

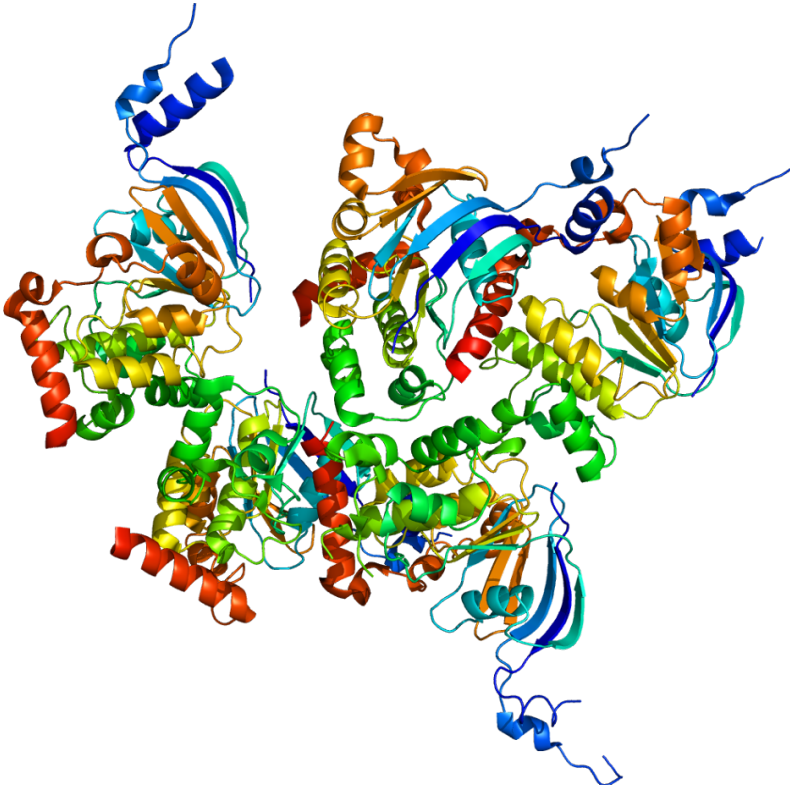


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Corso Integrato di Pediatria Generale e Specialistica
Anno Accademico 2014-2015

FIBROSI CISTICA

Prof . L. Da Dalt



- Definizione
- Epidemiologia
- Patogenesi
- Diagnosi
- Manifestazioni cliniche
- Prognosi
- Terapia

LA FIBROSI CISTICA

Definizione

La Fibrosi Cistica è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva e coinvolgimento sistemico, che colpisce principalmente l'apparato respiratorio e intestinale.

FC è la principale causa di malattia respiratoria cronica nel bambino ed è responsabile della maggior parte delle insufficienze pancreatiche nell'infanzia.

È inoltre responsabile di molti casi di disidratazione con perdita di sali, poliposi nasale, pansinusite, prolasso rettale, pancreatite, colelitiasi, epatopatia cronica e diabete.



FC è una malattia quindi che il Pediatra incontra nella diagnosi differenziale di molte condizioni patologiche.

LA FIBROSI CISTICA

Epidemiologia

La Fibrosi Cistica è la più COMUNE e LETALE malattia ereditaria della razza caucasica. Ratien F, Doring G. Lancet 2003; 361:681-9

La Fibrosi Cistica è più diffusa nella popolazione bianca del Nord Europa, del Nord America, dell' Australia e Nuova Zelanda.
L'incidenza varia nei diversi studi e si approssima a 1/3.500 nati vivi.

È invece molto meno frequente nella popolazione afroamericana (1/17.000 nati vivi) e nella popolazione asiatica (1/90.000).

In Italia, i dati di screening neonatale riportano un'incidenza compresa tra 1/2.730 e 1/3.170 nati.

Si può desumere una frequenza di portatori compresa tra 1/26 e 1/30.



LA FIBROSI CISTICA

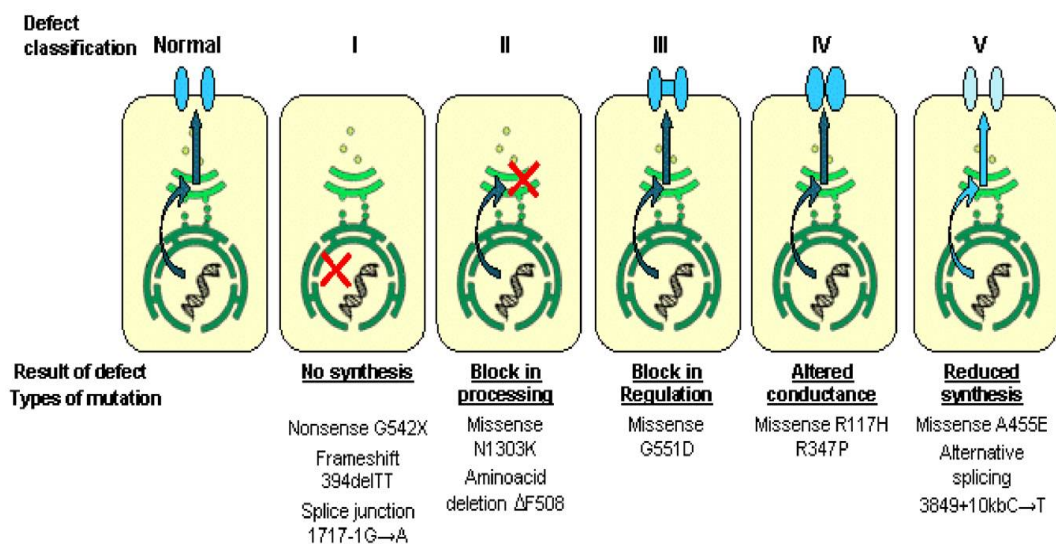
Patogenesi/1

Il gene responsabile, scoperto nel 1989, si trova sul braccio lungo del cromosoma 7 (7q31.2), si estende per oltre 250.000 basi e contiene 27 esoni.

Esso codifica per la proteina Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), composta da 1.480 aminoacidi la cui funzione principale riguarda il trasporto transmembrana del cloro.

Sono state individuate ad oggi più di 1.800 mutazioni.

La freq. relativa delle mutazioni varia in relazione all'area geografica.



Δ F508 in Italia rappresenta il 51% delle mutazioni

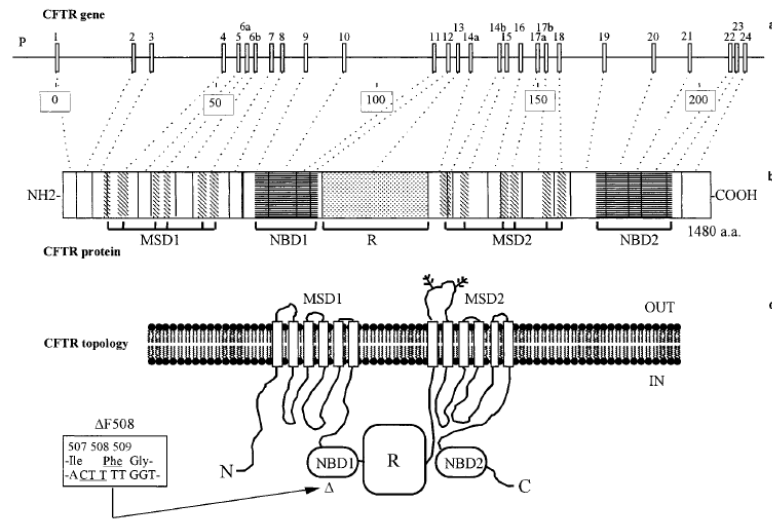
Esistono cinque classi di mutazioni

Le prime tre sono associate a quadri clinici peggiori

LA FIBROSI CISTICA

Patogenesi/2

CFTR è una proteina che utilizza ATP cellulare per regolare il flusso del cloro e di altri anioni attraverso la membrana.



La fosforilazione da parte di PKA del dominio R è necessaria per stimolare l'attività del canale.

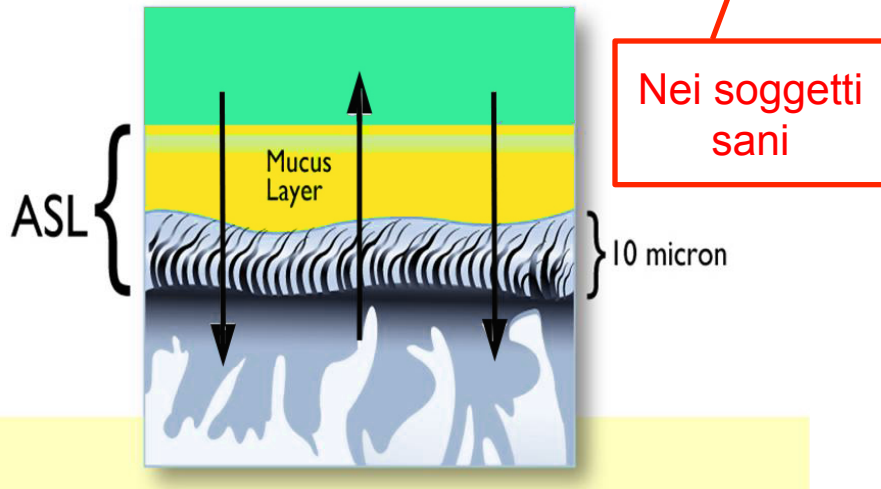
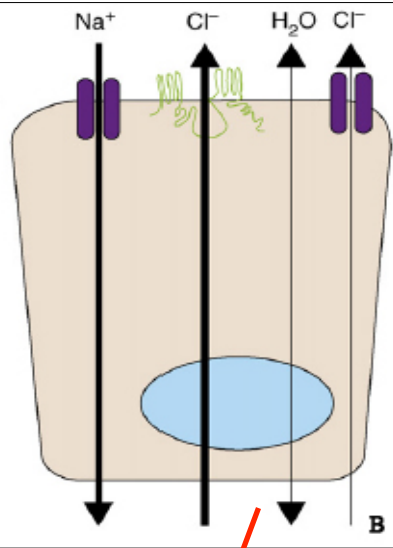
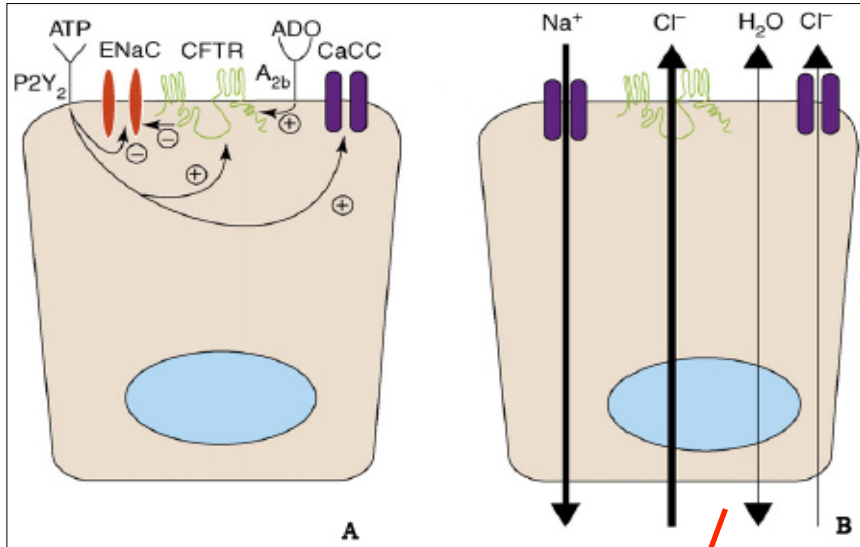
Il legame del nucleotide al canale porta all'apertura di questo, mentre l'attività ATPasica intrinseca, lo porta alla chiusura.

Il cloro e l'ione bicarbonato sono selezionati ed attratti da un appropriato diametro del canale e dalla presenza di cariche positive all'interno di esso.

