

La presa in carico del paziente con fibrosi cistica come modello di malattia cronica

Francesca Pardo, Maria Lucia Furnari, Luciana Iapichino

Unità Operativa 2° Pediatria, Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica Ospedale dei Bambini G. Di Cristina - ARNAS, Palermo

ABSTRACT

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica multiorgano che colpisce gli epiteli secernenti. È considerata la più diffusa malattia genetica a prognosi severa ed è trasmessa per via autosomica recessiva: gli eterozigoti sono del tutto asintomatici. Della sua incidenza si hanno dati osservazionali incompleti e stime basate sulle forme cliniche più espresse. L'incidenza di tale patologia è di 1:2.500 nell'etnia bianca, di 1:17.000 nell'etnia afro-americana e di 1:90.000 negli asiatici. Se alle forme classiche si aggiungessero le forme atipiche sicuramente tale dato subirebbe un netto incremento. In Italia l'incidenza è di 1:4.238 con una notevole differenza da Regione a Regione: 1:2.900 in Veneto, 1:4.600 in Sicilia, 1:6.800 in Campania. Elevata è anche la frequenza dei portatori sani che è di 1:25-1:30; proprio all'individuazione di questi ultimi si sono rivolti in questi ultimi anni i programmi di prevenzione.

L'età mediana di diagnosi in Italia è passata da 4,7 mesi nel periodo 1988-1990 a 1,6 mesi nel periodo 2000-2001; i neonati sottoposti a screening sono passati dal 29% nel primo periodo al 74% nel secondo. La diagnosi di FC, sospettata finora solo in presenza di manifestazioni cliniche tipiche (pneumopatia suppurativa, insufficienza pancreatica), e confermata con il test del sudore ($Cl^- > 60$ mEq/L), presenta oggi alcune novità. Infatti, sempre più spesso, accanto alle forme classiche, si pone diagnosi di forme atipiche a decorso più mite e a esordio più frequente nell'età adulta.

La sintomatologia clinica della FC è varia anche se i sintomi a carico dell'apparato respiratorio sono quelli che determinano nel tempo e maggiormente la compromissione della qualità di vita. Il miglioramento del trattamento e la diagnosi precoce hanno portato a un aumento di vita media. Le ultime casistiche riportano una mediana di sopravvivenza, nei Paesi industrializzati, di oltre 30 anni. In Italia dai dati più recenti del Registro Italiano FC il 43% dei pazienti ha più di 18 anni.

Nel quadro delle malattie croniche evolutive di interesse pediatrico, la FC oggi rappresenta sicuramente un modello assistenziale che può essere esportato e rivisitato per altre malattie affini che richiedono una presa in carico globale e integrata.

Dossier

GENETICA



PREREQUISITI

- 1 Conoscere le basi della clinica della fibrosi cistica.

OBIETTIVI DEL DOSSIER

- 1 Approfondire le conoscenze della genetica.
- 2 Approfondire le strategie terapeutiche innovative.
- 3 Fornire un modello assistenziale utile anche ad altre patologie croniche.

CONCETTI CHIAVE

- 1 La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica multiorgano che colpisce gli epitelii secernenti. Della sua incidenza si hanno dati osservazionali incompleti e stime basate sulle forme cliniche più espresse.
- 2 La FC è una malattia autosomica recessiva causata dalla presenza di mutazioni in entrambi gli alleli del gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR)* che codifica una proteina presente nella membrana apicale delle cellule epiteliali dove svolge azione di regolazione degli scambi idroelettrolitici.
- 3 La diagnosi di FC, sospettata finora solo in presenza di manifestazioni cliniche tipiche (pneumopatia suppurativa, insufficienza pancreatica), e confermata con il test del sudore ($Cl^- > 60$ mEq/L), presenta oggi alcune novità. Infatti, sempre più spesso, accanto alle forme classiche, si pone diagnosi di forme atipiche a decorso più mite e a esordio più frequente nell'età adulta.
- 4 Il trattamento, nonostante i risultati incoraggianti, è mirato alla cura dei sintomi; e ancora una volta la sinergia di applicazione delle cure tra centri specialistici, servizi territoriali, medici di famiglia costituisce una strategia indispensabile nella *home care*.



La presa in carico del paziente con fibrosi cistica come modello di malattia cronica

Francesca Pardo, Maria Lucia Furnari, Luciana Iapichino

Unità Operativa 2° Pediatria, Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica Ospedale dei Bambini G. Di Cristina. ARNAS, Palermo

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica multiorgano che colpisce gli epitelii secernenti. È considerata la più diffusa malattia genetica a prognosi severa ed è trasmessa per via autosomica recessiva: gli eterozigoti sono del tutto asintomatici. Della sua incidenza si hanno dati osservazionali incompleti e stime basate sulle forme cliniche più espresse.

L'incidenza di tale patologia è di 1:2.500 nell'etnia bianca, di 1:17.000 nell'etnia afro-americana e di 1:90.000 negli asiatici (1). Se alle forme classiche si aggiungessero le forme atipiche sicuramente tale dato subirebbe un netto incremento. In Italia, l'incidenza è di 1:4.238 con una notevole differenza da Regione a Regione: 1:2.900 in Veneto, 1:4.600 in Sicilia, 1:6.800 in Campania (2). Elevata è anche la frequenza dei portatori sani che è di 1:25-1:30; proprio all'individuazione di questi ultimi si è indirizzata in questi ultimi anni la ricerca genetica.

L'età mediana di diagnosi in Italia è passata da 4,7 mesi nel periodo 1988-1990 a 1,6 mesi nel periodo 2000-2001; i neonati sottoposti a screening sono passati dal 29% nel primo periodo al 74% nel secondo.

Il miglioramento del trattamento e la diagnosi precoce, insieme con il riconoscimento di forme lievi e asintomatiche e di forme atipiche, hanno portato a un aumento della vita media. Le ultime casistiche riportano una mediana di sopravvivenza nei Paesi industrializzati di oltre 30 anni. In Italia, dai dati più recenti del Registro Italiano FC, il 43% dei pazienti ha più di 18 anni (3).

La FC, essendo una malattia cronica ed evolutiva, a prognosi infausta, richiede un approccio diagnostico complesso e soprattutto cure continue in centri speciali-

Il miglioramento del trattamento della fibrosi cistica e la diagnosi precoce, insieme con il riconoscimento di forme lievi e di forme atipiche, hanno aumentato la vita media dei pazienti.

Bibliografia

- 1) Davis PM, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. State of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1229-56.
- 2) Viviani L, Padoan R, Giglio L et al. The Italian registry for cystic fibrosis: what has changed in the last decade. *Epidemiol Prev* 2003;27(2):91-6.
- 3) Bossi A, Casazza G, Padoan R et al. What is the incidence of cystic fibrosis in Italy? Data from the national registry (1988-2001). *Hum Biol* 2004;76(3):455-67.

Punto chiave

PER GESTIRE LA MALATTIA È NECESSARIO L'INTERVENTO DI NUMEROSE FIGURE PROFESSIONALI

FIBROSI CISTICA: LE IMPLICAZIONI

GENETICHE	→	prevenzione
CLINICHE	→	terapia
	→	riabilitazione
PSICO-SOCIALI	→	supporto psicologico sociale
SCIENTIFICHE	→	ricerca
ORGANIZZATIVE	→	servizi

Figura 1

stici e a domicilio del paziente per tutta la vita.

Il paziente è al centro di un microcosmo che vede il personale dedito alla sua assistenza indirizzare tutti i propri sforzi al rallentamento della progressione della malattia, alla prevenzione delle complicanze e al conseguimento, in genere, di un miglioramento fisico e psicologico nell'ottica di una migliore qualità di vita.

Il destino della salute del malato cronico e il successo delle cure sono condizionati dalla possibilità di adeguare le terapie alle capacità che il soggetto (o la famiglia) ha di gestirle, all'interno dei progetti di vita, delle relazioni sociali e della complessità della vita quotidiana. Per far ciò è necessario l'intervento di

numeroso figure professionali che interagiscono tra loro ma soprattutto con il malato (4).

La cronicità, l'evoluitività e la sistemicità di tale malattia fanno sì che vi siano numerose implicazioni: genetiche, cliniche, psicosociali, scientifiche e organizzative (figura 1). Per questo motivo la Legge 548 del 1993 ha permesso l'istituzione di Centri regionali per la diagnosi e cura della fibrosi cistica con obiettivi ben precisi di diagnosi, cura e riabilitazione. I Centri inoltre devono occuparsi dell'organizzazione e del coordinamento delle attività sanitarie locali, della formazione del personale e della divulgazione alla popolazione delle implicazioni sociali della malattia.

Bibliografia

- Mastella G. L'insufficienza respiratoria cronica. Porre le basi per un progetto di cure domiciliari. In: I Quaderni del Fracastoro. Insufficienza respiratoria cronica e cure domiciliari. 1999, 2.
- Roomens JM, Iannuzzi MC, Kerem BS et al. Identification of cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science 1989;245:1059-65.

