

Malattie Rare e Screening Neonatale “ il miraggio della prevenzione”



*Aula Giulio Cesare del Palazzo Senatorio
Piazza del Campidoglio*

Roma, 26 Giugno 2007



Il punto di vista dell'Ostetrico Ginecologo

Prof. Alessandro Caruso

*Direttore dell'Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica
Università Cattolica Del Sacro Cuore, Roma*

Centro specialistico
della malattia

Neonatologo – Pediatra

Genetista – Medico di Famiglia

Assistenza sociale

**Il ginecologo ostetrico è il
medico....**

Della donna

Della gestante

Del concepito (embrione, feto)



Il punto di vista dell'ostetrico

- **Quando è coinvolto nel problema delle malattie rare**
- **Prospettive di utilità della diagnostica prenatale, rispetto alla postnatale**



Il coinvolgimento dell'ostetrico ginecologo nel problema delle malattie rare

Quando si rivolge a lui una donna che ha avuto un figlio affetto

Quando la donna è affetta

Quando qualche tecnica di diagnosi prenatale fa sospettare una malattia del feto, forse rara

DIAGNOSI PRENATALE

Ha lo scopo di prevedere, diagnosticare e, possibilmente, trattare le malattie o le anomalie congenite del feto

QUESTO NON EQUIVALE ALLA CERTEZZA DI AVERE FIGLI SANI

Diagnosi prenatale

Aumento della potenza tecnico diagnostica

Aumento delle capacità diagnostiche mediche

Aumento della paura di sbagliare nelle diagnosi

Il problema del “mercato” della diagnosi prenatale

DIAGNOSI PRENATALE

Non invasiva

- Ecografia (2D, 3D ,4D)
- Doppler flussimetria
- Ecocardiografia
- RMN
- Test biochimici

Invasiva

- Villocentesi
- Amniocentesi
- Cordocentesi

Diagnosi prenatale invasiva

	Villocentesi	Amniocentesi	Funicolocentesi
Settimane	10-12	15-17	>18
Regime	Ambulatoriale	Ambulatoriale	Day-hospital
Preparazione paziente	gruppo sanguigno HCV-HBV-HIV	gruppo sanguigno HCV-HBV-HIV	gruppo sanguigno HCV-HBV-HIV
Tessuto analizz.	Trofoblasto	Liquido amniotico	Sangue
Tecnica di laboratorio	Ind.citog. dir. e dopo coltura Analisi del DNA	Ind.citog.dopo coltura Analisi del DNA	Ind.citog.dopo coltura dei linfociti Analisi sierologiche, ematologiche.
Tempi di risposta	3 giorni (tec.diret.) 3 sett. con coltura DNA: 2-3 sett.	3 sett. (possibili 2-3 giorni con FISH)	Ind. citog.in 3-5 giorni

POSSIBILITA' DIAGNOSTICHE

Dipendono dal tipo di malattia sospettata o presente nella storia familiare:

Dismorfismi e malformazioni

Ecografia 2D , 3D, 4D e RMN fetale

Cromosomopatie, forme X-linked, presenza di un singolo difetto, patologia mendeliana, sindrome non cromosomica:

Cariotipo, Studio del DNA

DIAGNOSI PRENATALE

Alcune malattie genetiche sono curabili se diagnosticate precocemente

Esempio

Virilizzazione di feti di sesso femminile affetti da iperplasia congenita del surrene da eccesso di produzione di androgeni corretta con la somministrazione di desametasone a partire dalla 10^a settimana di amenorrea.

Possibilità di pianificare per tempo opportuni interventi, prima e dopo la nascita

Sindrome adrenogenitale – deficit di 21 idrossilasi

Frequenza : 1/5.000 a 1/ 15.000

Deficit 21 idrossilasi nel 95% (difetto enzimatico trasmesso geneticamente che riguarda la sintesi di due importanti ormoni: cortisolo ed aldosterone)

Ereditarietà: autosomica recessiva

Sintomi: forma classica con perdita di sali
forma classica con virilizzazione semplice
forma non classica ad insorgenza tardiva
forma non classica criptica

Sindrome adrenogenitale – deficit di 21 idrossilasi

Diagnosi prenatale: cariotipo, analisi del DNA sui villi coriali o su amniociti mediante PCR per il gene CYP21 B , ↑ concentrazioni di 17 idrossiprogesterone su liquido amniotico.

