

Dalla prevenzione alle nuove terapie: gestione condivisa del bambino con fibrosi cistica



Maria Cristina Lucanto*, Giuseppe Magazzù**

*Responsabile Centro HUB Fibrosi Cistica, AOU Policlinico "G. Martino", Messina

**Ordinario di Pediatria, Direttore UO di Gastroenterologia Pediatrica e Fibrosi Cistica, AOU Policlinico "G. Martino", Messina

Definizione

Da una definizione riportata su *Pubmed* la fibrosi cistica (FC) "... è una malattia genetica autosomica recessiva delle ghiandole esocrine. È causata da mutazioni del gene che codifica per la proteina CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) espressa in diversi organi inclusi il polmone, il pancreas, il sistema biliare e le ghiandole sudoripare. È caratterizzata da una disfunzione dell'epitelio secretorio associato a ostruzione dei dotti a cui conseguono ostruzione delle vie aeree; infezioni respiratorie croniche; insufficienza pancreatica; maldigestione, perdita di sali e colpo di calore".

Il gene coinvolto nella FC, identificato nel settembre 1989, è situato sul braccio lungo del cromosoma 7. È costituito da 250.000 paia di basi con 27 esoni che codificano per una proteina costituita da 1480 aminoacidi: tale proteina ha le caratteristiche di una proteina di membrana ed è denominata "Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator" (CFTR). Essa regola il passaggio di elettroliti (cloro in particolare) e di acqua, dall'interno all'esterno delle cellule epiteliali. La mutazione del gene determina la produzione di una proteina CFTR difettosa o addirittura ne impedisce la sintesi, con la conseguenza che le secrezioni sono povere di acqua, perciò dense e poco scorrevoli ("muco viscido", da cui il nome in passato di "mucoviscidosi"); inoltre comporta che il sudore abbia una concentrazione molto alta di sale, 4-5 volte il normale. Nel pancreas le secrezioni stagnanti possono formare delle cisti e il tessuto circostante tende a infiammarsi, indurirsi e diventare fibrotico: da qui il nome di fibrosi cistica (il nome originale è in realtà "fibrosi cistica del pancreas", anche se il pancreas è solo uno degli organi colpiti). Le più importanti conseguenze cliniche sono a carico dell'apparato respiratorio: l'ostruzione bronchiale che deriva dalla composizione del muco favorirà le infezioni polmonari che aggraveranno l'infiammazione (quest'ultima indotta dalla stessa mutazione genetica e presente prima della sovrapposizione dell'infezione) con danno progressivo polmonare che condurrà al quadro tipico patologico di fibrosi cistica e a insufficienza respiratoria cronica che determina l'exitus in assenza di un trapianto polmonare. L'alterazione del canale del cloro a livello digestivo comporta in circa il 10% dei casi un quadro subocclusivo di ileo da meconio presente alla nascita e in età successive quadri equivalenti dell'ileo da meconio. Nell'85-90% dei casi è presente insufficienza digestiva dovuta all'ostruzione del dotto pancreatico che impedisce ai bicarbonati prodotti dal pancreas di pervenire in duodeno insieme agli enzimi digestivi. La maldigestione che ne deriva comporta steatorrea, cioè perdita di grassi, e azotorrea per la maldigestione di proteine. L'insufficienza digestiva che si ha circa nell'85% dei casi (in relazione con il genotipo), insieme all'aumento delle perdite energetiche che l'infezione comporta e alla diminuzione delle assunzioni caloriche per la diminuzione dell'appetito per la messa in circolo di citochine infiammatorie che agiscono sul centro dell'appetito, giustifica lo stato di malnutrizione, che si instaura precocemente e che si esprime già con una bassa statura inferiore alle potenzialità genetiche del bambino ("stunting"). L'alterazione della crescita in lunghezza è successiva a quella del peso nelle condizioni che comportano malassorbimento. Nella FC questi eventi sono peggiorati dallo sbilanciamento energetico dovuto a più fattori. Anche le vie biliari sono interessate dall'alterazione del canale del cloro, con conseguente colestasi per il rallentato deflusso biliare, causa di epatopatia che può condurre nel 5% dei casi a una cirrosi biliare focale che, nonostante un decorso più lento rispetto a quanto si osserva in altre forme, può richiedere l'effettuazione di un trapianto epatico. L'atresia dei vasi deferenti rende conto della sterilità che si osserva, tranne rare eccezioni, nei maschi, che può essere anche l'unica manifestazione clinica della malattia. Tra le complicanze della malattia, il diabete mellito da "strozzamento" delle insule

pancreatiche da parte della fibrosi (cistica) del pancreas, l'emottisi e lo pneumotorace aggravano il quadro clinico e il carico di cure necessarie per queste persone. Dalla scoperta del gene a oggi sono state identificate all'incirca 1900 mutazioni consultabili sul sito CFTR2 (<https://www.cftr2.org/>). Questa piattaforma provvede a fornire informazioni per il paziente, i medici e in generale per chi fosse interessato, sulle varianti e combinazioni genetiche causanti la fibrosi cistica, e su quelle di cui non si conoscono le conseguenze, per esempio riguardo al test del sudore, alla funzione polmonare, allo stato di funzionamento del pancreas e all'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*. La maggior parte di queste mutazioni sono puntiformi, oppure piccole delezioni o inserzioni. La mutazione più frequente nel mondo è la $[\Delta]F508$ che è presente in Italia in omozigosi nel 21,5% e in eterozigosi nel 46,5% della popolazione. Le mutazioni non identificate (unknown) arrivano intorno al 6%. Queste diverse mutazioni incidono a livelli diversi della struttura del gene, e pertanto inducono anomalie strutturali diverse della proteina CFTR: alcune mutazioni fanno sì che essa non venga prodotta affatto, altre permettono che venga prodotta una proteina poco funzionante o ridotta in quantità. Però non di tutte le mutazioni si conosce l'effetto ultimo sulla proteina CFTR e quindi sulle sue conseguenze cliniche. La mutazione $[\Delta]F508$ in omozigosi comporta sempre insufficienza pancreatica, mentre la condizione di sufficienza pancreatica, che interessa il 10%-15% dei pazienti con FC, si associa ad altre mutazioni o a genotipi costituiti da combinazione di $[\Delta]F508$ con altra mutazione. Alcune mutazioni determinano forme relativamente lievi di malattia. Le mutazioni di cui si conosce l'effetto sulla proteina CFTR sono state suddivise in classi, secondo l'alterazione che inducono nel canale del cloro, che va dalla biosintesi fino a un basso livello del trascritto e di

pancreatiche da parte della fibrosi (cistica) del pancreas, l'emottisi e lo pneumotorace aggravano il quadro clinico e il carico di cure necessarie per queste persone.