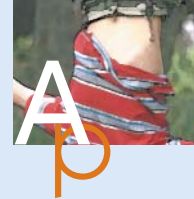
OBIETTIVO

Approfondire le conoscenze della genetica e del ruolo delle mutazioni

GENETICA

La fibrosi cistica è una malattia autosomica recessiva causata dalla presenza di mutazioni in entrambi gli alleli del gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR) che codifica una proteina presente nella membrana apicale delle cellule epiteliali, dove svolge azione di regolazione degli scambi idroelettrolitici (figura 2). Il gene è stato individuato nel 1985 e poi, nel 1989, è stato localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7 (5). Esso si estende per 250 kilobasi e contiene 27 esoni. La proteina codificata è composta da 1.480 aminoacidi. Oggi sono state individuate circa 2.000 mutazioni del gene CFTR (6). Non tutte le

tici (figura 2). Il gene è stato individuato nel 1985 e poi, nel 1989, è stato localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7 (5). Esso si estende per 250 kilobasi e contiene 27 esoni. La proteina codificata è composta da 1.480 aminoacidi. Oggi sono state individuate circa 2.000 mutazioni del gene CFTR (6). Non tutte le

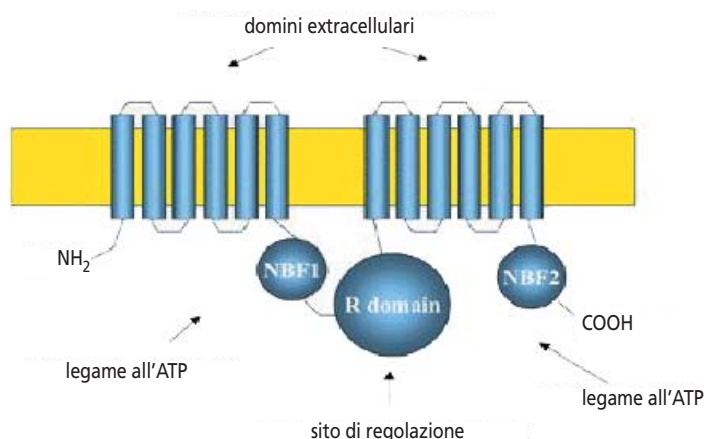


variazioni di sequenza codificante comportano un quadro clinico compatibile con la malattia: esiste un numero non trascurabile di varianti nucleotidiche, polimorfismi o mutazioni che sono associate a forme atipiche o, addirittura, di cui non esistono dati sufficienti per definire il ruolo patogenetico.

La frequenza relativa delle mutazioni è quanto mai variabile in relazione all'area geografica: la prima mutazione iden-

genotipo-fenotipo non è sufficientemente affidabile per consentire giudizi prognostici su sopravvivenza e coinvolgimento respiratorio. Si segnala che alcune mutazioni sono associate a sufficienza pancreatica, a livelli *borderline* o anche a normali del test del sudore e a fertilità del maschio. Oggi si suppone che l'intervento di geni modificatori e di fattori ambientali possa modulare il gene CFTR (8).

STRUTTURA DELLA PROTEINA CFTR



La CFTR è costituita da 1.480 aminoacidi che formano due unità omologhe che comprendono, ciascuna, un dominio transmembrana e un dominio legante nucleotidi. Sono connesse tra loro mediante un dominio regolatore.

Figura 2

tificata, che è anche la più frequente, fu la $\Delta F508$, causata dalla delezione di tre paia di basi, cui corrisponde una delezione di fenilalanina in posizione 508. È più frequente nell'Europa Settentrionale, meno in quella Meridionale.

In Italia, la $\Delta F508$ ha una frequenza di circa 51%; essa e altre 11 mutazioni caratterizzano il 73% degli alleli affetti con differenze abbastanza rilevanti tra Regioni limitrofe e addirittura all'interno della stessa Regione (7). La correlazione

Le mutazioni

Le mutazioni sono di vario tipo: *missense* (sostituzione di una base del DNA che dà origine a un codone codificante per un diverso aminoacido), *nonsense* (sostituzione di una base di DNA che introduce un codone di stop), *frameshift* (delezioni o inserzioni di un numero di paia di basi (bp) non multiplo di tre, che altera la lettura dei codoni) e mutazioni che alterano lo *splicing*.

Punto chiave

LE CORRELAZIONI
GENOTIPO-FENOTIPO
NON SONO SUFFICIENTI
A FORMULARE
UNA DIAGNOSI

Bibliografia

- 6) <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>
- 7) Rendine S, Calafell F, Cappello N et al. Genetic history of cystic fibrosis mutations in Italy. Regional distribution. *Ann Hum Genet* 1997;61:411-24.
- 8) Rozmahel R, Wilschanski M, Matin A et al. Modulation of disease severity of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficient mice by a secondary genetic factor. *Nat Genet* 1996;12:280-7.

Bibliografia

9) Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanism of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993;73:1251-4.

10) Borgo G, Lalatta F, Cantù A et al. Linee guida per l'uso al test genetico per fibrosi cistica. Aggiornamenti e terapia in pediatria 2001;11:5-17.

In base al difetto di produzione o funzione della CFTR le mutazioni (**tabella I**) sono state divise in cinque classi (9):

- ◆ mutazioni di I classe con difetto di produzione della CFTR;
- ◆ mutazioni di II classe con elaborazione difettosa della proteina;
- ◆ mutazioni di III classe con regolazione difettosa;
- ◆ mutazioni di IV classe con difetto della conduttanza;
- ◆ mutazioni di V classe che determinano riduzione del mRNA.

La mutazione più frequente, $\Delta F508$, appartiene alla II classe.

genetica si è progressivamente implementata, inducendo un aumento di richieste di test genetico per fibrosi cistica che, non di rado, viene proposto non solo a familiari di pazienti ma anche a coppie della popolazione generale. La Commissione di genetica del Gruppo italiano di FC ha sentito la necessità di porre chiarezza nelle indicazioni all'uso del test e ha prodotto alcune linee guida già nel 2001 (10). A distanza di qualche anno, si sente la necessità di approfondire questa problematica anche perché le tecniche disponibili permettono di differenziare tra test di I livello (che permettono l'identificazione di alcune mutazioni note) e test di II livello (che individuano indifferentemente mutazioni che causano la malattia o varianti fenotipicamente non patologiche).

Il **test genetico** va sicuramente offer-

Consulenza genetica

Dall'identificazione del gene a oggi, la disponibilità di tecniche di analisi

CLASSI DI MUTAZIONE E FENOTIPO ASSOCIATO

CLASSE	CONSEGUENZE MOLECOLARI	TIPO DI MUTAZIONE	MUTAZIONI	FENOTIPO
● I	assenza di sintesi	<i>nonsense</i> <i>frameshift</i> <i>splicing</i>	G542X, R1162X 2183AA G 1717-1G A	PI PI PI
● II	blocco della maturazione	<i>missense</i> <i>delezioni</i>	N1303K, S549R $\Delta F508$, $\Delta I507$	PI PI
● III	alterata regolazione	<i>missense</i>	G551D, G1244E G551S	PI PS
● IV	conduttanza alterata	<i>missense</i>	R1066C R334W, R347P R117H, R347H	PI PS CBAVD
● V	riduzione mRNA	<i>splicing</i>	2789+5G A 3849+10KbC T allele 5T	PS PS $[Cl^-] < 60$ mEq/L CBAVD

PI (pancreas insufficiente); PS (pancreas sufficiente); CBAVD (congenital bilateral absence of the vas deferens).

Tabella I

Punto chiave

È IMPORTANTE
DISTINGUERE
TRA TEST GENETICI
DI I E II LIVELLO



INDICAZIONI AL TEST DEL SUDORE

● **Positività dei test di screening neonatale:** la diagnosi definitiva di fibrosi cistica in un soggetto positivo ai test di screening può essere fatta con un corretto e ben ripetibile test del sudore.

● **Familiarità per fibrosi cistica:** prima della scoperta del gene si riteneva che dovessero essere sottoposti al test del sudore, possibilmente entro i due mesi di vita, tutti i bambini che per ragioni di parentela, presentavano un rischio maggiore di 1 / 400 di presentare la malattia (fratelli, nipoti, zii e cugini di 1° grado del paziente con FC). Tale indicazione, al momento attuale, deve essere rivista nei casi in cui si è comunque a conoscenza dell'assetto genetico dei familiari maggiorenni.

● **Indicazioni cliniche:**

- generali (comuni a tutte le età)
- specifiche (a seconda dell'età)

GENERALI

Sintomi respiratori: tosse stizzosa, pertussoide, non diversamente spiegata; asma e *wheezing* ricorrente; bronchiti e polmoniti recidivanti; broncorrea; bronchiolite a decorso

protratto; bronchiectasie; bronchiti da *Pseudomonas*.

Sintomi digestivi e nutrizionali: rallentamento e arresto della crescita; feci voluminose, unte, maleodoranti; ipotrofia e ipotonia muscolari.

Altro: collassi da calore o da sudorazione eccessiva; crisi diselettrolitiche.

SPECIFICHE

Età neonatale: ileo da meconio, ritardata emissione di meconio, ittero colestatico protratto, mancata ripresa del peso neonatale al 14° giorno di vita.

Età del lattante: alcalosi metabolica; sindrome emorragica da deficit di vitamina K; anemia da carenza di vitamina E; miocardiopatia primitiva.

Età prescolare e scolare: sinusite cronica; poliposi nasale; dolori addominali recidivanti; quadri occlusivi e subocclusivi intestinali; prolasso rettale; ipotrombinemia.

Adolescenza ed età adulta: sinusite; poliposi nasale; mucocele; occlusioni intestinali; dolori addominali; coelitiasi; cirrosi epatica con colostasi; ipertensione portale; rallentamento o mancata crescita; ritardo o mancato sviluppo puberale e di maturazione sessuale; azoospermia; CBAVD.

Box 1

to ai collaterali dei pazienti a rischio più elevato rispetto alla popolazione generale relativamente alla condizione di portatore. In queste situazioni, è fondamentale l'identificazione di mutazioni familiari.

