

Il test per il portatore del gene della Fibrosi Cistica: quello che bisogna sapere

1) COME SI TRASMETTE IL GENE DELLA FIBROSI CISTICA

La Fibrosi Cistica (FC) è una malattia genetica. Per le notizie generali sulla malattia si può vedere [Che cos'è la Fibrosi Cistica](#), nella sezione "Presente e Futuro". Per informazioni più specifiche sulla genetica si veda su questo sito la brochure scaricabile [Fibrosi cistica: gene, malattia, ricerca](#), in "Documenti informativi".

I "geni" sono le basi dei caratteri ereditari e determinano le caratteristiche di un individuo (come il colore degli occhi, il gruppo sanguigno, ecc) e i meccanismi principali di funzionamento del nostro organismo. Talvolta un gene è difettoso: ogni essere umano porta uno o più geni difettosi che possono causare serie malattie nei figli se entrambi i genitori portano e trasmettono lo stesso gene alterato. Il gene della FC è stato individuato e analizzato nelle sue funzioni dal 1989. Questa scoperta ha consentito di mettere a punto il test per l'identificazione del "portatore" del gene FC. Quindi la malattia si manifesta solo quando il bambino eredita due geni FC, uno dalla madre e uno dal padre. I genitori, che hanno ciascuno un solo gene FC, non hanno segni di malattia, ma sono "portatori".

Che cosa significa essere portatore del gene FC?

Portatore del gene FC è chi ha nel proprio corredo genetico la presenza di un singolo gene FC mutato (cioè alterato rispetto al normale), senza avere alcun segno di malattia. Egli ha ereditato il gene da uno dei genitori e a sua volta può trasmetterlo ai figli.

Si stima che nelle popolazioni di pelle bianca vi sia un portatore (uomo o donna indifferentemente) del gene mutato della FC ogni 25 persone circa (in altre popolazioni il portatore è meno frequente).

Il portatore del gene FC ha rischio di avere figli malati solo se il suo partner è pure portatore. Si calcola che una coppia ogni 600 circa sia formata da due individui entrambi portatori.

Se due genitori sono entrambi portatori del gene FC quale rischio hanno di avere un figlio malato?

Se due genitori sono entrambi portatori del gene FC, possono avere sia figli sani sia figli malati sia figli portatori.

Queste diverse probabilità si hanno ad ogni nuovo concepimento e la diversa combinazione dei geni è dovuta solo al caso.

In particolare, due genitori entrambi portatori, ad ogni gravidanza hanno:

1 probabilità su 4 (= 25% di probabilità) di avere un figlio malato (entrambi hanno trasmesso il gene)

1 probabilità su 4 (= 25% di probabilità) di avere un figlio sano e non portatore (nessuno dei due ha trasmesso il gene FC)

2 probabilità su 4 (= 50% di probabilità) di avere un figlio sano e portatore del gene FC (uno solo dei due ha trasmesso il gene FC)

Se uno solo dei genitori è portatore, quale rischio ha di avere un figlio malato?

Se in una coppia uno solo dei due è portatore, quella coppia non ha nessuna probabilità di avere un figlio malato di FC.

Ad ogni gravidanza hanno invece:

1 probabilità su 2 (= 50% di probabilità) di avere un figlio sano e portatore.

1 probabilità su 2 (= 50% di probabilità) di avere un figlio sano e non portatore

Però bisogna precisare che, con il test genetico oggi disponibile, spesso succede che non si può escludere al 100% la probabilità di essere portatore. In certi casi (per esempio nel fratello di un malato FC) si può escludere: allora non vi è effettivamente nessun rischio per quella coppia di avere figli malati. Nella maggioranza dei casi la probabilità di essere portatore può essere resa molto bassa, ma non esclusa.

Se in una coppia che si sottopone al test, uno risulta portatore e l'altro risulta con "bassa probabilità" di esserlo, quella coppia ad ogni gravidanza ha una probabilità molto bassa (1 su 400 circa, che è come dire una probabilità dello 0,2% circa) di avere un figlio malato di FC.

Se entrambi i genitori non sono portatori che rischio hanno di avere un figlio malato?

