

PROTOCOLLO INTERNAZIONALE DI RICERCA PREDEX

Il protocollo internazionale di ricerca PREDEX (1) si propone di valutare, mediante studi retrospettivi adeguati (analizzando direttamente le cartelle cliniche dei pazienti), gli effetti della somministrazione materna prenatale di desametazone, avente scopo di prevenire/ridurre la virilizzazione dei genitali esterni dei feti femmine affetti dalle forme più severe di Insufficienza Surrenale Congenita da Deficit di 21-Idrossilasi (enzima “incriminato” nel 90% dei casi con tale sindrome).

Il contributo Italiano allo studio, coordinato dal Professor Antonio Balsamo nella sua qualità di Sperimentatore Principale, viene assicurato dal Centro di Sperimentazione individuato nell’Unità Operativa/ S.S.D/ Dipartimento dell’Università degli Studi di Bologna diretta dal Professor Andrea Pession.

Ad oggi non sono mai stati realizzati sufficienti studi riguardo le possibili conseguenze della somministrazione in utero di tale ormone, né tuttavia, nei centri dove tale pratica è stata più volte applicata (non ultimo il Centro di Endocrinologa Pediatrica di Bologna), sono mai emersi casi di problemi a lungo termine, insorti nei bambini nati da madri trattate. Conoscendo però la fisiologia – e dunque la possibile fisiopatologia – della somministrazione di corticosteroidi, alcuni dubbi e molte ipotesi sono state formulate a riguardo, e talora anche svariati “timori” sono stati espressi.

Tra gli effetti a lungo termine “ipotetici/temuti” si considerano i seguenti:

- compromissione del benessere materno generale
- sviluppo di intolleranza glucidica in gravidanza / diabete gestazionale
- sviluppo di ipertensione in gestazione
- compromissione della crescita fetale
- scarso accrescimento staturale dei bambini trattati in utero, considerando anche il grado di mineralizzazione ossea fino alla maggiore età
- aumento della pressione arteriosa nei bambini trattati in utero fino ai 18 anni
- sviluppo psicosociale e cognitivo generale

All’interno dello studio sarà compreso anche un confronto tra i bambini trattati in utero con desametazone e quelli non trattati, valutando ogni aspetto del loro sviluppo dalla nascita fino ai 18 anni di età (accrescimento, pubertà, integrità dell’apparato scheletrico e di quello cardiovascolare, assetto metabolico, specialmente glucidico e lipidico, e funzionalità renale).

Ci si propone di sfatare ogni dubbio e provare realmente di che entità sia il rapporto rischio/beneficio della somministrazione di desametazone alla madre, tra la 5° e la 9° settimana di gestazione, così da stilare un possibile protocollo di prevenzione valido e approvato dal Comitato Etico medico-scientifico.

La conduzione dello studio non ostacolerà la pratica assistenziale; garantirà la pubblicazione dei risultati nella loro interezza, ivi compresi gli esiti negativi.

Ai soggetti, che parteciperanno allo studio, al fine di una consapevole espressione del consenso, verranno fornite tutte le informazioni necessarie, inclusi i potenziali rischi correlati alla sperimentazione.

Lo studio comporterà costi aggiuntivi a copertura dei quali saranno utilizzati:

- A. fondi a disposizione dello Sperimentatore (fondi Aziendali o Universitari);
- B. fondi messi a disposizione da Soggetti terzi (Karolinska University Hospital/Karolinska Institutet);
- C. contributo liberale all’ufficio competente (2) della Associazione ArfSAG Emilia Romagna Onlus a copertura dei costi che, ai sensi dell’art. 2 del Decreto 17 dicembre 2004, non possono essere previsti a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

Note:

1. Prenatal assessment and treatment of congenital adrenal hyperplasia with dexamethasone- a longitudinal study of outcome measures for mother and child. Internazionale (Svezia e Italia)
2. Ufficio Sperimentazioni Cliniche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Via Albertoni n.15, 40138 Bologna.

IMPLEMENTAZIONE DELLA DIAGNOSI MOLECOLARE DI IPERPLASIA SURRENALE CONGENITA: MESSA A PUNTO DELL'ANALISI DEGLI ALTRI GENI COINVOLTI NELLA STEROIDOGENESI SURRENALICA

L'Iperplasia Surrenale Congenita è un insieme di patologie genetiche accomunate dalla carente produzione di CORTISOLO, un ormone fondamentale per moltissime funzioni del nostro organismo. Nella via di sintesi del cortisolo sono peraltro coinvolte anche le vie di produzione degli ormoni sessuali e dei mineralcorticoidi (aldosterone tra i più noti), poiché tutti hanno un "antenato" – più scientificamente noto come "precursore" – comune.