Per quanto riguarda la popolazione generale il test andrà riservato ai *partner* dei portatori certi: sono i casi in cui la consulenza genetica, finalizzata a chiarire il limite del test (che riduce ma non annulla il rischio), è presupposto indispensabile all'indagine stessa.

In presenza di coppia formata da due portatori vi è indicazione alla diagnosi prenatale mediante villocentesi o amniocentesi.

S *creening neonatale*

È una strategia diagnostica finalizzata a identificare, in una popolazione di soggetti apparentemente sani, alcuni indivi-

dui a rischio di malattia tanto da giustificare ulteriori procedure diagnostiche nei loro confronti. Non fornisce diagnosi definitiva di malattia ma sottolinea l'indicazione ad approfondimenti che pongano o escludano la diagnosi.

Lo screening è inserito in un **contesto legislativo** nazionale (Legge 104 del 5 febbraio 1992 (prevenzione dell'handicap) e legge 548 del 30 dicembre 1993 (prevenzione e cura della fibrosi cistica). Si basa sul dosaggio ematico, su spot di tripsina immunoreattiva (IRT) eseguito in terza-quinta giornata di vita e ripetuto in 20-25^a giornata se elevato. Valori di tripsina elevati anche al secondo prelievo avviano al test del sudore (**box 1**) e al test genetico (**11**). È oggi opinione comune che la diagnosi precoce per screening influenzi positivamente la prognosi, l'evoluitività della malattia e la sopravvivenza; inoltre permette una consulenza genetica precoce e tempestiva per le famiglie (**12**).

● **Punto chiave**

SE LA COPPIA È FORMATA
DA DUE PORTATORI
VI È INDICAZIONE
ALLA VILLOCENTESI
E ALL'AMNIOCENTESI

Bibliografia

11) Corbetta C. Proposte di linee guida della SISN per lo screening neonatale di fibrosi cistica. 3° Congresso Nazionale della SISN. Milano 24 ottobre 1998.

12) Mastella G, Zanolla L, Castellani C. Neonatal screening for cystic fibrosis: long-term clinical balance. *Pancreatology* 2001;1:538-42.



● OBIETTIVO

Approfondire le strategie terapeutiche innovative

Bibliografia

13) Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998;132:589-95.

14) Braggion C. Diagnosi di fibrosi cistica: novità e ombre. *Quaderni di Pediatria*. 58° Congresso nazionale della società italiana di pediatria 2002;1(3):93-4.

DIAGNOSI

La diagnosi di fibrosi cistica, sospettata finora solo in presenza di manifestazioni cliniche tipiche (pneumopatia suppurativa, insufficienza pancreatica), e confermata con il test del sudore ($\text{Cl}^- > 60$ mEq/L) (13), presenta oggi alcune novità (figura 3).

Sempre più spesso, infatti, accanto alle forme classiche si pone diagnosi di forme atipiche (tabella II) che comprendono:

- ◆ rinosinusite cronica e poliposi nasale associata a malattia polmonare con test del sudore normale ($\text{Cl}^- < 40$ mEq/L) o *borderline* (Cl^- tra 40 e 60 mEq/L);
- ◆ pancreatite cronica/ricorrente con insufficienza digestiva;
- ◆ interessamento di un solo organo, come nel caso di epatopatia con cirrosi

biliare ostruttiva o con litiasi biliare;

- ◆ aspergilloso broncopulmonare allergica;
- ◆ sindrome da perdita di sali;
- ◆ sterilità maschile da azoospermia ostruttiva.

Sono compresi in questo gruppo anche le forme in fratelli di pazienti senza o con scarsi sintomi, i neonati con screening positivo, test del sudore normale e una mutazione CFTR (14).

Il **test del sudore** rimane il *gold standard* nella diagnosi poiché risulta patologico nella maggior parte dei casi. Esso viene effettuato con iontoforesi pilocarpinica e analisi quantitativa del cloro e del sodio (metodo di Gibson e Cooke). Nell'esecuzione occorre che vengano rispettate determinate condizioni: le

FENOTIPO CLASSICO DELLA FIBROSI CISTICA

tosse cronica produttiva, bronchiectasie, broncoostruzione cronica progressiva (97%)
+
steatorrea, scarsa crescita, malnutrizione da maldigestione pancreatica (85-90%)

+ CLORO SUDORALE > 60 mEq/L

Perdita acuta di sali, alcalosi metabolica cronica (10%).

Esofagite da GER, duodenite **ileo da meconio** (10-15%), **ostruzione intestinale distale**.

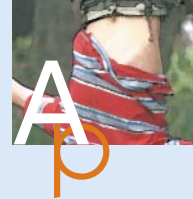
Steatosi epatica (30-50%), **aumento enzimi epatici** (40-70%) cirrosi biliare multilobulare o focale (10-30%) con ipertensione portale (3-4%), **microcolecisti** (30%) con **litiasi** (15%), colangite sclerosante.

Intolleranza al glucosio, **diabete FC** (30-50%), cisti pancreatiche, pancreatite cronica ricorrente (25%).

Pansinusite (95%), mucocele, **poliposi nasale** (25%) ipoosmia (85%), afonia (90%).

Azoospermia ostruttiva (CBAVD) (97%).

Figura 3



positività ($Cl^- > 60$ mEq/L) devono essere almeno due ed effettuate su una quantità di sudore > 1 gr/m² (75 mg per un'area di raccolta di 5 x 5 cm per 30) (1); bisogna inoltre puntualizzare che nel neonato possono essere suggestivi anche valori di Cl^- compresi tra 30 e 40 mEq/L.

Un'altra tecnica, che presenta dei limiti di standardizzazione ma che comunque può aiutare nel formulare la diagnosi, è il calcolo del potenziale elettrico nasale attraverso la misurazione del potenziale che si viene a creare tra un elettrodo posto nel meato e un altro elettrodo posto sulla cute. I valori nel paziente con FC sono > 35 mV, mentre i valori normali sono < 20 mV (15).

L'età media alla diagnosi, relativamente elevata (attualmente di circa sei anni), è dovuta alla presenza di un 7% di pazienti diagnosticati in età adulta (> 18 anni). In molti casi il ritardo nella diagnosi è dovuto a una forma lieve della malattia che si manifesta solo in età adulta (per esempio con sterilità). La bassa

FENOTIPI ATIPICI

- Bambino asintomatico con screening positivo, una mutazione e test del sudore normale
- Cirrosi biliare
- Fratelli o sorelle con fibrosi cistica senza o con scarsi sintomi
- Infertilità maschile da assenza congenita dei vasi deferenti (CAVD)
- Maschi con fibrosi cistica fertili
- Pancreatite ricorrente / cronica
- Pneumopatia bronchiectasica con sufficienza pancreatica
- Sinusite cronica e poliposi nasale
- Sorella di CAVD senza sintomi apparenti

Tabella II

età mediana alla diagnosi degli ultimi anni è dovuta, invece, all'aumento del numero di pazienti diagnosticati per positività allo screening neonatale (+ 12%) o per la presenza di ileo da meconio (+ 4%) a cui si è accompagnata una corrispondente diminuzione (- 16%) di diagnosi poste per la presenza di altri sintomi (16).

CLINICA

Il clonaggio del gene CFTR e l'identificazione di molte mutazioni a suo carico hanno consentito l'avvio di numerosi studi volti a stabilire correlazioni tra genotipo e fenotipo. Alcuni aspetti della variabilità nella presentazione clinica della fibrosi cistica possono essere oggi spiegati sulla base delle differenti mutazioni del CFTR.

La funzione pancreatica, per esempio, è strettamente correlata alla specifica mutazione di cui il paziente è portatore. La funzione pancreas sufficiente (SP) è

quasi sempre correlata a mutazioni *mild* che sono dominanti su quelle gravi.

A livello delle vie aeree la relazione tra genotipo e fenotipo è meno chiara, probabilmente in quanto risente in maniera maggiore dell'influenza dei fattori ambientali cui le vie aeree sono esposte; tali fattori si ritiene contribuiscano all'ampia variabilità clinica. I pazienti con SP hanno con certezza un coinvolgimento polmonare più lieve, tendono ad avere test del sudore più basso, hanno una prognosi complessivamente migliore.

Bibliografia

15) Delmarco A, Pradal U, Cabrini G et al. Nasal potential difference in cystic fibrosis patients presenting borderline sweat test. Eur Resp J 1997;10:1145-9.

16) <http://rffc2004.fibrosicistica.it/>

OBIETTIVO

Migliorare la diagnosi precoce anche di forme atipiche per ottenere un aumento di vita media

Punto chiave

LA COMPROMISSIONE
DELL'APPARATO
RESPIRATORIO
È RESPONSABILE
DEL DECORSO
DELLA MALATTIA

Apparato respiratorio

La sintomatologia clinica della FC è varia anche se i sintomi a carico dell'apparato respiratorio sono quelli che determinano nel tempo, e maggiormente, la compromissione della qualità di vita. Il miglioramento del trattamento, la diagnosi precoce, insieme con il riconoscimento di forme lievi e asintomatiche e di forme atipiche hanno portato a un aumento della vita media. Le ultime casistiche riportano una mediana di sopravvivenza, nei Paesi industrializzati di oltre 30 anni. In Italia, dai dati più recenti del Registro Italiano FC, il 43% dei pazienti ha più di 18 anni.

La compromissione dell'apparato

respiratorio è presente nella quasi totalità dei pazienti ed è responsabile del decorso e della prognosi della malattia. Nella **figura 4** sono schematizzate le tappe patogenetiche attraverso le quali, dalla mutazione genica, si può giungere all'insufficienza respiratoria o cardiorespiratoria irreversibile. Nei primi mesi di vita il sintomo predominante può essere la tosse pertussioide persistente, o il recidivare di infezioni (bronchioliti, bronchiti, broncopolmoniti). La tosse può diventare produttiva con espettorazione densa, vischiosa, purulenta ed essere presente continuamente.