Localizzata sull'epitelio a livello polmonare, dei seni nasali, delle ghiandole sudoripare, dell'intestino, del sistema riproduttivo, dell'epitelio epatico e renale

LA FIBROSI CISTICA

Patogenesi nelle vie aeree



La proteina CFTR funziona come un canale del cloro ed influenza il canale del sodio.

Nella cellula normale il cloro fuoriesce dalla cellula ed il sodio entra nella cellula.

Da questi movimenti del cloro e del sodio dipende il movimento dell'acqua, che nella cellula normale lascia le cellule e si dispone intorno alle cilia.

Queste ultime si muovono ritmicamente ed hanno la funzione di spostare il sottile strato di muco, che prodotto dalle cellule e ghiandole bronchiali, si dispone sopra le cilia. (clearance batterica)

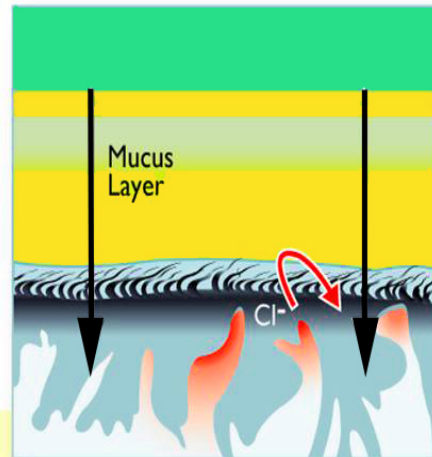
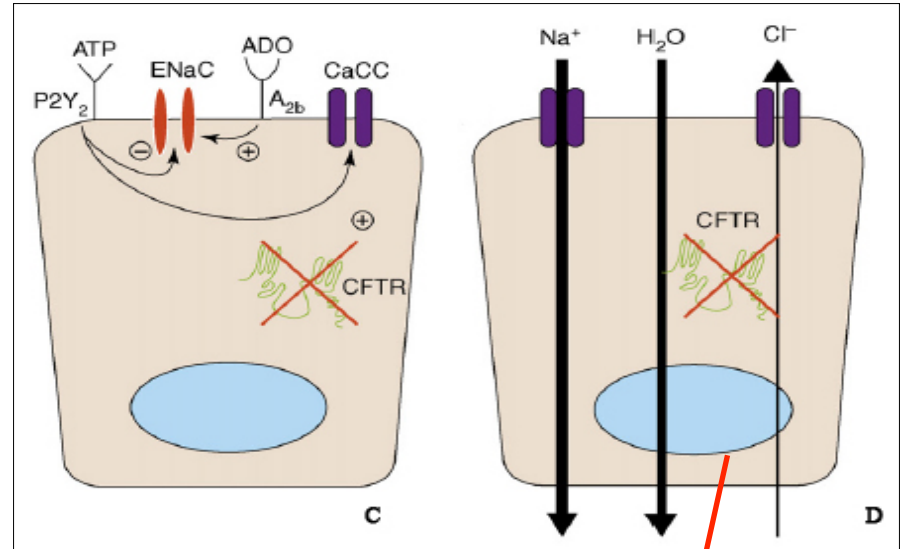
LA FIBROSI CISTICA

Patogenesi nelle vie aeree

il canale del cloro è bloccato poiché la proteina CFTR non è sintetizzata o non è funzionante;

il canale del sodio, che dipende anche dalla proteina CFTR anomala, sposta molto sodio verso l'interno della cellula.

Da ciò consegue che poca acqua esce dalla cellula e quindi è molto scarso il liquido periciliare. Il battito ciliare è perciò inefficace ed il muco, che è anche più viscoso, si accumula lungo la parete bronchiale. Da ciò deriva una ostruzione dei bronchi ed una minore eliminazione di batteri: ciò favorisce l'instaurarsi dell'infezione broncopolmonare e la tendenza al ripetersi delle infezioni broncopolmonari.



**Nei pz
con FC**

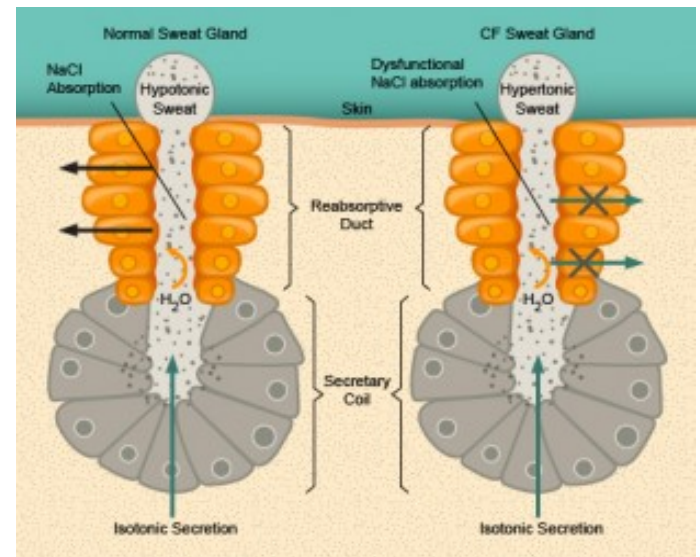
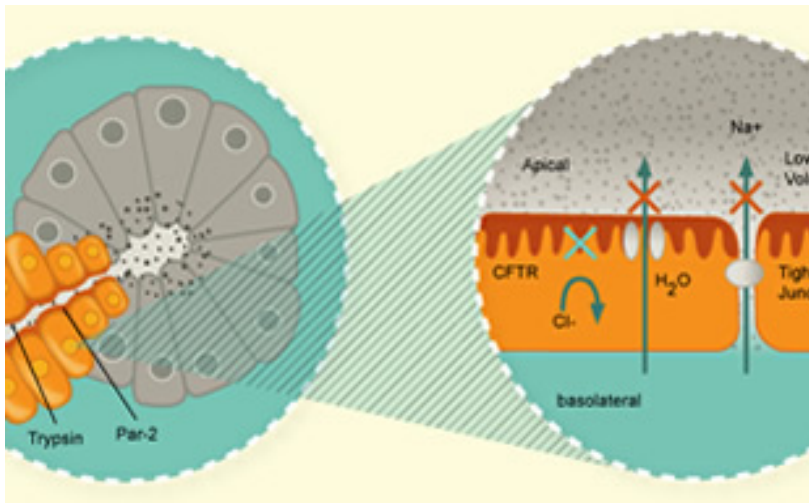
LA FIBROSI CISTICA

Patogenesi negli altri epiteli

Eventi patogenetici simili si svolgono anche nei dotti pancreatici e biliari e nei dotti deferenti, conducendo alla disidratazione delle secrezioni proteiche e alla conseguente ostruzione del lume.

Nell'epitelio delle ghiandole sudoripare viene invece a mancare il processo di riassorbimento di sali dal sudore isotonico primario; i livelli di cloro e sodio sono quindi elevati.

Questo è la causa delle disidratazioni con perdita di sali tipica della patologia e spiega come la diagnosi possa essere fatta con il test del sudore.



LA FIBROSI CISTICA

Clinica

ANOMALIE DELLA PROTEINA CFTR
GENETICAMENTE DETERMINATA

**DISFUNZIONE ghiandole
ESOCRINE**

Organi riproduttivi

RIDOTTA FERTILITA'

Vie biliari

CIRROSI

Ghiandole bronchiali

BRONCOPNEUMOPATIA

Pancreas

ILEO DA MECONIO

MALDIGESTIONE

DIABETE

Ghiandole mucipare
intestinali

Ghiandole sudoripare

ALCALOSI IPOCLOREMICA

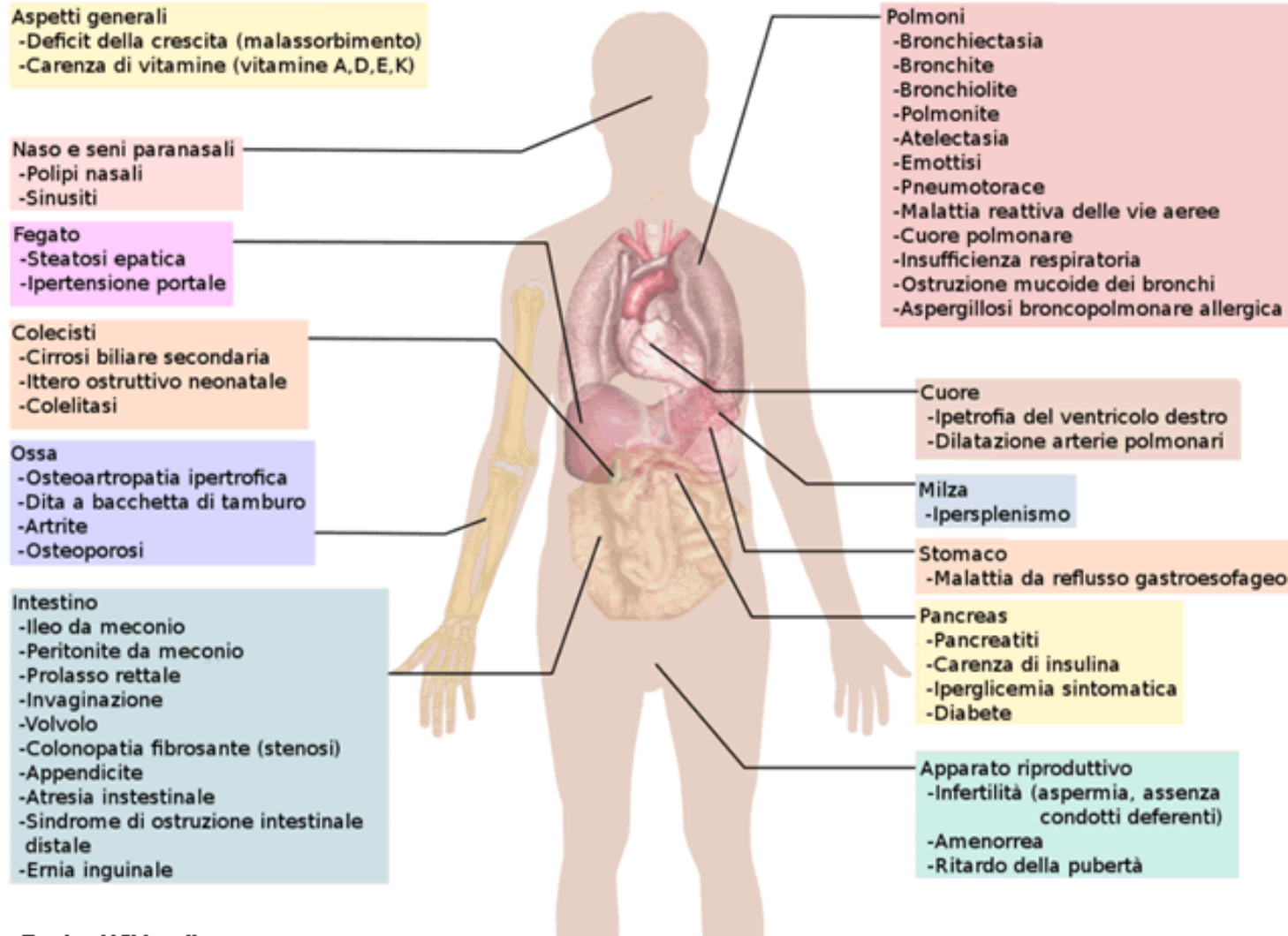
Gli aspetti clinici correlano con l'attività residua di CFTR.

- < dell'1% di attività → malattia polmonare e insufficienza pancreatica
- 5% di attività → funzione pancreatica è risparmiata
- > 10% di attività → CBAVD o pancreatite cronica idiopatica.