Se entrambi i genitori non sono portatori, non vi è nessun rischio che abbiano figli malati. Però bisogna precisare che con il test oggi disponibile non si può escludere al 100% la probabilità di essere portatore. In certi casi si può escludere, nella maggioranza dei casi si può rendere molto bassa.

Se una coppia si sottopone al test e il risultato è che entrambi hanno "bassa probabilità" d'essere portatori, quella coppia ad ogni gravidanza ha una probabilità bassissima di avere un figlio malato (ma tale probabilità non sarà mai zero).

I genitori di una persona affetta da FC sono certamente portatori. E gli altri familiari?

Il fratello o la sorella di chi è affetto da FC ha 2 probabilità su 3 (= 67%) di essere portatore del gene FC.

Lo zio (a) di primo grado (fratello o sorella del padre o della madre del malato) ha 1 probabilità su 2 (= 50%) d'essere portatore.

Il cugino (a) di primo grado ha 1 probabilità su 4 (= 25%) di essere portatore.

Il cugino(a) di secondo grado ha 1 probabilità su 16 (= 6%) di essere portatore.

In sostanza quanto più stretto è il legame di parentela con chi ha la malattia, tanto maggiore è la probabilità di essere portatore; tanto più lontana è la parentela tanto minore è la probabilità di essere portatore, fino a diventare quella di un individuo

qualsiasi che non ha parenti affetti da fibrosi cistica, cioè 1 su 25 circa (= 4% circa di probabilità).

2) A CHI E' CONSIGLIATO IL TEST PER IL PORTATORE DEL GENE DELLA FIBROSI CISTICA

Il test per il portatore del gene FC è un test genetico. Consiste in un prelievo di sangue, da cui vengono estratte alcune cellule e dalle cellule il DNA contenuto nel loro nucleo: il DNA viene quindi analizzato per stabilire se contiene un gene FC alterato ("mutato").

L'alterazione del gene si chiama "mutazione". Se una persona ha nel suo corredo genetico una ed una sola mutazione del gene FC è un portatore; agli effetti del suo stato di salute e della possibilità di trasmettere la mutazione ai suoi figli, è indifferente il tipo di mutazione di cui è portatore. Se una coppia di portatori ha un figlio malato, il figlio ha ereditato una mutazione dal padre e una dalla madre (quindi ne possiede due) e la mutazione può essere la stessa in entrambi i genitori o diversa l'uno dall'altro.

Sono state identificate fino ad oggi moltissime mutazioni del gene FC. Alcune mutazioni sono più diffuse in alcune popolazioni piuttosto che in altre. Oggi esistono vari tipi di test genetici per identificare nel DNA le mutazioni del gene della FC: i test più semplici (detti di 1° livello) identificano un certo numero di mutazioni che sono le più frequenti; quelli più complessi (2° e 3° livello) identificano un grande numero di mutazioni, dalle più frequenti alle più rare, ma questi ultimi possono essere di difficile interpretazione.

Allo stato attuale si può stimare che in Italia un test di 1° livello sia in grado di diagnosticare circa il 75% delle mutazioni del gene FC ("Modelli di analisi genetica per fibrosi cistica", <http://sigu.univr.it>, 5 ottobre 2004). Può quindi identificare circa il 75% dei portatori, mentre il 25% non viene riconosciuto. In alcune regioni, quali il Veneto e il Trentino-Alto Adige, il test può identificare l'85% delle mutazioni.

Il test per il portatore nei familiari

I familiari di un malato (fratelli, zii, cugini, sia da parte del padre che della madre) hanno maggiori probabilità rispetto a chi non ha casi di fibrosi cistica in famiglia di essere portatori del gene FC (vedi **TABELLA 1**).

Avendo maggiori probabilità di essere portatore, il familiare di un malato ha maggior rischio di avere un figlio affetto da FC (vedi TABELLA 2). Per questo, quando ha in programma di avere figli, è fortemente raccomandato che esegua il test genetico per sapere se è portatore, assieme al/la partner.

Anche la coppia in cui uno dei due, per varie ragioni, è già stato diagnosticato portatore, ha maggior rischio di avere un figlio affetto da FC: è quindi fortemente raccomandato che il/la partner esegua il test genetico (vedi TABELLA 3).