I reperti radiologici possono evidenziare, oltre ai processi infiammatori, iperinflazione o zone di atelectasia o di disventilazione più o meno estese.

I germi responsabili delle infezioni broncopneumoniche, che nella maggior parte dei pazienti evolvono verso la cronicità, sono lo *Stafilococcus aureus*, l'*Haemophilus influenzae* e lo *Pseudomonas aeruginosa* (17) frequentemente resistenti agli antibiotici. La broncopneumopatia cronica può evolvere verso:

- ◆ l'insufficienza respiratoria o cardiorespiratoria irreversibile con ipossiemia;
- ◆ complicanze gravi e acute, quali il pneumotorace e l'emottisi massiva, che possono caratterizzare le fasi avanzate della broncopneumopatia. In un piccolo numero di pazienti la broncopneumopatia può evidenziarsi nell'età adolescenziale o adulta; in questi casi è comunque quasi sempre presente infezione cronica da *P. aeruginosa* e la compromissione è a carico soprattutto dei lobi polmonari superiori;
- ◆ sinusiti croniche e poliposi nasale recidivanti. La quasi totalità dei pazienti con fibrosi cistica presenta pansinusite e

TAPPE VERSO L'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

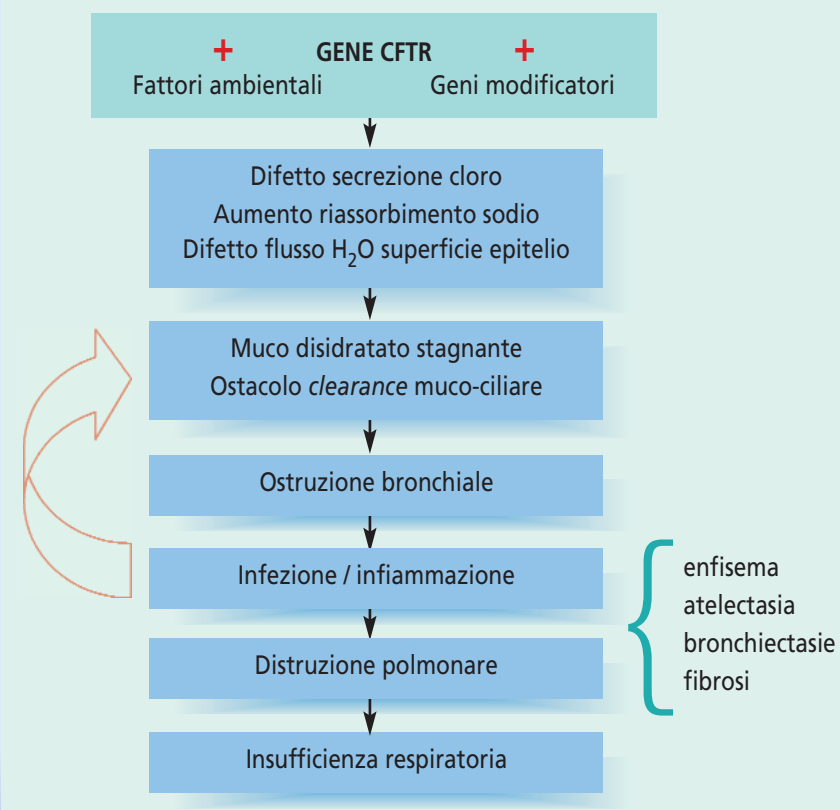
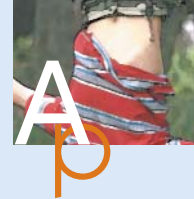


Figura 4



I PROCESSI INFIAMMATORI CORRELATI ALL'INFEZIONE IN FIBROSI CISTICA

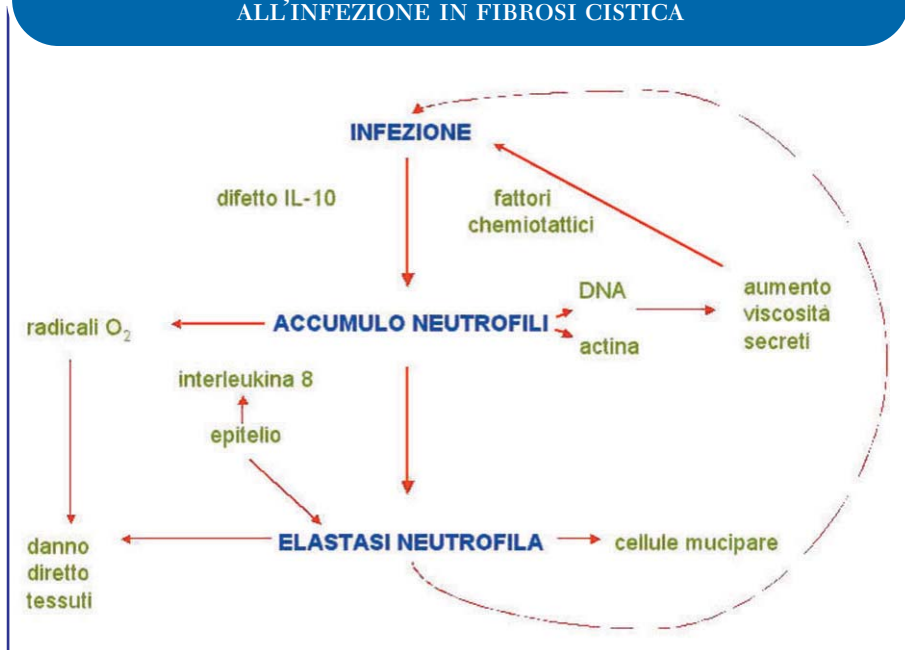


Figura 5

circa il 26% poliposi nasale.

Oltre alla colonizzazione cronica da parte di *P. aeruginosa* si sono aggiunti più di recente anche altri patogeni, fino a qualche anno fa detti emergenti, come *Burkholderia cepacia*, *Alcaligenes xlosoxidans*, *Xanthomonas maltophilia*.

Lo *P. aeruginosa* produce un biofilm costituito da alginato che aggrega i batteri in microcolonie difficilmente attaccabili da antibiotici; inoltre produce esotossine che sono responsabili della virulenza e sostiene un'elevata risposta infiammatoria mediata da IL-8, TNF- α , IL-10. In particolare si ha un'esagerata risposta di IL-8, **ad azione proinfiammatoria**, contemporaneamente a una riduzione di IL-10 e di γ interferone, **ad azione antinfiammatoria**. L'aumentata produzione di IL-8, mediata dall'adesione epiteliale di *P. aeruginosa* alle sue esotossine, fa aumentare la concentrazione di neutrofili nel fluido di superficie delle vie aeree. Una

volta innescato, il processo si mantiene per mezzo dei prodotti di degranolazione dei neutrofili, tra cui l'elastasi e i radicali liberi, che attraggono altri neutrofili che non riescono comunque a fagocitare l'eccessivo numero di batteri; i neutrofili muoiono e liberano alcune sostanze che rendono il muco ancora più denso e vischioso e altre sostanze che aumentano la produzione di muco e che sono lesive per il tessuto bronchiale (figura 5). L'infezione e l'infiammazione, quindi, sono causa della destrutturazione progressiva del tessuto polmonare fino ad arrivare all'insufficienza respiratoria (18).

Dal punto di vista anatomopatologico ci si trova di fronte a bronchiectasie di diversa forma, enfisema e atelettasie.

Complicanze frequenti sono:

- ◆ il **pneumotorace**, presente nel 5-8% dei pazienti (più frequentemente negli adulti con malattia polmonare grave);
- ◆ l'**emottisi**, dovuta alla rottura dei vasi

● **Punto chiave**

Lo *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* PRODUCE ESOTOSSINE RESPONSABILI DELLA VIRULENZA

Bibliografia

- 17) Saiman L. Microbiology of early lung disease. Paediatr Resp Rev 2004; suppl A: S367-9.
- 18) Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infection in cystic fibrosis. Am J Respirat Crit Care Med 2003;168(8): 919-51.

● Punto chiave

LA PANCREATITE
PUÒ ESSERE ESPRESSIONE
MONOSINTOMATICA
DI UNA FORMA LIEVE
DI FIBROSI CISTICA

bronchiali peribronchiectasici (quella massiva, > 240-300 mL/die) presente nel 5% dei pazienti).

◆ l'**aspergillosi broncopulmonare allergica** (10%), dovuta a un'ipersensibilizzazione ad *Aspergillus fumigatus* che colonizza l'84% dei pazienti.

A pparato gastrointestinale

PANCREAS

Il coinvolgimento del pancreas nella sua evoluzione fibroticocistica è determinato dal blocco dei dotti pancreatici da parte di muco denso e vischioso. A tale processo evolutivo è legata la variabilità clinica e l'insorgenza più o meno precoce dei sintomi legati all'insufficienza pancreatica. Recenti studi in vitro su linee cellulari hanno dimostrato come l'impermeabilità al Cl^- (ione cloro) dei dotti pancreatici determini una riduzione sul trasporto esocrino di HCO_3^- (ione bicarbonato). La ridotta secrezione di bicarbonato è strettamente legata al difetto del canale del cloro; la conseguente inibizione di secrezione di fluido, accoppiata al basso pH intraduttale per difetto di HCO_3^- , induce l'attivazione prematura entro i dotti pancreatici di enzimi stagnanti, da cui derivano le lesioni anatomicopatologiche classiche che conducono, nel tempo, alla distruzione e disfunzione della ghiandola pancreatica (19).

