

## ASPECTE ETICE ÎN FIBROZA CHISTICĂ

Dana-Teodora Anton-Păduraru<sup>1</sup>, Magdalena Iorga<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Secția clinică Pediatrie III, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași*

<sup>2</sup>*Departamentul de Medicină preventivă și interdisciplinaritate,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași*

### REZUMAT

În ultimele decade, progresele rapide în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice au condus la apariția unor probleme etice legate de screeningul neonatal, terapia genică, transplantul de organe și fertilitate. De asemenea, tranziția bolnavilor cu fibroză chistică de la copil la adult este nu numai o problemă profesională, ci și de etică. Înțelegerea aspectelor etice din această afecțiune este crucială pentru furnizarea îngrijirilor optime.

**Cuvinte cheie:** fibroză chistică, etică, screening, terapie genică, transplant, fertilitate

### INTRODUCERE

Înțelegerea problemelor etice din fibroza chistică (FC) este extrem de importantă pentru asigurarea îngrijirilor optime. Screeningul neonatal reprezintă un important program de sănătate publică preventivă. De-a lungul timpului au avut loc debateri cu privire la criteriile pe care trebuie să le îndeplinească și la controversele etice generate. Terapia genică care oferă mari speranțe bolnavilor cu FC trebuie să respecte și principiile etice de bază aplicabile și altor terapii experimentale. Progresele în tehnologia reproductivă asistată, precum și transplantul pulmonar rămân problematice din punct de vedere etic. Tranziția de la copil la adult este nu numai o problemă profesională, ci și o problemă de etică.

### SCREENINGUL NEONATAL PENTRU FC

Fibroza chistică este o afecțiune care respectă criteriile OMS pentru aplicarea screeningului neonatal. Prima experiență europeană cu privire la screeningul neonatal pentru FC datează de la începutul anilor '90 când a fost examinat meconiul asupra conținutului în albumină. Ulterior, în 1979 a început măsurarea tripsinei imunoreactive pe spoturi de sânge recoltate de la nou-născuți (1).

Informarea familiilor atât înainte, cât și după efectuarea screeningului neonatal este foarte importantă. Înaintea efectuării screeningului, informarea are ca scop de a-i ajuta pe părinți să înțeleagă care sunt beneficiile și limitele acestei testări, fiind esențială pentru obținerea consimțământului informat parental. Recomandările pentru comunicarea care precede screeningul trebuie să includă unele mesaje-cheie:

- screeningul este un test care se recomandă tuturor nou-născuților;
- principalul scop al screeningului este identificarea cazurilor care necesită intervenție precoce pentru ameliorarea evoluției ulterioare;
- testarea este sigură, lipsită de pericole pentru nou-născut;
- unii sugari ar putea necesita retestare (1,2).

După efectuarea screeningului, momentul comunicării unui rezultat pozitiv este un moment critic din punct de vedere medical, dar și psihologic. Perioada dintre comunicarea rezultatului screeningului și efectuarea testelor de confirmare este o perioadă de incertitudine, care trebuie redusă la minimum. Cuvintele folosite în conversație sunt importante, veștile rele trebuind precedate de cuvinte de încurajare. După obținerea unui rezultat pozitiv părinții trebuie informați personal asupra rezultatului. Dacă acest lucru nu este posibil, informarea prin scrisoare sau telefonic trebuie făcută cu mare

Adresa de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Dana-Teodora Anton-Păduraru, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității nr. 16, Iași

E-mail: antondana66@yahoo.com

atenție pentru a fi bine înțeleși de către părinți și pentru a preveni problemele psihologice. Se va atrage atenția că un screening pozitiv nu confirmă diagnosticul de FC, pentru confirmarea sau excluderea bolii fiind necesare teste suplimentare. Comunicarea diagnosticului de FC trebuie făcută ambilor părinți în același timp. Dacă numai unul dintre părinți poate fi prezent, atunci acesta va fi însoțit de o rudă sau un prieten. După comunicarea diagnosticului de FC, prima consultație cu părinții trebuie să se axeze pe relația dintre părinți și echipa care monitorizează copilul și pe evoluția bolnavului (1,3,4). Unii eticieni sunt pentru comunicarea de rutină a rezultatelor normale ale screeningului, în timp ce unii părinți nu doresc să fie informați decât dacă există o problemă (5).