LA FIBROSI CISTICA

Clinica

Segni e sintomi della Fibrosi Cistica



LA FIBROSI CISTICA

Clinica/2

Neonato

Ostruzione intestinale da ileo da meconio
Ittero prolungato del neonato (bile
ispessita)

Bambino più grande

Tosse ricorrente, cronica
Espettorato purulento
Sinusite cronica, poliposi nasale
Ostruzione intestinale
Steatorrea

Lattante

Scarso accrescimento ponderale
Maldigestione, steatorrea
Prolasso rettale
Alcalosi ipocloremica
Tosse ricorrente, cronica
Tachipnea, dispnea
Enfisema

Adulto

Broncopneumopatia cronica ostruttiva
Emottisi occasionale
Sinusite cronica, poliposi nasale
Malassorbimento
Ostruzione intestinale
Infertilità
Diabete mellito

LA FIBROSI CISTICA

Quadro gastrointestinale: l'insufficienza pancreatica

**Anomalia trasporto transmembrana del
Cloro, del Sodio e dei bicarbonati**

Fino all'85% dei pazienti

**Acqua non diffonde
Secrezioni viscosi
Diminuito flusso duttale pancreatico
Ambiente acido**

Mancato recupero calo
fisiologico neonatale

Rallentamento / arresto crescita

**Occlusione dotti pancreatici (fin dal 2
trimestre gestazione)**

Feci voluminose, traslucide,
maleodoranti

**Sostituzione adiposa e fibrotica
del tessuto acinare**

Edema ipoprotidemico / anemia
del lattante

Diminuita secrezione enzimi pancreatici

Deficit coagulativo vit K
dipendente

**Malassorbimento lipidico e delle vitamine
liposolubili**

LA FIBROSI CISTICA

Quadro gastrointestinale: l'insufficienza pancreatica

Inquadramento (test indiretti)

- Elastasi fecale (<200 ug/g di feci)
- Steatorrea su raccolta feci 72 h (escrezione >del 7% dell'intake di grassi)
- Dosaggio vitamine liposolubili e coagulazione

Managment

- Necessità di somministrare enzimi pancreatici durante i pasti
- Supplementazione vitaminica (ADEK)
- Rivalutazione periodica degli apporti dietetici di lipidi per aggiustare dosaggio enzimi



LA FIBROSI CISTICA

Quadro gastrointestinale: l'ileo da meconio

Insufficienza pancreatica

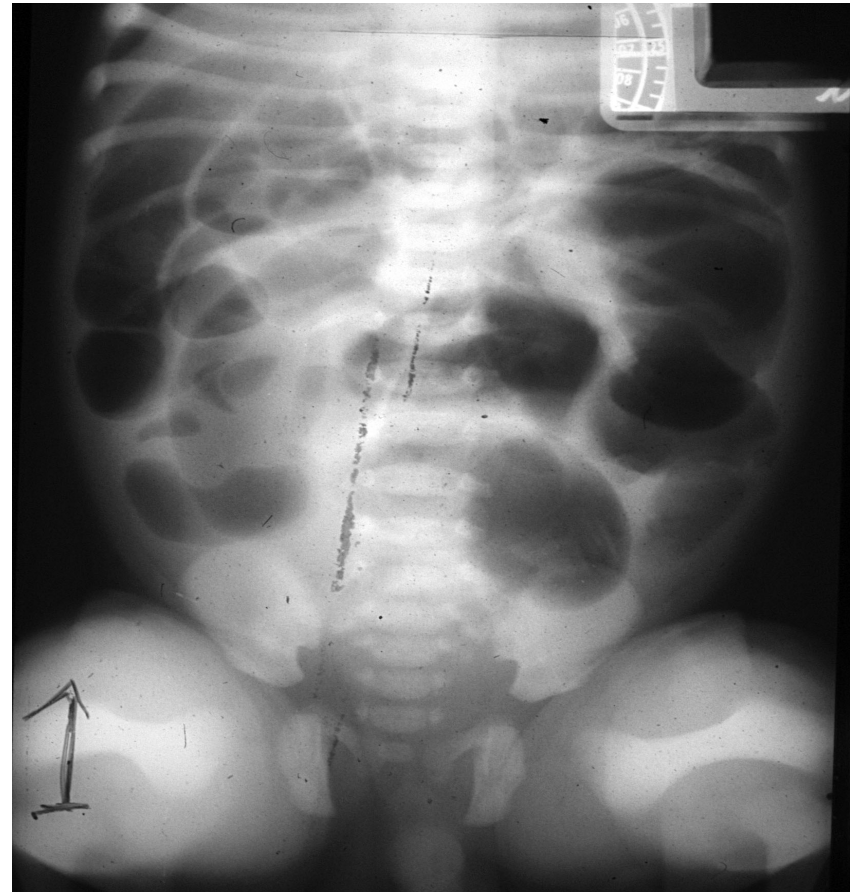
**Anomalie di secrezione delle ghiandole
della mucosa intestinale**

**Mancata emissione di meconio nelle prime
24 h di vita**

10-15% dei pazienti FC presentano
ileo da meconio alla nascita

Il 90% dei neonati con ileo da
meconio sono affetti da FC

Può complicarsi con perforazione,
peritonite nel 40%



LA FIBROSI CISTICA

Quadro gastrointestinale: Distal Intestinal Obstructive Syndrome (DIOS)

Insufficienza pancreatica

10-30% dei pazienti FC

Anomalie di secrezione delle ghiandole della mucosa intestinale

Raro < 5 anni,
più comune > 20 anni

Disidratazione/squilibri alimentari

Ostruzione ileo terminale/colon destro da materiale fecale ispessito

- Dolore addominale in FID
- Distensione addominale
- Inappetenza
- Alvo può essere diarroico o normale
- Vomito

Diagnosi

- Sintomi
- Massa in fossa iliaca destra
- Addome diretto: feci in intestino tenue distale e colon destro, dilatazione tenue, livelli idroaerei

LA FIBROSI CISTICA

Quadro gastrointestinale: Epatopatia FC correlata

anomalie di secrezione bile

ostruzione dotti biliari

Epatopatia

Inquadramento

- Obiettività addominale
- AST, ALT, ALP, GGT (annuali)
- ECO addome (annuale)
- (EGDS)

Terapia

- Prevenzione e correzione della malnutrizione
- Precoce trattamento con acido ursodesossicolico
- Trattamento specifico dell'ipertensione portale e dell'insufficienza epatica
- Trapianto epatico

Manifestazioni

- Ittero neonatale prolungato
- Elevazione asintomatica di enzimi epatici
- Epatosplenomegalia
- Colecistite e coledocolitiasi
- Cirrosi (1-5%) età media 13.8 anni
- Ipertensione portale (2-5%) età media 17 anni

LA FIBROSI CISTICA

Quadro nutrizionale

Insufficienza pancreatica

Malassorbimento

Scarso apporto energetico

Aumentata domanda energetica

Malnutrizione

Manifestazioni

- PN può essere normale
- Velocità di crescita può essere normale se I.P. e le infezioni sono trattate adeguatamente
- Ritardo puberale
- Malattia ossea

Bambini con malattia respiratoria lieve richiedono dal 5 al 10% di apporto energetico in più per raggiungere un'adeguata crescita, con patologia respiratoria grave la richiesta sale al 20-50%. Pitts et al. J of Pediatr Health care. 2008

La malnutrizione causa perdita di massa muscolare e decremento della contrattilità e tono dei muscoli. Pedreira et al. Pediatric Pulmonology 2005

La debolezza dei muscoli respiratori contribuisce ad un'inefficace clearance delle vie respiratorie ed ad un aumentato rischio di infezione.

Lo stato nutrizionale a 3 anni condiziona la funzione respiratoria a 6 anni.

Konstan et al. Journal of Pediatrics 2003; 142: 624-30

LA FIBROSI CISTICA

Diabete FC correlato (CFRD)

Fibrosi pancreatica

Deficit insulinico

Malnutrizione, tempo di transito intestinale anomalo, deficit glucagone, disfunzione epatica, infezione cronica

Diabete ed impaired glucose tolerance

2,5-12% pazienti, fino al 40% degli adulti

>nelle Femmine, in omozigosi per del F508 e in pz con I.P.

Condivide caratteristiche di DMID e di diabete tipo II

Manifestazioni

Scarsa velocità di crescita, ritardo della pubertà, peggioramento altrimenti inspiegabile della funzione polmonare.

Inquadramento

OGTT ogni 1-2 anni dopo i 10 anni di età

(Hb glicata, Microalbuminuria, FOO, Funzionalità renale)

Trattamento dietetico ed insulinico

LA FIBROSI CISTICA

Nefrolitiasi

Malassorbimento

Assenza *Oxalobacter formigenes*

Ipocitraturia

Iperossaluria

Calcoli di ossalato di Calcio

Il 3-6 % dei pz con FC presenta nefrolitiasi (a differenza dei controlli matchati per età 1-2%)

Gibney EM, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with cystic fibrosis. Am J Kidney Dis. 2003 Jul;42(1):1-11.

LA FIBROSI CISTICA

Quadro respiratorio: la poliposi nasale

Secrezioni dense

Infezione ed infiammazione cronica

Ostruzione degli osti e edema della mucosa

Sinusite e poliposi nasale

- Malattia dei seni è presente in quasi la totalità dei pz (opacizzazione dei seni al RX nel 90-100% dei pz > 8 anni)
- Poliposi (10-32%)

Manifestazioni

Ostruzione nasale, iposmia, cefalea, secreto nasale purulento.

Inquadramento

TAC seni paranasali, endoscopia

Trattamento topico e chirurgico (Functional Endoscopic Sinus Surgery FESS)



LA FIBROSI CISTICA

Quadro polmonare

Muco denso

Inefficace mucociliary clearance

Accumulo di secrezioni dense

Infezione/infiammazione

Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Danno tissutale

Variabile evolutività e multiformità di espressione caratterizzano la sintomatologia respiratoria

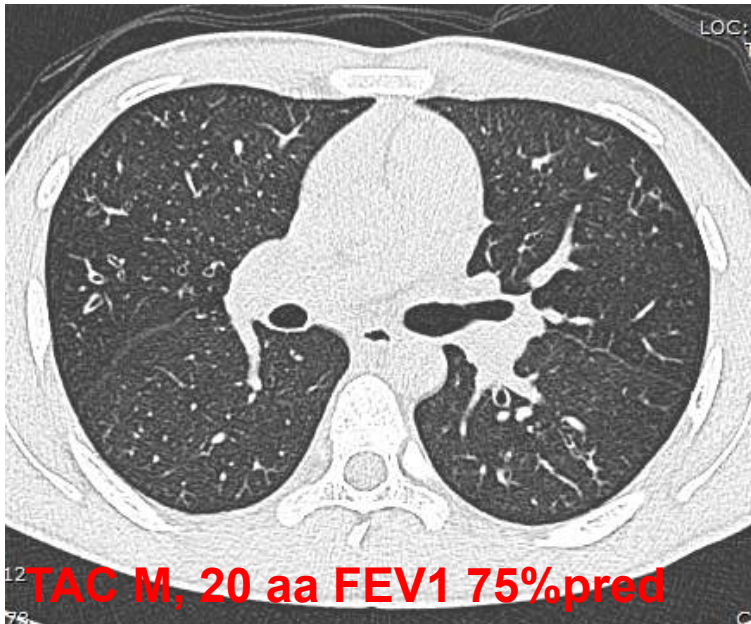
Manifestazioni lattante-preschool

- Air trapping (associato ad accentuazione della trama) manifestazione d'esordio
- Accessi pertussoidi
- Bronchioliti, tosse insistente, alterazioni distelettasiche

