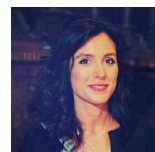
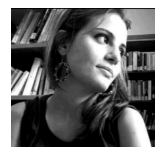


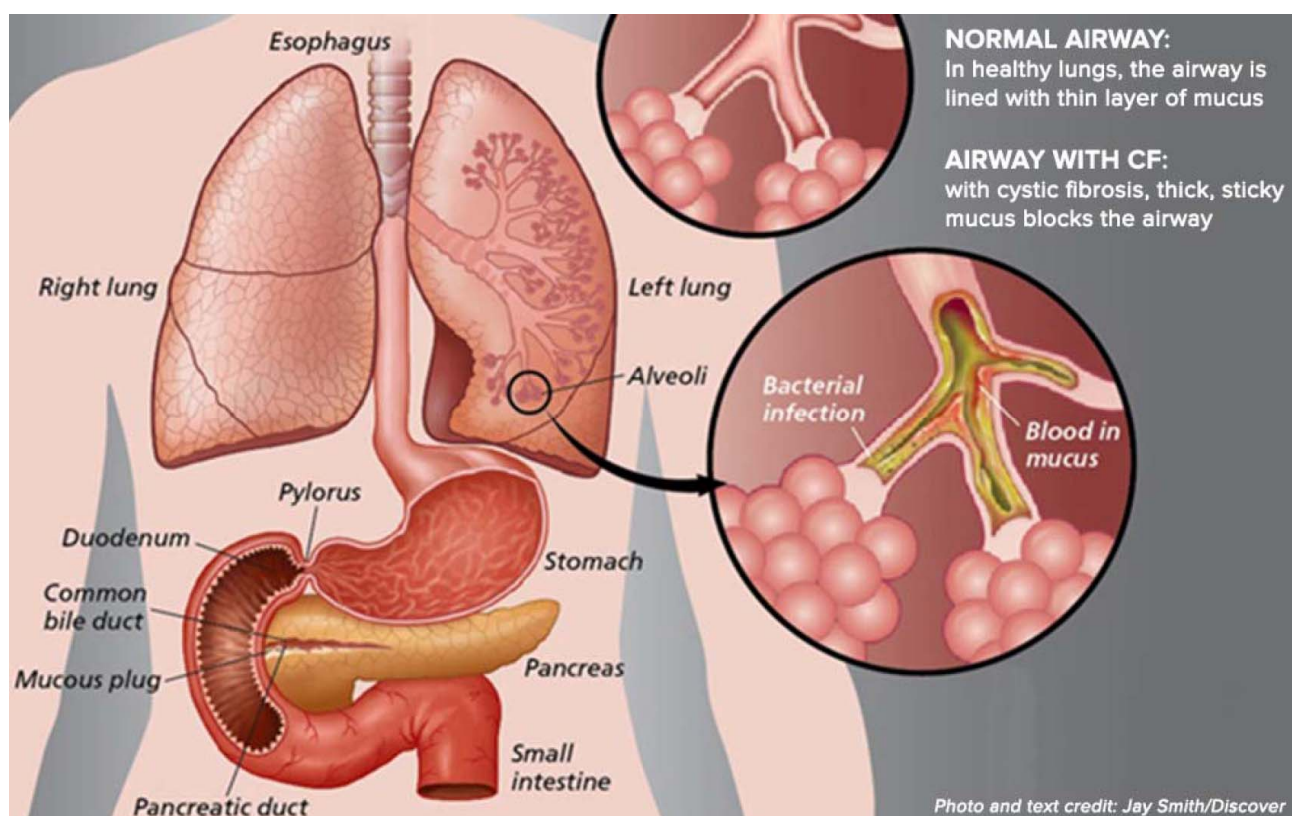
Fibrosi cistica: conoscerla per affrontarla

di Francesca Brufani e Laura Fortuna
Editor: Olivia Candini
Revisori Esperti: Manuela Platè, Silvia Buroni
Revisori Naive: Valentina Grampa, Erica Molinari