L'insufficienza pancreatica è presente in circa il 90% dei soggetti e causa maldigestione di grassi, proteine e amidi, ma solo nel 59% è già presente alla nascita.

Si pone diagnosi con il dosaggio della chimotripsina (assente o quasi) associata a steatorrea e con il dosaggio dell'elastasi.

Nei soggetti con pancreas parzialmente o totalmente funzionante vi è un aumentato rischio di **pancreatiti** (20). La pancreatite può essere l'espressione monosintomatica di una forma lieve atipica di malattia associata a genotipo *mild*. Dopo l'adolescenza, può diventare evidente una ridotta tolleranza glucidica che evolve più o meno rapidamente verso il diabete conclamato insulino-dipendente, legato alla compromissione progressiva della funzione endocrina del pancreas.

I dati di letteratura confermano che il 50% dei pazienti con una età maggiore di 30 anni presenta **diabete mellito**, responsabile del peggioramento della prognosi.

INTESTINO

Nell'intestino la ridotta secrezione d'acqua è responsabile della presenza di ileo da meconi. Le anomalie del quadro elettrolitico dominano il quadro fisiopatologico. L'insufficienza pancreatica influenza la digestione intestinale; l'iperplasia e l'ipertrofia delle ghiandole mucose intestinali contribuiscono alla patogenesi del quadro clinico.

L'apparato gastrointestinale è compromesso a vari livelli e nelle diverse età in circa il 90% dei pazienti con FC. La mancata emissione di meconio nei primi giorni di vita con conseguente occlusione intestinale è la manifestazione clinica più precoce e, se non prontamente diagnosticata e trattata, può esporre il neonato a resezioni intestinali anche molto estese. Interessa circa il 10-20% dei neonati. Nelle età più avanzate è presente la sindrome da ostruzione intestinale distale (DIOS) caratterizzata da quadri di subocclusione intestinale lega-

Bibliografia

19) Mastella G, Cipolli M. The liver in cystic fibrosis. In: Bircher J et al. Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford: Oxford university press, 1999. pp 1403-17.

20) Pignatti PF e Mastella G. Fibrosi cistica. In: Cao A, Dallapiccola B e Notarangelo LD. Malattie genetiche, molecole e geni, diagnosi, prevenzione e terapia. Padova: Piccin, 2004. pp 195-227.



ti alla stasi di materiale fecale; nell'1% circa dei pazienti vi può essere un prolasso rettale (21).

TRATTO EPATOBILIARE

Nel fegato, la CFTR è localizzata nelle cellule epiteliali. In assenza di CFTR funzionante i dotti biliari vengono ostruiti dalle secrezioni sotto forma di concrezioni eosinofile. Il ristagno di bile densa e disidratata a basso Ph può portare a complicanze di varia natura a livello epatico e del sistema di escrezione biliare.

Già in età neonatale la bile particolarmente densa e vischiosa può dar luogo a ittero da stasi. Il 5% dei pazienti infatti presenta **colelitiasi**, il 20% circa **colostasi** che evolve da **cirrosi biliare focale** a **cirrosi biliare multilobulare**. Il ristagno nei dotti di acidi biliari induce infiammazione fino a interessare tutte le strutture parenchimali periportal. La progressione della cirrosi porta a **insufficienza epatica** le cui complicanze più frequenti sono la presenza di varici esofagee e l'ipersplenismo (22).

Problemi metabolici

La malnutrizione, il difetto di assorbimento di vitamina D, il trattamento con steroidi possono essere causa di **osteoporosi**, con tendenza alle fratture del rachide. La sua incidenza aumenta nell'età adulta e con il progredire della malattia polmonare.

Patologia sudorale

L'anomalia di funzione delle ghiandole sudoripare rimane nella storia della

FC il caposaldo dell'interpretazione del difetto di base. Gli studi di Quinton hanno dimostrato che nel dotto ghiandola, contrariamente a quanto avviene nelle altre ghiandole, il riassorbimento del Cl⁻ è più compromesso del Na⁺. Da ciò deriva la nozione dell'impermeabilità al Cl⁻ dei tessuti epiteliali come anomalia cardine del difetto di base della fibrosi cistica confermata a livello dell'epitelio sudorale. L'alta concentrazione salina del sudore interessa almeno il 98% dei pazienti.

La continua perdita di sale con il sudore può comportare nel lattante **alcalosi metabolica ipocloremica** che si manifesta clinicamente con:

- ◆ inappetenza;
- ◆ vomito;
- ◆ torpore;
- ◆ agitazione;
- ◆ arresto della crescita che può, a volte, essere sintomo d'esordio nel lattante con forme *mild*.

Fenomeni di disidratazione possono verificarsi anche in altre epoche della vita specie durante la stagione estiva e nei climi particolarmente caldi.

Apparato riproduttivo

I maschi presentano **azoospermia** (98%) dovuta ad atresia bilaterale dei vasi deferenti; l'anomalia si sviluppa molto precocemente nella vita fetale. L'epitelio dei vasi, infatti, è sensibile al difetto di funzione CFTR. La disidratazione dei secreti vasali determina il difetto di sviluppo dell'organo.

Le femmine hanno una **ridotta fertilità** dovuta ad anomalie del muco cervicale.

● **Punto chiave**

LA MANCATA ESCREZIONE
DI MECONIO
È IL SINTOMO
PIÙ PRECOCE

Bibliografia

- 21) Orenstein DM, Zimmie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *J Pediatr* 2002;140:156-64.
- 22) Strazzabosco M, Spirlì C, Okolicsanyi L. Pathophysiology of intrahepatic biliary epithelium. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:244-53.



● OBIETTIVO

Individuare una sinergia tra le cure e l'assistenza

● Punto chiave

IL TRATTAMENTO AGGRESSIVO DELLE COMPLICANZE RESPIRATORIE E GLI ENZIMI PANCREATICI MIGLIORANO LA QUALITÀ DI VITA

TERAPIA

La terapia è complessa, polivalente, costosa e dura tutta la vita.

I capisaldi negli ultimi decenni, che hanno prodotto sostanziali modifiche nella qualità e nella quantità di vita dei pazienti sono stati:

- ◆ la possibilità di controllare almeno parzialmente la flogosi iniziale e l'infezione respiratoria;
- ◆ il trattamento costante e aggressivo delle complicanze respiratorie;
- ◆ un grosso impegno di fisioterapia e riabilitazione;
- ◆ l'uso di enzimi pancreatici ad alte dosi e di estratti vitaminici insieme con un sostegno nutrizionale importante (**tabella III**).

Accanto ai singoli aspetti del trattamento (che, nonostante i risultati incoraggianti, è mirato alla cura dei sintomi) è necessaria la sinergia di applicazione delle cure tra centri specialistici, servizi territoriali, medici e pediatri di famiglia per definire una strategia indispensabile nella *home care*.

Nuove terapie

Negli ultimi decenni, l'investimento teso a individuare cure sempre più radicali è stato notevole. In quest'ambito emergono diversi approcci innovativi (**23**) (**tabella IV, figura 6**).

CORREZIONE O SOSTITUZIONE DI CFTR

Si basa sull'utilizzo di tecniche di genomica. I vettori impiegati presentano dei limiti, il più importante dei quali è quello della risposta infiammatoria dell'organismo ospite che tende a eliminare il vettore e le cellule da esso infettate. In questi ultimi due anni l'obiettivo è stato modificare i vettori virali e artificiali per creare condizioni che impediscono le reazioni di rigetto, facilitando la penetrazione del gene nelle cellule e il mantenimento della sua integrità nel tempo. In Italia si lavora su uno speciale vettore con la struttura di un piccolissimo cromosoma (microsoma) che avrebbe il vantaggio di dare stabilità al gene.

Farmaci che attivano canali di compenso del cloro

Un'altra strategia per tentare di correggere il difetto di base consiste nell'utilizzare farmaci che, stimolando altri canali del cloro, compensino la CFTR anomala. Sostanze note come MOLI1901 e INS37217 somministrate per via aerosolica sono state ben tollerate; si attendono studi di farmacocinetica e di efficacia clinica.

Correzioni delle mutazioni stop

Questo tipo di mutazioni determinano l'interruzione della sintesi della CFTR.

STRATEGIE DI CURA

- Aerosol con mucolitici o con antibiotici
- Antibiotici per os o ev a cicli o continui
- Antinfiammatori
- Enzimi pancreatici
- Nutrizione ipercalorica
- Trapianto polmonare / epatico
- Trattamento complicanze gastrointestinali
- Trattamento complicanze respiratorie
- Trattamento poliposi
- Vitamine

Tabella III



VIE INNOVATIVE

DIFETTO CELLULARE	TERAPIA SPERIMENTALE	ESEMPIO
<ul style="list-style-type: none"> ● La CFTR nella sua mutazione più frequente (DF508) non raggiunge la membrana perché viene degradata nel reticolo endoplasmico 	Molecole dette "chaperoni chimici" accompagnano le proteine nel transito attraverso il reticolo e aumentano la porzione che giunge in membrana	Fenilbutirrato
<ul style="list-style-type: none"> ● La CFTR giunge in membrana ma è instabile (per es: mutazione G551D) 	Molecole che stabilizzano il legame ATP-CFTR in membrana	Xantine
<ul style="list-style-type: none"> ● Mutazioni stop (G542X, R553X) 		Gentamicina
<ul style="list-style-type: none"> ● Aumentato riassorbimento di sodio 	Inibizione dell' <i>Endothelial Natrium Channel</i> (ENaC)	Amiloride, benzamide. UTP
<ul style="list-style-type: none"> ● Difetto di <i>trafficking</i> 	<i>Chaperoni chimici</i>	

Tabella IV

Sembra che alcuni antibiotici della famiglia degli aminoglicosidi (gentamicina) siano capaci in vitro di rimuovere il segnale di stop ripristinando in parte la sintesi di CFTR; sono in corso esperimenti in vivo.