Manifestazioni successive

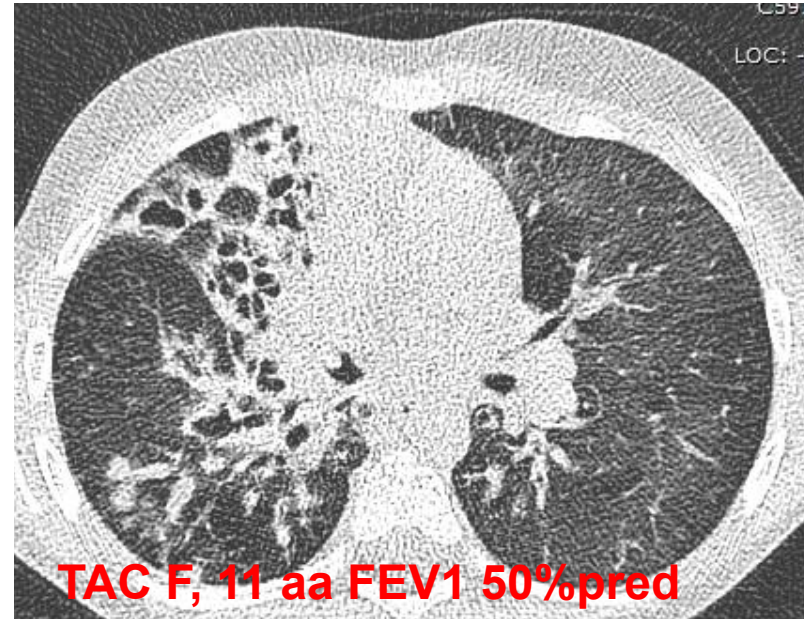
- Dispnea da sforzo e progressiva, episodi bronchitici ricorrenti, tosse secca/ catarrale, ricorrenze infettive a carico delle vie respiratorie
- Enfisema, ostruzione e infezione cronica bronchiale, bronchiectasie, cavità ascessuali, infezione cronica parenchimale





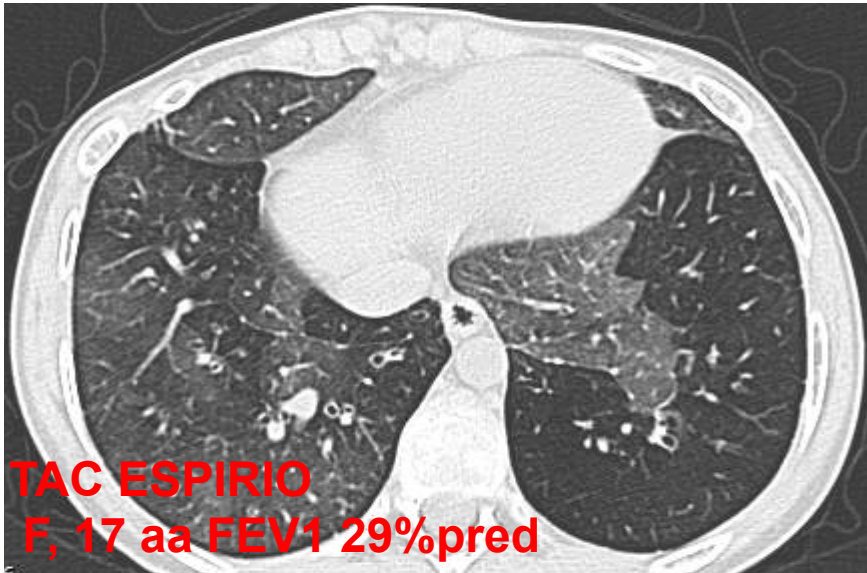
TAC M, 20 aa FEV1 75%pred

Bronchiolectasie, bronchiectasie
periferiche



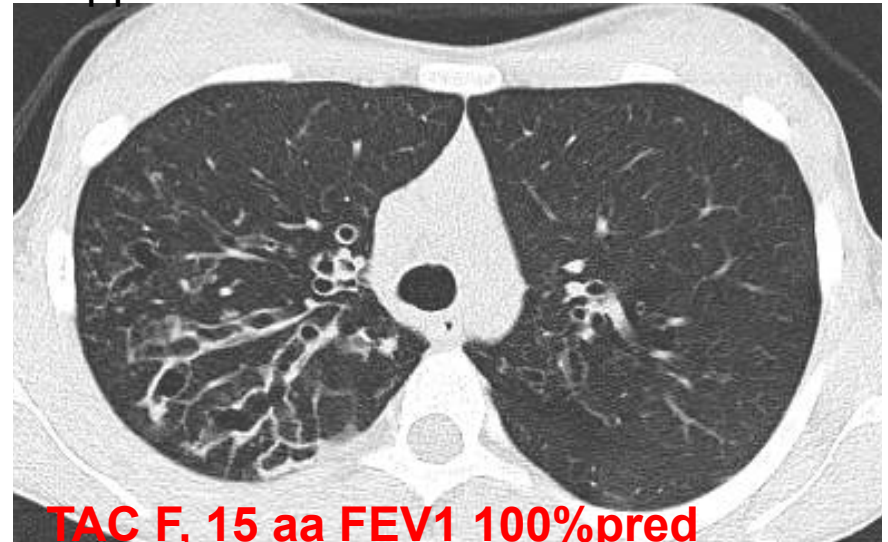
TAC F, 11 aa FEV1 50%pred

Fibrosi, bronchiectasie centrali e perif.,
tappi di muco



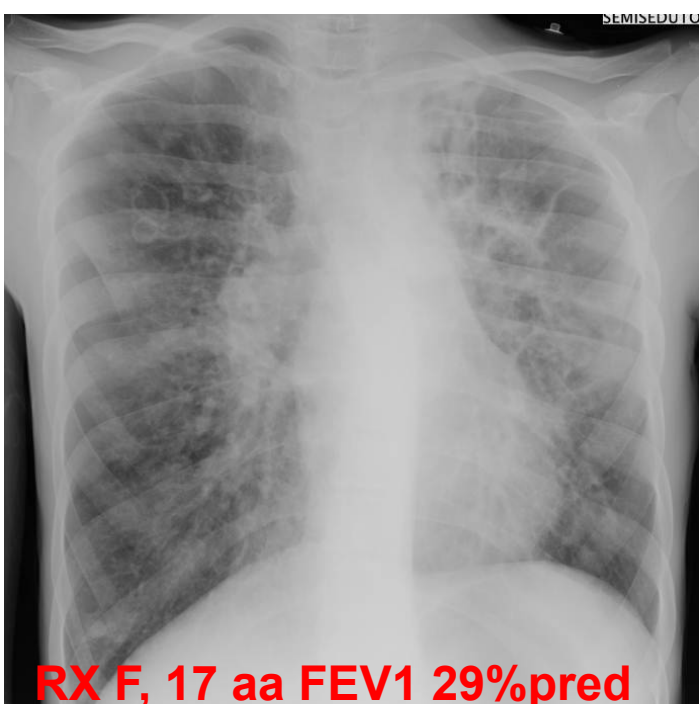
**TAC ESPIRIO
F, 17 aa FEV1 29%pred**

Air trapping

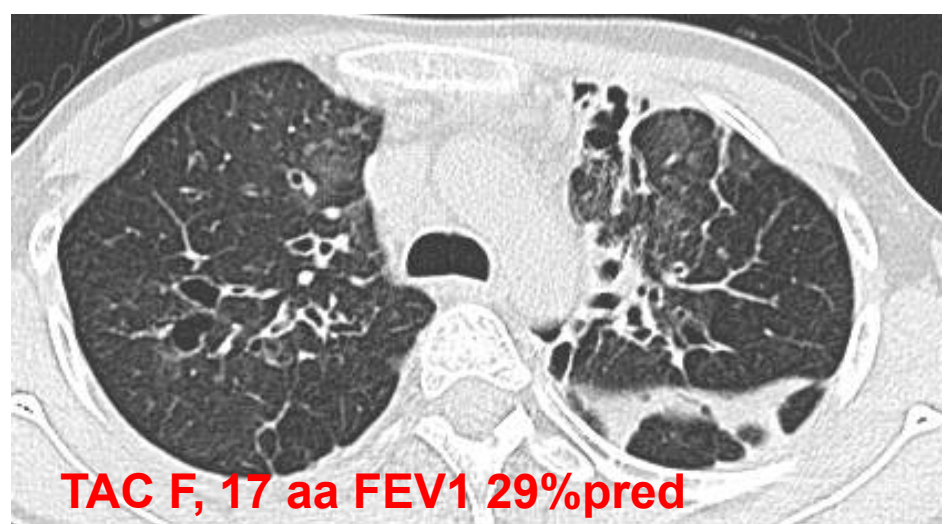


TAC F, 15 aa FEV1 100%pred

Bronchiectasie centrali e periferiche

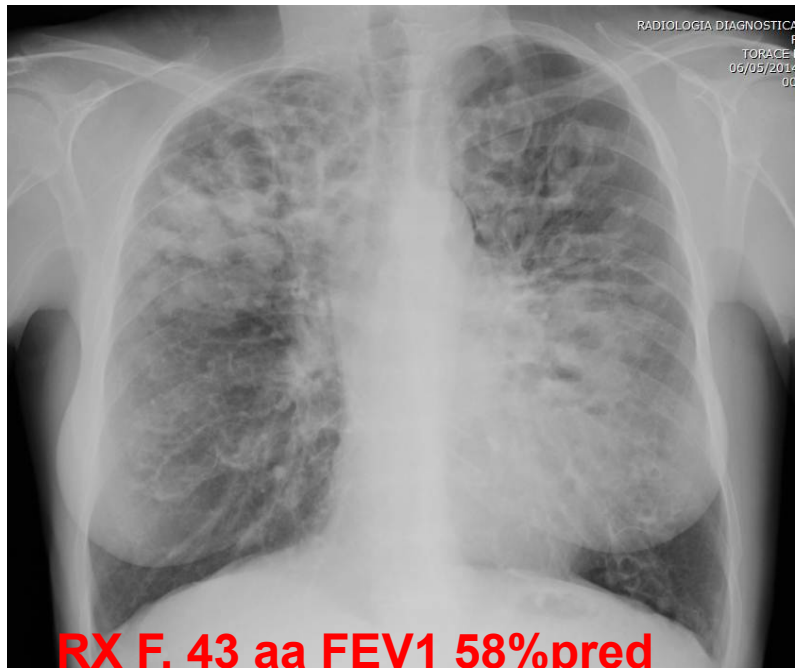


RX F, 17 aa FEV1 29%pred

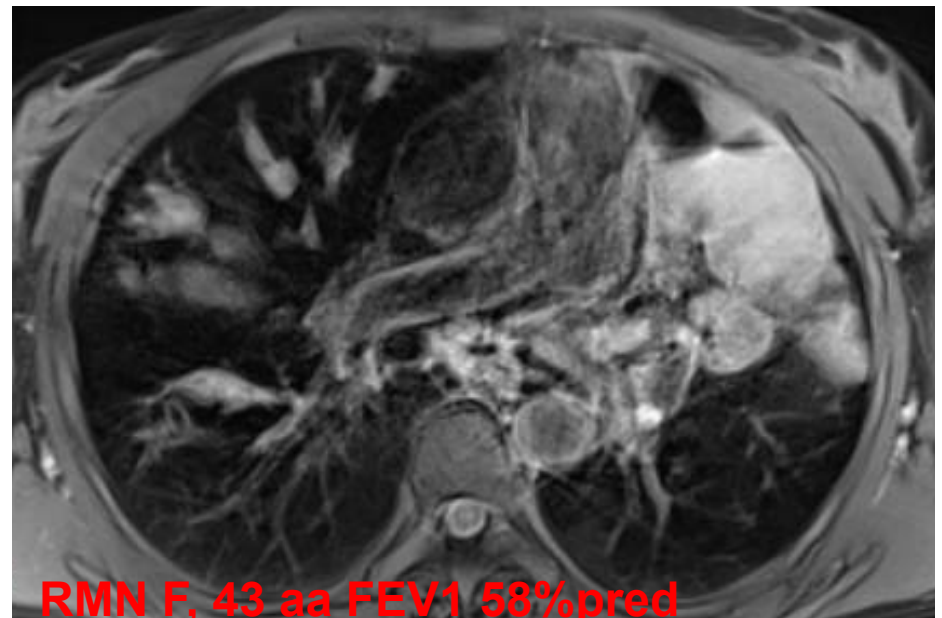


TAC F, 17 aa FEV1 29%pred

Bolle subpleuriche, fibrosi, bronchiectasie centrali e periferiche



RX F, 43 aa FEV1 58%pred



RMN F, 43 aa FEV1 58%pred

Consolidazione, bolle, tappi di muco, bronchiectasie centrali e periferiche, fibrosi

