



Manifestazioni Cliniche della Fibrosi Cistica

di Tonia Forte



La fibrosi cistica, anche chiamata mucoviscidosi, è una malattia genetica multisistemica, molto frequente in Europa, caratterizzata, nella sua forma classica, da un quadro che comprende ipersalinità del sudore, insufficienza pancreatica esocrina e grave e progressiva broncopneumopatia cronica. In realtà i problemi più gravi che causa la fibrosi cistica non sono connessi alla produzione di un sudore molto salato, quanto piuttosto al malfunzionamento di alcuni organi, tra cui i polmoni, il pancreas, il fegato e l'intestino. Attualmente non esiste ancora una vera cura per questa malattia, ma solo una serie di trattamenti che migliorano le condizioni e le aspettative di vita dei pazienti.

Fino a pochi decenni fa la malattia era di pertinenza quasi esclusivamente pediatrica a causa dell'esordio in età infantile e della prognosi tipicamente infausta entro le prime due decadi di vita. Attualmente, sia per l'evoluzione delle strategie terapeutiche che hanno migliorato nettamente la prognosi nelle forme classiche, sia per il riconoscimento di forme di malattia relativamente miti o incomplete, spesso ha esordio in età adolescenziale o adulta, la FC riguarda sempre più il medico dell'adulto. Inoltre, l'esperienza acquisita in campo trapiantologico offre un'ulteriore chance nei casi di severa compromissione polmonare o epatica. Infine i progressi in campo genetico e biomolecolare aprono nuove prospettive per il trattamento eziologico della malattia.

La FC rappresenta la più comune patologia genetica a prognosi infausta nella razza caucasica. La sua incidenza è stimata essere 1 su 2.000-2.500 nati vivi nell'Europa occidentale e nel Nord America, con ampia variabilità tra i diversi stati; è notevolmente più bassa invece nelle altre razze: 1/17.000 nella razza nera e 1/90.000 nella razza asiatica. In Italia, secondo i dati riportati dal Registro Italiano della FC aggiornato al 2000,

l'incidenza media è di circa 1/4.700 nati vivi, con grande variabilità tra le diverse regioni.

La malattia si trasmette con carattere autosomico recessivo e la frequenza dei portatori sani (eterozigoti) è di circa 1 ogni 20-25 individui sani. Il profilo epidemiologico della FC è notevolmente mutato negli ultimi decenni; quasi la metà dei pazienti è infatti attualmente rappresentata da adulti, sia per un netto miglioramento della prognosi sia per la diagnosi di forme atipiche-paucisintomatiche a esordio tardivo.

L'aumento della sopravvivenza, con conseguente innalzamento dell'età media dei pazienti, apre nuove problematiche tra cui una maggiore incidenza di complicanze associate alla maggiore durata della malattia e il proiettarsi delle problematiche assistenziali e medico-sociali del paziente FC dalla pediatria nella medicina dell'adulto.

La proteina CFTR è una glicoproteina espressa, in modo non uniforme, nell'epitelio delle vie aeree, dell'apparato digerente e riproduttivo, del dotto sudorale. Essa costituisce un canale di membrana per il cloro posto sulla membrana apicale delle cellule epiteliali. Inoltre interviene nella regolazione di altri canali ionici, inibisce l'attività del canale per il sodio ENaC (Endothelial Natrium Channel) e attiva un altro canale del cloro, l'ORCC (Outwardly Rectified Chloride Channels).

Accanto al ruolo principale nella regolazione del trasporto ionico, la proteina interviene in numerosi altri processi cellulari quali la processazione delle glicoproteine e la regolazione del pH degli organuli intracellulari e sembra essere implicata nell'aumentata suscettibilità all'infezione bronchiale batterica e nella esagerata e persistente risposta infiammatoria dell'ospite. La conseguenza principale dell'alterata funzione della proteina CFTR consiste in un difetto di trasporto di cloro attraverso la membrana apicale delle cellule epiteliali, che risultano impermeabili, o meno permeabili, allo ione. Il risultato di tale anomalia è in funzione del tipo di epitelio considerato; a livello dell'apparato digerente e respiratorio il deficit di CFTR comporta una ridotta o mancata secrezione di ioni cloro sul versante luminale della cellula, cui consegue, per il mantenimento

dell'equilibrio omeostatico, un deficit di secrezione di sodio e bicarbonato e ciò si traduce in una disidratazione dei secreti. A livello del dotto sudorale il trasporto del cloro ha direzione opposta, cioè dal lume verso la cellula, condizionando così l'ipotonicità del secreto sudorale normale; il difetto di funzione di CFTR determina un ridotto o mancato riassorbimento di cloro, e di conseguenza di sodio, con il risultato di una eccessiva salinità del sudore.

