

Il Registro Italiano Anemia di Fanconi

Adriana ZATTERALE (a), Rita CALZONE (a), Elvira MONTONE (b) e Giovanni PAGANO (b, c)

(a) Servizio di Citogenetica, Ospedale Elena d'Aosta, ASL Napoli 1, Napoli

(b) Associazione Italiana per la Ricerca sull'Anemia di Fanconi (AIRFA), Napoli

(c) Istituto Nazionale Tumori, Fondazione "G. Pascale", Napoli

Riassunto. - Il Registro Italiano Anemia di Fanconi (RIAF) ha iniziato ufficialmente la sua attività nel 1994 presso il Servizio di Citogenetica dell'Ospedale Elena d'Aosta di Napoli, con lo scopo di raccogliere dati riguardanti i pazienti italiani affetti da anemia di Fanconi e le loro famiglie. Data la rarità della malattia, il Registro è potenzialmente utile ai pazienti in quanto in grado di migliorare le conoscenze sulla malattia dal punto di vista diagnostico, clinico, terapeutico ed epidemiologico, e di collaborare nella ricerca clinica e di laboratorio sulla eziologia, fisiopatologia e terapia dell'anemia di Fanconi. Il Servizio di Citogenetica fornisce i test citogenetici diagnostici e raccoglie campioni di sangue di pazienti diagnosticati e dei loro familiari per ricerche genetiche. Il RIAF partecipa, attraverso il suo coordinatore e tutti i medici che collaborano sul territorio nazionale, a progetti di ricerca italiani ed europei.

Parole chiave: anemia di Fanconi, diepossibutano, mitomicina C, instabilità cromosomica, registri, ricerca epidemiologica.

Summary (*The Italian Registry of Fanconi's Anaemia*). - The Italian Registry of Fanconi's Anaemia (RIAF) was established in 1994 at the Cytogenetics Department of the Elena d'Aosta Hospital in Naples. Its aim is to collect data regarding Italian Fanconi's anaemia (FA) patients and their relatives. Since FA is a rare disease, the Registry is expected to benefit patients, improving the knowledge of this illness from the diagnostic, clinical, therapeutic and epidemiological viewpoint, and also supporting the laboratory and clinical research on FA aetiology, pathophysiology and therapy. Moreover, the Cytogenetics Department provides diagnosis through cytogenetic tests and collects blood samples of diagnosed patients, their parents and siblings for genetic tests and research. The RIAF is participating, through its coordinator and the physicians collaborating all over Italy, to some Italian and European research projects.

Key words: Fanconi's anaemia, diepoxybutane, mitomycin C, chromosomal instability, registry, epidemiological research.

Introduzione

L'anemia di Fanconi (AF) è una rara malattia genetica, autosomica recessiva, caratterizzata da pancitopenia progressiva ed instabilità cromosomica. I pazienti possono presentare ritardo di accrescimento, malformazioni scheletriche e renali, discromie cutanee, ipogonadismo e propensione al cancro. È diagnostico uno specifico test citogenetico di instabilità cromosomica, che, se non presente spontaneamente, può essere evidenziata mediante l'uso di agenti clastogeni quali il diepossibutano (DEB) o la mitomicina C (MMC) [1].

L'AF presenta eterogeneità genetica: attualmente risultano individuati otto differenti gruppi di complementazione, da FA-A a FA-H; quattro geni sono stati localizzati su tre diversi cromosomi [2].

I pazienti possono essere misdiagnosticati a causa dell'eterogeneità clinica, della variabilità della storia naturale, delle difficoltà tecniche ed interpretative degli specifici tests diagnostici. La variabilità clinica e l'eterogeneità genetica complicano altresì le possibilità di ricerca scientifica al riguardo, già difficile per la rarità della malattia.

Il Registro Italiano Anemia di Fanconi (RIAF), quale raccolta di dati clinici ed epidemiologici, costituisce un insostituibile strumento per migliorare la conoscenza delle caratteristiche cliniche e della storia naturale, e quindi la diagnosi ed il trattamento della malattia.

Il RIAF è sorto nel 1994 presso il Servizio di Citogenetica dell'ASL Napoli 1, a seguito del lavoro di consulenza genetica e di diagnostica specifica svolto da questo Servizio per l'AF negli ultimi dieci anni. Le sue attività si svolgono grazie alla collaborazione di numerosissimi medici e grazie al sostegno finanziario ed organizzativo fornito fin dall'inizio dall'Associazione Italiana per la Ricerca sull'Anemia di Fanconi (AIRFA).

Metodologia

I pazienti vengono riferiti al RIAF dai medici, in prevalenza ematologi e pediatri. I modelli per la raccolta dei dati iniziali e di quelli relativi ai follow-up sono stati concordati con tre referenti clinici scelti fra gli ematologi-

pediatri la cui collaborazione era più continua, rispettivamente per il nord, centro e sud Italia.