Terapia: desametasone 20 µg/Kg/die in 3 dosi alla madre prima della 10^a settimana di gestazione. Se il feto è femmina ed ha ereditato entrambe le copie del gene malato si continua fino al parto. Se il feto è maschio o è femmina con un solo gene malato il trattamento può essere sospeso

Arlene B. et al. 1995 , Helmuth G et al. 1993

Screening neonatale: dosaggio dei livelli plasmatici del 17 OH progesterone su una goccia di sangue in 4^a-5^a giornata di vita

MUTAZIONI ALLELICHE E FENOTIPI DIVERSI

Gene	Malattia-1	Malattia-2	Malattia-3	Malattia-4
Distrofina	Distrofia muscolare di Duchenne	Distrofia muscolare di Becker	—	—
CFTR	Fibrosi cistica	Agenesia congenita bilaterale dei vasi deferenti	Bronchiectasie	—
Recettore degli androgeni	Sindrome della femminilizzazione testicolare	Atrofia spino-bulbare di Kennedy	Malattia di Reifenstein	—
RET	MEN2A	MEN2B	FMTC	HSCR
PAX3	Sindrome di Waardenburg I	Sindrome di Waardenburg III	Rabdomiosarcoma alveolare	—
PMP22	Malattia di Charcot-Marie-Tooth-1	Neuropatia di Dejerine-Sottas	Neuropatia tomaculare	—
Fibrillina	Sindrome di Marfan	Lussazione del cristallino	—	—
ERCC2	Malattia di Cockayne	Tricotiodistrofia	—	—
NDP	Malattia di Norrie	Vitreoretinopatia essudativa legata alla X	—	—
FGFR3	Acondroplasia	Ipocondroplasia	Nanismo tanatoforo	Malattia di Crouzon con <i>acantosis nigricans</i>
FGFR2	Sindrome di Crouzon	Sindrome di Pfeiffer	Sindrome di Jackson-Weiss	Sindrome di Apert
APOA1	Nefropatia amiloide	Ipertrigliceridemia	—	—
PRPNP	Malattia di Creutzfeld-Jacob	Insonnia familiare fatale	—	—
GNAS1	Pseudo-ipoparatiroidismo tipo 1A	Malattia di McCune-Albright	—	—
DAX-1	Ipoplasia congenita del surrene	Ipogonadismo ipogonadotropo	—	—

“(...) Di particolare importanza vi è il riscontro di una penalizzazione marcata rizo meso telo melica degli arti inferiori con associata riduzione rizo melica dei superiori. Si segnala inoltre platispondilia (vertebral ratio 0.81), assenza di macrocrania, femori curvi e tozzi. In conclusione il quadro sembra oggi derivare da una problematica duplice.

Una condizione di base riconducibile ad un difetto costituzionale delle ossa lunghe, verosimilmente ad origine tardiva o addirittura postnatale, non inquadrabile in nessuna delle 140 forma catalogate dalla classificazione di Los Angeles 1998.

tale condizione di solito è ad esordio lento, progressivo, e l'outcome può essere anche modesto sul piano biometrico e/o funzionale.

Secondariamente, sul quadro costituzionale, sta la condizione placentare che, allo stato attuale delle cose, tende ad “inquinare” il profilo biometrico e di conseguenza a rendere dubbiosa la diagnosi.

Ad integrazione diagnostica risulta consigliabile eseguire il controllo specifico, oltre che del cariotipo, del gene FGF3 ed un'analisi genomica con Microarrays.

All'osservazione è seguito, come stabilito dalle linee-guida, immediato consulto con il genetista per counseling specifico”

Gentilissimo Professore Le invio la foto del piccolo Carlo Maria che ha seguito e fatto nascere lo scorso 28 Marzo 2007.

Con l'occasione

desidero ringraziarLa infinitamente per tutto quello che ha fatto per noi, non solo dal punto di vista professionale ma soprattutto per la vicinanza dimostrata e l'umana comprensione in un momento così delicato della nostra vita.

