

## **Progetto per il completamento del Protocollo PREDEX: reclutamento e valutazione campione “residuo” e inserimento dati nei Registri Informatizzati “Psicologico” e “Clinico” dedicati.**

Il protocollo internazionale di ricerca **PREDEX** 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, precedentemente coordinato dal Professor Antonio Balsamo nella sua qualità di Sperimentatore Principale, e attualmente proseguito dalla Professoressa Cassio, 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.

### **Premessa**

Il trattamento prenatale con Desametazone è stato introdotto per la prima volta nel 1979 dalla Prof. Maguelone Forest in Francia (David M & Forest MG, J Pediatr, 105: 799-803, 1984; Forest MG et al, J Steroid Biochem Mol Biol, 45:75-82, 1993) e dal 1986 dalla Prof. Maria New in USA (Speiser PW et al, JCEM, 70:838-848, 1990). 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 villo centesi (EG 10-1 la 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 (Forest MG et al, J Steroid Biochem Mol Biol, 45:75-82, 1993), numerosi Centri di Endocrinologia Pediatrica e Ginecologia nel mondo hanno attuato questo trattamento nelle famiglie a rischio (New et al 2001; M. Mercè Fernandez-Balsells 2010).

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 [vedi Booklet e allegati (Balsamo et al. 2006)]. 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 fui fatto firmare un consenso informato ai genitori che si allega per completezza (allegato 2). Si chiede ora di poter continuare il follow up previsto dal protocollo Predex ai pazienti che lo hanno adottato fin dall'inizio, e di estendere a tutti gli altri pazienti già trattati negli anni addietro e che hanno già raggiunto età anche superiori ai 18 anni previsti dal protocollo.

Nel 2007, allorché 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 (Hirkowski et al 2007), 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 (Miller et al 2012).

Secondo linee guida Internazionali pubblicate recentemente (Speiser et al 2011), 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 nel paragrafo precedente, 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.

L'obiettivo generale del progetto, promosso dagli stessi ricercatori che hanno riportato i primi risultati su possibili problemi cognitivi nei bambini trattati (Hirvikowski et al 2007, 2008), è quello di raccogliere il maggior numero di dati possibili rispetto al limitato campione originale basato solo su pazienti trattati in Svezia.

## **Lavoro svolto e parzialmente finanziato con i precedenti fondi del progetto**

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. Nella fase del progetto precedente si è proceduto a:

1. Fare una ricognizione dei bambini trattati durante il periodo 1990-2012;
2. Raccogliere retrospettivamente dalle cartelle cliniche i dati specificati nel piano di ricerca;
3. Reclutare i soggetti e le famiglie trattati in passato per rilevare:
  - a. dati auxologici attuali,
  - b. valutazione cognitiva mediante questionari ed interviste specificamente

predisposte.

Attualmente sono stati raccolti circa 2/3 dei casi: 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.

### **Obiettivi del progetto**

1. Completare il reclutamento del rimanente 1/3 dei casi con espletamento di valutazione auxologica, raccolta anamnesi e somministrazione questionari psicologici;
2. Immissione dei dati raccolti in cartelle informatizzate predisposta ad hoc dal centro promotore per la valutazione dei dati auxologici e dei Questionari Psicologici.

Per questa ultima fase è preventivabile la possibilità di spostamenti logistici dei giovani ricercatori che hanno seguito finora il progetto, per acquisire le competenze per l'immissione dei dati nei software predisposti e per l'elaborazione degli stessi.