Dalla scoperta del gene a oggi sono state identificate all'incirca 1900 mutazioni consultabili sul sito CFTR2 (<https://www.cftr2.org/>). Questa piattaforma provvede a fornire informazioni per il paziente, i medici e in generale per chi fosse interessato, sulle varianti e combinazioni genetiche causanti la fibrosi cistica, e su quelle di cui non si conoscono le conseguenze, per esempio riguardo al test del sudore, alla funzione polmonare, allo stato di funzionamento del pancreas e all'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*.

La maggior parte di queste mutazioni sono puntiformi, oppure piccole delezioni o inserzioni. La mutazione più frequente nel mondo è la $[\Delta]F508$ che è presente in Italia in omozigosi nel 21,5% e in eterozigosi nel 46,5% della popolazione. Le mutazioni non identificate (unknown) arrivano intorno al 6%.

Queste diverse mutazioni incidono a livelli diversi della struttura del gene, e pertanto inducono anomalie strutturali diverse della proteina CFTR: alcune mutazioni fanno sì che essa non venga prodotta affatto, altre permettono che venga prodotta una proteina poco funzionante o ridotta in quantità. Però non di tutte le mutazioni si conosce l'effetto ultimo sulla proteina CFTR e quindi sulle sue conseguenze cliniche.

La mutazione $[\Delta]F508$ in omozigosi comporta sempre insufficienza pancreatica, mentre la condizione di sufficienza pancreatica, che interessa il 10%-15% dei pazienti con FC, si associa ad altre mutazioni o a genotipi costituiti da combinazione di $[\Delta]F508$ con altra mutazione. Alcune mutazioni determinano forme relativamente lievi di malattia. Le mutazioni di cui si conosce l'effetto sulla proteina CFTR sono state suddivise in classi, secondo l'alterazione che inducono nel canale del cloro, che va dalla biosintesi fino a un basso livello del trascritto e di

proteina sulla superficie cellulare (Figura 1). Le mutazioni appartenenti alle classi I, II e III alterano maggiormente il destino della proteina, non consentendone affatto la produzione (classe I) o producendo una proteina molto difettosa classe II e III; quelle di classe IV consentono la sintesi di una proteina difettosa ma capace di svolgere, seppure in piccolissima misura, la sua funzione; quelle di classe V permettono la produzione di una certa quota, anche se piccola, di proteina normale. Si conoscono gli effetti delle mutazioni sul pancreas: le mutazioni di classe I, II e III determinano insufficienza pancreatica; quelle di classe IV e V permettono (con qualche eccezione) che il pancreas funzioni.

Non si conoscono ancora sufficientemente le relazioni fra le mutazioni e l'interessamento di altri organi oltre al pancreas: polmoni, fegato, intestino, apparato riproduttivo. In generale le classi di mutazioni dalla I alla III tendono ad avere una minima funzione proteica e quindi una maggiore severità di malattia, associata quindi a insufficienza pancreatica, ileo da meconio, diabete, e patologia epatica. Le classi IV e V rappresentano mutazioni con un fenotipo più lieve. La presenza di almeno un allele con una funzione residua è associata a un migliore stato nutrizionale e a una patologia polmonare meno severa. L'evoluzione della malattia e quindi, nella maggior parte dei casi, la durata della vita del soggetto con FC, dipendono da un insieme di fattori, che sono in parte genetici e in parte di altra natura: fattori genetici sono le mutazioni del gene e l'eventuale presenza di geni modificatori; fattori non genetici sono le cure che vengono praticate, il livello di aderenza a esse e una serie di

fattori sociali determinanti (ambiente, famiglia, scuola, gioco, sport, lavoro, socializzazione, clima) in cui la persona con FC vive cioè lo stile di vita che adotta. Data la grande varietà delle combinazioni di questi fattori, ogni malato è diverso dall'altro.

Epidemiologia

La FC è la più comune delle malattie genetiche potenzialmente fatali per la razza caucasica. Gli eterozigoti non presentano sintomi mentre la malattia si manifesta solo allo stato omozigote. Quando i genitori sono portatori i figli hanno:

- 1 50% di probabilità di essere eterozigoti, cioè portatori di una sola mutazione;
- 2 25% di probabilità di non avere ereditato alcuna mutazione;
- 3 25% di probabilità di essere malati avendo ereditato entrambe le mutazioni provenienti dai genitori.

I portatori sani sono circa 1 ogni 25 individui, con possibilità di generare un soggetto affetto da FC ogni 400 gravidanze. Da dati derivati dal Registro Italiano Fibrosi Cistica (su dati raccolti fino al 2014) in Italia sono presenti 4981 persone affette da FC (52% maschi, 48% femmine). L'incidenza dovrebbe essere in Italia sovrapponibile a quella segnalata in letteratura nella popolazione caucasica, anche se nel Registro Italiano Fibrosi Cistica relativo al primo report 2014 l'incidenza di malattia è 1 su 8243 su 100.000 nati vivi. In aumento gli adulti (≥ 18 anni) per entrambi i sessi, grazie a un aumento della sopravvivenza dei pazienti con diagnosi di FC. La popolazione pediatrica è rappresentata da circa il 50%. È di interesse segnalare come una riduzione dell'incidenza di malattia si sia ottenuta in seguito a un programma di

identificazione del portatore effettuato tra il 1993 e il 2007 in Veneto e in Trentino Alto Adige.

Lo screening genetico dello stato di portatore sano in una persona della popolazione generale che intenda procreare è possibile attraverso il test genetico per FC. In questi casi viene offerta la ricerca delle mutazioni più frequenti di quell'area geografica fino allo scanning genomico nelle coppie a rischio. Se una persona della popolazione generale risulta portatore al test, è importante che anche il partner si sottoponga a test genetico. Se entrambi risultano portatori si può ricorrere, in caso di gravidanza, alla diagnosi prenatale per FC, o alla diagnosi pre-impianto. Sebbene il test non sia offerto dal SSN, l'informazione sulla possibilità che questo possa essere effettuato dovrebbe essere offerta a tutte le coppie, quanto meno dal proprio medico curante e certamente dal ginecologo. Ovviamente è fortemente raccomandato che si sottoponga al test genetico chi ha parenti con FC o parenti portatori sani di una mutazione del gene CFTR perché ha maggiori probabilità rispetto alla popolazione generale di essere portatore del gene CFTR. In questo caso l'esame è gratuito.

Diagnosi

La diagnosi prenatale per FC è indicata e fornisce un risultato sicuro nelle coppie di portatori di mutazioni del gene CFTR (eterozigoti) in quanto il rischio di avere un bambino con FC è elevato (25% di rischio a ogni gravidanza). Si esegue attraverso prelievo di villo coriale (villocentesi) in decima settimana di gravidanza. Dal villo prelevato è estratto il DNA, esclusa la contaminazione del DNA fetale da parte di DNA materno o eterologo, controllata la corretta correlazione familiare; in caso di dubbio diagnostico viene controllata la paternità. Viene infine applicato il test genetico per FC (analisi delle mutazioni del gene CFTR di cui sono portatori i genitori). La diagnosi prenatale si può eseguire con amniocentesi e da qualche tempo anche pre-impianto attraverso tecniche di fecondazione assistita. La tipologia di richiesta può essere concordata con il centro di genetica molecolare di riferimento per l'area geografica di appartenenza.