Pasquale e Maria Rosaria



**L'ostetrico-ginecologo,
come tutti i medici, si
confronta con la grande
speranza dell'utilizzo
delle cellule staminali**

Diagnosi prenatale e possibilità terapeutiche in utero

La speranza del trapianto di cellule staminali

Diseases that may benefit from treatment by IUT^a

<i>Immunodeficiency disorders</i>	<i>Hemoglobinopathies and Rh disease</i>	<i>Enzyme storage diseases</i>
Bare lymphocyte syndrome^b	Congenital erythropoietic porphyria (Gunther's disease)	α -Mannosidosis
Cartilage-hair hypoplasia	α-Thalassemia	Adrenoleukodystrophy
Chediak-Higashi syndrome	β-Thalassemia	Fabry disease
Chronic granulomatous disease (CGD)	Sickle cell disease	Fabry disease
Kostman's syndrome	Erythrocyte alloimmunization (Rh isoimmunization)	Fucosidosis
Leukocyte adhesion deficiency		Gaucher disease
Omenn syndrome		Globoid cell leukodystrophy (Krabbes disease)
Severe combined immunodeficiency syndrome (SCID)		
Wiskott-Aldrich syndrome		Metachromatic leukodystrophy
X-linked immunodeficiency with hyperimmunoglobulin M		Mucopolysaccharidoses (MPS)-I-H (Hurler's syndrome)
X-linked Bruton agammaglobulinemia		MPS II (Hunter syndrome)
		MPS IIIB (Sanfillippo B syndrome)
		MPS IV-A/B (Morquio syndrome)
		MPS VI (Maroteaux-Lamy syndrome)
		MPS VII (Sly syndrome)
		Niemann-Pick disease (types A and B)
		Wolmans Disease

Trapianto di cellule staminali in utero

Summary of clinical experience with IUT for immunodeficiencies

<i>Indication</i>	<i>Gestational age at treatment</i>	<i>Donor tissue</i>	<i>Outcome and comments</i>	<i>Reference</i>
Bare lymphocyte syndrome	30 weeks ^a	<i>Preterm:</i> fetal livers and thymi 9 and 9.5 weeks' gestation ^a . <i>Post term:</i> 7 liver and thymus infusions from 9 abortuses	Alive and well with T-cell reconstitution for 11 years. Died subsequent to bone marrow transplant at 11.5 years	10
SCID (T ⁻ B ⁺)	28 weeks ^a	<i>Preterm:</i> fetal liver and thymus 9.5 weeks' gestation ^a . <i>Post term:</i> additional fetal liver and thymus infusions	Alive and well with lymphoid reconstitution for 9 years. Died subsequent to liver transplant at 9.5 years	10
SCID	20 weeks	T-cell depleted maternal bone marrow	Elective termination at 26 weeks' gestation without engraftment	11
X-linked SCID (T ⁻ B ⁺ NK ⁻)	23 & 24 weeks ^a	Paternal T-cell depleted CD34 ⁺ bone marrow	T- and NK-cell engraftment	12
X-linked SCID (T ⁻ B ⁺ NK ⁻)	16, 17.5 & 18.5 weeks	Paternal CD34 ⁺ bone marrow	T cell and stem cell engraftment	13
X-linked SCID (T ⁻ B ⁺ NK ⁻)	14 weeks	10 weeks' gestation fetal liver	T- and NK-cell engraftment	14
X-linked SCID (T ⁻ B ⁺ NK ⁻)	Between 21 and 24 weeks	Paternal CD34 ⁺ bone marrow	T-cell engraftment	15
X-linked SCID (T ⁻ B ⁺ NK ⁻)	Between 21 and 24 weeks	Paternal CD34 ⁺ bone marrow	T-cell engraftment	15
SCID (IL7RA)	Between 21 and 24 weeks	Paternal CD34 ⁺ bone marrow	T-cell engraftment	15
SCID (T ⁻ B ⁻)	Between 21 and 24 weeks	<i>Preterm:</i> Paternal CD34 ⁺ bone marrow. <i>Post term:</i> Booster transplants of paternal CD34 ⁺ bone marrow at 8 months and 3.1 years.	Minimal lymphoid engraftment and severe lymphopenia. Died subsequent to unrelated transplant at 5 years.	15
SCID (T ⁻ B ⁺ NK ⁺)	24 & 26 weeks	Paternal CD34 ⁺ bone marrow and <i>ex vivo</i> cultured bone marrow stroma	T cell engraftment	16,17
Omenn syndrome (RAG2/B ⁻)	Between 21 and 24 weeks	Maternal CD34 ⁺ peripheral blood cells	Limited lymphoid engraftment and lasting lymphopenia	15,18
Chediack-Higashi syndrome	19 weeks	T-cell depleted maternal bone marrow	No engraftment nor donor-specific tolerance by 6 months.	11,19
CGD	19 & 23 weeks ^a	Fetal livers 15.5 & 16 weeks' gestation ^a	Procedure-related death	10
CGD	14 weeks	Paternal CD34 ⁺ CD90 ⁺ bone marrow	No chimerism detected nor donor-specific tolerance	7
CGD	13, 14 & 15 weeks	Paternal CD34 ⁺ bone marrow	No chimerism detected nor donor-specific tolerance	20

^aDevelopmental ages originally reported have been increased by 2 weeks to convert from a gestational timeline beginning at fertilization/conception to gestational age beginning at the time of last menstruation.

