

## **Studio inerente gli effetti del trattamento prenatale nei soggetti con difetto di 21idrossilasi (PREDEX)**

**INTRODUZIONE STUDIO** Il trattamento prenatale con Desametazone è stato introdotto per la prima volta nel 1979 dalla Prof. Maguelone Foret in Francia (27, 28) e dal 1986 dalla Prof. Maria New in USA (29). Gli sperimentatori dimostrarono la possibilità di prevenire la virilizzazione dei genitali dei neonati di sesso femminile affetti da Iperplasia Surrenale Congenita (ISC). Tale prevenzione si basa sulla somministrazione materna di desametazone, un glicocorticoide che attraversa la placenta, da attuare fin dalle prime settimane di gravidanza (dopo la quinta e prima della nona settimana). La soppressione della steroidogenesi fetale porta ad una concomitante riduzione della secrezione di androgeni e al miglioramento della virilizzazione dei genitali delle femmine affette. Il fine di tale trattamento è mirato alla sola prevenzione della virilizzazione genitale dei feti affetti di sesso femminile. Poiché finora è stato possibile conoscere il sesso del feto e la sua condizione di malattia solo dopo la villocentesi (EG 10-11 a settimana) o la amniocentesi (EG 15-16a settimana), 7 feti su 8 (maschi affetti e non affetti, femmine non affette) assumono per un breve periodo di tempo (mediamente 4-6 settimane), un trattamento non necessario. Dopo le prime dimostrazioni di efficacia di questa pratica nel raggiungere l'obiettivo primario (riduzione della virilizzazione dei genitali in feti di sesso femminile affetti da ISC classica) e l'apparente innocuità sullo sviluppo morfologico del feto, affermata dagli studi che per primi l'avevano attuata (28), numerosi Centri di Endocrinologia Pediatrica e Ginecologia nel mondo hanno attuato questo trattamento nelle famiglie a rischio (30,31). Dagli anni '90 anche il Centro di Endocrinologia Pediatrica di Bologna, diretto all'epoca dal Prof. E. Cacciari, ha iniziato il trattamento secondo criteri internazionalmente accettati come routinari ed aderendo, dal 2005 in poi, al protocollo Internazionale Predex (Karolinka Institute, Stockholm) che prevedeva un preciso programma di terapia e follow-up. E' necessario, tuttavia, rilevare che all'epoca non è stato richiesto uno specifico parere per l'adozione di questo protocollo al Comitato Etico. A parziale giustificazione di ciò vi è il fatto che la terapia prenatale con successiva diagnosi, era ritenuta una pratica "routinaria" efficace e priva di effetti collaterali significativi a breve termine. L'adozione del protocollo Predex costituiva una razionalizzazione e sistematizzazione soprattutto per quanto atteneva l'aspetto del follow-up dei bambini trattati. In ogni caso per l'adesione al protocollo all'epoca fu fatto firmare un consenso informato ai genitori che si allega per completezza. Nel 2007, allorchè sono diventati disponibili i primi dati di follow-up a medio termine sui bambini precedentemente trattati, alcune segnalazioni, seppur in numeri limitati di casi, di lievi alterazioni nella memoria a breve termine e nel comportamento dei bambini trattati, anche se per un breve periodo della gravidanza (32), è stato stabilito che per tale pratica non vi sono ancora sufficienti dimostrazioni di innocuità negli effetti a lungo termine e di un ben definito rapporto rischio/beneficio. Inoltre, nell'ultima decade, alcune ipotesi riguardanti l'effetto in utero e il contesto ambientale neonatale sullo sviluppo di malattie in età adulta hanno acquisito maggiore consistenza. Aree di interesse, oltre l'impatto che i glucocorticoidi potrebbero avere sullo sviluppo psicosociale potrebbero riguardare il loro effetto sulla funzione renale, la mineralizzazione ossea, la glicoregolazione e lo sviluppo di ipertensione (33).

Secondo linee guida Internazionali pubblicate recentemente (34), pertanto, la terapia prenatale in utero con Desametazone nei pazienti a rischio per ISC classica, è da considerare ancora sperimentale e dovrebbe essere attuata solo in Centri Specializzati all'interno di Progetti Coordinati a livello internazionale. Tale coordinazione è necessaria per raccogliere un numero quanto più elevato possibile di casi (l'ISC con forma virilizzante classica è una malattia rara che ha una incidenza di circa 1: 10.000-1: 15.000 neonati vivi/anno) e dare una dimostrazione sufficientemente chiara della sua sicurezza. In seguito a quanto riportato dal 2012 il Centro di Endocrinologia Pediatrica di Bologna ha sospeso il trattamento prenatale con Desametazone, continuando ad attuare solo la diagnosi genetica prenatale mirata al consiglio genetico familiare. Vi sono indicazioni che il trattamento prenatale con Desametazone potrebbe non essere completamente sicuro per quei

bambini che effettivamente non necessitano del trattamento (maschi affetti e non affetti, femmine non affette). Le principali obiezioni che possono essere mosse nei riguardi di questi studi retrospettivi, è quello di avere a disposizione un campione limitato di bambini esaminati.