La diagnosi di FC oggi in Italia si fa soprattutto in base a procedure di screening neonatale della malattia, che si basa su un valore elevato di tripsinogeno immunoreattivo (IRT) sulla goccia di sangue prelevata alla nascita per l'esecuzione anche di altri screening. I neonati risultati positivi sono richiamati per la ripetizione della determinazione dell'IRT (strategia di screening IRT/IRT) che, se positivo, indica

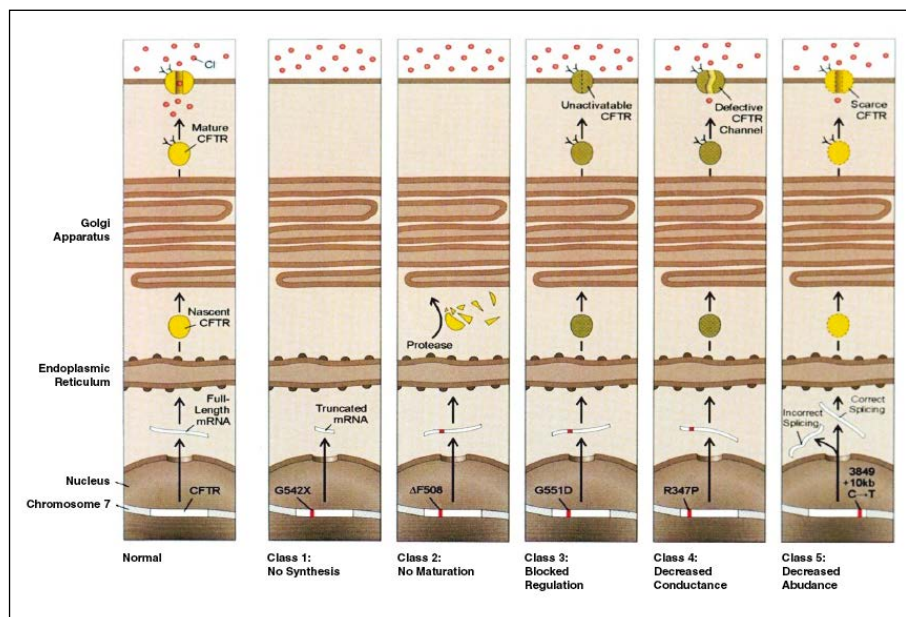


Figura 1. Alterazioni del canale del cloro in base alle varie classi di mutazioni.

l'opportunità di effettuare il test di conferma costituito dal test del sudore, secondo la tecnica di Gibson e Cooke, che presuppone la determinazione quantitativa del cloro nel sudore raccolto in una quantità superiore a 75 mg dopo stimolazione ionoforetica con pilocarpina. I valori del test superiori a 60 mEq/l permettono di porre la diagnosi di FC; quelli inferiori a 30 sono definiti nella norma. I valori compresi tra 30 e 59 sono in un'area grigia che necessitano, oltre alla ripetizione del test, la determinazione della ricerca delle mutazioni genetiche del CFTR. In numerosi stati del mondo occidentale e regioni in Italia, alla ripetizione della determinazione dell'IRT (in qualcuno già al momento della prima determinazione) viene associata la determinazione di mutazioni genetiche (strategia di screening IRT/DNA). Il Friuli Venezia Giulia è l'unica regione in cui non è presente e in atto un programma di screening per FC.

In Italia, da dati del Registro italiano disponibili e aggiornati al 2014, la percentuale di nuovi casi diagnosticati per screening neonatale è dell'85,75%. Un recente studio pubblicato su *Journal of Pediatrics* fa rilevare che, benché i programmi di screening neonatale abbiano drammaticamente modificato le diagnosi in tutto il mondo, ancora non tutti i territori sono coperti da tale programma (1/3 in US) e falsi negativi possono essere presenti. Infatti nello studio viene descritto come nel periodo incluso tra il 1995 e il 2005 l'8,3% delle diagnosi poste fossero di adulti con età media di 34 anni. La situazione italiana non è migliore. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto una diagnosi di FC prima del compimento del secondo anno di vita (circa il 68%) ma circa il 12% è ancora diagnosticata dopo i 18 anni. Sempre da dati del Registro si evidenzia come, nella fascia di età compresa tra 0 e 17 anni, il 45% delle diagnosi sia avvenuto seppure con screening negativo o con screening non eseguito. Diciassette pazienti con screening positivo sono sfuggiti all'approfondimento diagnostico per mancanza del consenso da parte dei genitori; tali bambini sono stati diagnosticati successivamente per sintomi: pancreatiti o disidratazione o familiarità.

Pertanto, come mostrato nella **Figura 2**, sono stati rivisti i criteri diagnostici nei casi con screening positivo, con l'obiettivo di attuare un intervento precoce che avesse la possibilità di modificare il decorso della malattia: ritardarlo per la mancata presa in cura presso un centro o la mancata attuazione di protocolli di cura intensivi sin dai primi mesi di vita può vanificare l'opportunità che tale strategia di diagnosi offre.