La coppia che è venuta a conoscenza in base al risultato del test di essere una **coppia di portatori** e di avere perciò un rischio elevato di avere un figlio affetto da FC, può utilizzare in caso di gravidanza la **diagnosi prenatale per FC (analisi genetica per malattia FC attraverso villocentesi alla decima settimana di gravidanza)**. **E' possibile in questo modo sapere in epoca precoce di gravidanza se il feto è o non è affetto da fibrosi cistica.**

Per sapere se è portatore, il familiare del malato deve sottoporsi ad un prelievo di sangue. Su questo prelievo viene cercata sia la mutazione genetica presente nel suo ramo familiare che tutte le altre identificabili da quel tipo di test.

Per conoscere la mutazione genetica presente nel ramo familiare è necessario analizzare il sangue del malato o quello dei suoi genitori. In genere quest'analisi è eseguita quando viene fatta la diagnosi di FC nel malato; il suo risultato è comunicato ai diretti interessati (malato e genitori). Perciò, prima di fare il test è opportuno che il familiare si metta in contatto con queste persone e chieda loro il risultato dell'analisi (già eseguita o eventualmente da eseguire).

Trasmettendo quest'informazione al Servizio presso cui effettuerà il suo test, il familiare può richiedere il test e sapere in maniera molto accurata (più accurata che nella popolazione generale) se è o non è portatore.

Per il familiare di una persona affetta da FC e il/la sua partner, il costo del test è in genere interamente coperto dal Servizio Sanitario Nazionale.

Per sapere dove eseguire il test è utile che il familiare telefoni al Centro presso il quale la persona affetta da FC è assistita, perché generalmente ogni Centro di cura FC ha rapporti di collaborazione tecnico-scientifica più stretti con qualche Servizio o Laboratorio a cui conviene rivolgersi. Se dal Centro di cura FC non venisse nessun'indicazione, un elenco di Servizi di Consulenza Genetica e Laboratori a cui rivolgersi per effettuare il test si può trovare consultando il sito della Società Italiana di Genetica Umana (<http://sigu.univr.it>)

Il test per il portatore nella popolazione generale

Chi non ha casi di fibrosi cistica in famiglia appartiene alla "popolazione generale": una persona della popolazione generale ha una probabilità su 25 (= 4%) di essere portatore del gene della fibrosi cistica, cioè di una mutazione presente nel gene. Essere portatore di una mutazione del gene della fibrosi cistica non implica nessun problema di salute. Però implica il rischio di avere figli malati, se anche il partner è un portatore (vedi sopra "COME SI TRASMETTE IL GENE DELLA FIBROSI CISTICA")

Per sapere se è un portatore, una persona della popolazione generale può ricorrere al test genetico per il portatore FC: è necessario un prelievo di sangue, dalle cellule del sangue è estratto il DNA e sul DNA si esegue la ricerca delle mutazioni del gene della FC.

Purtroppo non esiste un test genetico in grado di identificare tutte le mutazioni del gene FC: un test di 1° livello che è quello che dovrebbe essere usato a scopo di screening della popolazione generale è in grado di identificare in Italia circa il 75% delle mutazioni. Può quindi identificare circa il 75% dei portatori, mentre il 25% non

viene riconosciuto. Perché un test sia adottato a scopo di screening offerto a tutta la popolazione deve poter identificare almeno il 95% dei portatori.

Una persona della popolazione generale sottoposta ad un test genetico capace di identificare il 75% delle mutazioni, può ricevere due tipi di risposta:

- un test genetico POSITIVO significa che quella persona è certamente un portatore sano del gene FC

-un test genetico NEGATIVO significa che è meno probabile di prima (ma non impossibile) che sia un portatore, in altre parole egli ha "probabilità bassa" (1 su 100 circa), di esserlo.

Una coppia della popolazione generale ha rischio di avere un figlio affetto da FC di 1 su 2500 circa. Sottoposta al test genetico in grado di identificare il 75% circa dei portatori, può ricevere tre tipi di risposta (vedi **TABELLA 3**):

-Entrambi con "bassa probabilità" d'essere portatori.
Ad ogni gravidanza il rischio di avere un figlio affetto da FC è estremamente basso (circa 1 su 40.000).