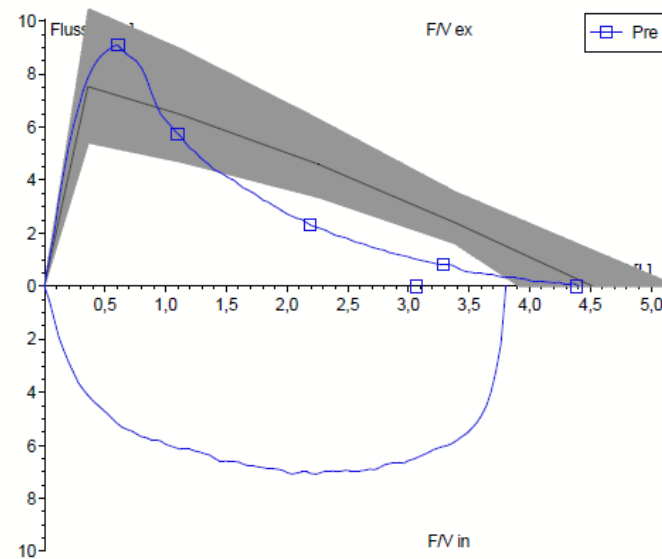
LA FIBROSI CISTICA

Quadro polmonare

Deficit funzionale ostruttivo

- Riduzione FEV1
- Riduzione Tiffenau
- Riduzione MMEF
- Riduzione RV/TLC

Spirometria Flusso-Volume Pre-Post



Flusso-Volume Pre-Post

	Prev	Pre	%(Pre/Prev)
VC MAX	4.48	4.38	98
FVC	4.51	4.38	97
FEV1	3.73	3.06	82
FEV1%M	83.46	69.90	84
IC_F	2.87	3.27	114
PEF	7.51	9.09	121
MEF75	6.46	5.75	89
MEF50	4.58	2.31	50
MEF25	2.37	0.79	33
MMEF	4.17	1.97	47

Data livello

12.02.14

M, 18 aa

LA FIBROSI CISTICA

Quadro polmonare

Progressione ostruzione e bronchiectasie

Mismatch ventilazione- perfusione

Ipossia + ipercapnia



Ipertrofia della vascolatura polmonare

Ipertensione polmonare

Ipertrofia ventricolo destro

- Ipossiemia, inizialmente nel sonno e durante esercizio fisico
- Ipercapnia è tardiva
- Necessità di ossigenoterapia notturna e durante l'esercizio, poi continuativa
- NIV/BiPAP
- Trapianto

La FC rappresenta la causa più frequente di cuore polmonare nell'età pediatrica

LA FIBROSI CISTICA

Quadro polmonare

Ippocratismismo digitale

- unghie a vetrino di orologio
- dita a bacchetta di tamburo

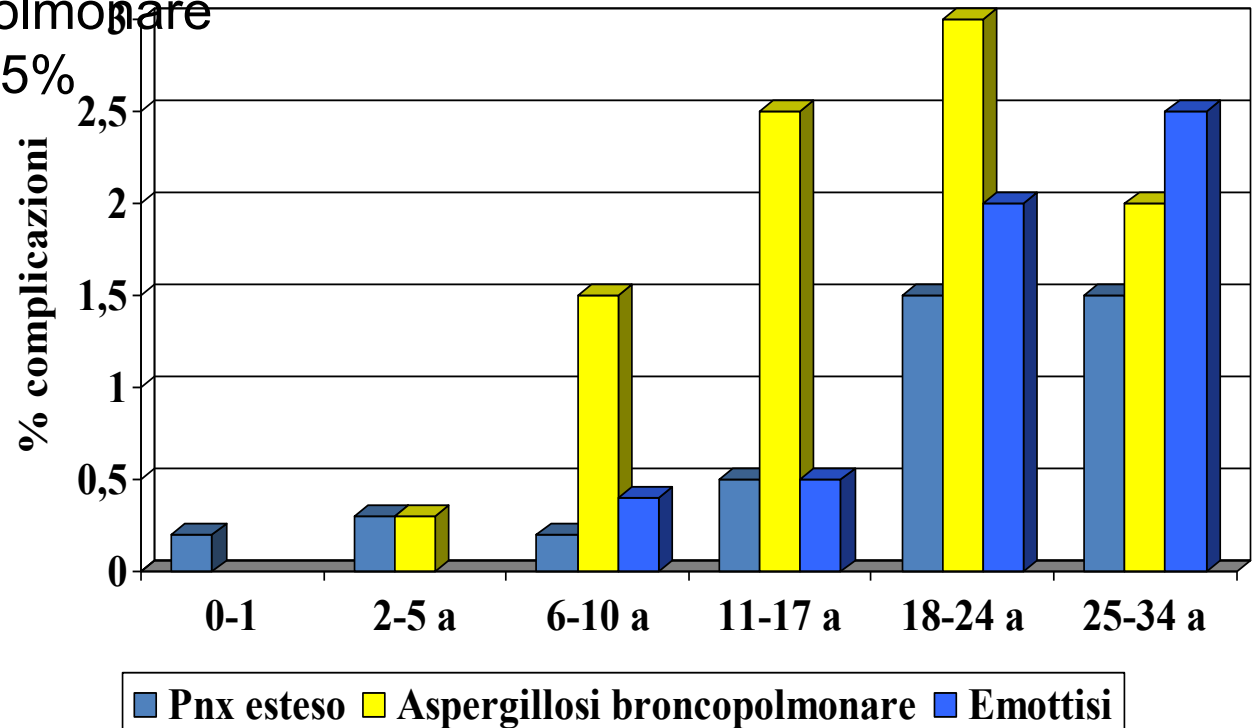


LA FIBROSI CISTICA

Quadro polmonare

Complicanze non infettive

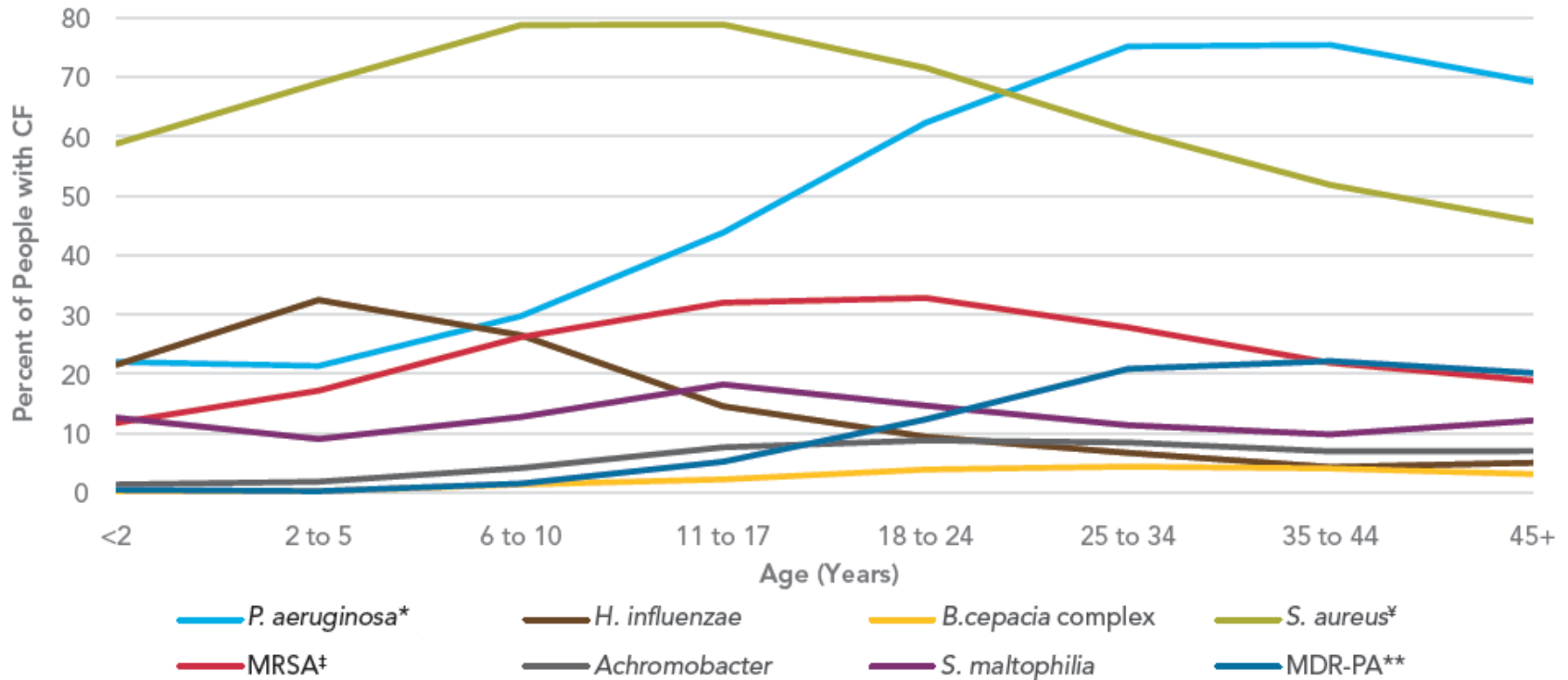
- Emottisi minore: è frequente, > in esacerbazioni
- Emottisi massiva (>240 cc in 24 h o >100 in 24 h per più giorni): 1%, > adulti e malattia severa (acido tranexamico, embolizzazione ramo arteria bronchiale)
- PNx: 3-4%, > adulti e malattia severa)
- Aspergillosi Broncopolmonare Allergica (ABPA) : 2-15%



LA FIBROSI CISTICA

Quadro polmonare

Germes Found in the Lungs of People with CF by Age, 2012



- Presenza intermittente, poi colonizzazione cronica da parte di diversi germi
- Infiammazione iperattivata ma inefficiente nell'eliminazione dell'infezione
- Danno tissutale progressivo

LA FIBROSI CISTICA

Quadro polmonare

PSEUDOMONAS AERUGINOSA (PA)

Nella maggior parte dei pazienti colonizzati da *Pseudomonas aeruginosa* nelle vie respiratorie, l'infezione causa una immediata e più rapida riduzione della funzione polmonare rispetto ai pazienti che non sono colonizzati

Kosorok et al. Pediatr Pulmonol 2001; 32:277-87

La prognosi peggiora con lo sviluppo del fenotipo mucoide, con produzione di alginato e capacità di crescita in biofilm e l'emergere di cloni MDR

Emerson J et al. Pediatr Pulmonol 2002; 34:82-91

Il trattamento precoce può preservare la funzione polmonare e condurre all'eradicazione

Ratjen et al. Lancet 2001; 358:983-84

Valerius et al. Lancet 1991; 338:672-75

La ricorrenza avviene nel 25% dei casi con lo stesso ceppo.

È indicato un trattamento prolungato con aerosol antibiotici nella colonizzazione cronica

Doring et al. Eur Respir J 2000; 16:749-67

LA FIBROSI CISTICA

Quadro polmonare

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

È spesso il primo batterio isolato nelle vie aeree dei lattanti con FC

CF Foundation Patient Registry. 2012 Annual Data Report

La prevalenza di *S. aureus* Meticillino Resistente è aumentata e sono riportati dati fino al 25%.

SAMR associa a patologia più severa.