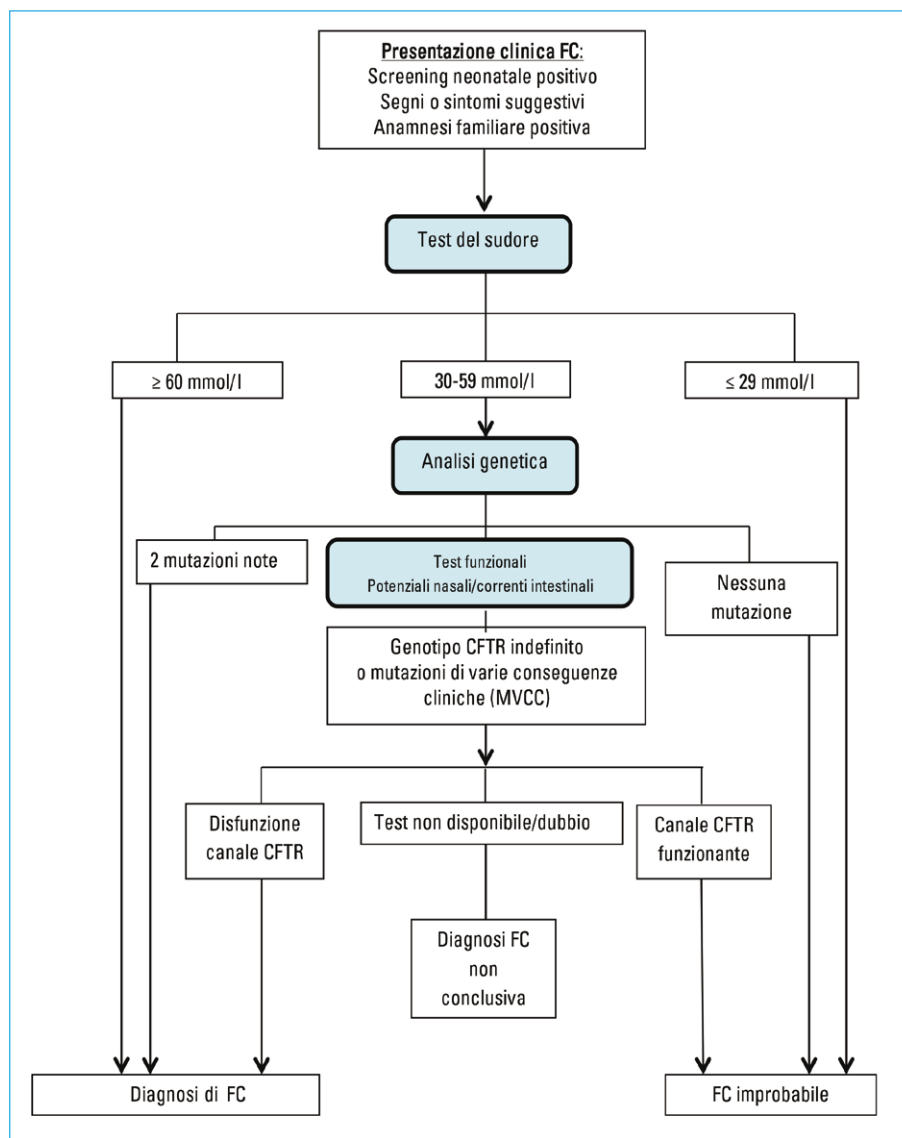


Figura 2. Criteri diagnostici per pazienti con screening neonatale positivo.

La diagnosi di FC si basa sul test del sudore, un test che misura la concentrazione di sale nel sudore. Una concentrazione superiore a 60 mEq di cloro per litro è diagnostica. Valori di cloro inferiori ai 30 mEq escludono la malattia pur con qualche rara eccezione. Valori intermedi non conclusivi o casi dubbi richiedono il ricorso all'analisi genetica con la ricerca delle mutazioni del gene CFTR note come causanti malattia. In loro assenza, secondo i sintomi di presentazione e in presenza di una sola mutazione nota causante malattia, si potrà concludere per un disordine CFTR correlato. Anche se in quasi tutte le regioni italiane la diagnosi di FC viene posta per screening neonatale, per i bambini che fossero sfuggiti allo screening, per quelli nati in regioni dove lo screening non viene effettuato o in caso di falsi negativi, è bene tener presenti i sintomi che devono indurre il medico a sospettare la diagnosi e far eseguire il test del sudore e il percorso diagnostico tratto dalle più recenti linee guida internazionali. In **Tabella 1** sono de-

scritti i segni e i sintomi di FC che un pediatra dovrebbe tenere presente.

Esistono linee guida definite per la popolazione pediatrica proprio per la peculiarità dei problemi e le opportunità di un intervento precoce che sia possibile in questa fascia d'età.

I bambini diagnosticati per ileo da meconio alla nascita o con sintomi precoci sono presi in carico presso centri specializzati e trattati per i loro bisogni acuti.

I neonati diagnosticati per screening sono spesso "pre-sintomatici", "asintomatici" o con "sintomi subclinici"; molti di questi però svilupperanno i sintomi classici entro il primo mese di vita e saranno a rischio di complicanze come la disidratazione con alcalosi metabolica, l'insufficienza pancreatica e i sintomi respiratori. Pertanto le linee guida internazionali raccomandano la presa in carico presso il Centro di Fibrosi Cistica entro 48-72 ore (1-3 giorni lavorativi) dall'esecuzione del test del sudore e quindi dalla diagnosi. Essendo questi neonati apparentemente sani, la diagnosi è

TABELLA 1. Segni e sintomi suggestivi di fibrosi cistica		
Condizioni di presentazione	Frequente come prima manifestazione	Raro come prima manifestazione
Anamnesi familiare	Sorelle, fratelli, genitori affetti	Genitore di un bambino con FC
Seni nasali	Sinusite cronica, polipi nasali	
Basse vie respiratorie	Bronchiectasie, infezioni della basse vie respiratorie croniche o ricorrenti (soprattutto infezioni da <i>Pseudomonas</i>)	Aspergilloso broncopolmonare allergica, infezioni da micobatteri non tubercolari, asma, BPCO
Lume gastrointestinale	Ileo da meconio, sindrome da ostruzione intestinale distale	Disturbi della motilità gastrointestinale, prolasso rettale
Epatobiliare	Insufficienza pancreatica, pancreatiti ricorrenti	Aumento delle transaminasi, ecchimosi, cirrosi, ittero neonatale prolungato, deficit delle vitamine liposolubili (che può presentarsi con anemia, edema, cecità notturna, rash cutaneo)
Apparato riproduttivo	Infertilità maschile a causa della agenesia dei dotti deferenti (CBAVD)	Infertilità femminile
Altro	Disidratazione iponatriemica, scarsa crescita	Sindrome pseudo-Bartter, dita a bacchetta di tamburo, corrugamento della cute delle mani esposte all'acqua

quanto mai inaspettata; perciò l'impatto psicologico alla prima visita è molto intenso come descritto in **Tabella 2**.

Va assicurato un tempo adeguato alla famiglia in modo da offrire informazioni comprensibili rispetto alle cure. Il tempo medio della prima visita dovrebbe essere di circa 2 ore; un colloquio "faccia a faccia" tra la famiglia e il team di cura. Durante questo colloquio andranno stimati lo stato emotivo e il livello sociale della famiglia, e sarà spiegato come sappiamo che il neonato abbia la FC. Andranno chiarite le basi

genetiche per cui si determina la malattia; illustrate le cose più difficili riguardo alla malattia (cronicità, evolutività, infertilità nella maggior parte dei casi, mortalità) che richiede cure giornaliere. Andrà fornita una descrizione generale dei sintomi causati dalla FC e introdotto il concetto di team con la descrizione della funzione di tutte le figure previste nel centro, inclusi i genitori e il medico di famiglia parte essenziale del team di cura. Andranno fornite informazioni dettagliate sulle sedi dove raccogliere notizie sulla malattia,

fornendo indirizzi e referenze di fonti accreditate (suggerendo fortemente di evitare la ricerca di informazioni da amici e parenti, libri, web). Principalmente però durante questo colloquio andrà data una speranza ai genitori fornendo informazioni sull'incremento dell'aspettativa di vita; sui nuovi trattamenti e sull'attività dei ricercatori; sull'utilizzo di nuove terapie di cui potrà beneficiare il bambino nella sua vita, motivo questo per una attenta prevenzione necessaria ad evitare le complicanze, quindi il follow-up presso un centro specializzato. Andranno infine fornite informazioni su come e quando contattare il Centro di Fibrosi Cistica e prenotata una data per la visita successiva.