Tutti gli organi con ghiandole a secrezione esocrina, in particolare mucosa, sono interessati; il danno anatomico e funzionale secondario alla disidratazione dei secreti dipende dal tipo di secreto e della struttura anatomica dell'organo considerato.

Peraltro è ormai accertato che il danno broncopolmonare non è esclusivamente imputabile alla disidratazione dei secreti che induce una riduzione della *clearance* bronchiale e conseguente suscettibilità all'infezione; la ridotta attività CFTR sembra indurre direttamente una serie di alterazioni della risposta flogistica e immunitaria che condizionerebbero il cronicizzarsi delle infezioni bronchiali, con l'instaurarsi di un circolo vizioso tra infezione, infiammazione, ristagno di secreti bronchiali e danno delle strutture broncopolmonari. Occorre sottolineare che l'eccessiva risposta flogistica e immunitaria non si traduce in una più rapida eliminazione dei patogeni ma favorisce la cronicizzazione dell'infezione e contribuisce, mediante un aumento di elastasi neutrofila nelle vie aeree, al danno broncopolmonare.

Il differente grado di compromissione funzionale della proteina CFTR e la diversa sensibilità al deficit dei vari apparati interessati rendono in gran parte ragione del fatto che la FC può manifestarsi con una ampia variabilità fenotipica con quadri clinici che differiscono in funzione degli organi interessati, della gravità delle lesioni indotte e dell'età di esordio della sintomatologia. Si tratta di una patologia multistematica ad andamento cronico e progressivo che nella sua forma classica è caratterizzata dall'associazione di broncopneumopatia cronica, insufficienza pancreatica esocrina (PI), elevate concentrazioni di

cloro e sodio nel sudore, familiarità per la malattia, infertilità maschile.

Accanto a queste forme complete si riconoscono forme di FC incomplete caratterizzate da normale funzione del pancreas esocrino (PS), pur in presenza del quadro tipico di compromissione respiratoria.

Negli ultimi anni, le approfondite conoscenze in ambito genetico e biomolecolare hanno permesso di inquadrare come FC “frusta” o paucinsintomatica quadri clinici atipici caratterizzati da sintomatologia respiratoria sfumata, spesso a insorgenza tardiva. Infine si è estesa l'indagine diagnostica per FC a tutta una serie di situazioni cliniche in cui è presente anche una sola delle manifestazioni tipiche di FC ed è oggi riconosciuto che la malattia può presentarsi anche in forma oligomonosintomatica, soprattutto in età giovanile-adulta: si ricordano a tal proposito le manifestazioni di pansinusite cronica, poliposi nasale, cirrosi biliare e pancreatite ricorrente di eziologia non definita, intolleranza glicidica o diabete non di tipo I nell'adolescente, colelitiasi in giovane età. In realtà alcuni di questi casi a un'attenta indagine, presentano altre manifestazioni sfumate della malattia.

La sintomatologia di esordio può essere estremamente varia, potendosi manifestare in organi diversi con diversa gravità e l'età di insorgenza dei sintomi può spaziare dai primi mesi di vita fino all'età adulta. È da notare che talora il sintomo di esordio che conduce alla diagnosi è costituito da una complicanza della malattia quale il colpo di calore, l'emoftoe, lo pneumotorace, l'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA).