-Entrambi portatori.
Ad ogni gravidanza il rischio di avere un figlio affetto da FC è elevato: 1 su 4 (= 25%).
La coppia che è venuta a conoscenza di questo risultato, può utilizzare in caso di gravidanza la **diagnosi prenatale per FC (analisi genetica per malattia FC attraverso villocentesi alla decima settimana di gravidanza)**. **E' possibile in questo modo sapere con certezza se il feto è o non è affetto da fibrosi cistica.**

-Uno portatore e l'altro con "bassa probabilità" di esserlo.
Ad ogni gravidanza il rischio di avere un figlio affetto da FC è "intermedio": si può stimare 1 su 400 circa (= 0,25%).
La coppia che è venuta a conoscenza di questo risultato, sa di avere un rischio maggiore di quello della popolazione generale, ma minore di quello della coppia di due portatori certi. La diagnosi prenatale in questo caso non assicura un risultato certo.

Per i limiti tecnici del test e per l'assenza di un'organizzazione sanitaria in grado di diffonderlo su scala nazionale, in Italia le organizzazioni medico-scientifiche e le stesse autorità sanitarie non si sono ancora espresse a favore di una pratica di screening dei portatori del gene FC. Altre informazioni su quest'argomento si possono trovare nell'articolo [Screening del portatore FC: a che punto siamo?](#) (08/04/2005, nella rubrica "Commenti di esperti") e nell'articolo [Screening del portatore FC: progressi tecnici verso un test ideale](#) (01/09/05, nella rubrica "Progressi di ricerca").

Poiché non esiste né una normativa né un orientamento condiviso, il test genetico per il portatore FC oggi in Italia raramente viene proposto alle coppie che hanno in programma di avere figli; si sta invece diffondendo in maniera incontrollata,

soprattutto in certe fasce della popolazione, come ad esempio le coppie infertili che ricorrono alla fecondazione assistita. Talora, soprattutto in strutture private, è proposto alla donna in gravidanza, “in accompagnamento” ad altre indagini.

In tutte queste situazioni vi è carenza soprattutto d'informazione, sia prima che dopo il test; perciò non c'è consapevolezza da parte dell'utente su vantaggi e svantaggi di ciò a cui si sottopone. Questo va evitato. **E' opportuno che la coppia della popolazione generale che ha in programma di avere figli sia informata della possibilità di sottoporsi al test e scelga, in base alle informazioni che riceve, se farlo o non farlo.**

Questo documento può essere utilizzato come supporto informativo. Non può sostituire le informazioni fornite dal colloquio diretto con un esperto (“**consulenza genetica**”), colloquio che è da chiedere se si è interessati a fare il test . I possibili risultati del test e il loro significato per il singolo e per la coppia possono discostarsi, in relazione a vari fattori, da quanto riassunto a titolo esemplificativo nelle tabelle 2 e 3 e quindi vanno discussi con l'esperto. Alcuni spunti di valutazione a favore o contro la scelta di farlo sono elencati qui sotto, altri vanno identificati e discussi con l'esperto.

POSSIBILI RAGIONI PER CHIEDERE IL TEST PER IL PORTATORE FC

- Se la FC vi sembra una malattia molto grave
- Se la probabilità di essere portatore vi sembra alta
- Se prendete comunque in considerazione di eseguire durante la gravidanza un esame prenatale (Villocentesi o Amniocentesi)
- Perché nella maggior parte dei casi i risultati del test sono rassicuranti

POSSIBILI RAGIONI PER NON CHIEDERE IL TEST PER IL PORTATORE FC

- Se la FC non vi sembra una malattia molto grave
- Se la probabilità d'essere portatore vi sembra bassa.
- Se non prendete in considerazione di eseguire durante la gravidanza un esame prenatale (Villocentesi o Amniocentesi)
- Perché il test non è perfetto e non identifica tutti i portatori

Per quanto riguarda i costi, attualmente la persona o la coppia della popolazione generale che vuole sottoporsi al test deve sostenere il costo del test, che ha tariffe variabili; la variabilità riflette la disomogeneità (sul piano tecnico, amministrativo e così via) delle strutture pubbliche o private in cui il test viene eseguito.