Un modello di cura di tipo collaborativo dovrebbe essere l'obiettivo da raggiungere con regolare comunicazione triangolare tra centro, medico di famiglia e famiglia. Il bambino dovrà infatti essere sottoposto a numerose visite sia dal pediatra di libera scelta che al Centro di Fibrosi Cistica durante i primi due anni di vita. Le visite pediatriche standard previste sono entro i primi 15 giorni di vita e al II, IV, VI, IX e XII mese nel primo anno. Il Centro di Fibrosi Cistica dovrà vedere il bambino mensilmente durante i primi sei mesi e ogni 2 mesi dal sesto al 12esimo mese di vita. Tali visite dovrebbero essere complementari provvedendo ognuna per le proprie competenze a soddisfare i bisogni del piccolo bambino. Nella **Tabella 3** sono descritti il numero di incontri e quanto previsto nei primi due anni di vita.

Esistono delle schede, come mostrato nella **Tabella 4**, in cui sono descritti i punti e le domande più rilevanti da condividere con la famiglia e il pediatra di famiglia per facilitare la comunicazione e la cura.

La comunicazione tra il centro e il pediatra è fondamentale per evitare ai familiari di

TABELLA 3. Problemi medici da discutere con la famiglia durante la visita iniziale presso il Centro FC.
Valutare lo stato emotivo ed educativo della famiglia
Spiegare come sappiamo che il neonato ha la FC
Spiegare i concetti genetici di base
Trasmettere i concetti più difficili sulla malattia: <ul style="list-style-type: none"> • Attualmente la FC è una malattia che limita la vita • La maggior parte dei maschi è infertile
La FC è una condizione cronica che richiede una continua cura quotidiana
Fornire una descrizione generale dei sintomi della FC e cosa li provoca
Introdurre il concetto di squadra di cura: <ul style="list-style-type: none"> • I genitori ed i medici fanno parte della squadra • La fondazione della FC fa parte della squadra
Sottolineare la necessità di ottenere informazioni sulla FC da fonti affidabili: <ul style="list-style-type: none"> • Fondazione della FC • Sito web della fondazione della FC (www.cfc.org) • Spiegare che sono comuni le informazioni errate e obsolete relative alla FC (ad esempio da amici e familiari, nei libri e sul web)
Donare alla famiglia la speranza: <ul style="list-style-type: none"> • L'aspettativa di vita è in costante aumento • Si stanno studiando molti nuovi trattamenti <ul style="list-style-type: none"> – Questi sono probabilmente dei vantaggi diretti nella vita del vostro bambino – Ecco perché la prevenzione è particolarmente importante ora – Per questo dobbiamo seguire il bambino nella nostra clinica; prendendo in considerazione di dare alle famiglie una copia delle raccomandazioni di monitoraggio e cura
<ul style="list-style-type: none"> • Descrivere come contattare il centro di assistenza FC per domande o preoccupazioni; programmare la prossima visita prima che la famiglia vada via

TABELLA 3. Numero di visite nei primi due anni di vita del bambino con FC.

Età al momento della visita	Giorno del test del sudore	24 -48 ore dalla diagnosi	1 sett dopo o 1 mese	II mese	III mese	IV mese	V mese	VI mese	VIII mese	X mese	I anno	Ogni 2-3 mesi nel secondo anno di vita	II anno		
							Alcuni centri possono aggiungere visite di controllo a 7, 9 e 11 mesi								
Discutere la diagnosi	Entrambe le visite			x	x	x									
Incoraggiare allattamento al seno	Entrambe le visite			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Iniziare estratto pancreatico	Entrambe le visite														
Iniziare supplementazione di sale															
Iniziare supplementazione vitaminica	Entrambe le visite														
EO / tampone ipofaringeo	Entrambe le visite														
Avvio FTR															
Stabilire incremento ponderale, assunzioni caloriche, dosaggio estratto pancreatico															
TEST DIAGNOSTICI															
Test del sudore		x													
Test di funzionalità pancreatico	In una di queste visite			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Coltura escreato															
Rx torace				In una di queste visite											
Determinazione vit. A, D, E			In una di queste visite												
Elettroliti sierici, azotemia, creatininemia															
Esame emocromo-citometrico															
GOT/GPT/GGT, bilirubina, albumina, fosfolipasi alcalina															
ISTRUZIONI															
Controllo infezione															
Compilare il modulo "Chi chiamare-dove andare"			Entrambe le visite												
Consenso all'inserimento dei dati nel Registro Italiano FC			Entrambe le visite												
Discutere della ricerca clinica			x	x	x						x		x		
Comportamento alimentare/norme anticipatorie di malnutrizione						Entrambe le visite			Entrambe le visite			Atta 2 ^a di queste visite			
Consulenza nutrizionale			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Consulenza FTR															
Educazione per evitare l'esposizione al fumo passivo															
Consulenza genetica	In una di queste visite							x			x				

avere messaggi conflittuali, considerando che l'obiettivo delle cure è diverso rispetto alle cure pediatriche standard (per esempio enfatizzare la necessità di un bambino paffutello a differenza della pratica di prevenzione generale dell'obesità). Va tenuto conto in maniera attenta della perdita di peso, della tosse o dell'asma, dei cambiamenti di terapia, della perdita di aderenza al trattamento, o della difficoltà ad assumere terapie; bisogna preoccuparsi delle infezioni in altri familiari o dello stato di immunizzazione. Inoltre ospedalizzazioni o cambi di trattamento andrebbero comunicati, documentati e condivisi. Nella **Tabella 5** sono

descritte le più importanti nozioni che il pediatra deve conoscere sulla FC basate su opinioni di esperti.

A tal proposito l'importanza di monitorare con esame obiettivo accurato i rumori umidi toracici riportati in studi clinici controllati come predittivi di rischio di trapianto polmonare. I criteri di riaccensione respiratoria, quindi la necessità di antibioticoterapia, sono descritti nella **Tabella 6**. L'antibiotico va scelto in base alla colonizzazione batterica presente nell'albero bronchiale e praticato sempre a dosaggi aumentati rispetto alla popolazione pediatrica e per una durata maggiore.