Apparato respiratorio

La compromissione dell'apparato respiratorio è presente nella quasi totalità dei casi ed è responsabile della morbilità e della prognosi della patologia. La sintomatologia broncopolmonare compare nell'80% dei casi entro il primo anno di vita; l'età di insorgenza delle manifestazioni respiratorie non è comunque costante, variando dai primi mesi di vita fino all'età adulta. Anche la progressione del danno polmonare è variabile, con quadri caratterizzati da rapido deterioramento della funzione

respiratoria e altri in cui essa rimane a lungo conservata. La sintomatologia di esordio in genere è aspecifica, comprende tosse, spesso nelle prime fasi secca quindi produttiva, frequenti episodi bronchitici e talora broncopolmonitici recidivanti. Solo in presenza di gravi bronchiectasie e infezione cronica si osserva la classica broncorrea. I pazienti nei quali la diagnosi è posta in età adulta hanno in genere una lunga storia di disturbi respiratori, spesso di non rilevante entità, erroneamente diagnosticati come asma, bronchite cronica, tubercolosi polmonare o genericamente come bronchiectasie. Talora il sintomo di esordio che conduce alla diagnosi è costituito da un episodio di emoftoe o di pneumotorace spontaneo. L'esame clinico può evidenziare precocemente la presenza di ipocratismo digitale. L'obiettività toracica, che nelle prime fasi può essere nella norma, evidenzia in genere segni di iperinflazione polmonare e all'ascoltazione si apprezzano rantoli diffusi su tutto l'ambito polmonare o limitati ai campi superiori. La caratteristica peculiare della malattia a livello broncopolmonare è costituita da infezioni bronchiali recidivanti e successivamente dall'infezione bronchiale cronica, caratteristicamente non eradicabile anche a fronte di un trattamento aggressivo, e spesso polimicromica. Nella prima infanzia i patogeni più spesso in causa sono in primo luogo *S. aureus* quindi *H. influenzae*, *Klebsiella spp.*, *E. coli* e *Proteus spp.* Con il progredire dell'età la maggior parte dei pazienti acquisisce l'infezione da *P. aeruginosa*, che è il principale responsabile della progressione del danno broncopolmonare. Negli ultimi decenni stanno assumendo un ruolo di primo piano altre enterobatteriacee come *B. cepacia*, *X. maltophilia* e *A. xylosoxidans*, che hanno come principale caratteristica l'intrinseca resistenza alla maggior parte degli antibiotici. Con il tempo, l'infezione cronica endobronchiale e le ripetute esacerbazioni inducono importanti alterazioni strutturali della parete bronchiale con formazione di bronchiectasie, in genere prevalenti ai lobi superiori e successivamente del parenchima polmonare, con conseguente progressivo deterioramento della

funzione respiratoria e progressione verso l'insufficienza respiratoria. Il decorso della malattia polmonare nella FC può essere complicato da episodi recidivanti di pneumotorace dovuti alla rottura di bolle subpleuriche o di episodi di emoftoe, in genere di modesta entità in relazione alle riacutizzazioni infettive, ma talora massiva.

Un'altra complicanza che si osserva nella FC con una incidenza variabile tra 0,6-11%, e che aumenta in funzione dell'età, è l'ABPA; porre diagnosi di ABPA in corso di FC può risultare particolarmente difficile in quanto molti dei parametri indicati da Patterson e Rosenberg quali criteri diagnostici, possono essere presenti nel paziente FC indipendentemente dallo sviluppo di tale complicanza. Le indagini radiologiche in corso di FC possono evidenziare vari tipi di lesione, le più comuni sono rappresentate dai segni di iperinflazione polmonare, ispessimenti e dilatazione delle pareti bronchiali, addensamenti peribronchiali, impatti mucoidi, sostanzialmente normali formazioni cistiche, accentuazione della trama interstiziale. Le bronchiectasie sono per lo più diffuse, ma prevalenti ai lobi superiori che non sono praticamente mai risparmiati; quadri di atelettasia segmentaria o lobare, in genere a carico del lobo superiore destro, sono frequenti.

Va sottolineato che i segni radiografici possono essere minimi o addirittura assenti nelle fasi precoci, alcuni pazienti con forme più lievi di malattia persino in età adulta presentano quadri radiografici.

I test di funzionalità respiratoria sono di fondamentale importanza nel monitoraggio dell'evoluzione della malattia.

Mentre in fase precoce essi possono risultare nella norma, con la progressione del danno polmonare si sviluppano inizialmente i segni di *air trapping* quindi un quadro ostruttivo ingravescente; nelle fasi avanzate si manifesta ipossiemia e successivamente ipercapnia. Le prime vie aeree sono interessate nella maggior parte dei pazienti con quadri di rinite cronica, poliposi nasale recidivante e pansinusite cronica.