Un elenco di Servizi di Consulenza Genetica e Laboratori a cui rivolgersi per effettuare il test si può trovare consultando il sito della Società Italiana di Genetica Umana (<http://sigu.univr.it>)

Dr Graziella Borgo

TAB.1**TABELLA DELLE PROBABILITA' DI ESSERE
PORTATORE DEL GENE FC****GRADO DI PARENTELA
CON IL MALATO****PROBABILITA' DI
ESSERE PORTATORE****Nonno/a****1 : 2****Genitore****1 : 1****Fratello/Sorella****2 : 3****Zio/a****1 : 2****Nipote****1 : 3****Cugino/a di 1° grado****1 : 4****Cugino/a di 2° grado****1 : 16****NESSUNA PARENTELA****1 : 25**

TAB.2

MODIFICAZIONE DEL RISCHIO DI AVERE UN FIGLIO AFFETTO NELLE COPPIE CHE FANNO IL TEST GENETICO

VIENE USATO UN TEST GENETICO IN GRADO DI IDENTIFICARE IL 75% DEI PORTATORI

TIPOLOGIA DELLE COPPIE	Rischio di avere un figlio affetto PRIMA DEL TEST	RISULTATO DEL TEST	Rischio di avere un figlio affetto DOPO IL TEST
FRATELLO di FC + PARTNER (*)	1 : 150	FRATELLO PORTATORE + PARTNER non portatore (**)	1 : 400
		FRATELLO PORTATORE + PARTNER portatore	1 : 4
		FRATELLO NON PORTATORE + PARTNER non portatore (**)	0
		FRATELLO NON PORTATORE + PARTNER portatore	0
ZIO di FC + PARTNER (*)	1 : 200	ZIO PORTATORE + Partner non portatore (**)	1 : 400
		ZIO PORTATORE + PARTNER portatore	1 : 4
		ZIO NON PORTATORE (***) + PARTNER non portatore (**)	1 : 82.500
		ZIO NON PORTATORE(***) + PARTNER portatore	1 : 852
1° CUGINO di FC + PARTNER (*)	1 : 400	1° CUGINO PORTATORE + PARTNER non portatore (**)	1 : 400
		1° CUGINO PORTATORE (***) + PARTNER portatore	1 : 4
		1° CUGINO NON PORTATORE (***) + PARTNER non portatore (**)	1 : 56.400
		1° CUGINO NON PORTATORE(***) + PARTNER portatore	1 : 564

(*) Con probabilità comune di essere portatore del gene FC=1:25

(**) Con bassa probabilità di essere portatore del gene FC =1:100

(***) Non portatore della mutazione familiare né delle altre identificabili (rischio residuo di portatore: Zio=1:213; Cugino=1:141)

TAB.3**MODIFICAZIONE DEL RISCHIO DI AVERE UN FIGLIO AFFETTO
NELLE COPPIE CHE FANNO IL TEST GENETICO****VIENE USATO UN TEST GENETICO IN GRADO DI IDENTIFICARE IL 75% DEI PORTATORI**

TIPOLOGIA DELLE COPPIE	Rischio di avere un figlio affetto PRIMA DEL TEST	RISULTATO DEL TEST	Rischio di avere un figlio affetto DOPO IL TEST
INDIVIDUO già diagnosticato portatore +PARTNER (*)	1 : 100	INDIVIDUO PORTATORE + PARTNER non portatore (**)	1 : 400
		INDIVIDUO PORTATORE + PARTNER portatore	1 : 4
COPPIA formata da individui della popolazione generale	1 : 2.500	INDIVIDUO PORTATORE + Partner non portatore (**)	1 : 400
		INDIVIDUO PORTATORE +PARTNER portatore	1 : 4
		INDIVIDUO NON PORTATORE(**) +PARTNER non portatore (**)	1 : 40.000

(*) Con probabilità comune di essere portatore del gene FC = 1:25

(**) Con bassa probabilità di essere portatore del gene FC = 1:100