Facilitazione di approdo alla CFTR sintetizzata ma imperfetta

Sono allo studio sostanze, come il fenilbutirrato, che consentirebbero, nelle mutazioni che impediscono la maturazio-

Bibliografia

23) Riordan JR. Therapeutic strategies for treatment of CF based on knowledge of CFTR. *Pediatr Pulmonol* 1999;18:83-7.

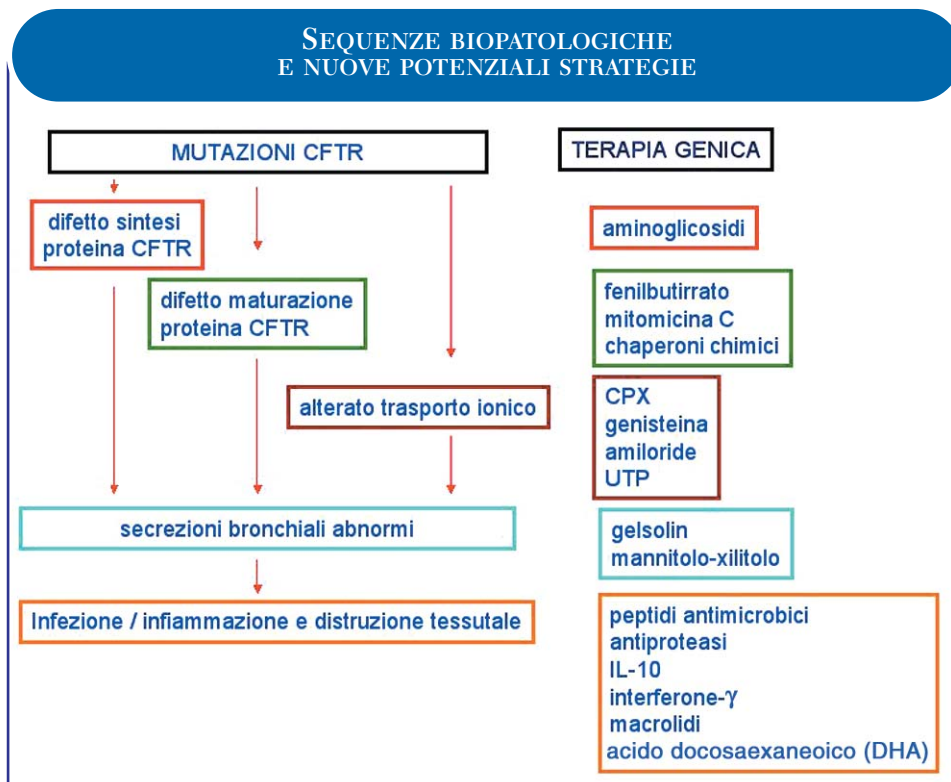


Figura 6

Punto chiave

IN ITALIA SI LAVORA SU UNO SPECIALE VETTORE CHE DÀ STABILITÀ AL GENE

● Punto chiave

LA PROGNOSI
DEI PAZIENTI TRAPIANTATI
DI FEGATO È BUONA

ne e la migrazione di CFTR, di raggiungere almeno in parte la membrana apicale. Tali sostanze vengono indicate come *chemical chaperons* (24).

Fluidificazione dei secreti

All'uso del DnAse negli ultimi anni si stanno aggiungendo il gelsolin e alcune sostanze dette osmoliti capaci di trattenere acqua nei secreti.

Azione antibatterica e antinfiammatoria

AZITROMICINA

In numerosi *trial* clinici si studiano le sue proprietà antinfiammatorie e inibitorie nei confronti di prodotti batterici o sostitutive del canale della membrana cellulare che risulta difettoso (25).

GAMMA INTERFERONE

È una citochina antagonista del recettore del leucotriene B4 attualmente studiata per la sua azione antinfiammatoria sia in vitro sia in vivo. Probabilmente il futuro della ricerca vedrà l'utilizzo anche di nuovi farmaci selezionati tra le migliaia di molecole nella *library* della farmachimica mondiale con il progetto *High Throughput Screening* promosso dalla *CF Foundation* americana e con collaborazioni europee e italiane.

Trapianto polmonare ed epatico

Un capitolo rilevante nella strategia terapeutica di oggi è quella del **trapianto polmonare ed epatico**. La cirrosi biliar-

re, complicanza terminale della compromissione epatica della FC, è presente nel 1,4-8,7% dei pazienti, con maggior incidenza negli adolescenti. In questi pazienti, la valutazione per **trapianto epatico** viene richiesta sempre più spesso. L'insufficienza respiratoria grave ossigeno-dipendente è invece l'evoluzione naturale della broncopneumopatia ostruttiva della FC. In questi pazienti il **trapianto polmonare** rappresenta l'unica prospettiva terapeutica disponibile (figura 7). Il primo trapianto cuore polmoni in un paziente con fibrosi cistica venne effettuato nel 1984 a Pittsburg, negli Stati Uniti.

Inizialmente la FC veniva considerata un'indicazione sfavorevole al trapianto in quanto questi pazienti presentavano difficoltà cliniche peculiari (maggior problemi di infezione, diabete, malassorbimento); inoltre, per il trapianto polmonare, erano maggiori le difficoltà tecniche di esecuzione (aderenze pleuriche, sanguinamento).

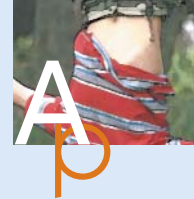
Esistono criteri clinici ben precisi che identificano la cosiddetta "**finestra trapiantologica**" definita come il momento prima del quale il paziente è in condizioni troppo buone per giustificare il rischio operatorio, e oltre il quale è in condizioni troppo gravi per essere considerato un candidato con ragionevoli probabilità di successo. Vengono considerati indicazioni al trapianto polmonare:

- ◆ peggioramento dello stato generale (ridotta tolleranza allo sforzo, calo ponderale) e della qualità di vita;
- ◆ maggior numero di ricoveri per maggior frequenza e durata di cicli di terapia antibiotica endovenosa;
- ◆ fabbisogno di ossigeno con la valutazione di diversi parametri di funzionalità

Bibliografia

24) Saiman L. The use of macrolide antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10(6):515-23.

25) Rubenstein RC, Egan ME, Zeitlin PL. In vitro pharmacologic restoration of CFTR-mediated chloride transport with sodium 4-phenylbutyrate in cystic fibrosis epithelial cells containing delta F508-CFTR. *J Clin Invest* 1997; 100:2457-65.



NUMERO DI PAZIENTI TRAPIANTATI DI POLMONE DAL 1988 AL 2003



Fonte: CF Foundation Patient Registry: Annual data report 2003

Figura 7

respiratoria (FEV1 < 30% del teorico, PaO₂ < 55 mmHg, PaCO₂ > 50 mmHg in aria sono considerati criteri di inserimento in lista);

◆ stato generale e metabolico del paziente accertato tramite esami ematochimici e strumentali (TAC torace, prove di funzionalità respiratoria, test del cammino, assetto metabolico, valutazione cardiologica, test virologici ecc.) (26).

Per il trapianto epatico i parametri da considerare per lo *staging* comprendono:

◆ valori di funzionalità epatica che evidenziano deficit di sintesi (albuminemia < 3 gr/dL, PT-INR > 1,5);

◆ colestasi importante (bilirubina diretta > 5 mg/dL o calcificazioni intraepatiche);

◆ ipersplenismo grave (leucociti < 2.000/mm³, piastrine < 50.000/mm³);

◆ presenza di ascite resistente alla terapia diuretica;

◆ presenza di varici esofagee a rischio di sanguinamento.

La prognosi dei trapiantati di fegato

dopo il primo anno è buona. I dati del Registro Italiano per la fibrosi cistica, pur essendo ancora scarsi, depongono per una sopravvivenza del 60% a tre anni, con *follow-up* che raggiunge i dieci anni nel paziente seguito da più lungo tempo. Questi dati, relativi al 1999, comprendono i pazienti trapiantati più di dieci anni fa; da allora, le conoscenze scientifiche e l'esperienza hanno portato a un notevole miglioramento della prognosi e della sopravvivenza (16). La letteratura, relativamente alla prognosi dei trapiantati di polmone, riporta una sopravvivenza del 70-80% a un anno e 70% a tre anni (27). La qualità di vita riferita dai pazienti è molto buona con un'ottima tolleranza allo sforzo. I centri di trapianto epatico in Italia sono: Bergamo; Milano; Napoli; Padova; Palermo; Roma; Torino.

I centri di trapianto bipolmonare in Italia sono: Bergamo, Milano, Padova, Palermo, Pavia, Roma, Torino.

Bibliografia

26) Paradowski LJ, Egan TM. Lung transplantation for cystic fibrosis. In: Yankaskas JR, Knowles MR. Cystic fibrosis in adults. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ 1999. pp 195-219.

27) Quattrucci S e Gruppo di studio italiano sulla fibrosi cistica. Trapianto polmonare nella fibrosi cistica: esperienza italiana. *Minerva Pediatrica* 2003;55(1):10-3.