Apparato digerente

L'apparato gastrointestinale è compromesso a vario livello e nelle diverse età nella maggior parte e dei pazienti.

La condizione di PI riguarda circa l'85% dei pazienti e in genere si manifesta precocemente, nel 60% dei casi nei primi giorni di vita, nell'80% entro il primo anno.

La PI esocrina, indagata mediante dosaggio dell'elastasi o della chimotripsina fecale e quantificata mediante dosaggio dei grassi fecali nelle 24 ore, condiziona un quadro di maldigestione con conseguente ritardo di recupero del peso alla nascita nel neonato e deficit di accrescimento staturò-ponderale nelle età successive, steatorrea che si manifesta con emissione di feci abbondanti e unte, meteorismo addominale e carenza di vitamine liposolubili.

Nel 4-5% dei pazienti con funzione pancreatica esocrina conservata si verificano episodi recidivanti di pancreatite acuta che talora conducono nel tempo a PI. Considerando solo i pazienti adulti la prevalenza sale al 15%.

L'ileo da meconio, osservabile nel 15-20% dei neonati affetti e patognomonicò di FC, è la manifestazione più precoce della patologia.

Anche nelle età successive i disturbi della canalizzazione intestinale non sono rari, nel 15-20% dei pazienti si verificano episodi di subocclusione a livello dell'ileo terminale e del ceco, definiti equivalenti meconiali tardivi o sindrome dell'ostruzione intestinale distale. La sintomatologia può variare dal solo dolore addominale sordo in sede ileocecale, con alvo canalizzato e riscontro alla palpazione di ceco impegnato da feci, fino a quadri di vera subocclusione con dolore violento, vomito, addome disteso, tali da simulare un quadro di appendicopatia. Il prolasso rettale, più frequente nei primi due anni di vita, si verifica nel 20% dei casi e può rappresentare la prima manifestazione di FC.

Il fegato e in particolare le vie biliari sono frequentemente interessati in corso di FC. Nel 20- 30% dei pazienti si osserva un'epatopatia; spesso si tratta di epatomegalia asintomatica sostenuta da un quadro di steatosi attribuita alla malnutrizione, ma il 20% dei pazienti presenta un quadro di

fibrosi biliare focale. La cirrosi biliare focale si verifica nel 5% dei casi con quadro clinico costituito dalle complicanze tipiche dell'ipertensione portale e dai segni e sintomi dell'insufficienza epatocellulare.

La litiasi biliare ha un'incidenza più elevata rispetto alla popolazione generale e un'età di insorgenza nettamente inferiore

Altre manifestazioni

L'elevata concentrazione di sodio e cloro nel sudore espongono, in particolare nell'infanzia, al rischio di "sindrome da perdita di sali" in caso di sudorazione profusa; l'elevata perdita cronica di elettroliti con il sudore può determinare inoltre nella prima infanzia quadri di alcalosi ipocloremica.

Quando la fibrosi pancreatica si estende alle isole del Langherans si verifica un deficit di secrezione di insulina e glucagone con conseguente alterazione del metabolismo glucidico.

Il 4% dei pazienti globali presenta un diabete mellito clinicamente manifesto; raramente si manifesta prima dei 10 anni e presenta un picco di incidenza intorno ai 18-21 anni. La prevalenza aumenta con l'età, infatti nella popolazione adulta supera il 15% mentre un altro 15-30% dei pazienti presenta intolleranza ai glucidi.

È di frequente riscontro nei pazienti con FC un deficit nutrizionale a genesi plurifattoriale, imputabile innanzitutto alla maldigestione secondaria all'insufficienza pancreatica, ma anche a una insufficiente alimentazione per anoressia, più evidente negli stati avanzati di malattia e in corso di riacutizzazione infettiva e, probabilmente, anche da un difetto di assorbimento della mucosa intestinale.

I pazienti FC inoltre presentano un metabolismo basale aumentato del 20% circa rispetto alla norma, cui si aggiunge un aumentato fabbisogno energetico dovuto alla broncopneumopatia cronica e alla pratica della fisioterapia respiratoria.