Parole Chiave: Biologia, Malattie Genetiche, Medicina, Ricerca Traslazionale

Permalink: <http://informa.airicerca.org/2018/06/18/fibrosi-cistica-conoscerla-per-affrontarla/>



La fibrosi cistica è la malattia genetica più comune nelle popolazioni occidentali (in Italia è affetto un bambino ogni 2.500-2.700 nati, per un totale di 200 nuovi casi per anno). Fino ad oggi sono state rilevate quasi 2000 mutazioni nel gene CF (la mutazione “?F508” è responsabile del 45,1% dei casi). La diagnosi usa lo screening in due modalità: neonatale ed ai portatori; l’analisi genetica neonatale è il dosaggio di tripsina immunoreattiva o IRT; per le coppie in età fertile è lo studio delle mutazioni del gene CFTR. Negli ultimi anni, a fronte di una patologia di difficile gestione terapeutica, sono state sviluppate nuove opzioni farmacologiche che agiscono a livello molecolare e modulano le attività della proteina difettosa. In questo articolo, facciamo il punto su quello che si conosce, e su come si può affrontare questa difficile malattia.

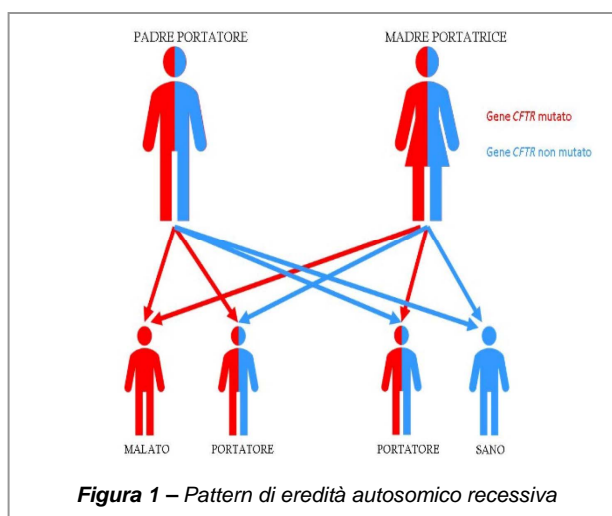
La fibrosi cistica (o mucoviscidosi) è la malattia genetica più comune nelle popolazioni occidentali ed una delle più frequenti in grado di accorciare la vita. È un difetto monogenico, dovuta alla mutazione del gene *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*) localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7 che causa il malfunzionamento della corrispondente proteina CFTR, ma si manifesta come malattia multi sistemica [1]. Viene definita “patologia invisibile” perché, non danneggiando in alcun modo le capacità intellettive e non manifestandosi sull’aspetto fisico né alla nascita, né in seguito nel corso della vita, riconoscere un malato di fibrosi cistica è molto più difficile rispetto ad altre malattie genetiche che comportano sintomi fisici evidenti. Ma il termine “invisibile” si riferisce anche al fatto che la fibrosi cistica è una malattia davvero poco conosciuta rispetto ad altre patologie genetiche anche meno diffuse.

La fibrosi cistica si trasmette con modalità autosomica recessiva e dunque, per risultarne affetti, bisogna ereditare i geni mutati da entrambi i genitori (Figura 1). Si stima che nel mondo ne siano affette circa 100.000 persone e che, in Italia, interessi 1 bambino ogni 2.500-2.700, per un totale di circa 200 nuovi casi all’anno, con uguale prevalenza tra maschi e femmine. La prevalenza di portatori sani, invece, è del 4% nella popolazione caucasica [2].