Condizione necessaria per l'arruolamento dei pazienti AF nel Registro è la positività al test di instabilità cromosomica al DEB, secondo il protocollo internazionale [3]. Il test al DEB è sensibile e specifico, ma richiede specifica esperienza da parte del citogenetista, in quanto la variabilità tecnica, la soggettività interpretativa, la mancanza di specifici standards di laboratorio e di adeguati controlli possono dar luogo a risultati erronei, sia falsi positivi che falsi negativi. Pertanto la maggior parte dei pazienti arruolati nel RIAF ha effettuato il test al DEB, diagnostico o di successiva conferma, presso il Servizio di Citogenetica dell'ASL Napoli 1. In questo Laboratorio viene utilizzata in parallelo anche la MMC, e vengono routinariamente utilizzati controlli costituiti da linee cellulari linfoblastoidi dei due gruppi AF più frequenti nelle popolazioni, FA-A e FA-C (dono del Dr. Hans Joenje). I risultati al riguardo saranno oggetto di separata pubblicazione. Lo studio dell'origine geografica dei pazienti si è basato sui luoghi di nascita dei pazienti stessi, dei loro genitori e nonni.

I pazienti, sotto la guida del medico curante, danno il loro consenso informato riguardo al trattamento dei dati personali e, nel caso, alla donazione di campioni biologici per test genetici (test di complementazione, analisi di mutazioni). In tutti i casi, i loro dati personali sono sempre trattati in modo anonimo.

Risultati e discussione

A giugno 1998 il RIAF registra 87 pazienti (48 maschi e 39 femmine), di cui 49 viventi; la loro età va da 4 a 27 anni. Di essi 12 sono nati da 10 matrimoni consanguinei; 32 pazienti appartengono a 14 fratrie. L'età dei pazienti all'esordio dei sintomi ematologici va da 1 mese a 26 anni, l'età alla diagnosi da 1 mese a 33 anni. In

entrambi i *ranges*, l'età media è simile a quella riportata dal Registro Internazionale Anemia di Fanconi (IFAR) [4]. Attualmente la sopravvivenza dall'esordio va da 1 a 18 anni. In Tab. 1 sono riportati i risultati del test al DEB, che dimostrano come nel nostro laboratorio il test sia altamente specifico.

Malformazioni sono riportate in 74 su 77 pazienti. Le malformazioni cardiache ed oculari sembrano essere meno frequenti nei pazienti italiani rispetto ai dati del Registro Internazionale. Resta aperta la questione se ciò sia dovuto a un difetto di accertamento o sia una caratteristica della popolazione italiana. In 8 pazienti sono riferite neoplasie (in 3 casi si tratta di malattie emoproliferative), e in 28 su 369 parenti appartenenti a 44 famiglie, senza evidente predilezione per particolari organi o tessuti.

Trentasei pazienti sono stati sottoposti a trapianto di midollo osseo, 23 dei quali da donatore consanguineo. Di essi solo 22 sopravvivono attualmente.

Lo studio dell'origine geografica dei pazienti si è rivelato estremamente interessante. Sono stati evidenziati due *clusters* geografici, uno nella regione del fiume Brenta e l'altro in Campania (provincia di Benevento) [5]. Sebbene la possibilità di un vizio di accertamento non debba essere esclusa, le attuali evidenze suggeriscono che l'eccesso di prevalenza sia reale nelle suddette aree. In particolare va notato che la provincia di Benevento, con una popolazione di circa 200 000 abitanti, comprende circa 1/4 dei casi di AF (considerando il luogo di nascita dei pazienti o degli avi) e che molti di questi pazienti sono stati riferiti da medici di altre zone d'Italia.

Il Registro presenta i seguenti limiti:

- può risultare incompleto per diagnosi mancate e/o per mancata collaborazione di talune famiglie e di alcuni medici;
- la descrizione di taluni dati può risultare incompleta o falsata da soggettività interpretative.

Tabella 1. - Risultati italiani ed internazionali del test al diepossibutano

	Cellule con rotture (%)	Rotture per cellula	Rotture per cellula aberrante	
AF	RIAF (*) (n. = 35)	29,00 - 100,00	0,06 - 16,25	1,50 - 16,60
	IFAR (**) (n. = 104)	12,60 - 100,000	1,30 - 23,90	3,60 - 24,90
NON - AF	RIAF (*) (n. = 183)	0,00 - 17,00	0,00 - 0,57	0,00 - 2,60
	IFAR (**) (n. = 224)	0,00 - 22,00	0,00 - 0,36	0,00 - 6,00

(*) Servizio di Citogenetica ASL Napoli 1, 1997; (**) A.D. Auerbach, 1989. AF: anemia di Fanconi; RIAF: Registro Italiano Anemia di Fanconi; IFAR: Registro Internazionale Anemia di Fanconi.