Comune è il difetto di assorbimento di acidi grassi essenziali e delle vitamine liposolubili.

Per quanto riguarda l'apparato riproduttivo, la pubertà è spesso ritardata in relazione al deficit nutrizionale. Nel maschio si ha nel 98% dei casi sterilità per atresia dei deferenti, con azoospermia e ridotto volume dell'eiaculato. Le funzioni endocrine testicolari e la spermiogenesi sono normali per cui la paternità è possibile mediante la fecondazione in vitro.

Nella femmina non è rara l'amenorrea, sia primaria sia secondaria, dovuta al deficit ponderale. La fertilità può risultare ridotta per le alterazioni del muco cervicale, e si osserva una aumentata incidenza di parto prematuro. L'esito della gravidanza, sia per il figlio sia per la madre, dipende comunque dalle condizioni generali, nutrizionali e respiratorie preesistenti. Le alterazioni strutturali del parenchima polmonare e la conseguente insufficienza respiratoria condizionano un'ipertensione polmonare ingravescente con conseguente ipertrofia del ventricolo destro, episodi di scompenso cardiaco destro e cuore polmonare cronico.

Nel 3% dei pazienti si manifesta una miocardiopatia dilatativa apparentemente primitiva, prevalente al ventricolo sinistro. Il 30% dei pazienti FC presenta una riduzione della massa ossea che può essere di entità tale da incrementare il rischio di fratture, l'eziologia è multifattoriale: malnutrizione, pubertà ritardata, inattività fisica, infezione polmonare, terapia steroidea e diabete.

Nei pazienti adulti possono manifestarsi episodi di artrite a carico delle grosse articolazioni che regrediscono senza reliquati dopo terapia antinfiammatoria e intensificando il trattamento dell'infezione polmonare. Diversamente l'osteoartrite ipertrofica, in cui rientra anche il *clubbing*, ha esordio subdolo, può manifestarsi anche in giovane età e può progredire sino a quadri di deformazione ossea.

Con il miglioramento della sopravvivenza è aumentata la prevalenza di amiloidosi sistemica, che deve essere sospettata in caso di ingrandimento tiroideo, epatosplenomegalia, cardiomegalia, proteinuria.

Terapia delle manifestazioni gastroenterologiche e nutrizionali

Particolare cura deve essere posta allo stato nutrizionale di questi pazienti in quanto è stato osservato che costituisce un importante indice prognostico e presenta una stretta correlazione con la compromissione respiratoria. La malnutrizione infatti compromette i meccanismi di difesa polmonare, favorendo così l'infezione, e altera la funzionalità respiratoria riducendo il trofismo dei muscoli respiratori. Nello stesso tempo il mancato controllo dell'infezione e il peggioramento funzionale respiratorio influenzano negativamente lo stato nutrizionale inducendo uno stato catabolico. Il primo obiettivo è quindi il trattamento della insufficienza pancreatica esocrina che prevede la somministrazione per via orale di enzimi pancreatici ad ogni pasto; la dose deve essere sufficiente a regolarizzare l'alvo e a permettere un assorbimento almeno dell'85% dei lipidi assunti. Gli estratti pancreatici sono disponibili in due forme: capsule contenenti polvere e capsule contenenti sfere gastro-protette. Non appena il bambino è in grado di deglutire si passa a queste ultime in quanto le microsfele sono ricoperte di una pellicola che protegge gli enzimi dalla distruzione da parte dell'acido cloridico contenuto nello stomaco. Quando le sfere raggiungono l'intestino, la pellicola esterna si dissolve liberando gli enzimi che aiutano nell'assorbimento dei grassi.

L'estratto pancreatico va assunto prima e/o durante i pasti affinché se ne possa riscontrare l'efficacia. La quantità di enzimi necessaria varia da individuo ad individuo, dalla quantità del cibo assunto ed in base all'età del paziente stesso. La loro efficacia viene controllata attraverso l'esame delle feci (steatorrea), che determina la quantità di grassi eliminata dal paziente.