E. Dasenbrook et al. J Am Med Assoc. 2010

L'eradicazione è possibile ma non ci sono accordi sulla migliore strategia e l'impatto clinico

Lo DK. Cochrane Database Syst Rev. 2013

LA FIBROSI CISTICA

Quadro polmonare

BULKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX

BCC include 9 specie batteriche correlate tra loro

Il genomovar III, conosciuto come B. Cenocepacia è altamente trasmissibile e virulento nei pz con FC.

Vandamme et al. Res Microbiol 2003; 154:91-6

L'infezione da BCC è correlata a ridotta sopravvivenza mediana e compromissione della funzione respiratoria

Liou et al. Am J Epidemiol 2001;153:345-52

Navarro et al. Eur Res J 2001;18:298-305

LA FIBROSI CISTICA

Quadro polmonare

MICOBATTERI ATIPICI

Patogeni emergenti (2-13%)

Pz > adulti

Mycobacterium avium complex

Mycobacterium abscessus complex (il più diffuso in EU)

Mycobacterium kansasii

Roux AL et al. J Clin Microbiol 2009;47:4124–8

Esame batterioscopico e colturale su 3 campioni di escreato una volta all'anno

Terapia prolungata e spesso con combinazioni di farmaci in concomitanza di deterioramento clinico

LA FIBROSI CISTICA

Quadro polmonare

Risultano fondamentali

- il monitoraggio della coltura dell'escreato o dell'aspirato ipofaringeo (ogni 3 mesi e durante esacerbazioni)
- la segregazione dei pz colonizzati distinti per germi e dei pz non colonizzati

Frederiksen et al. *Pediatr Pulmonol* 1999;8:59-66

Hygienic measures to prevent cross-infection in patients with CF

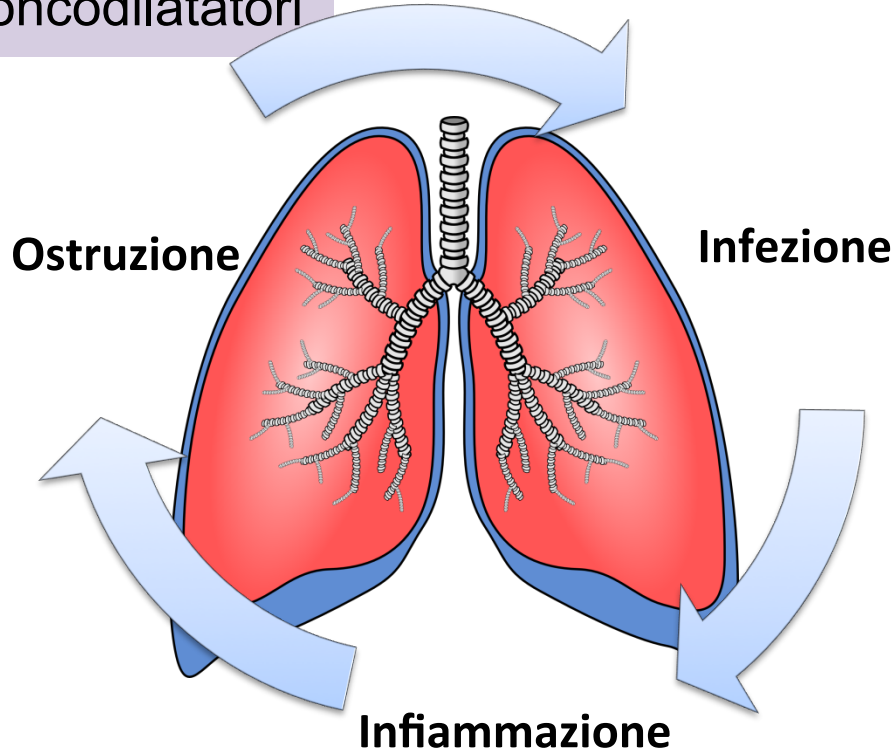
- (1) Establishing separate cohorts inside and outside of the hospital.
- (2) Implementing hygienic measures e.g.:
 - Hand hygiene of patients, staff, visitors
 - prohibition of sharing nebulizers, tooth-brushes, drinking glasses, etc.
 - appropriate disposal of contaminated articles
 - cleaning followed by sterilization or high-level disinfection of non disposable equipment including nebulizers
 - sink disinfection using heating devices in hospitals
 - daily cleaning of patient's room by disinfecting soaps

Doring et al. *J of Cystic Fibrosis* 2004;67-91

LA FIBROSI CISTICA

Quadro polmonare

Fisioterapia
Dnase (lisi acidi
nucleici)
Ipersalina
Broncodilatatori



Antiinfiammatori
(steroidi, ibuprofene,
azitromicina)

ANTIBIOTICI

Haemophilus influenzae
Staphylococcus aureus



- tratt. esacerbazione (os o ev)

Pseudomonas aeruginosa



- eradicazione os, aerosol, ev
- tratt. esacerbazione (os o ev)

- tratt. INFEZIONE CRONICA
cicli per os (ciprofloxacina,
azitromicina)
AB aerosol (tobramicina,
colimicina, aztreonam)

LA FIBROSI CISTICA

Il trapianto

•POLMONE

•FEGATO

•COMBINATO

•ISOLE PANCREATICHE

Se la sopravvivenza a 5 anni senza trapianto è stimata < 30%

Indicazioni

- FEV1 <30% pred o rapido declino
- Aumentata frequenza esacerbazioni
- PNX refrattario e/o ricorrente
- Emottisi ricorrente non controllata da embolizzazione

Criticità

Tempo in lista d'attesa (Lung Allocation Score in USA dal 2005, FRA, GER)

Esclusione di pz con BCC e NTM

Non sono risolti i problemi non polmonari

Alterazioni dell'assorbimento e motilità influenzano cinetica degli antirigetto

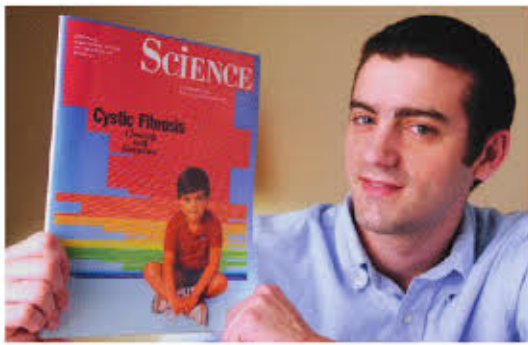
Effetti collaterali di antirigetto/ Immunosoppressione

Rigetto

Prognosi

Dati Roma (101 pz, 1996-2011): Diso D. Transplant Proc 2013

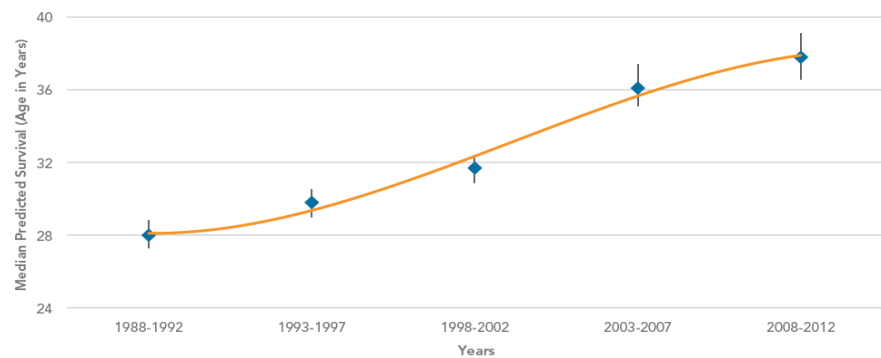
Overall survival a1, 3, 5 e 10 aa = 79%, 65%, 58%, and 42%



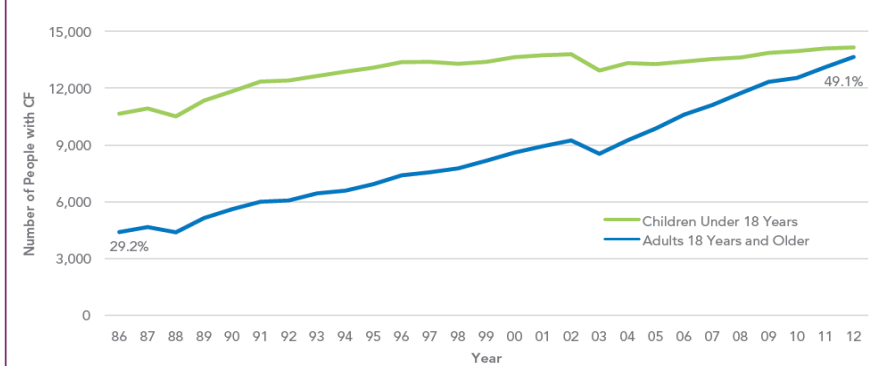
LA FIBROSI CISTICA

Prognosi

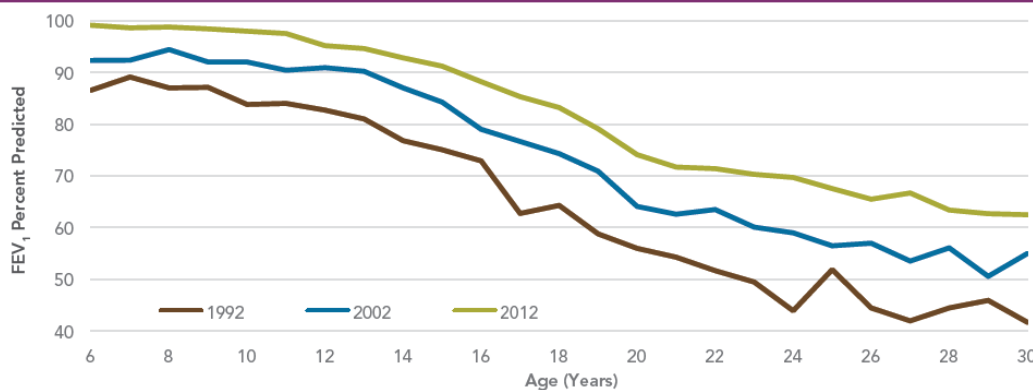
Median Predicted Survival Age, 1988-2012 In 5-Year Bands