Ad oggi sono state individuate quasi più di 2.000 mutazioni nel gene *CFTR* (150 riconosciute come causa di malattia) e nella popolazione caucasica, la più ricorrente è la delezione di tre nucleotidi (CTT), che provoca la perdita dell’aminoacido fenilalanina codificato dal codone 508. Questa mutazione, indicata come “ $\Delta F508$ ” è presente nel 45,1% dei casi secondo i dati del Registro Italiano Fibrosi Cistica [3]. Quest’ultima, secondo lo schema in 6 gruppi (I-VI) che suddivide le mutazioni genetiche di *CFTR* in base alla funzione che vanno a turbare, rientra nelle categorie II-III per il suo impatto rispettivamente sulle ghiandole sudoripare e sui sistemi respiratorio e gastro-intestinale. Le classi I-III si manifestano con grave insufficienza pancreatica e alte concentrazioni di cloruro di sodio (NaCl) nel sudore e rappresentano le “forme gravi”, mentre quelle a decorso lieve, atipiche, sono poco o affatto sintomatiche e rientrano nelle classi IV-VI [4]. Altra mutazione che emerge dai dati del Registro Italiano Fibrosi Cistica è quella indicata come N1303K (mutazione di classe II), ricorrente nel 5,3% dei pazienti in Italia e tra le più frequenti del Sud Europa. [5].

La proteina *CFTR*, se funzionalmente intatta, regola il movimento del cloro e dell’acqua delle cellule epiteliali nelle ghiandole mucose. Una sua alterazione comporta la produzione di secrezioni

mucose e vischiose che, ristagnando, provocano l’ostruzione prevalentemente di bronchi, intestino, pancreas e facilitano la proliferazione batterica [6], (Figura 2). Nell’albero bronchiale, il cui grado di coinvolgimento è il principale responsabile della gravità della malattia, si innesca un circolo vizioso infiammazione-infezione che determina, infine, la destrutturazione del tessuto polmonare: l’infiammazione polmonare persistente, caratterizzata dall’aumento del reclutamento dei leucociti polimorfonucleati è una delle principali cause di morbilità e mortalità. *CFTR* è espresso in vari tipi di cellule, compresi i leucociti, ma il suo coinvolgimento nella regolazione del reclutamento di questi ultimi è sconosciuto [7].



I sintomi

In circa il 15% dei casi la malattia provoca una grave forma di occlusione intestinale (ileo da meconio) fin dalla nascita che, spesso, deve essere risolta chirurgicamente. Nella maggior parte dei casi si manifesta nelle prime settimane o mesi di vita con un ritardo della crescita, causato dall’insufficienza pancreatica che comporta scarsa assimilazione di grassi e vitamine liposolubili, aumento del volume fecale e stati di ipoproteinemia severa con edema generalizzato. Le feci si presentano untuose e maleodoranti, spesso c’è diarrea cronica e sono frequenti le infezioni alle vie aeree con tosse persistente, dapprima stizzosa poi catarrale, respiro sibilante ed affanno. Le infezioni polmonari sono dovute a microbi multi-resistenti agli antibiotici, compresi *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas Aeruginosa*, e *Burkholderia cepacia* [8]. Negli anni Novanta si è costituito un gruppo di lavoro e di studio per uniformare a livello nazionale l’esecuzione delle analisi microbiologiche nell’ambito della fibrosi cistica. Nel Marzo 2010 il Gruppo Professionale microbiologi della Società Italiana di Fibrosi Cistica dell’AMCLI (Associazione Microbiologici Clinici Italiani) ha pubblicato le “Raccomandazioni per l’esecuzione delle indagini

microbiologiche di campioni delle vie respiratorie di pazienti con fibrosi cistica”, documento reperibile presso il sito della Società Italiana Fibrosi Cistica SIFC.

La malattia cronica del polmone è tra i criteri principali di diagnosi e si estrinseca anche attraverso forme di: tosse cronica produttiva, anomalie morfologiche alle immagini radiologiche, ostruzioni con fenomeni di air trapping, poliposi nasali ed ippocratismo digitale. Un'ulteriore conseguenza può essere la sterilità maschile.