Anche le vitamine hanno un ruolo importante nei pazienti affetti da fibrosi cistica in quanto il malassorbimento dei grassi, deve essere sopperito con supplemento di vitamine liposolubili (A,D,E,K). Le vitamine idrosolubili (B, C) sono in genere già presenti in preparati multivitaminici (Protovit o Idroplurivit ecc). Vengono in genere assunte durante i pasti insieme con gli estratti pancreatici.

La supplementazione di vitamine liposolubili, di acidi grassi essenziali, di vitamina B12 e di ferro è indicata solo se ne è dimostrato il deficit. Attualmente si raccomanda una dieta libera, meglio se ad alto contenuto di lipidi in modo da raggiungere agevolmente l'apporto calorico necessario. In corso di riacutizzazioni infettive e con il progredire della patologia respiratoria il fabbisogno calorico aumenta mentre diminuisce l'apporto dietetico per l'anoressia; in queste situazioni occorre procedere a una supplementazione calorica, talora anche con modalità invasive (nutrizione notturna tramite gastrostomia o digiunostomia).

Nell'ambito di un approccio terapeutico globale riveste un ruolo fondamentale il trattamento del diabete. Un buon compenso metabolico è indispensabile in quanto, se da un lato lo scarso controllo dell'infezione cronica favorisce lo scompenso metabolico, un compenso glicemico non ottimale induce un deficit nutrizionale, con tutte le sue conseguenze, e favorisce direttamente l'infezione. Per quanto riguarda l'epatopatia secondaria alla FC si è osservato che la terapia precoce con acido ursodesossicolico alla dose di 10-20 mg/kg/die induce una riduzione degli indici di citolisi e di colestasi, ma non è noto se è in grado di prevenire l'evoluzione verso la cirrosi. In presenza di cirrosi epatica è raccomandato il trattamento convenzionale dell'ipertensione portale e delle sue complicanze. La progressione dell'ipertensione portale con complicanze non responsive alle usuali terapie, così come l'instaurarsi di un deficit di sintesi, costituiscono l'indicazione principale al trapianto di fegato. In presenza di severa compromissione respiratoria è necessario prendere in considerazione il trapianto fegato-polmone.

Audrezet MP, Chen JM, Raguene O, Chuzhanova N, Giteau K, Le Marechal C, Quere I, Cooper DN, Ferec C. Genomic rearrangements in the CFTR gene: extensive allelic heterogeneity and diverse mutational mechanisms. *Hum Mutat* 2004; 23: 343-357.

Bonizzato A, Bisceglia L, Marigo M, Nicolis E, Bombieri C, Castellani C, Borgo G, Zelante L, Mastella G, Cabrini G, Gasparini P, Pignatti PF. Analysis of the complete coding region of the CFTR gene in a cohort of CF patients from Northeastern Italy: identification of 90% of the mutations. *Hum Genet* 1995; 95: 397-402.

Bossi A, Battistini F, Braggion C, Celia Magno E, Cosimi A, De Candussio G, Gagliardini R, Giglio L, Giunta A, Grzincich GL, La Rosa M, Lombardo M, Lucidi V, Manca A, Mastella G, Moretti P, Padoan R, Pardo F, Quattrucci S, Raia V, Romano L, Salvatore D,

Taccetti G, Zanda M. Registro Italiano Fibrosi Cistica: 10 anni di attività. *Epid Prev* 1999; 23: 5-16.

Alton EFWF, Currie D, Logan-Sinclair R, Warner JO, Hodson ME, Geddes DM. Nasal potential difference: a clinical diagnostic test for cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1990; 3: 922-926.

Castellani C, Bonizzato A, Cabrini G, Mastella G. Newborn screening strategy for cystic fibrosis: a field study in an area with high allelic heterogeneity. *Acta Paediatr* 1997; 86: 497-502.

Castellani C. Dieci anni dalla scoperta del gene della fibrosi cistica: implicazioni cliniche. *Aggiornamenti di fisiopatologia e terapia in pediatria*, 2000; 10: 14-21.

Cohn J A, Friedman K J, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 635-8.

Cystic Fibrosis Genetic Consortium. Cystic Fibrosis Genetic Data Base. URL: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cfr>.

Farrel PM, Kosorok MR, Laxova A, Shen G, Kosciak RE, Bruns WT, Spaingard M, Mischler EH. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 199; 337: 963-9.