Screeningul neonatal pentru FC prezintă numeroase beneficii: depistarea precoce cu efecte pozitive asupra creșterii; prevenirea morbidității datorate deficitelor în proteine și vitamine liposolubile; funcție pulmonară mai bună și un număr de spitalizări de 2-3 ori mai mic comparativ cu al celor diagnosticați clinic; sfat genetic posibil; permite mai buna înțelegere a istoriei naturale și a fiziopatologiei bolii (6).

Dar screeningul prezintă și unele riscuri: valorile fals-pozitive pot determina anxietate parentală; valorile fals-negative pot conduce la o întârziere a diagnosticului; raportarea carrierilor poate fi o informație nedorită și poate cauza discriminare; pot apărea erori în comunicarea sau înțelegerea rezultatelor; testul are sensibilitate crescută, dar specificitatea scăzută impune efectuarea investigațiilor de a doua linie pentru confirmarea diagnosticului de FC (6).

## FC ȘI TERAPIA GENICĂ

În prezent, terapia genică – aflată în faza experimentală, este din ce în ce mai studiată, oferind speranța unui tratament care salvează vieți prin acțiune asupra cauzei bolii. În FC gena responsabilă de apariția bolii este situată pe brațul lung al cromozomului 7, cea mai frecventă mutație fiind DF508. Gena defectivă din FC determină producerea unei proteine patologice numită Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) care poate fi afectată în mod diferit: fie lipsește, fie este nefuncțională, fie funcționează insuficient. Consecința afectării este incapacitatea celulelor epiteliale de a transporta adecvat clorul la toate organele și sistemele, cu excepția creierului și creșterea concentrației de clor și sodiu în transpirație (3). Odată cu descoperirea genei care cauzează FC

se părea că această boală este ideală pentru a fi vindecată prin terapie genică, fiind o boală monogenică, iar plămânul fiind ușor accesibil (7). Conceptul de bază este reprezentat de identificarea genei defective și corectarea defectului cu o genă normală. Prima terapie genică, numită „germline therapy“, ajută atât la tratarea pacientului, cât și a copiilor lui. O altă terapie genică este „terapia somatică“, care constă în schimbarea genei defective, dar modificarea nu va fi moștenită de viitoarea generație (8).

În prezent, terapia genică rămâne controversată, existând argumente pro, dar și contra acesteia. Argumentele în favoarea terapiei genice susțin că un factor important este reprezentat de faptul că există o singură cale de a vindeca boala prin înlocuirea genei defective cu o copie sănătoasă. Deoarece terapia genică vizează celulele reproductive ale purtătorilor, este posibil ca orice copil purtător să devină liber de gena defectivă și pe o scară mai mare boala să dispară complet. Atunci când este încununată de succes, terapia genică are avantaje față de terapia medicamentoasă, care doar atenuează simptomele (9,10). Dar, există și argumente care îndeamnă la prudență, prima limită fiind legată de obținerea genei normale care să înlocuiască gena defectă. După introducerea genei corecte în celulă, următoarea problemă este legată de așezarea sa în locul potrivit. Așezarea se va realiza cu ajutorul unor vectori care conțin gena corectă, fie virali (adenovirus atenuat), fie non-virali (liposomi cationici), însă nu există garanția că vectorul-carrier al genei sănătoase ajunge în locul potrivit. Rezultatele pe termen lung ale terapiei genice nu sunt sigure și nici nu se știe dacă poate fi repetată (8,9).

Deoarece până acum toate studiile clinice asupra terapiei genice în FC s-au efectuat la adolescenți și adulți la care manifestările clinice au produs distrugerii tisulare ireversibile, astăzi se discută despre terapia genică *in utero*. Aceasta ar prezenta următoarele avantaje:

- acționează asupra unor organe/țesuturi care nu vor mai fi accesibile mai târziu, debutul procesului de distrugere fiind precoce;
- poate induce toleranța la vector și proteină transgenică;
- poate oferi prevenția prenatală a bolii.