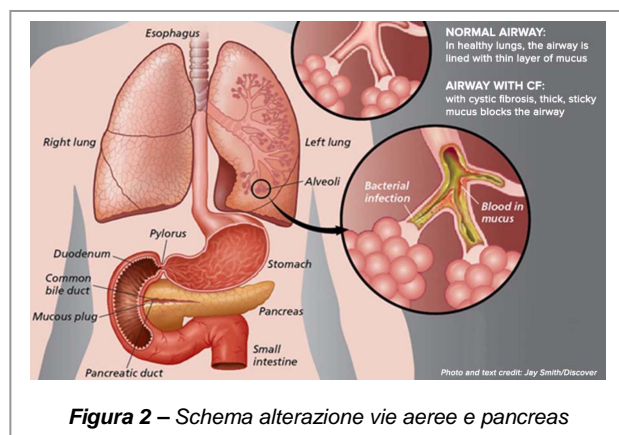


Figura 2 – Schema alterazione vie aeree e pancreas

Terapia e Follow-up

La diagnosi è attualmente affidata allo screening che viene proposto in due modalità: neonatale e sui portatori. Il primo prevede il prelievo di una goccia di sangue alla nascita seguito dal dosaggio di tripsina immunoreattiva o IRT. Il secondo, invece, consiste nell'analisi delle mutazioni più frequenti del gene *CFTR* e andrebbe proposto a tutte le coppie in età fertile [9].

La terapia tradizionale della fibrosi cistica è impostata sulla gestione delle complicanze, ovvero al trattamento di insufficienza multiorgano. La principale, come già accennato, è l'insufficienza pancreatica esocrina (presente nel 85-90% dei casi), che viene precocemente trattata con estratti pancreatici in modo da garantire un'adeguata crescita del paziente pediatrico. L'interessamento pancreatico conduce talvolta anche allo sviluppo di diabete conclamato (15% dei casi adulti), per compromissione della funzionalità endocrina, generalmente responsivo a trattamento insulinico; nel 3% dei giovani pazienti la fibrosi cistica può causare una malattia epatica grave. Oltre alla terapia farmacologica anche una terapia dietetica permette di ottenere buoni risultati. L'alimentazione è studiata sulla base di ogni singolo caso clinico ed è generalmente, ricca di grassi ed associata all'introito farmacologico del gruppo vitaminico liposolubile (A, D, E, K). La perdita cronica di sali, imposta dal deficit genetico, può infatti sfociare in quadri di alcalosi metabolica cronica [10]. Soprattutto nei mesi estivi, per ostacolare la

disidratazione massiva, occorre rafforzare l'idratazione per riportare in asse il bilancio idrico. Per poter far fronte ai gravi problemi di insufficienza respiratoria che causano la morte nel 73,5% dei pazienti, il trattamento più efficace consiste in pratiche di fisioterapia respiratoria. In Italia esistono centri territoriali specializzati in cui medici e fisioterapisti insegnano ai pazienti e ai loro familiari le giuste tecniche per la prevenzione delle complicanze. L'obiettivo è quello di rimuovere il muco che, stratificandosi, favorisce l'istaurarsi di infezioni, contribuendo così anche al ripristino della funzionalità respiratoria e della qualità di vita dei pazienti. Assieme alla fisioterapia respiratoria vengono promossi cicli di aerosol terapia con agenti fluidificanti ed espettoranti [11]. Per far fronte alle infezioni batteriche vengono anche utilizzati spesso terapie antibiotiche. Tuttavia, l'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro deve essere strettamente controllato a causa delle resistenze incrociate che rendono questi trattamenti in alcuni casi inefficaci.

Particolarmente temuta è l'eventualità di una co-infezione batterica sostenuta da microrganismi come *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* [12]. La terapia, pertanto, dovrebbe essere definita dopo i risultati di tamponi faringei o BAL (Lavaggio Bronco Alveolare), ai fini d'impostare un trattamento mirato [13].

Negli ultimi anni, inoltre, sono emerse opzioni terapeutiche innovative che agiscono a livello molecolare e modulano l'attività della proteina difettosa. Il primo farmaco approvato è stato l'Ivacaftor, che permette di recuperare il malfunzionamento di *CFTR* provocato da mutazioni genetiche di classe III [14]. I suoi benefici comprovati sono stati un miglioramento della funzionalità respiratoria e del consumo di ossigeno e una minore problematicità per l'assorbimento dei nutrienti, con conseguente aumento di peso corporeo. L'approvazione in commercio è stata effettuata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2015 attribuendogli una classe "A" di rimborsabilità [15]. L'altra opzione terapeutica è la combinazione in un unico farmaco di Lumacaftor ed Ivacaftor, che agiscono sulla funzionalità della proteina codificata dal gene mutato $\Delta F508$.