A seconda dell'enzima coinvolto nel difetto genetico si hanno differenti quadri clinici, di cui descriveremo con la massima semplicità possibile le caratteristiche fondamentali. Il difetto più diffuso e ad oggi per questo più studiato e meglio corretto dal punto di vista medico è il Deficit di 21-Idrossilasi, seguito dal Deficit di 11-Idrossilasi; mancano all'appello tuttavia difetti più rari, che però causano quadri clinici talora anche molto severi e che meriterebbero altrettanto studio, allo scopo di ottenere adeguate prospettive future di cura e prevenzione, alla stregua dei primi. Attualmente presso il Laboratorio di Genetica Molecolare afferente al programma di Endocrinologia pediatrica della Prof.ssa Mazzanti sono disponibili le indagini sui geni CYP21A2 e CYP11B1 sia mediante sequenziamento, per la ricerca di mutazioni puntiformi, sia mediante MLPA per la ricerca di delezioni e riarrangiamenti.

Ecco un breve excursus dei difetti più rari cui il progetto di ricerca genetica si propone di dedicarsi:

a) Deficit di 17-alfa-Idrossilasi/17,20-Liasi (cromosoma 10): l'enzima "difettoso" è uno solo, ma svolge due diverse funzioni, pertanto i quadri patologici che ne derivano sono dovuti sia alla carenza di cortisolo che di ormoni sessuali:

- ipertensione (quando viene bloccata una via il "traffico" delle molecole che dovrebbero essere trasformate dall'enzima, che nel nostro caso non funziona, si "intasca" e tali molecole, non ancora perfezionate nel prodotto che dovrebbe servire al nostro organismo - l'ormone, appunto - si accumulano, causando ritenzione di liquidi e conseguente aumento della pressione arteriosa);
- sottovirilizzazione nei neonati maschi;
- mancata comparsa di mestruazioni (amenorrea) nelle femmine
- assente sviluppo puberale in entrambi i sessi

b) Deficit di 3-beta-idrossi-Steroido-deidrogenasi tipo 2 (cromosoma 1): a causa di un blocco della via di sintesi molto "a monte", si ha carente sintesi di tutte e tre le vie "a valle", quindi scarsa produzione sia di cortisolo che di ormoni sessuali che di mineralcorticoidi, con conseguenti possibili quadri patologici:

- severa perdita di sali, pubertà precoce, virilizzazione alla nascita delle femmine
- pubertà precoce e virilizzazione delle neonate femmine senza perdita di sali
- varianti ad esordio tardivo manifeste soprattutto nelle femmine a causa di comparsa di irregolarità mestruali ed irtsutismo

c) Deficit di P450-Ossidoreduttasi (POR, cromosoma 7): difetto complesso che conduce potenzialmente ad ambiguità genitale in entrambi i sessi e, nello specifico:

- virilizzazione delle femmine (a livello dei soli genitali esterni, senza progressione dopo la nascita – dunque non comparsa, per esempio, del sovraccitato irtsutismo)
- sottovirilizzazione dei maschi, che persiste anche con conseguenze nello sviluppo puberale
- anomalie scheletriche, spesso facciali

Da sottolineare che le anomalie dei genitali esterni in entrambi i sessi sono spesso gravi e richiedono intervento chirurgico.

Attraverso la ricerca genetica -e questo progetto in particolare- ci si propone di raggiungere i seguenti obiettivi:

- analisi delle mutazioni genetiche specifiche
- analisi dei meccanismi che conducono a tali mutazioni

- analisi del DNA in campioni di popolazioni per valutare/confrontare/rapportare i casi di mutazioni con i casi “sani”
- stesura di un protocollo di analisi applicabile in fase diagnostica, anche a scopo preventivo (diagnosi pre-natale).

La ricerca condotta dall'equipe del Professor Balsamo avrà una durata stimata di sei mesi (2 mesi per ogni gene, cioè per ogni “difetto”).

La previsione di spesa include il materiale di consumo per le prove di messa a punto e per l'analisi di 5 campioni di controllo; una borsa di studio di sei mesi per un ricercatore.

gene HSD3B2 410, gene CYP17A1 880, gene POR 1430, TOTALE 2720

Borsa di studio 10.000 euro, la cui copertura è assicurata da liberalità di ArfSAG ER ONLUS