Prognosi della fibrosi cistica

Grazie ai progressi della ricerca e delle cure, i bambini che nascono oggi con questa malattia hanno un'aspettativa media di vita di 40 anni e oltre, mentre non superavano l'infanzia cinquanta anni fa, quando la malattia fu scoperta e si cominciò a curarla. È ben dimostrato che la centralizzazione delle cure ha comportato questo importante incremento nell'attesa di vita dei pazienti.

Trattamento

Le cure vengono impostate e monitorate presso centri specializzati. La legge 23

TABELLA 4. Esempio di scheda per i genitori di un bambino con FC per un comportamento appropriato.

Numero di telefono del Centro FC: _____ Lun-Ven: _____
 Reperibilità: _____

Cosa fare se il mio bambino sta bene:	Centro FC		Pediatra di base	
	Visita		Visita	Altro
Bilancio di salute				
Vaccinazioni obbligatorie e facoltative				
Vaccinazione anti-influenzale				
Visita di controllo FC				

Cosa fare se il mio bambino sta male e:	Centro FC		Pediatra di base		Altro
	Chiamata telefonica	Visita	Chiamata telefonica	Visita	
Ha il naso che cola o congestione nasale					
Ha broncospasmo o difficoltà respiratoria					
Ha la tosse					
Ha la diarrea					
Le feci non sono normali					
Ha mal di stomaco					
Ha la febbre					
Ha un esantema					
Altro					

Cosa fare se ho domande in merito a:	Centro FC		Pediatra di base		Altro
	Chiamata telefonica	Visita	Chiamata telefonica	Visita	
Comportamenti che mi spaventano					
Farmaci che il bambino assume					
Dare l'estratto pancreatico con gli alimenti					
Gestire la malattia di mio figlio					
Segni di infezione					
Valutare se mio figlio prende abbastanza peso					
Altro					

TABELLA 5. Bisogni specifici dei pazienti con FC, per il pediatra di base

Fino a 2 anni di vita i bambini con FC necessitano di supplementazione di sali con soluzione ipertonica (NaCl 2 mEq/ml), oltre quest'età è sufficiente l'aggiunta di sale nei cibi
Per i primi 2 anni la % P/H deve essere $\geq 50\%$ P <ul style="list-style-type: none"> • Incoraggiare una dieta ricca di grassi, includendo l'utilizzo del latte intero • Informare il centro FC di qualsiasi incremento o decremento ponderale
I sintomi di esordio possono essere subdoli, chiamare il centro FC se è presente qualsiasi sintomo respiratorio o gastrointestinale, come: <ul style="list-style-type: none"> • Tosse o broncospasmo <ul style="list-style-type: none"> – Nei bambini con FC gli antibiotici sono utilizzati più frequentemente e per periodi di tempo più lunghi rispetto ad altri bambini • Perdita di feci o dolore addominale
L'aspettativa di vita è in aumento, ma dipende dai trattamenti quotidiani <ul style="list-style-type: none"> • L'obiettivo è che questi bambini arrivino a condurre una normale vita da adulti • Ad ogni controllo valutare l'aderenza alle prescrizioni rilasciate dal centro FC • Rinforzare gli elementi favorevoli all'aderenza (molto importante per i bambini che richiedono trattamenti giornalieri, ma che possono essere vissuti come un carico eccessivo)
La diagnosi crea delle difficoltà psicosociali <ul style="list-style-type: none"> • I contatti diretti tra pazienti con FC andrebbero evitati al fine di prevenire le cross infezioni • La FC può rappresentare uno stress per tutta la famiglia <ul style="list-style-type: none"> – Chiedere come vivono la malattia i fratelli/sorelle non affetti – Condividere con i membri del centro FC le osservazioni sulle dinamiche familiari

TABELLA 6. Criteri di Fuchs et al. modificati

La riacutizzazione può essere definita come necessità di trattamento antibiotico in presenza di un recente cambiamento in almeno due dei seguenti segni e sintomi: <ul style="list-style-type: none"> • Modifiche del colore o del volume di espettorato • Aumento della tosse • Aumento della sensazione di malessere generalizzato, dell'affaticabilità, letargia • Anoressia o perdita di peso • Riduzione della funzionalità polmonare $\geq 10\%$ • Modifiche al Rx torace • Incremento della dispnea
--

dicembre 1993, n. 548, all'art. 2 prevede che "le regioni istituiscano, a livello ospedaliero o universitario, un centro regionale specializzato di riferimento con funzioni di prevenzione, di diagnosi, di cura e di riabilitazione dei malati, di orientamento e coordinamento delle attività sanitarie, sociali, formative e informative e, dove ne esistano le condizioni adeguate, di ricerca sulla FC, per le finalità di cui all'articolo 1...".

Come già descritto ampiamente, è fondamentale che il bambino diagnosticato per screening venga preso in carico presso un Centro FC entro 48-72 ore dalla diagnosi, per una valutazione iniziale della situazione polmonare e della sufficienza digestiva, l'avvio di trattamento preventivo della malattia polmonare, di supplementazione vitaminica (quelle liposolubili eventualmente perdute in caso di insufficienza digestiva), di elettroliti per la prevenzione della deplezione salina e, soprattutto, per la consulenza genetica, le informazioni sulla malattia e l'istruzione al trattamento domiciliare da parte della famiglia.

Cosa prevedono i trattamenti cardine

Fisioterapia e riabilitazione respiratoria: anche se l'efficacia della fisioterapia respiratoria con battiture e drenaggio posturale non è basata su trial clinici, c'è consenso per la raccomandazione dell'avvio di queste tecniche e dell'istruzione della famiglia alle stesse, tenuto conto dell'accumulo di muco nell'albero bronchiale che può condurre a una atelettasia polmonare che, se non detersa, potrà costituire una fonte di infezioni da parte dei batteri che colonizzano l'albero bronchiale nella FC.

Sono a disposizione varie tecniche di rimozione (o drenaggio) delle secrezioni e il trattamento deve essere individualizzato in base all'età e alle condizioni respiratorie del paziente, tenendo conto della compatibilità di tale terapia con le attività complessive del soggetto. Particolare attenzione viene dedicata all'educazione a uno stile di vita attivo con attitudine al movimento e allo sport: l'esercizio fisico favorisce uno sviluppo armonico della persona malata, facilita la rimozione delle secrezioni e l'efficacia della funzione respiratoria.

Aerosolterapia: per fluidificare il muco o somministrare antibiotici per controllare l'infezione respiratoria cronica. Le tecniche di drenaggio devono essere precedute dalla somministrazione di aerosol di soluzione fisiologica o di soluzione salina ipertonica per consentire la fluidificazione del muco tramite dispositivi che nebulizzano la soluzione a particelle di pochi micron per ottenere la loro diffusione nell'albero bronchiale. Nelle forme moderate-severe definite dalla FEV1 alla spirometria < 70 e < 40 , rispettivamente, sono state prodotte prove di sostanziale efficacia dall'uso per aerosol del dornase alfa ricombinante, mirato alla dissoluzione del DNA dei leucociti neutrofili, incrementato come esito della loro contrapposizione all'infezione batterica. La cronologia della colonizzazione dell'albero bronchiale secondo l'età è mostrata nella **Figura 3**.