Pentru buna înțelegere a aspectelor etice ale terapiei genice, două concepte sunt esențiale:

1. Există un consens prin care terapia genică trebuie să fie tratament, adică corecția cu bună credință a bolii și nu îmbunătățire, conducând la ameliorarea speciei umane.

2. Terapie somatică versus terapie germinală (terapie „pe durată nedeterminată“ care implică

experimente invazive pe embrioni umani și ale cărei efecte se extind în viitor): din punct de vedere etic ar putea fi echivalentă unui experiment clinic pe subiecți care nu au consimțit, iar evaluarea etică a acestei terapii depinde de principiile etice cu privire la embrionul uman și de principiile morale care aprobă sau nu experimentele precoce (11).

Terapia genică trebuie să respecte și principiile etice de bază aplicabile și altor terapii experimentale: raportul beneficii – risc favorabil; corectitudine în selectarea subiecților (principiul justiției); să existe un consimțământ informat specific (principiul respectului persoanei) (11).

## TRANSPLANTUL ÎN FC

Începând cu anul 1985, transplantul pulmonar a devenit o opțiune pentru unii bolnavi cu FC. În stadiul final al bolii, singurul tratament eficient este transplantul pulmonar. Bolnavii selectați pentru transplant trebuie să aibă insuficiență respiratorie severă în ciuda unei terapii corecte, scorul Shwachman sub 40, saturația oxigenului sub 90%, alterarea severă a calității vieții și să-și dorească un transplant. Totuși, pentru pacientul propus pentru transplant supraviețuirea estimată pe termen lung trebuie să fie suficient de mare astfel încât rata de succes să nu fie influențată (12). Decizia asupra necesității transplantului trebuie luată cu aproximativ doi ani înaintea operației, timp considerat suficient pentru evaluarea pacientului și găsirea donorului. Un argument în favoarea transplantului pulmonar la bolnavii cu FC este efectuarea acestuia la vârste mai mici, bolnavul beneficiind de o perioadă mai lungă de supraviețuire. Deficitul de plămâni transplantabili proveniți de la cadavre a condus la introducerea transplantului pulmonar lobar viu. Studiile efectuate au demonstrat că supraviețuirea la un an al acestor bolnavi este similară cu a celor care au primit plămâni de la cadavru (13). Programele care includ transplant pulmonar viu necesită urmărirea pe termen lung și raportarea complicațiilor către donori ca o obligație morală. Pentru pacienții cu FC nu se face discriminare între cei care necesită transplantul unui singur plămân și cei care necesită transplant bilateral. Cunoscute fiind morbiditatea și mortalitatea semnificative, precum și riscurile lobectomiei pe termen lung, se impune consimțământul voluntar al donorului. Acesta trebuie să primească toate informațiile care i-ar fi necesare pentru luarea deciziei cu privire la donație. Cea mai importantă informație este considerată cea cu privire la afectarea sănătății donorului pe termen scurt și lung (12). Prelevarea de organe de la persoanele decedate

se poate face numai cu consimțământul scris a cel puțin unuia dintre membrii majori ai familiei sau al rudelor. Dacă în timpul vieții persoana decedată și-a exprimat deja opțiunea în favoarea donării printr-un act notarial, atunci prelevarea se poate face fără consimțământul membrilor familie (14).

## ASPECTE SEXUALE ȘI REPRODUCTIVE LA ADOLESCENȚII CU FC

Ameliorarea tratamentului și managementului FC a condus la o creștere progresivă a speranței de viață pentru acești bolnavi. Odată cu creșterea duratei de viață în FC a crescut și dorința acestor bolnavi de a deveni părinți. În consecință, aspectele cu privire la sănătatea sexuală și reproductivă au devenit mai relevante atât pentru bolnavi, cât și pentru familiile lor (15). Momentul apariției pubertății poate conduce la probleme psihologice. Mulți adolescenți cu FC au probleme legate de aspectul fizic deoarece pubertatea este întârziată, iar aspectul diferit față de adolescenții sănătoși poate conduce la stres. Cantitatea și calitatea informațiilor despre sănătatea sexuală și reproductivă diferă în funcție de sexul bolnavului (14).