Number of Children and Adults with CF, 1986-2012



Median FEV₁ Percent Predicted by Age - 1992, 2002 and 2012

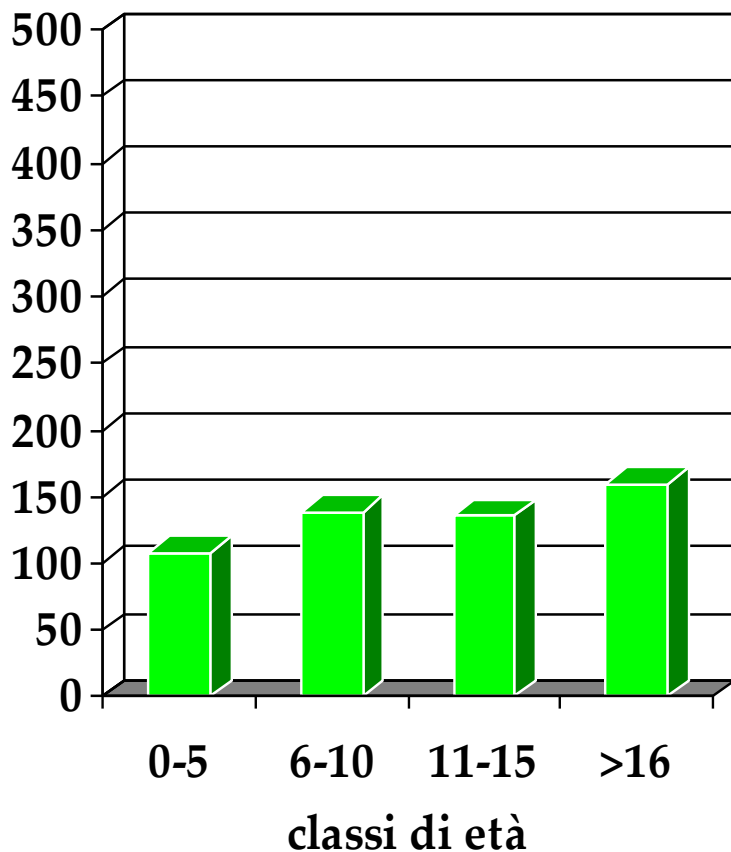


LA FIBROSI CISTICA

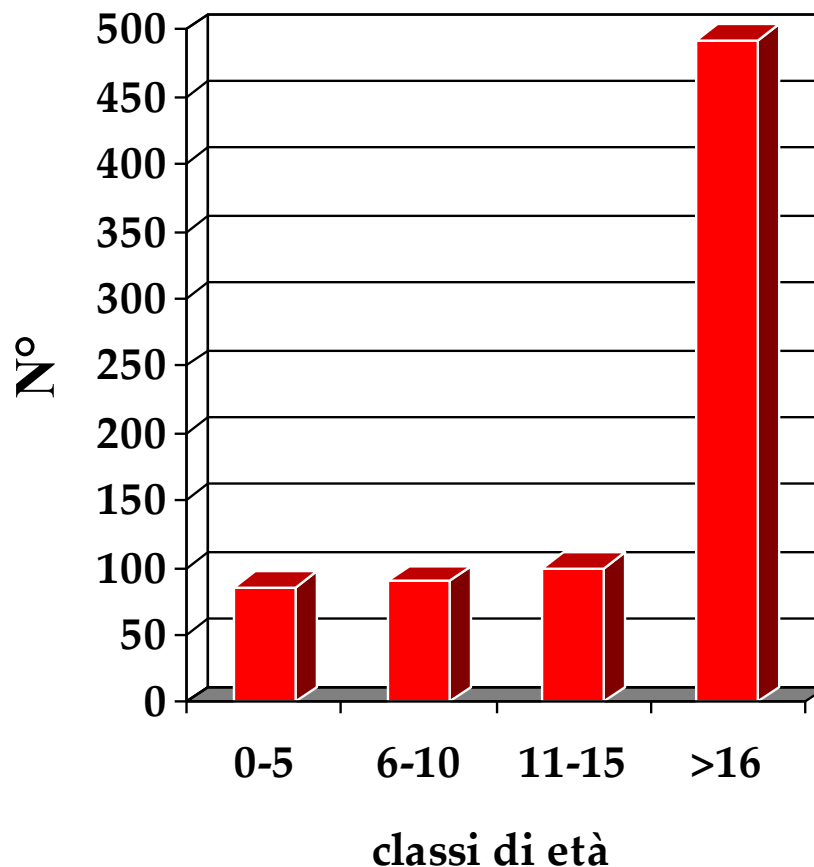
Prognosi

CLASSI DI ETÀ' – CENTRO FC VERONA ANNO 1987-2007

1987 tot paz 542

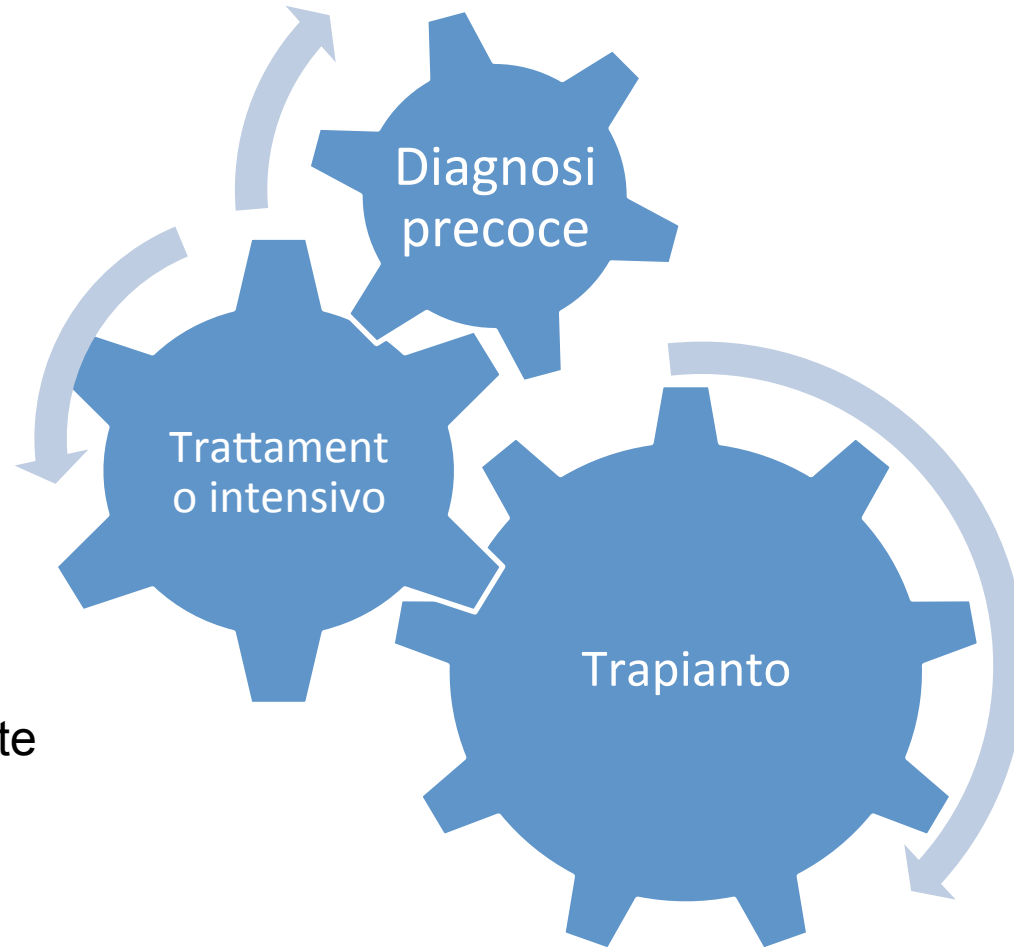


2007 tot paz 785



LA FIBROSI CISTICA

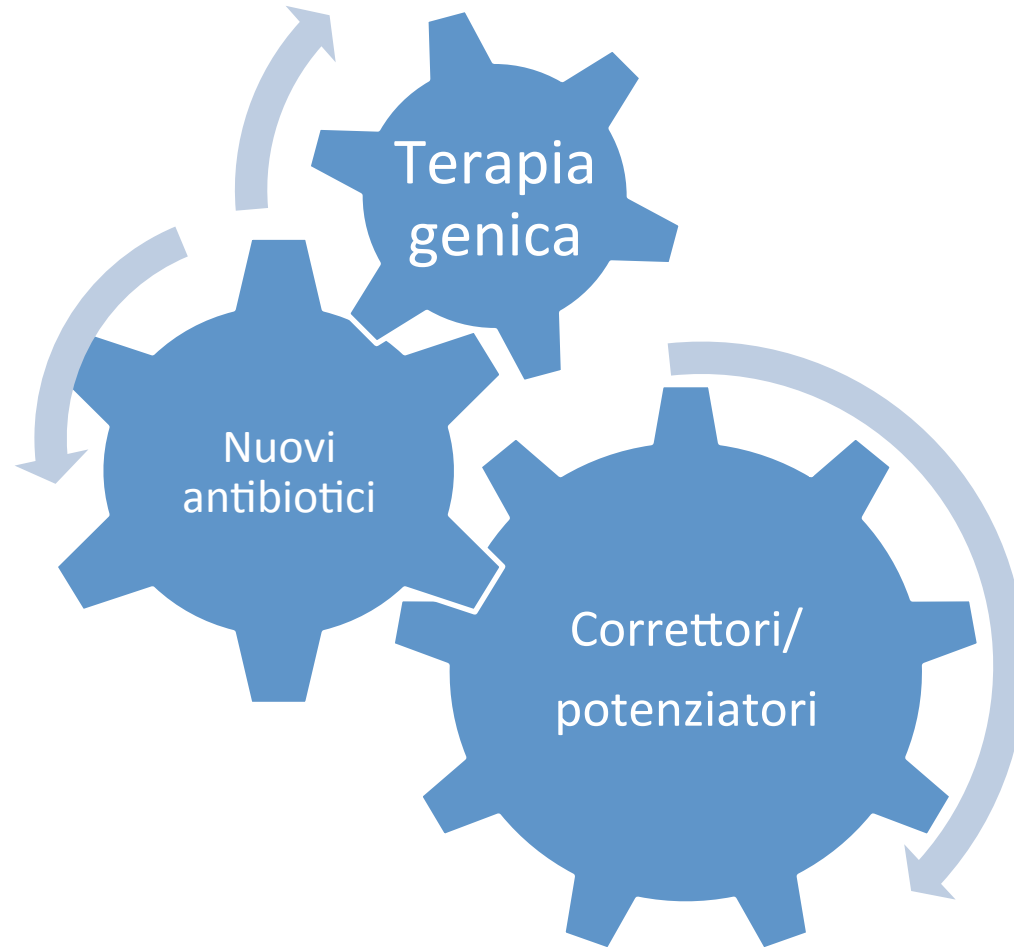
Cosa ha influito sulla prognosi



Il passato, il presente

LA FIBROSI CISTICA

Cosa ha influito sulla prognosi

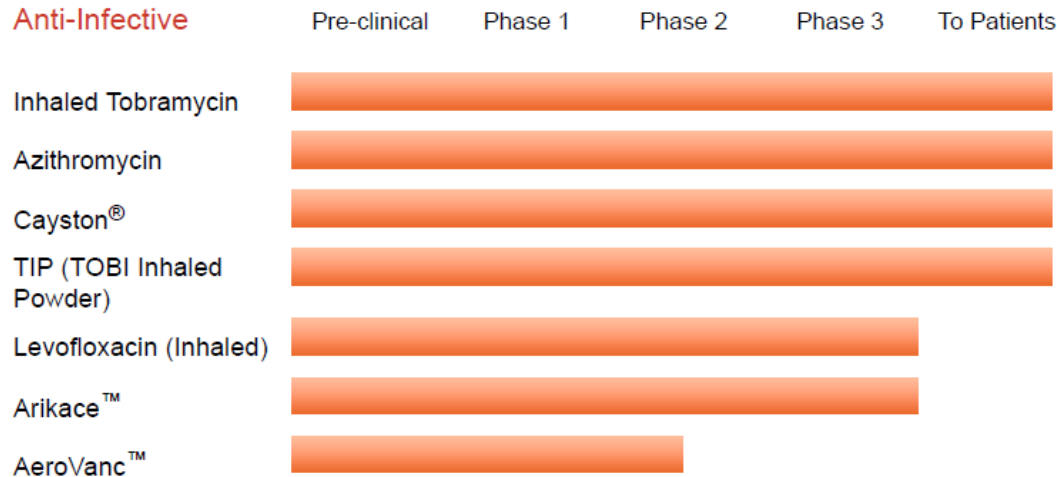


Il futuro..vicino

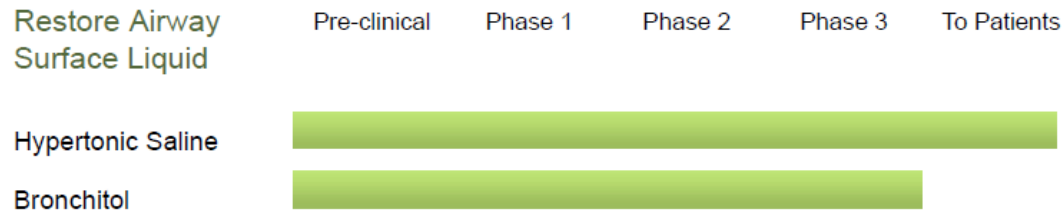
LA FIBROSI CISTICA

Cosa ha influito sulla prognosi

Anti-Infective



Restore Airway Surface Liquid



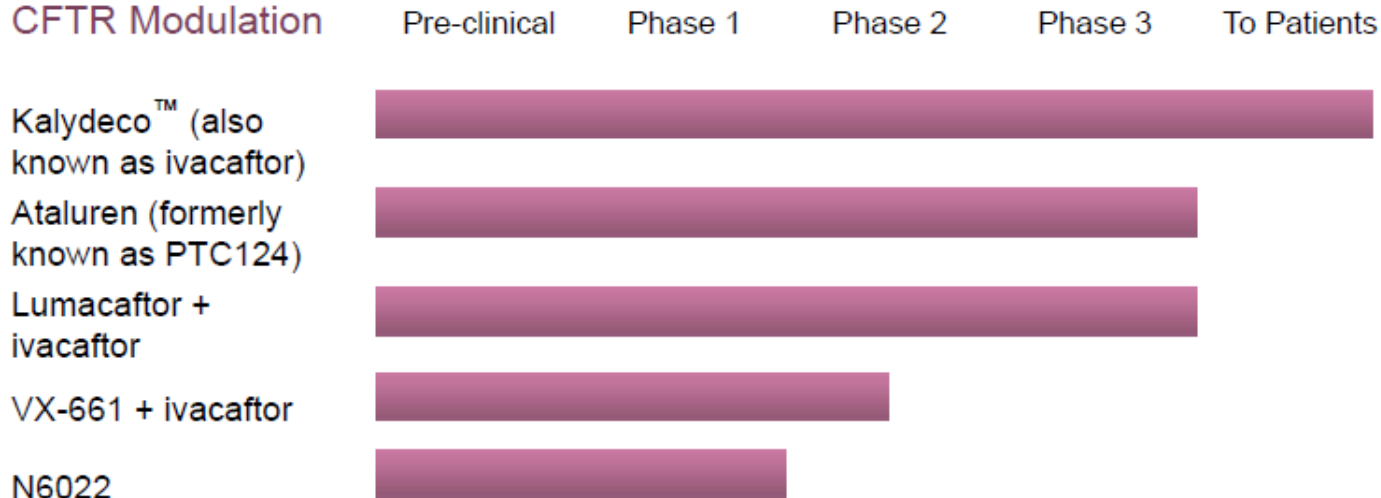
Mucus Alteration



LA FIBROSI CISTICA

Cosa sta cambiando la storia

CFTR Modulation

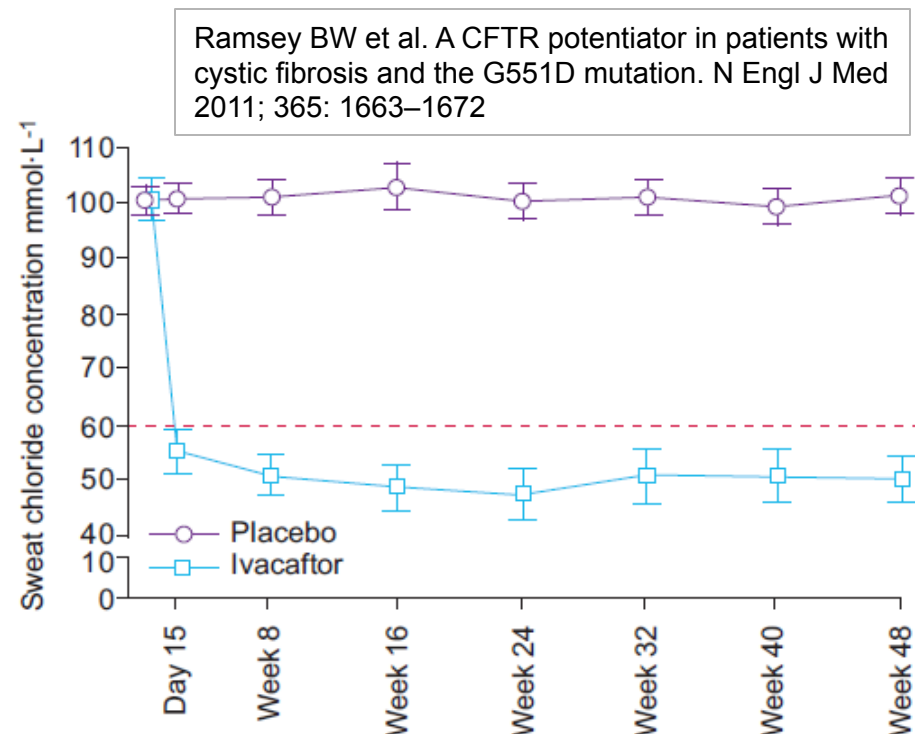
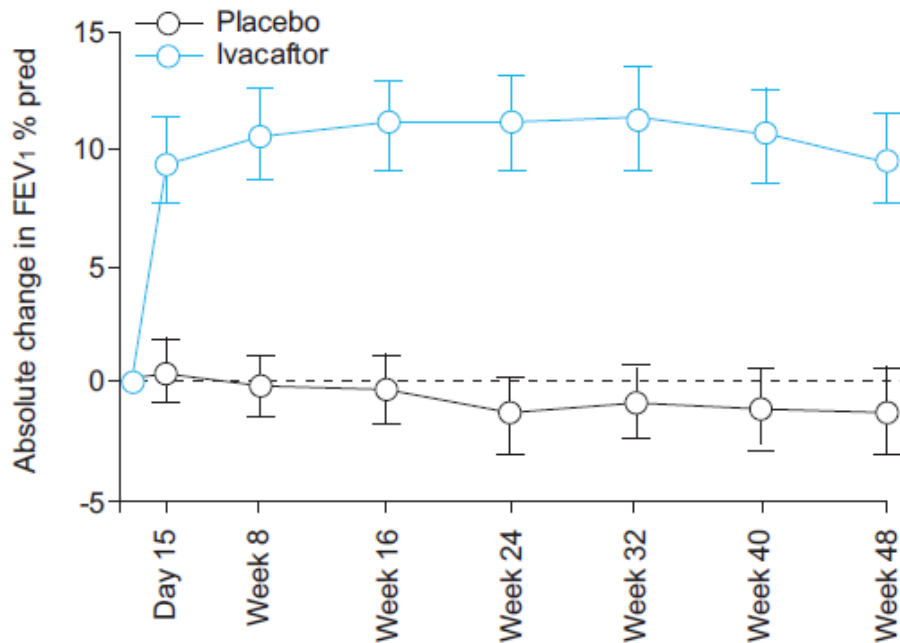


LA FIBROSI CISTICA

Cosa sta cambiando la storia

I farmaci potenziatori

- agiscono sulla proteina mutata
- ne normalizzano la funzione
- solo in mutazioni gating (classe III - G551D)



LA FIBROSI CISTICA

Diagnosi

Manifestazioni cliniche compatibili con la malattia, in associazione alla positività di almeno uno tra i test diagnostici validati