● OBIETTIVO

Fornire un modello assistenziale utile anche ad altre patologie croniche

● Punto chiave

È IMPORTANTE CHE IL MEDICO CURANTE SIA COINVOLTO NELLA COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI

ORGANIZZAZIONE ASSISTENZIALE

Il miglioramento delle cure, come la correzione precoce della malnutrizione, le terapie antibiotiche precoci e aggressive, le tecniche fisioterapiche hanno fatto sì che la sopravvivenza nel tempo sia aumentata.

Naturalmente il miglioramento della prognosi ha portato al miglioramento della qualità di vita, all'inserimento nel mondo del lavoro e a una maggiore progettualità. Parallelamente, l'aumento delle complicanze presenti nell'età adulta (diabete, osteoporosi, infezioni da germi multiresistenti, insufficienza respiratoria, necessità di trapianto) pongono un carico assistenziale ai Centri di cura che quasi sempre hanno avviato la presa in carico in età pediatrica.

Il modello assistenziale multidisciplinare avviato nel paziente bambino e adolescente richiede competenze e collaborazioni sempre più specialistiche, in grado di affrontare in toto le problematiche che la malattia comporta nel passaggio all'età adulta e nella sua evolutività.

Lmplicazioni psico-sociali

La famiglia accoglie la diagnosi con fasi di accettazione e fasi di negazione, costretta a riprogettare la vita quotidiana, deve fare i conti con le terapie, con la dipendenza dal Centro e, infine, con le risorse economiche. All'inizio prevale un senso di disperazione, di confusione, di angoscia, di colpa e ci vorrà del tempo perché questi sentimenti si attenuino. In questa fase è importante che il medico curante sia coinvolto nella comunicazione della diagnosi, nell'accettazione delle

cure, nella *compliance* e collabori con il Centro specialistico per superare gli eventuali bisogni.

Legge 548/23 del dicembre 1993

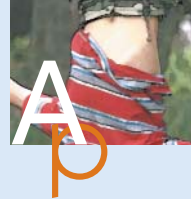
Il miglioramento della qualità di vita e il prolungamento della sopravvivenza sono state favorite dalla creazione dei Centri per la diagnosi e cura della fibrosi cistica grazie alla Legge 548/23 che pone alle Regioni obblighi precisi, come:

- ◆ l'effettuazione di interventi di prevenzione;
- ◆ la gratuità dei farmaci, dei presidi sanitari, degli strumenti di cura, dei supplementi nutrizionali.

I Centri hanno innanzitutto in carico globale e continuo i pazienti della Regione, per cura e riabilitazione; devono effettuare azioni di coordinamento e orientamento delle attività sanitarie della Regione, formazione del personale, promozione di iniziative formative, educative e di prevenzione. Per realizzare tali programmi è indispensabile la collaborazione di vari enti come il servizio sociale, il servizio di psicologia, il servizio di fisioterapia e riabilitazione e, naturalmente, strutture per il ricovero e il *day-hospital*.

È indispensabile, inoltre, il coinvolgimento di specialisti, presenti al Centro o in collaborazione con esso, come:

- ◆ l'infettivologo/microbiologo;
- ◆ il gastroenterologo;
- ◆ il dietista;
- ◆ il diabetologo;
- ◆ il pneumologo;
- ◆ il radiologo.



IL RUOLO DEL PEDIATRA DI FAMIGLIA

Nonostante la fibrosi cistica sia una malattia cronica complessa che richiede l'intervento costante del *team* di specialisti del Centro, il pediatra di famiglia dovrebbe diventare, per il paziente fibrocistico e per la sua famiglia, una figura professionale di riferimento che garantisce il miglioramento della qualità di cure e l'efficacia delle stesse. Ciò è realizzabile attraverso un progetto comune tra il pediatra di famiglia e il Centro che prevede l'utilizzo di un sistema di comunicazione chiaro, rapido, efficace, in funzione di migliorare le cure e di permettere alle varie figure professionali di agire in sintonia tra di loro.

Visto la complessità della malattia, la sua incidenza e il continuo evolversi delle linee guida, nel caso in cui il pediatra di famiglia incontri un paziente affetto da fibrosi cistica, deve effettuare un percorso formativo specifico di aggiornamento. I compiti del pediatra di famiglia sono:

- individuare la malattia;
- fornire sostegno psicologico nella fase diagnostica e nel *follow-up*;
- gestire da un punto di vista clinico il paziente nei periodi intercritici;
- mantenere aperto il canale di comunicazione con il Centro per l'aggiornamento rispetto alla progressione dei problemi, utilizzando una cartella clinica comune dove vengono trascritti, da parte di tutti gli operatori sanitari coinvolti, tutti i problemi pregressi, emergenti, attivi o risolti;
- avere un ruolo attivo rispetto al Centro e ai Servizi territoriali per garantire una comunicazione tra tutte le figure professionali che si occupano della cura del paziente;
- garantire interventi domiciliari, in collaborazione con il Centro e con i Servizi territoriali, durante i periodi critici, quando non è indispensabile il ricovero.

Box 2

È il medico del Centro, in accordo con lo specialista, a svolgere comunque un ruolo centrale nell'organizzazione dei programmi di diagnosi e di trattamento. Durante l'attività di *day-hospital* garantisce assistenza insieme con gli infermieri, i fisioterapisti, i dietisti, gli psicologi, gli assistenti sociali.

Il Centro, infine, garantisce assistenza telefonica ai pazienti, ai familiari e agli operatori dei servizi territoriali.

La rete assistenziale

Il Centro ha un ruolo fondamentale di coordinamento tra i servizi ospedalieri, i servizi territoriali e il medico curante. La strategia ottimale per l'assistenza ai pazienti con fibrosi cistica, come per gran parte delle malattie croniche impegnative, è l'integrazione tra i Centri e i medici curanti. È necessario che il

medico curante o il **pediatra di famiglia** assuma un ruolo di presenza e di gestione delle cure a domicilio (**box 2**). Il rapporto con il Centro è bidirezionale: il curante viene aggiornato e realizza con più sicurezza i suoi interventi domiciliari, il personale del Centro viene informato più precisamente di ciò che accade a domicilio.

Il medico curante è indispensabile nell'affrontare le varie fasi della malattia a partire dal momento della diagnosi. Una fase molto delicata è quella adolescenziale. Il curante, se ha un buon rapporto con il paziente, lo aiuta ad accettare il confronto con la propria realtà. Nell'età adulta è importante che collabori con i servizi sociali che aiutano a mettere in moto tutti i meccanismi previdenziali per facilitare l'accesso al lavoro e per ottenere le dichiarazioni di invalidità parziale o totale. È necessaria la collaborazione con lo psicologo per superare

● Punto chiave

IL PEDIATRA
VIENE AGGIORNATO
DAL CENTRO
DI RIFERIMENTO
PER GLI INTERVENTI
DOMICILIARI

● Punto chiave

DURANTE IL DAY HOSPITAL
INTERVENGONO TUTTI
GLI OPERATORI COINVOLTI
NELL'ASSISTENZA
AL PAZIENTE

Bibliografia

28) Mastella G.
Suggerimenti per il ruolo del
medico curante
nell'assistenza a domicilio.
In: Fibrosi cistica lega
italiana delle associazioni per
la lotta alla fibrosi cistica,
1992.

eventuali periodi di disadattamento, nevrosi o psicosi. Il ruolo dello psicologo diventa indispensabile per supportare il paziente quando l'insufficienza respiratoria è irreversibile, occorre l'ossigenoterapia domiciliare continua e quando il paziente è in attesa di trapianto.

Per arrivare a un modello assistenziale efficace ed efficiente è necessario quindi un buon collegamento tra le varie parti. La famiglia e i pazienti talvolta non si fidano del curante o non si sentono aiutati nei momenti critici, non hanno esperienze positive dei servizi territoriali e ritengono a volte inadeguati i servizi ospedalieri. I medici curanti, a loro volta, non si sentono competenti, non hanno disponibilità fuori orario, e hanno difficoltà a gestire terapie domiciliari complesse. I servizi territoriali sono inadeguati oppure esistono solo per prestazioni standard, non hanno personale preparato ad affrontare interventi domiciliari complessi, non hanno la cultura dell'*home care*.

Il personale dei Centri, poi, vive una sensazione di autosufficienza relativamente alle cure del paziente, ritiene l'intervento clinico esaustivo dei bisogni assistenziali, spesso non cura il coinvolgimento del curante, non cerca la collaborazione dei servizi territoriali, non si occupa di formare personale che possa dedicare il proprio tempo a svolgere questi compiti (28).

Soluzioni organizzative

L'organizzazione dei Centri regionali e di supporto, maturata ormai negli anni, consente una pianificazione dei ricoveri ordinari, di *day hospital* e di emergenza

che tiene conto di tutti i bisogni dei pazienti.

Durante il ricovero ordinario, il malato necessita di sistemazione in stanze di degenza singole. Tutti gli operatori, secondo le loro competenze, dopo aver incontrato il paziente, si confrontano e stabiliscono una strategia comune per affrontare i suoi problemi.

Se il ricovero è programmato, si effettua una rivalutazione generale della situazione clinica, di laboratorio, della terapia medica, della fisioterapia, degli introiti calorici e degli eventuali supplementi nutrizionali. Ogni anno si valuta l'eventuale presenza di complicanze: per esempio diabete, osteoporosi, cirrosi ecc.

È fondamentale, per la cura in genere del paziente cronico, l'organizzazione del ricovero in *day hospital* (DH). Esso deve essere programmato tenendo conto della differente colonizzazione batterica dei pazienti. Buona prassi è la sterilizzazione e la chiusura dei locali del DH fino al giorno seguente. È cura di tutti gli operatori curare l'igiene tra una visita e l'altra al fine di prevenire infezioni crociate.