Basandosi sui risultati degli studi clinici (fino alla fase III) le maggiori riviste scientifiche del settore hanno riportato l'efficacia e la sicurezza di tale combinazione ed attualmente è in fase di valutazione per i criteri di rimborsabilità da parte di AIFA [16]. TRAFFIC e TRANSPORT sono stati due trials clinici multicentrici randomizzati, controllati in doppio cieco a cui hanno partecipato circa 200 centri situati negli Stati Uniti, in Europa e in Australia. La sperimentazione ha coinvolto in totale 1108 pazienti al di sopra dei 12 anni portatori della doppia mutazione $\Delta F508$. In base ai trials clinici

l'efficacia del farmaco in termini di recupero di funzione respiratoria è inferiore rispetto ai risultati ottenuti da Ivacaftor. In termini di riduzione delle esacerbazioni infettive respiratorie e dell'incremento dell'indice di massa corporea (BMI) sembra che la combinazione Lumacaftor/Ivacaftor riduca questi eventi che influenzano negativamente la prognosi a lungo termine della malattia. La sua efficacia non è stata invece dimostrata in pazienti con mutazioni differenti dalla $\Delta F508$ omozigote [17].

In caso di malattia polmonare molto avanzata è possibile il trapianto di polmoni, che però è una procedura chirurgica che presenta rischi importanti. Il miglioramento globale della gestione della fibrosi cistica ha condotto ad un aumento dell'aspettativa di vita intorno ai 50 anni e le prospettive mediche future sono quelle di renderla sempre più una patologia cronica dell'età adulta, anziché una patologia invalidante del bambino [18]. Storicamente sul territorio la gestione dei pazienti è affidata dalla legge 548/93 ai centri regionali specializzati per la cura della Fibrosi Cistica, assicurando ai malati presidi terapeutici e cure mediche in forma gratuita. La legge prevede lo stanziamento di fondi statali da destinarsi:

- a) alla prevenzione primaria e alla diagnosi precoce e prenatale della fibrosi cistica;
- b) alla cura e alla riabilitazione dei malati di fibrosi cistica, provvedendo anche alla fornitura a domicilio delle apparecchiature, degli ausili e dei presidi sanitari necessari per il trattamento complessivo;
- c) ad agevolare l'inserimento sociale, scolastico, lavorativo e sportivo dei malati di fibrosi cistica;
- d) a favorire l'educazione e l'informazione sanitaria del cittadino malato, dei suoi familiari, nonché della popolazione, con riferimento alla cura e alla prevenzione della fibrosi cistica;
- e) a provvedere alla preparazione e all'aggiornamento professionale del personale socio-sanitario addetto;
- f) a promuovere programmi di ricerca atti a migliorare le conoscenze cliniche e di base della malattia per aggiornare la possibilità di prevenzione, nonché la diagnosi precoce, la cura e la riabilitazione" [19].

L' applicazione di questa legge ha da subito determinato grandi difformità tra le varie realtà regionali anche a causa delle tempistiche per l'erogazione dei fondi. Le modalità di sovvenzionamento statale hanno comportato che la grande parte della ricerca sulla fibrosi cistica sia stata e sia tutto oggi supportata dall'iniziativa privata, dalle Onlus (ex: Lega Italiana Fibrosi Cistica, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica Onlus) e dalle Fondazioni che cooperano nel settore.

Glossario

Ileo da Meconio: Forma di ostruzione dell'intestino tenue (ileo nello specifico) causata da un meconio troppo viscoso e quindi ritenuto. Il meconio è un materiale presente nell'intestino fetale che viene generalmente espulso nei primi giorni di vita autonomamente.

Ipoproteinemia: Bassa concentrazione di proteine nel sangue.

Air trapping: Intrappolamento di aria nei polmoni e quindi alterazione dei normali scambi respiratori

Ippocratismo digitale: Deformazione ossea progressiva, anche chiamata "dita a bacchetta di tamburo" riscontrabile in alcune malattie croniche.