Il trattamento antibiotico deve essere avviato in presenza di segni di infezione polmonare e rivolto al batterio presente nel tampone ipofaringeo o nella coltura dell'escreato nei soggetti che riescano a produrlo. Fa eccezione lo *Pseudomonas aeruginosa* la cui prima comparsa e colonizzazione cronica devono essere posposte prima possibile, in quanto possono rappresentare un punto di non ritorno della malattia polmonare. Per questo motivo vengono effettuati due tentativi di trattamento combinato di un antibiotico per bocca, quale un fluoro-chinolone, in associazione a colimicina o tobramicina per aerosol, e in caso di persistenza viene praticato un ciclo di antibiotico in vena per 14 giorni con la stessa combinazione utilizzata in caso di riaccensioni infettive da questo batterio, cioè un betalattamico e un aminoglicoside. Queste possono essere trattate anche per via orale se meno severe e se rivolte contro lo *Staphylococcus aureus*. Per ridurre il numero delle riaccensioni polmonari da *Pseudomonas aeruginosa* vengono utilizzati antibiotici per aerosol a intermittenza per mantenere bassa la carica batterica. Un ruolo sempre maggiore viene giocato da Micobatteri atipici che, oltre a indurre il deterioramento della funzione polmonare, rappresentano spesso una controindicazione al trapianto polmonare. Sono previste 4 colture all'anno dello sputo che nei primi anni di vita, e cioè fino a che il bambino non abbia imparato a produrre lo sputo, possono essere sostituite dal tampone ipofaringeo profondo.

Supplementazione con estratto pancreatico: nell'85% dei soggetti con FC è presente già nei primi mesi o si svilupperà successivamente una insufficienza digestiva

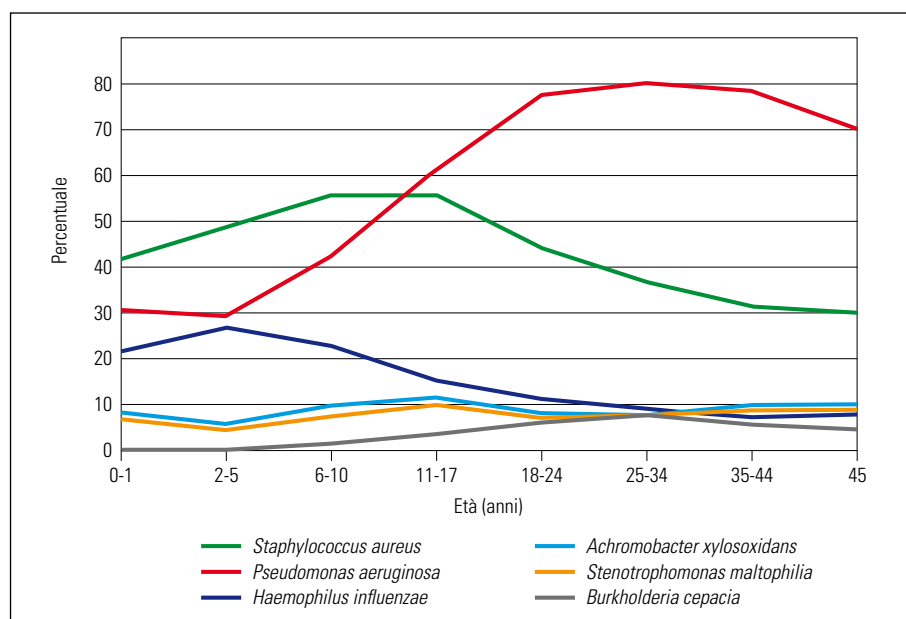


Figura 3. Cronologia della colonizzazione batterica dell'albero bronchiale secondo l'età del paziente con FC.

va pancreatica, indicata da un basso valore di elastasi fecale. È necessario, pertanto, far assumere la terapia sostitutiva pancreatica a base di enzimi calcolati in unità di lipasi rispetto al peso corporeo (circa 1000-1500 unità di lipasi/kg). In prossimità dei pasti dovranno essere somministrate le vitamine liposolubili (A, D, E, K), per consentire un loro adeguato assorbimento, e il loro livello ematico dovrà essere monitorato periodicamente. A parte la prevenzione dei deficit di vitamina A, D e K, è importante garantire un adeguato livello di vitamina E, per l'effetto antiossidante che svolge tale vitamina nella difesa dalle infezioni.

Nutrizione: alimentazione sostenuta, ipercalorica, ricca di grassi, associata a somministrazione di enzimi pancreatici a ogni pasto, in sostituzione di quelli che il pancreas non produce, e integrata da vitamine liposolubili. Supplementazione con sale, specie nel bambino piccolo, nella stagione calda e nell'esercizio fisico sostenuto. È stato da tempo riconosciuto il ruolo della nutrizione nell'influenzare il decorso della malattia. Per tale motivo la sorveglianza dello stato nutrizionale è fondamentale, soprattutto ora che quasi tutti i bambini sono diagnosticati per screening, per programmare interventi nutrizionali invasivi con la somministrazione enterale di alimento con sondino naso-gastrico, prima ancora che si instauri un deficit della crescita in altezza che rappresenta, se non corretto, un fattore predittivo di prognosi infausta. Per interventi riabilitativi nutrizionali prolungati è necessario effettuare una stomia percutanea per via endoscopica.

Come detto in precedenza, l'alterazione del CFTR può riguardare i canalicoli biliari, per cui la colestasi, che può tradursi in una cirrosi biliare focale o multifocale nel 5% dei casi, dovrà essere trattata precocemente con acido ursodeossicolico, a un dosaggio fino a 30 m/kg/die. In casi di ipertensione portale e progressione in scompenso epatico, può essere richiesto un trapianto epatico.

Tra le complicanze, il diabete mellito raggiunge una prevalenza di oltre il 30% con l'avanzare dell'età e può coincidere con un peggioramento della malattia, preceduto da alterazione dello stato nutrizionale. Per tale motivo, anche per il suo effetto anabolizzante, sarà necessario il precoce utilizzo di insulina. L'infiammazione polmonare si avvale di cicli di terapia con cortisonici o altri farmaci antinfiammatori. Il cortisone è particolarmente impiegato nella "aspergillosi broncopulmonare allergica", che è una complicanza. Le altre varie complicanze hanno trattamenti specifici: fluidificazione del contenuto intestinale nelle sindromi ostruttive, trattamenti per contrastare l'osteoporosi. Per gli adulti che vogliono avere figli, l'infertilità maschile può essere trattata con tecniche di procreazione medicalmente assistita. L'emottisi, se ricorrente e massiva, richiede l'embolizzazione bronchiale. Lo pneumotorace, se il collasso polmonare è superiore al 10%, può richiedere un tubo di drenaggio toracico.