Durante i DH intervengono tutti gli operatori, ognuno con compiti specifici; generalmente i pazienti vengono controllati ogni 2-3 mesi a meno che non vi siano problemi particolari.

A ogni ricovero in DH vengono effettuate:

- ◆ misura di peso e altezza inserite in un programma computerizzato che calcola il *Body Mass Index* (BMI), rivisto dalla dietista che valuta la curva di crescita nei piccoli pazienti ed evidenzia gli eventuali decrementi ponderali negli altri;
- ◆ controllo degli *intake* nutrizionali e dell'assunzione di supplementi dietetici da parte della dietista;



- ◆ revisione delle tecniche fisioterapiche effettuate da parte del fisioterapista;
- ◆ intervento dell'assistente sociale e dello psicologo, se richiesto;
- ◆ visita medica e anamnesi relativa al bi o trimestre precedente per evidenziare eventuali problemi recenti.

I ricoveri in emergenza in genere sono motivati o da riacutizzazione respiratoria o dall'insorgenza di complicanze il cui trattamento richiede la consulenza di specialisti esterni all'équipe curante del Centro fibrosi cistica. Nel caso di emottisi massiva si ricorre a radiologi interventisti che praticano l'embolizzazione delle arterie bronchiali preceduta da arteriografia selettiva; nel caso di pneumotorace si ricorre al chirurgo, ai pneumologi dell'adulto per consulenza ai gastroenterologi per eventuali gastro o rettoscopie, ai ginecologi per eventuali gravidanze o per pratiche anticoncezionali; costanti sono poi i rapporti con i radiologi.

È chiaro che i rapporti con gli specialisti esterni sono nel tempo consolidati al punto che essi sono ormai sensibilizzati al problema FC; spesso nell'ambito di alcune unità operative viene individuato uno specialista che collabora quasi costantemente con il personale del Centro. È importante inoltre il contatto telefonico instaurato con il paziente o con la famiglia; a tal fine è di estrema utilità l'attivazione di un ambulatorio telefonico.

E ipotizzabile la costruzione di una rete assistenziale perfetta?

I Centri regionali dovrebbero:

- ◆ assicurare competenze e servizi fonda-

mentali (non solo clinici) per la presa in carico globale e continuativa del paziente con fibrosi cistica;

- ◆ attivare l'interesse, le competenze e la cultura dei medici di famiglia;
- ◆ attivare supporti coordinati presso ospedali, per interventi urgenti, cicli di terapia ed eventuali controlli per pazienti lontani.

I medici curanti, se preparati, avrebbero così la gratificazione della cura delle cronicità complessa. I servizi territoriali assicurerebbero ciò che manca, cioè la presenza a domicilio del paziente nelle situazioni complesse, i servizi ospedalieri dovrebbero attivare disponibilità di personale e di attrezzature per interventi di supporto concordati con i Centri.

Negli anni, sono stati implementati strumenti comuni di gestione dei vari Centri regionali:

- ◆ cartella clinica informatizzata;
- ◆ registro epidemiologico nazionale;
- ◆ linee guida della Società scientifica di diagnosi e trattamento;
- ◆ sito web.

Rispettando tutti i suddetti presupposti, la fibrosi cistica oggi potrebbe rappresentare, nel quadro delle malattie croniche evolutive di interesse pediatrico, sicuramente un modello assistenziale che può essere esportato e rivisitato per altre malattie affini che richiedono una presa in carico globale e integrata.

Un ruolo importante nel raggiungimento degli obiettivi sia assistenziali sia di ricerca è stato svolto grazie al supporto delle associazioni laiche, di fondazioni di ricerca che, insieme con le Società scientifiche, hanno mostrato interesse e dedicato risorse, spesso rilevanti, al mondo della fibrosi cistica.

SITI UTILI

- <http://www.fibrosicistica.it/>
- <http://www.fibrosicisticaricerca.it/>
- <http://www.cff.org/>
- <http://www.ecfsoc.org/>
- <http://www.cftrust.org.uk/>
- <http://www.cfnetwork.be/>

Il test consente di verificare l'apprendimento dei nuclei di aggiornamento presentati nel Dossier: è preparato in modo da valutare in prima persona una metodologia di formazione per obiettivi piuttosto che specifiche nozioni di carattere mnemonico.



ATTENZIONE: OGNI QUESITO PUÒ AVERE UNA SOLA RISPOSTA CORRETTA

1. *Quale tra queste affermazioni è corretta?*

- a la fibrosi cistica è una malattia autoimmune
- b la fibrosi cistica è una malattia genetica autosomica recessiva
- c la fibrosi cistica è una malattia infettiva
- d la fibrosi cistica è una malattia genetica autosomica dominante

2. *Che cos'è la fibrosi cistica?*

- a una malattia granulomatosa cronica
- b una malattia multisistemica dovuta ad alterazione genetica
- c un'infezione del pancreas
- d una malattia del polmone

3. *Dove si trova il gene che codifica per la proteina CFTR?*

- a sul braccio corto del cromosoma 7
- b sul braccio lungo del cromosoma 7
- c sul braccio lungo del cromosoma 6
- d sul braccio lungo del cromosoma 5

4. *Due portatori sani di fibrosi cistica si sposano. Che probabilità hanno di avere un figlio affetto da questa malattia?*

- a 50%
- b 100%
- c 25%
- d 75%

5. *Lo screening neonatale per la fibrosi cistica comporta un beneficio nell'evoluzione della malattia?*

- a sì
- b no
- c non so
- d sostituisce il test del sudore

6. *Il prelievo per lo screening di fibrosi cistica è eseguito*

- a in 3^a-5^a giornata di vita
- b in 25^a giornata di vita
- c in 3^a-5^a giornata e se necessario ripetuto in 25^a giornata
- d in 3^o giornata di vita

7. *Nei casi negativi allo screening non è necessario eseguire il test del sudore anche in presenza di sintomi*

- a vero
- b falso
- c non so
- d soltanto se ripetuto due volte

8. *L'IRT identifica prevalentemente i casi di FC a pancreas insufficiente*

- a vero
- b falso
- c non so
- d se associato allo screening

9. *Esiste una correlazione tra gene CFTR e pancreatite?*

- a sì sempre
- b sì, a volte
- c no
- d in alcune etnie

10. *Come possono influire sull'andamento della malattia i geni modificatori?*

- a positivamente
- b negativamente
- c entrambi
- d non so

Giovanna Lo Iacono

Pediatra di famiglia, Palermo

11. Quali sono i valori di cloro considerati patologici nel test del sudore?

- a < a 40 mEq/L
- b > a 40 mEq/L
- c > a 60 mEq/L
- d > a 100 mEq/L

12. Qual è il quadro clinico di un paziente omozigote per una mutazione severa?

- a fibrosi cistica con insufficienza pancreatica
- b atresia bilaterale congenita dei vasi deferenti
- c fibrosi cistica con sufficienza pancreatica
- d poliposi nasale

13. Come sono, nella maggior parte dei pazienti affetti da fibrosi cistica, le vie respiratorie?

- a non presentano colonizzazione da un particolare germe
- b presentano frequenti infezioni virali
- c presentano colonizzazione batterica da *Pseudomonas aeruginosa*
- d non presentano infezioni

14. Quale tra le seguenti condizioni non è una complicanza della FC?

- a emottisi
- b PNX
- c aspergillosi
- d pleurite

15. Come si pone diagnosi di insufficienza pancreatica?

- a con il dosaggio della chimotripsina
- b con il dosaggio della steatorrea
- c con il dosaggio della elastasi
- d con tutti e tre i dosaggi

16. In che percentuale i pazienti con fibrosi cistica presentano colelitiasi?

- a 5%
- b 10%
- c 20%
- d 0%

17. Quale tra questi antibiotici sembra abbia proprietà antinfiammatorie per la fibrosi cistica?

- a eritromicina
- b azitromicina
- c claritromicina
- d amoxicillina

18. Quale tra i seguenti non costituisce criterio di ammissione al trapianto polmonare?

- a FEV1 < 30% del teorico
- b PaO₂ < 55 mmHg
- c PaCO₂ > 50 mmHg
- d leucocitosi neutrofila

19. Quale tecnica chirurgica è generalmente usata nel trapianto di polmone nei pazienti affetti da fibrosi cistica?

- a trapianto singolo
- b trapianto cuore-polmoni
- c trapianto di doppio polmone
- d trapianto cuore-rene

20. Quali sono gli obblighi dei Centri per la diagnosi e cura della fibrosi cistica secondo la Legge 548 del 23 del dicembre 1993?

- a carico globale e continuo dei pazienti della Regione, per cura e riabilitazione
- b attività di coordinamento e orientamento delle attività sanitarie della Regione
- c attività di formazione del personale, di promozione di iniziative formative ed educative, attività di prevenzione
- d tutte le precedenti





ERRATA CORRIGE

Sul n. 1 di marzo 2005 di *Area Pediatrica*, nel dossier a pg IV è apparso un errore alla voce bibliografica 4. Tra gli autori citati è stato trascritto il nome di Magni S. al posto di Mangani S. Ci scusiamo con i lettori e con l'autore.

**RISPOSTE AL TEST DI AUTOVALUTAZIONE
DI AP N.2 FEBBRAIO 2005**

**1 b, 2 c, 3 c, 4 e, 5 e, 6 d, 7 d, 8 d,
9 d, 10 e, 11 e, 12 a, 13 a, 14 b, 15 a,
16 d, 17 c, 18 e, 19 c, 20 e**