



## **Fibrosi Cistica**

La **Fibrosi Cistica** o mucoviscidosi è la più comune malattia autosomica recessiva, presente in tutti i gruppi etnici. La prevalenza dei neonati con Fibrosi Cistica nelle diverse popolazioni Caucasiche è stimata in 1/2200-1/2500. Di conseguenza un soggetto ogni 20-25 è eterozigote o portatore sano della mutazione.

Si tratta essenzialmente di una malattia generalizzata delle ghiandole esocrine, caratterizzata dalla produzione di secrezioni mucose particolarmente dense, che evolvono in una malattia polmonare ostruttiva ad andamento cronico, insufficienza pancreatica esocrina e ostruzione intestinale dell'ileo distale nel periodo neonatale (ileo da meconio). L'apparato epatobiliare è massivamente coinvolto in quasi tutti i pazienti. La principale sintomatologia clinica riguarda comunque l'apparato respiratorio con un esordio di solito nei primi mesi di vita, ed ostruzione della mucosa delle vie respiratorie, che evolve in un quadro bronchiectasico.

In entrambe i sessi sono presenti alterazioni dell'apparato riproduttivo. Nel maschio l'azoospermia è dovuta ad ostruzioni meccaniche del sistema di trasporto spermatico oppure ad atresia dei dotti spermatici, mentre nella femmina la fertilità è ridotta per un eccesso di muco cervicale, che agisce come barriera alla penetrazione spermatica.

Il gene responsabile della malattia localizzato sul cromosoma 7 e codifica per una proteina chiamata CFTR (Cystic fibrosis transmembrane regulator). Negli individui malati entrambe le copie del gene per la CFTR sono alterate. Gli individui che possiedono una copia del gene alterato ed una copia normale sono portatori sani. I bambini malati di Fibrosi Cistica potranno nascere solo se entrambi i genitori sono portatori sani: due genitori portatori sani avranno ad ogni gravidanza una probabilità del 25% di avere figli affetti da Fibrosi Cistica, una probabilità del 50% di avere figli portatori sani, una probabilità del 25% di avere figli sani non portatori.

Oggi con la diagnosi molecolare è possibile effettuare la ricerca diretta delle mutazioni per identificare i portatori sani e soggetti malati. Le mutazioni del gene CFTR attualmente descritte sono oltre 1500 perciò non è possibile che l'analisi escluda in assoluto la probabilità di essere portatore, perché non si può escludere la presenza di tutte le mutazioni del gene.

Chi si sottopone alla ricerca delle mutazioni più frequenti del gene CFTR e non risulta avere nel suo DNA nessuna di queste, ha una probabilità di essere portatore ridotta rispetto alla popolazione generale, ma non zero. Generalmente, il test genetico di I livello viene eseguito tenendo conto di un numero limitato di mutazioni (a secondo del tipo di analisi effettuata), scelte fra le più frequenti nell'area geografica in questione. In casi particolari, adeguatamente valutati dal genetista, può essere eseguito anche un test genetico che prevede l'analisi di mutazione dell'intero gene, con conseguente ricerca di tutte le mutazioni sinora identificate.

### **Fibrosi Cistica e infertilità maschile**

Infatti, una caratteristica ricorrente tra i maschi con Fibrosi Cistica è l'infertilità, che si associa alla patologia ostruttiva e spesso all'agenesia bilaterale congenita dei vasi deferenti (CBAVD). Questo difetto costituisce circa il 15% delle cause di sterilità maschile che nel 80% dei casi è riconducibile a mutazioni di del gene CFTR. Alcune di queste mutazioni come R117H, N1303K e G551D sono molto comuni nei pazienti con CBAVD, in associazione alla Delta F508, che è presente in eterozigoti nel 57% di pazienti maschi. E' stata anche dimostrata una correlazione tra questa malformazione e una variante allelica polimorfa del gene CFTR, conosciuta come polimorfismo 5T, che mostra una frequenza nei CBAVD circa 4- 6 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Il polimorfismo consiste in una regione di polipirimidine (polyT) di



### Laboratori Campisi

lunghezza variabile all'interno dell'introne 8 del gene CFTR. La variabilità si manifesta sotto forma di tre alleli, chiamati 5T, 7T, 9T, a seconda del numero di timine presenti. In particolare, l'allele 5T è associato ai cromosomi mutati dei maschi con CBAVD.

**Mutazioni indagate:** F508del, G542X, 2183AA>G, N1303K, 3849+10KbC>T, 1717-1G>A, 621+1G>T, R1162X, F508C, G85E, R117H, I502T, R347P, 1706del17, 1677del TA, 711+5G>A, S549R(A>C), 4016insT, R1158X, G1244E, W1282X, G551D, R553X, 2789+5G>A, D1152H, L1065P, Q552X, I507del, R1066H, 711+1G>T, 3199del6, L1077P, 4382delA, 1259insA, 852del22, T338I, S912X, I148T. Allele 5T-7T-9T.

A richiesta pannello esteso con ricerca di 60 mutazioni.

**Metodica:** reverse dot blot

**Campioni biologici su cui è possibile eseguire il test:** prelievo ematico in EDTA, Liquido amniotico, Villi coriali, DNA.