#### OBIETTIVO STUDIO :

Obiettivo principale di tale studio, promosso dagli stessi ricercatori che hanno riportato i primi risultati su possibili problemi cognitivi nei bambini trattati (32,35), è quello di raccogliere il maggior numero di dati possibili rispetto al limitato campione originale basato solo su pazienti trattati in Svezia. Nel Centro di Endocrinologia Pediatrica di Bologna esiste un numero relativamente consistente di bambini trattati in età prenatale dal 1990 fino al 2012. I dati di questi bambini sono stati solo parzialmente registrati in accordo al protocollo Predex partito nel 2006. La proposta di studio specifica che riguarda il Centro di Bologna è quella di destinare un finanziamento ad hoc da parte del Centro promotore per:

- Fare una ricognizione dei bambini trattati durante il periodo 1990-2012;
- Raccogliere retrospettivamente dalle cartelle cliniche i dati specificati nel piano di ricerca;
- Reclutare i soggetti e le famiglie trattati in passato per rilevare:
  - dati auxologici attuali
  - valutazione cognitiva mediante questionari ed interviste specificamente predisposte.
  - immissione dei dati raccolti in una cartella informatizzata predisposta ad hoc dal centro promotore.

DISEGNO DELLO STUDIO : Lo studio multicentrico è stato organizzato con differenti Unità di Ricerca (UR) ognuna delle quali doveva effettuare:

- Studio retrospettivo (dati rilevabili da cartelle pazienti)
- Valutazione degli effetti della somministrazione materna/prenatale di desametasone nel prevenire/ridurre la virilizzazione dei genitali esterni nei feti di sesso femminile affetti da forme severe di deficit di 21-idrossilasi
- Valutare l'impatto del desametazone in relazione a:
  - Benessere materno durante il trattamento
  - Tolleranza al glucosio durante la gravidanza
  - Pressione arteriosa durante la gravidanza
  - Crescita fetale e durata della gravidanza
  - Accrescimento staturale e pressione arteriosa dei bambini trattati e non fino all'età di 18 anni
    - Sviluppo psicosociale e cognitivo nei soggetti trattati e nei controlli.
- Studio prospettico (famiglie da ricontattare per inserimento o prosecuzione follow-up):
  - Accrescimento staturale, pressione arteriosa e parametri laboratoristici (emocromo, piastrine, glicemia, emoglobina glicata, c-peptide, insulina, sodio, potassio, creatinina, cistatina-c, trigliceridi, colesterolo totale, HDL, LDL dosati su siero e albumina e creatinina dosate su urina) dei bambini trattati e non fino all'età di 18 anni.
  - Sviluppo psicosociale e cognitivo nei soggetti trattati e nei controlli

#### RISULTATI PARZIALI AGGIORNATI DELLO STUDIO

La prima fase del progetto ha previsto la realizzazione di un "pacchetto di esami" da eseguire come sperimentazione su fondi del protocollo PREDEX all'interno del sistema informatizzato Exprivia necessario per potere inserire le richieste dei pazienti reclutati ed etichettare le relative provette nel flusso routinario dei prelievi indirizzati al Laboratorio Centralizzato evitando che viaggiassero fuori dalla routine e allo stesso tempo evitando che gravassero sul SSN. Sempre nella prima fase del progetto è stata necessaria la ricerca dei test neuropsicologici necessari per la valutazione dei casi e dei controlli secondo le indicazioni del Karolinska Institute (Dott.ssa Svetlana Lajic).

La seconda fase del progetto ha previsto il reperimento e la consultazione dei dati retrospettivi di quasi tutte le cartelle cliniche dei soggetti (circa 34) con diagnosi di ISC valutati per la diagnosi ed il trattamento prenatale.

La terza fase ha previsto di contattare telefonicamente le famiglie, convocarle presso il centro per esplicamento del protocollo e raccolta del consenso informato per l'adesione.

- Il protocollo è stato proposto a 34 famiglie
  - 6/34 famiglie hanno rifiutato di aderire al protocollo, o sono state impossibilitate a partecipare
  - 22 famiglie hanno completato le valutazioni laboratoristiche, auxologiche e neuropsicologiche previste dal protocollo e i loro dati sono stati inseriti sul database [www.predexstudy.com](http://www.predexstudy.com) tramite specifiche credenziali identificative della nostra Unità di Ricerca (ID e Password) e verranno elaborati per valutare effetti a medio e lungo termine del trattamento prenatale con desametasone. Nello specifico abbiamo completato le valutazioni di 13/21 soggetti trattati in prenatale, 20/26 soggetti indice con ISC (non trattati in prenatale) e 5/25 soggetti di controllo, 9/14 madri che hanno effettuato il trattamento e 10/25 madri dei soggetti di controllo.
  - Le rimanenti 7 famiglie reclutate stanno completando lo studio
- La ricerca si propone di completare le valutazioni delle famiglie che hanno deciso di aderire e di reclutare i soggetti di controllo mancanti nei successivi mesi, per poter effettuare le analisi statistiche sui diversi campioni, dalle quali si potranno avere dei risultati scientifici rispetto allo scopo dello studio.