudore il cui risultato è 106 mEq Cl/l. All'ingresso al Centro erano presenti all'EO ippocratismo digitale, torace svasato, rantoli a piccole e medie bolle diffusi in emitorace destro. Genotipizzazione F508del/2183AA>G. La spirometria mostrava una FEV1 di 52,4%. All'esame colturale dell'espettorato era presente *Staphylococcus aureus*. IgE: 17 UI/ml; Elastasi fecale: 1 mcg/g (v.n.> 200). Il caso di questo ragazzo suggerisce l'importanza della consapevolezza che

figura 1

Stato dello SN-FC in Italia



in grigio le Regioni dove lo SN-FC non è stato stabilizzato, in celeste quelle nelle quali non è stato avviato.

Fonte: www.simmesn.it/it/documents/rt_screening/rt_screening_2012.pdf

allergologi e pneumologi devono avere sull'obbligo che nella diagnosi di asma cronico, anche laddove sia dimostrata l'origine allergica, sia esclusa una FC, a prescindere dalla malnutrizione presente che avrebbe dovuto far richiedere già in precedenza l'esecuzione di un test del sudore. I ritardi di diagnosi in età adulta sono aggravati dalla convinzione che un ragazzo non sopravviverebbe a questa età se fosse fibrocistico (frase tipica che le persone con FC per anni hanno sentito pronunciare da vari specialisti anche di fronte a quadri clinici di franca broncorrea o di bronchiectasie alla TC polmonare). Per quel che riguarda la celiachia bisogna poi ricordare che questa diagnosi non esclude quella di FC, dal momento che le due patologie possono coesistere e che, anzi, nei bambini con FC la celiachia è più frequente che nella popolazione generale.

I benefici e le opportunità mancate

Vediamo allora quali sono le opportunità mancate per la salute dei bambini in quelle Regioni che non hanno avviato lo SN-FC, ma consideriamo anche brevemente come i rischi possano superare i benefici laddove, in Regioni dove lo SN-FC sia stato avviato, non vengano rispettati gli standard minimi. Il precoce riconoscimento per SN-FC rappresenta le fondamenta della futura gestione del bambino e previene le conseguenze del mancato consiglio genetico e counselling che molte famiglie hanno tristemente sperimentato. I benefici mancati per la mancata applicazione dello screening sono ben sintetizzati dalle linee guida europee per la miglior pratica dello SN-FC³: lo SN-FC, quando associato a precoce trattamento, limita il danno polmonare in età pediatrica, riduce il carico delle cure (e i costi) per le famiglie e può migliorare la sopravvivenza. Comporta un beneficio sullo stato nutrizionale con migliore crescita, soprattutto quella lineare, che può essere compromessa già nei primi mesi di vita e che, se persistente, rappresenta un fattore di rischio di mortalità, oltre a prevenire i deficit di vitamine liposolubili e di proteine. Una diagnosi precoce, infine, comporta un minore stress nei genitori in confronto a una diagnosi ritardata. D'altra parte, perché un programma di screening sia realmente efficace è essenziale conoscere l'esistenza di alcuni possibili rischi. Un falso positivo può indurre uno stress emotivo nei genitori, per cui

Cosa abbiamo imparato

- Vi sono prove dell'efficacia dello SN-FC sulle scelte riproduttive dei genitori, sul decorso della malattia, sul carico assistenziale e sui costi rispetto a una diagnosi (spesso tardiva) attraverso i sintomi.
- Lo SN-FC rappresenta un diritto, peraltro previsto dalla Legge, per le persone con FC.
- In Italia tale diritto non viene ancora rispettato in diverse Regioni.
- Affinché i benefici siano superiori ai rischi è necessario che gli standard dei programmi di screening vengano rispettati anche in quelle Regioni in cui lo screening è avviato da tempo.

dovrebbero essere prese delle misure per ridurre i falsi positivi, assicurando che sia seguito un protocollo razionale con risultati disponibili quanto prima possibile.