Con il progredire della malattia può essere necessario candidare i soggetti a trapianto polmonare. Le indicazioni a questo sono un rapido e irreversibile deterioramento della funzione polmonare, e della

qualità di vita e l'incrementato uso o dipendenza dagli antibiotici per i quali si determinano delle resistenze. I tempi medi di attesa sono intorno ai 2 anni, ma non per tutti i candidati a trapianto c'è la disponibilità degli organi. Ormai l'importanza della tempestività nell'inserimento in lista di trapianto è dimostrata essere discriminante nell'incremento della sopravvivenza, come rilevato in uno studio di coorte in cui si compara la differenza tra USA e Canada nell'accesso alle liste di attesa e la relativa sopravvivenza. L'intensità e la complessità del trattamento rendono essenziale un adeguato supporto psicologico e sociale perché le cure possano essere accettate ed eseguite anche sul territorio. Nel corso del follow-up sono previsti esami strumentali e di laboratorio atti a definire lo stato di malattia e le eventuali complicanze.

Prospettive terapeutiche future

Sebbene le proiezioni della sopravvivenza delle persone con FC abbiano quasi raggiunto i 40 anni di età, grazie alla centralizzazione di cure intensive da parte di un team multidisciplinare che si prende cura globalmente del paziente con FC e della sua famiglia, e mentre la terapia genica segna il passo per l'insuccesso in atto dei tentativi di trasferimento del gene con vettori virali o liposomiali, le terapie con farmaci che agiscono sul canale del cloro producono qualche successo.

Esistono 3 agenti farmacologici che possono modulare il canale del cloro: a) correttori, che promuovono il traffico della proteina e l'inserzione sulla membrana; b) attivatori, che attivano la proteina adeguatamente ricollocata; c) potenziatori, che incrementano l'apertura del canale in risposta a segnali specifici CAMP mediati.

Ivacaftor è il primo di tali farmaci commercializzato da circa 2 anni e che agisce nelle mutazioni di classe III (gating), cioè in quelle in cui la proteina CFTR raggiunge la membrana apicale della cellula ma riesce a determinare l'apertura del canale del cloro raramente. In queste mutazioni l'attività del farmaco è ben evidente in quanto determina una negativizzazione del test del sudore e un miglioramento della funzione polmonare.

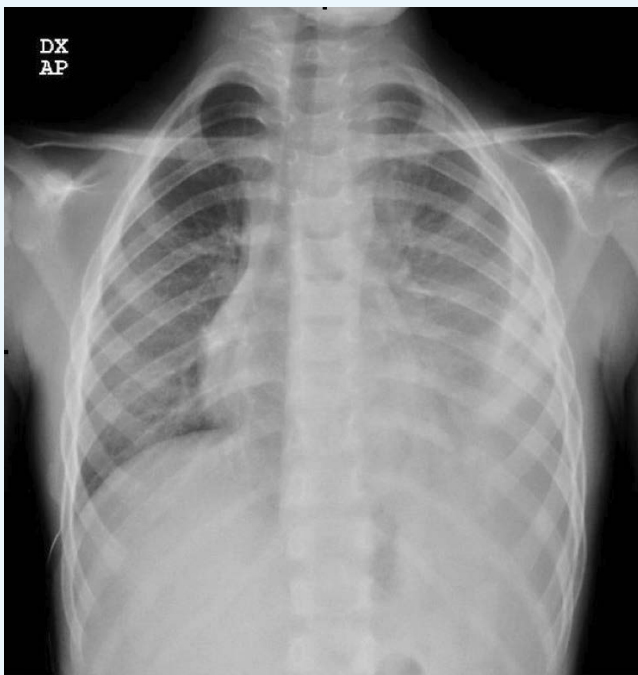
Il secondo farmaco attualmente disponibile per i pazienti con omozigosi [delta]F508 con età superiore ai 12 anni è una combinazione di correttore e potenziatore lumacaftor/ivacaftor. Se efficace, è auspicabile che la terapia possa essere applicata a tutti i pazienti se i costi saranno resi sostenibili per il Sistema Sanitario Nazionale.

- Bilton D, Canny G, Conway S, et al. Working Group on outcome parameters in clinical trials. Pulmonary exacerbation: Towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF. *J Cyst Fibros* 2011;10(Suppl 2):S79-S81.
- Brennan ML, Schrijver I. Cystic fibrosis: A Review of Associated Phenotypes, Use of Molecular Diagnostic Approaches, Genetic Characteristics, Progress, and Dilemmas. *J Mol Diagn* 2016;18:3-14.
- Chang EH, Zabner J. Precision Genomic Medicine in Cystic Fibrosis. *Clin Transl Sci* 2015;8:606-10.
- Cutting GR. Modifier genes in Mendelian disorders: the example of cystic fibrosis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1214:57-69.
- Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;155(6 Suppl):S73-93.
- Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* 2017;181S:S4-15.
- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:918-51.
- Kapoor H, Koolwal A, Singh A. Ivacaftor: a novel mutation modulating drug. *J Clin Diagn Res* 2014;8:11.
- Kerem E, Conway S, Elborn S, et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005;4:7-26.
- Konstan MW, McKone EF, Moss RB, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med* 2017;5:107-18.
- Konstan MW, Plant BJ, Elborn JS, et al. Efficacy response in CF patients treated with ivacaftor: post-hoc analysis. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:447-55.
- Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers with Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2016;137(4).
- Lucarelli M, Porcaro L, Biffignandi A, et al. A new targeted CFTR mutation panel based on next-generation sequencing technology. *J Mol Diagn* 2017;19:788-800.
- McColley SA, Schechter MS, Morgan WJ, et al. Risk factors for mortality before age 18 years in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:909-15.
- Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:680-9. Report Registro Italiano Fibrosi Cistica, 2014.
- Rosenfeld M, Ramsey BW, Gibson RL. Pseudomonas acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9(6):492-7.
- Stephenson AL, Sykes J, Stanojevic S. Survival Comparison of Patients with Cystic Fibrosis in Canada and the United States. *Ann Intern Med* 4 March 2017;166(8):537-46.

A COLPO D'OCCHIO

Rubrica a cura di Enrico Valletta e Martina Fornaro

UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni - L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì



Rx del torace in bambino di 5 anni con febbre da 3 giorni

Di cosa si tratta?

- Pneumotorace
- Polmonite con empiema pleurico
- Corpo estraneo nel bronco principale destro
- Corpo estraneo nel bronco principale sinistro
- Pneumomediastino
- Enfisema lobare congenito

Soluzione del quesito a p. 276