Ciononostante, il Registro resta l'unico strumento sistematico per la raccolta e l'utilizzo a fini scientifici dei dati clinici, genetici ed epidemiologici sull'AF, nonché per il reclutamento volontario di pazienti selezionati per ricerche di laboratorio e *trials* clinici. Attualmente il RIAF collabora a progetti di ricerca italiani ed europei. Sono già stati pubblicati interessanti risultati [6-10] ottenuti in collaborazione col RIAF.

All'aumentare del numero dei pazienti arruolati e dei medici collaboranti, sono attesi sempre maggiori benefici dal Registro per tutti i pazienti AF; pertanto gli autori auspicano che la totalità dei medici italiani voglia collaborare al RIAF in futuro.

Ringraziamenti

Il Registro Italiano Anemia di Fanconi è sostenuto dall'Associazione Italiana per la Ricerca sull'Anemia di Fanconi e dalla Regione Campania attraverso il progetto di ricerca: "Osservatorio Epidemiologico Regionale di Citogenetica" (Delibera di Giunta Regionale Campania 3290/90).

Gli autori ringraziano il tecnico di citogenetica Giuseppe Pepera e la segretaria dell'AIRFA Francesca Panzeri per la qualificata collaborazione.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 9 dicembre 1998.

BIBLIOGRAFIA

1. *Fanconi anemia: clinical, cytogenetic and experimental aspects*. 1989. T.M. Schroeder-Kurt, A.D. Auerbach & G. Obe (Eds). Springer Verlag, Berlin.
2. JOENJE, H., OOSTRA, A.B., WIJCKER, M., DI SUMMA, F.M., VAN BERKEL, C.G.M., ROOIMANS, M.A., EBELL, W., VAN WEEL, M., PRONK, J.C., BUCHWALD, M. & ARWERT, F. 1997. Evidence for at least eight Fanconi anemia genes. *Am. J. Hum. Genet.* **61**: 940-944.
3. AUERBACH, A.D., ROGATKO, A. & SCHROEDER-KURT, T.M. 1989. International Fanconi Anemia Registry: first report. In: *Fanconi anemia: clinical, cytogenetic and experimental aspects*. T.M. Schroeder-Kurt, A.D. Auerbach & G. Obe (Eds). Springer Verlag, Berlin.
4. GIAMPIETRO, P.F., ADLER-BRECHER, B., VERLANDER, P.C., PAVLAKIS, S.G., DAVIS, J.G. & AUERBACH, A.D. 1993. The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* **91**: 1116-1120.
5. SAVOIA, A., ZATTERALE, A., DEL PRINCIPICE, D. & JOENJE, H. 1996. Fanconi anaemia in Italy: high prevalence of complementation group A in two geographic clusters. *Hum. Genet.* **97**: 599-603.
6. EMERIT, I., LEVY, A., PAGANO, G., PINTO, L., CALZONE, R. & ZATTERALE, A. 1995. Transferable clastogenic activity in plasma from patients with Fanconi anaemia. *Hum. Genet.* **96**: 14-20.
7. DEGAN, P., BONASSI, S., DE CATERINA, M., KORKINA, L.G., PINTO, L., SCOPACASA, F., ZATTERALE, A., CALZONE, R. & PAGANO, G. 1995. *In vivo* accumulation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA correlates with release of reactive oxygen species in Fanconi's anaemia families. *Carcinogenesis* **16**(4): 735-742.
8. ZATTERALE, A., CALZONE, R., RENDA, S., CATALANO, L., SELLERI, C., NOTARO, R. & ROTOLI, B. 1995. Identification and treatment of late onset Fanconi's anemia. *Haematologica* **80**: 535-538.
9. SAVOIA, A., PIEMONTESE, M.R., SAVINO, M., ZATTERALE, A., PRONK, J., ARWERT, F., JOENJE, H., RAMENGGI, U., DAGNA, F., DALLAPICCOLA, B. & ZELANTE, L. 1997. Linkage analysis of Fanconi anaemia in Italy and mapping of the complementation group A gene. *Hum. Genet.* **99**: 93-97.
10. MONTI, D., MACCHIONI, S., GUIDO, M., PAGANO, G., ZATTERALE, A., CALZONE, R., COSSARIZZA, A., STRAFACE, E., MALORNI, W. & FRANCESCO, C. 1997. Resistance to apoptosis in Fanconi's anaemia. *FEBS Letters* **409**: 365-369.