Deve essere seguito un chiaro algoritmo per valutare e gestire i bambini con risultati dubbi che devono restare in carico ai Centri. Il coinvolgimento del pediatra di famiglia in questi casi (e anche laddove la diagnosi sia posta subito dopo il richiamo) è essenziale, con la condivisione di protocolli comuni. Laddove lo SN-FC comprenda, oltre alla determinazione della tripsina immunoreattiva, quella delle mutazioni genetiche, quando non venga confermata la diagnosi, dovrebbe essere considerato l'impatto del possibile riconoscimento del portatore sano.

Deve essere chiarito che il bambino non ha la FC, che comunque le future gravidanze non sono prive di rischi e che pertanto i genitori possono optare per il counselling genetico, tenendo presente che potrebbero esserci ripercussioni anche sulle future gravidanze di altri componenti della famiglia allargata. I bambini diagnosticati per SN-FC devono essere gestiti in modo tale da evitare i rischi di infezioni crociate e di colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa*, la cui presenza può influenzare negativamente il decorso clinico, annullando i benefici sulla malattia polmonare della diagnosi precoce³.

I punti su esposti sono quelli critici e le soluzioni ideali sono indicate dalle linee guida europee. Esula dalle finalità di questa breve nota e dalle competenze del redattore entrare nel merito dei dettagli tecnici dello screening. In Italia i criteri minimi da rispettare sono riassumibili nei seguenti punti:

- rispetto da parte di tutte le Regioni dell'avvio dello SN-FC per garantire un eguale diritto a tutti i cittadini in tutto il Paese, anche tenuto conto che i costi della gestione dello screening e dei bambini diagnosticati con questa modalità sono inferiori a quelli dei bambini non ancora diagnosticati;
- cura di un'informazione adeguata alle

coppie sul significato dello SN-FC e sulle implicazioni di un richiamo secondo il tipo di screening adottato dalle Regioni;

- rispetto del tempo per l'esecuzione del test del sudore (48 ore) e della immediata risposta dell'esito dell'esame dopo il richiamo del bambino;
- presa in carico immediata dei bambini diagnosticati da parte dei Centri, con un protocollo intensivo che non vanifichi i benefici della diagnosi precoce;
- possibilità di gestione e allargamento delle indagini per le diagnosi non conclusive;
- rispetto delle linee guida per il miglior trattamento precoce che coinvolga anche il pediatra di famiglia con programmi di formazione e condivisione di protocolli comuni di cui i Centri dovrebbero farsi carico, dando seguito a un programma di formazione che potrà essere sviluppato dalla Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica (SIFC) basato sulle linee guida esistenti.

Il punto di vista di un pediatra di famiglia, che abbia avuto esperienze di lavoro in Centri FC, espresso nel precedente numero di *Quaderni acp*, è essenziale per riflettere su come organizzare programmi di formazione e sperimentazione di cogestione dei bambini diagnosticati attraverso lo screening. Infine, ma non meno importante, è la possibilità che nuove terapie che potenzino (in presenza di alcune mutazioni) o correggano e potenzino (in presenza di altre mutazioni) il canale del cloro siano presto a disposizione. Il riconoscimento precoce dei bambini con le mutazioni genetiche alla base di queste anomalie potrebbe offrire loro le legittime opportunità di usufruirne.

Corrispondenza

magazzug@unime.it

La bibliografia dell'articolo è disponibile sul sito internet www.quaderniacp.it

Bibliografia

- [1] Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, Shen G, Kosciak RE, Bruns WT, et al. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:963-9.
- [2] Farrell PM. Is newborn screening for cystic fibrosis a basic human right? *J Cyst Fibros* 2008;7:262-5.
- [3] Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009;8:153-73.
- [4] Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW; European Cystic Fibrosis Society (ECFS), Neonatal Screening Working Group. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2010;9:323-9.
- [5] Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014;13 Suppl 1:S23-42.