Alcalosi metabolica: Condizione di aumento del pH del sangue che aumenta oltre il valore limite di 7,45. E' dovuta alla perdita di acidi o all'aumento di bicarbonati.

La Fondazione Telethon attualmente annovera 26 progetti di ricerca indipendenti tra di loro, per un investimento globale di circa 3,5 milioni di euro: uno dei centri di eccellenza mondiale per lo studio della fibrosi cistica è l'istituto Tigem di Napoli. Nel centro Tigem si ospitano importanti progetti di ricerca sulla Fibrosi Cistica, incoraggiando e sostenendo validi programmi di dottorato post laurea o di esperienza di ricerca di altissimo livello internazionale. Attualmente vanta scienziati del calibro di Luis Galietta, che da sempre si occupa di studi sui canali ionici e trasportatori anionici cellulari; i suoi lavori annoverano più di 3000 citazioni negli ultimi anni. Ad oggi risulta impegnato nello studio di possibili modulatori farmacologici della proteina CFTR come coordinatore del progetto strategico Task Force for Cystic Fibrosis (TFCF), finanziato dalla Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica di Verona. Ai microfoni di Fondazione Telethon ha dichiarato: «è fondamentale il contributo di tutti, nella consapevolezza che tutto ciò che riusciamo a scoprire per mettere all'angolo questa malattia può rivelarsi utile anche per altre malattie, genetiche e non. Ogni nuovo traguardo raggiunto per indebolire l'azione devastante della malattia sull'apparato respiratorio può, per esempio, essere rilevante anche per malattie respiratorie molto più diffuse come l'asma. Perché i risultati della ricerca scientifica non hanno confini» [20].

Bibliografia

- [1] Lega Italiana Fibrosi Cistica Onlus: "Cos'è la fibrosi cistica". Fibrosi Cistica.it. Web, 2018.
- [4] Braunwald E., Longo D.L., Fauci A.S., Kasper D.L., Jameson J.L.: Harrison, Principi di Medicina Interna, Mc Graw Hill, Milano, 2015.
- [2] OMAR-Osservatorio Malattie Rare: "Malattie rare". Osservatoriomalattie.it.Web, 2015.
- [3] Amato A., Ferrigno L., Salvatore M., Toccaceli V: Registro Italiano Fibrosi Cistica, rapporto 2010, 2016.
- [5] ECFSPR. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Annual Data Report (2010).
- [6] Tomaiolo G., Rusciano G., Caserta S., Carciati A., Carnovale V., Abete P., Sasso A., Guido S.: A new method to improve the clinical evaluation of cystic fibrosis patients by mucus viscoelastic properties. PLoS One,9(1):e82297, ECollection, 2014.

[7] Sorio C.I., Montresor A.L., Bolomini-Vittori M., Caldre S., Rossi B., Dusi S., Angiari S., Johansson J.E., Vezzarlini M., Leal T., Calcaterra E., Assael B.M., Melotti P., Laudanna C: Mutations of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene cause a Monocyte-selective adhesion deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*,193(10):1123-33, 2016.

[8] Ciofu O., Hansen R.C., Hoiby N.: Respiratory bacterial infections in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 19(3):251–258, 2013.

[9] Gonska T., Ratjen F.: New born screening for cystic fibrosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 9(5), 2015.

[10] Scurati-Manzoni E., Fossali E.F., Agostoni C., Riva E., Simonetti G.D., Zanolari-Calderari M., Bianchetti M.G., Lava S.A: Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature. *Pediatric Nephrology*, (6): 1015-23, 2014.

[11] Flume A. P., Clancy J.P., Retsch-Bogart G.Z., Tullis D.E., Bresnik M., Derchak A.P., Lewis S.A., Ramsey B.W: Continuous inhaled antibiotics for chronic pseudomonas infection in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* (15):809-815, 2016.