### a. Fertilitatea la bolnavii cu FC

Femeile cu FC au tractul genital normal și deși inițial se credea că sunt mai puțin fertile comparativ cu femeile sănătoase, studii ulterioare au demonstrat că au o rată de fertilitate asemănătoare celei din populația generală (12). În luarea deciziei de a deveni mamă, femeile cu FC trebuie să ia în considerare trei aspecte care ridică importante probleme etice:

1. Riscul de transmitere la urmași: femeia trebuie să ia o hotărâre în cunoștință de cauză, să cunoască riscul de apariție a unui copil cu FC și să-și asume acest risc. Consilierea genetică este obligatorie înainte de a lua hotărârea să aibă un copil. Fiind o boală cu transmitere autosomal recesivă, fiecare copil al unei femei cu FC poate fi cel puțin purtător (carrier). Aceștia pot crește rata purtătorilor, iar de-a lungul timpului numărul persoanelor afectate de boală. Numărul copiilor născuți de femei cu FC este de aproximativ 100/an. Numărul mare de mutații asociate cu FC fac imposibilă detectarea tuturor carrierilor. O altă posibilitate este de a fi bolnav copilul, aceasta depinzând de statutul de carrier al tatălui: dacă tatăl este carrier, riscul de a fi bolnav este de 50% pentru fiecare copil. Dacă un partener este carrier, cuplul poate beneficia de următoarele opțiuni: să nu devină părinți sau să folosească un donator de ovocite sau spermă cu testarea embrionului înainte de implantare sau să determine genotipul fătului in utero (12,16).

Un alt aspect etic este legat de screeningul par-tenerului cu privire la înțelegerea posibilității de a avea un copil cu FC, precum și la rolul în oprirea selectivă a sarcinilor cu fetoși afectați.

2. Sănătatea mamei și a fătului: unele studii afirmă că sarcina poate decurge normal la pacientele cu FC, dar există și studii care au evidențiat apariția unor complicații și chiar creșterea mortalității materne. Astfel, modificările din timpul sarcinii pot influența negativ boala pulmonară severă (poate crește frecvența respiratorie, consumul de oxigen, iar volumul sanguin și debitul cardiac crescute pot conduce la insuficiență cardiacă). Prin urmare, sarcina pacientelor cu FC trebuie considerată o sarcină cu risc crescut și trebuie monitorizată pulmonar și nutrițional.

3. Evoluția pe termen lung, cu posibilitatea apariției morții premature.

#### **b. Fertilitatea la bolnavii cu FC**

Cu excepția a 1-2% dintre ei, bărbații cu FC sunt sterili, cea mai frecventă cauză fiind anomaliile congenitale ale canalelor deferente. Frecvent, informațiile pentru adolescenți și părinții lor sunt incomplete. Informațiile insuficiente sau incorecte pot conduce la o interpretare eronată, la confuzie între infertilitatea masculină și impotență. Metodele alternative de concepție sunt inseminarea artificială cu spermă de la un donor și aspirația microchirurgicală a spermatozoizilor cu injectarea în ovocite. Dezvoltarea injectării intracitoplasmice cu spermă – tehnică care permite injectarea spermatozoizilor imaturi în ovocit, a condus la îmbunătățirea rezultatelor fertilizării *in vitro*, dar și la controverse științifice și etice cu privire la folosirea gametocitelor imaturi. Înainte de a deveni tată, bărbatul cu FC trebuie să fie informat asupra stării sale de sănătate și asupra aspectelor pe termen lung, cum ar fi posibilitatea decesului prematur. Aceste probleme trebuie să fie discutate împreună cu partenerul (13). Adopția unui copil de către persoane cu FC este dificil de realizat din diferite motive. Unul dintre aceste motive este reprezentat de faptul că pentru agențiile de adopții primează interesul copilului și mai puțin drepturile potențialilor părinți. Pierderea părintelui biologic cauzează suferință psihică copilului, iar pierderea ulterioară și a părintelui adoptiv cu FC prin deces, în decada 3-4 de viață, determină agențiile să-i excludă de pe lista de așteptare. În această situație, unii părinți cu FC apelează la agenții de adopții private sau străine, neoferind informații asupra bolii lor. Din motive etice și legale, această practică trebuie descurajată (12). Unele întrebări cu privire la fertilitatea masculină au rămas încă fără răspuns:

- care este vârsta adecvată pentru a discuta despre infertilitatea masculină;
- care este efectul informațiilor despre infertilitate la diferite vârste;
- care este valoarea care confirmă infertilitatea prin analiza spermei;
- cine trebuie să discute despre sănătatea sexuală și reproductivă (13).

### **TRANZIȚIA DE LA COPIL LA ADULT**

Tranziția reprezintă transferul de la un stadiu de viață la altul, însoțit de modificări fizice, mentale și sociale care perturbă temporar viața normală și care necesită o perioadă de ameliorare (13). În perioada de sugar și copil mic, pediatrii interacționează cu părinții în luarea deciziilor cu privire la îngrijirea copilului cu FC și complianța la tratament. Odată cu creșterea, copiii cu FC doresc să aibă un rol activ în îndeplinirea deciziilor medicale. În adolescență, complianța la tratament depinde în cea mai mare parte de pacient, iar implicarea pacientului cu FC este o condiție necesară pentru a mări complianța (11). Trecerea de la adolescență la maturitate a bolnavilor cu FC este mai dificilă deoarece trebuie să-și dobândească independența medicală și să înfrunte realitatea inexistenței unui tratament radical (3). Medicii interniști trebuie să fie capabili să acționeze ca educatori pentru acești bolnavi și să colaboreze cu alte specialități (gastroenterolog, pneumolog, chirurg, diabetolog, ginecolog, psiholog). Tranziția se poate realiza fie direct (nerecomandată), fie progresiv prin suprapunerea pentru o perioadă de timp a celor două echipe (pediatru și medic pentru adulți).

Persoanele-cheie implicate în transfer sunt:

- bolnavul cu FC: pentru acesta este important să se simtă sprijinit în luarea deciziilor de către familie și personalul medical;
- părinții bolnavului cu FC: pentru părinți tranziția este un pas emoțional. La adolescență, o parte din grija lor se transferă copilului, aceasta putând cauza îngrijorare și pierderea controlului asupra copilului;
- serviciile de îngrijire pentru copii și adulți: serviciile pediatrie trebuie să informeze părinții și adolescenții asupra ultimelor progrese în îngrijirile pentru adulți. La rândul lor, personalul din cadrul serviciilor pentru adulți trebuie să se întâlnească cu adolescentul și familia sa, să stabilească o colaborare și să folosească experiența centrelor pediatrie de îngrijire (15,17). Comunicarea multidisciplinară între specialități este esențială pentru tânărul adult care dorește să primească informații cu privire la tratament.

## CONCLUZII

1. Îngrijirea optimă a copilului și adultului cu FC impune nu numai aplicarea celor mai noi progrese medicale, dar și îndreptarea atenției asupra aspectelor etice care însoțesc aceste progrese.
2. Implementarea screeningului pentru FC are beneficii mai mari decât riscuri, introducerea sa fiind justificată.
3. Terapia genică oferă speranțe pentru viitor pe care nici un alt tratament medical nu le poate oferi.
4. Decizia de a efectua un transplant la pacienții cu FC impune compararea supraviețuirii cu și fără transplant, precum și aprecierea calității vieții.
5. Medicii responsabili de tratamentul adulților cu FC nu au dreptul de a-i împiedica să devină părinți, dar trebuie discutate toate aspectele etice.