Trapianto di cellule staminali in utero

Table 3 Summary of clinical experience with IUT for erythroid disorders

<i>Indication</i>	<i>Gestational age at treatment</i>	<i>Donor tissue</i>	<i>Outcome and comments</i>	<i>Reference</i>
α -Thalassemia	18 weeks	Maternal T-cell depleted bone marrow	No α -globin detected by 23 weeks' gestation, elective abortion at 24 weeks with evidence of low-level chimerism	11
α -Thalassemia	15 & 31 weeks	Multiple fetal livers of 5–11 weeks gestation	No chimerism detected. Patient transfusion dependent	21
α -Thalassemia	Preterm: 13, 19 & 24 weeks. Post term: 3 months	Paternal CD34 ⁺ bone marrow	Low-level chimerism with donor-specific tolerance. Patient transfusion dependent	22
β -Thalassemia	25 weeks	Sibling T-cell depleted bone marrow	No clinically significant chimerism detected, but a trace of normal β -globin was measured	23
β -Thalassemia	19 weeks ^a	Fetal liver 13.5 weeks' gestation ^a	Fetal death 1 h postinfusion	10
β -Thalassemia	14 weeks ^a	Fetal liver 11.5 weeks' gestation ^a	Low-level chimerism ($\leq 1\%$ at 4 years of age). Patient transfusion dependent	10
β -Thalassemia	14 weeks	Fetal liver	Septic abortion	19
β -Thalassemia	18 weeks	Multiple fetal livers 6–10 weeks' gestation	No chimerism detected	21
β -Thalassemia	19 weeks	Fetal blood from HLA-identical twin	No chimerism detected	24
β -Thalassemia	14 & 16 weeks	HLA-matched sibling CD34 ⁺ bone marrow	4% chimerism at birth but no lasting chimerism detected	25
β -Thalassemia	12, 14 & 16 weeks	Paternal CD34 ⁺ bone marrow	No lasting chimerism detected	26,27
β -Thalassemia	15 weeks	Fetal liver	Procedure-related death	28
β -Thalassemia	16 weeks	Fetal liver	Elective abortion	28
β -Thalassemia	?	Fetal blood	No chimerism was detected	28
Sickle cell anemia	13 weeks	Multiple fetal livers 6–10 weeks' gestation	No chimerism was detected	21
Sickle cell anemia	?	Bone marrow	No clinically significant chimerism	28
Sickle cell anemia	?	Bone marrow	No clinically significant chimerism	28
Rh isoimmunization	24 weeks	Fetal bone marrow	No chimerism was detected	29
Rh isoimmunization	12 weeks	Maternal T-cell depleted bone marrow	No chimerism was detected but donor-specific tolerance was indicated	30
Rh isoimmunization	17 weeks	Maternal T-cell depleted bone marrow	No chimerism was detected and no donor-specific tolerance was indicated	31

^aDevelopmental ages originally reported have been increased by 2 weeks to convert from a gestational timeline beginning at fertilization/conception to gestational age beginning at the time of last menstruation.

Problemi irrisolti e futuro del trapianto in utero

- Chiarire i meccanismi fetali che impediscono l'attecchimento
- Adottare misure per superare le barriere all'attecchimento
- Sviluppare metodiche per indurre una immuno-tolleranza fetale

Possibilità terapeutiche con le cellule staminali

Grande attenzione verso
la possibilità e/o la
speranza di utilizzo delle
cellule staminali da
cordone del secondo figlio
per il primo affetto
da malattia degenerativa



L'ostetrico deve tendere a:



Aggiornarsi sul singolo tema specifico
senza fingere la sapienza che non ha.

Confrontarsi con gli esperti

Gestire la diagnostica prenatale
avendo come obiettivo primo la salute
del concepito

AUTOREVOLEZZA PROFESSIONALE

CAPACITA' COMUNICATIVE

SCIENZA, COSCIENZA E SENSO DEL LIMITE