[12] Radlinksi., Rowe S.E., Kartchner L.B., Maile R., Cairns B.A., Vitko N.P., Gode C.J., Lachiewicz A.M., Wolfgang M.C., Conlon B.P: *Pseudomonas aeruginosa* exoproducts determine antibiotic efficacy against *Staphylococcus Aureus*, *PLoS Biology*, 2017.

[13] AbdulWahab A., Zahradin K., Sid Ahmed M.A., Janir S.A., Muneer M., Mohamed S.F., Hamid J.M., Hassan A.A.I., Ibrahim E.B: The emergence of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients on inhaled antibiotics, *Lung India*, 34(6):527-531, 2017.

[14] Stalvey M.S., Pace j., Niknian M., Higgins M.N., Tarn V., Davis J., Heltsche S.L., Rowe S.M: Growth in prepubertal children with cystic fibrosis treated with ivacaftor, *Pediatrics*(139):2, 2016.

[15] AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco): Registri farmaci sottoposti a monitoraggio, 2015.

[16] Konstan W.M., Mc Kone E.F., Boss B.R., Marigowda G., Tian S., Waltz D., Huang X., Lubarsky B., Rubin J., Millar S.J., Pasta D.L., Hamblett N.M., Goss C.H.: 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. *The Lancet- Respiratory Medicine* (5) 2:107-118, 2017.

[17] Wainwright C.E., Elborn S., Ramsey B.W., Marigowda G., Xiaohong H., Cipolli M., Colombo C., Davies C., De boeck K., Flume P.A., Konstan M.W., Mc Colley S.A., McCoy K., Mc Kone E.F., Munck A., Felix R., Rowe S.M, Waltz D., Boyle P.M.: Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del del CFTR, *The New England Journal of Medicine*, (373):220-231, 2015.

[18] Monti M., Pizzamiglio G., Gervasini N., Secchi G.C.: Cystic fibrosis in adults. *Annali Italiani di Medicina Interna*,17(4):229-41, 2002.

[19] Legge 23 dicembre 1993, n. 548. "Disposizioni per la prevenzione e la cura della fibrosi cistica". *G.U.* 30 dicembre 1993, n. 305.

[20] Fondazione Telethon :“Fibrosi Cistica Luis Galietta lavora allo sviluppo di un farmaco”. *Telethon.it. Web*, 2013.

Autore: Francesca Brufani

Francesca Brufani è nata ad Assisi nel 1991 e ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia nel 2017 presso l'Università degli Studi di Perugia. Durante il percorso universitario ha iniziato a partecipare alle attività di Fondazione Telethon sul territorio umbro, impegno che porta avanti parallelamente alla professione di medico. Ha lavorato durante il curriculum universitario a diversi progetti, anche con collaborazioni estere, in ambito psichiatrico relativamente al periodo perinatale. Nel tempo libero si dedica, tra gli altri interessi, alla divulgazione scientifica ed al volontariato.

Autore: Laura Fortuna

Laura Fortuna è nata ad Assisi nel 1989 ed è laureata in Medicina e Chirurgia all'Università degli Studi di Perugia nel 2017. Ha concentrato i suoi studi in ambito chirurgico ed oncologico, realizzando una tesi sperimentale sulla target therapy nel carcinoma mammario, presso la Breast Unit di Perugia. Da diversi anni come volontaria, partecipa agli eventi di Fondazione Telethon coordinandone l'attività del territorio umbro. Concilia l'attività professionale con vari interessi tra cui oltre alla divulgazione scientifica, c'è la musica. Si è diplomata infatti in Pianoforte principale a Perugia presso il Conservatorio di Musica F. Morlacchi ed ancora oggi continua a coltivare questa passione.

Info sui Revisori di questo articolo

- **Manuela Platè** è postdoc presso il Centre for inflammation and Tissue Repair dello University College London (UK).
- **Silvia Buroni** è postdoc in microbiologia presso il Dipartimento di Biologia e Biotecnologie dell'Università di Pavia.
- **Valentina Grampa** è postdoc presso INSERM U893 (Francia), dove si occupa di neuroscienze e biologia dello sviluppo.
- **Erica Molinari** è laureata in giurisprudenza e attualmente lavora presso un Ente Pubblico dove si occupa di Privacy.