Test del sudore

- è il gold standard per la conferma della diagnosi
- positivo quando Cl è maggiore di 59 mmol/l
- età-specifico in quanto [Cl⁻] aumenta con l'età
- va effettuato dopo le prime 24 ore di vita

Analisi genetica

- sono necessarie due mutazioni di CFTR nel contesto clinico e familiare appropriato per confermare la diagnosi
- una sola o nessuna mutazione non esclude la diagnosi
- svolgere il test con un pannello che copra la maggior parte delle mutazioni più frequenti nella popolazione a cui appartiene il paziente. Un pannello con 30 delle più frequenti mutazioni copre l'80-90% dei genotipi.

NPD (nasal potential difference)

è un test che può essere usato per sostenere o escludere la diagnosi di FC in pazienti con test al sudore dubbio (Cl tra 40-60 mmol/l)

LA FIBROSI CISTICA

Diagnosi

Il test del sudore

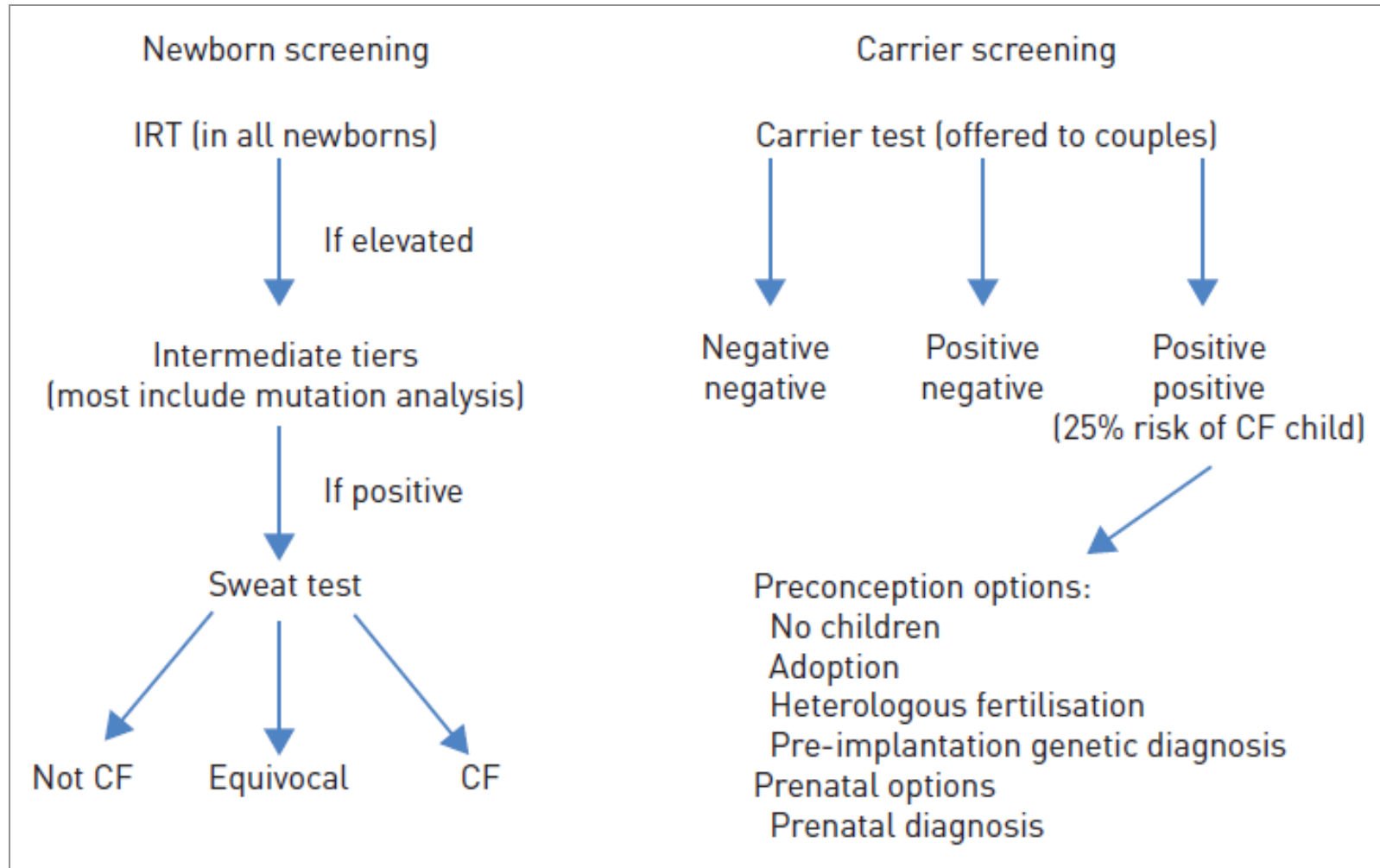
Si posizionano sull'avambraccio o sulla gamba speciali tamponi imbevuti di una sostanza chimica chiamata pilocarpina, che stimola la produzione del sudore.

Questi tamponi vengono fissati in posizione ed un piccolo flusso di corrente da un generatore a batteria attraversa i tamponi per stimolare ulteriormente il processo di produzione del sudore. Il test non è doloroso, sebbene si possa avvertire una piccola sensazione di prurito.



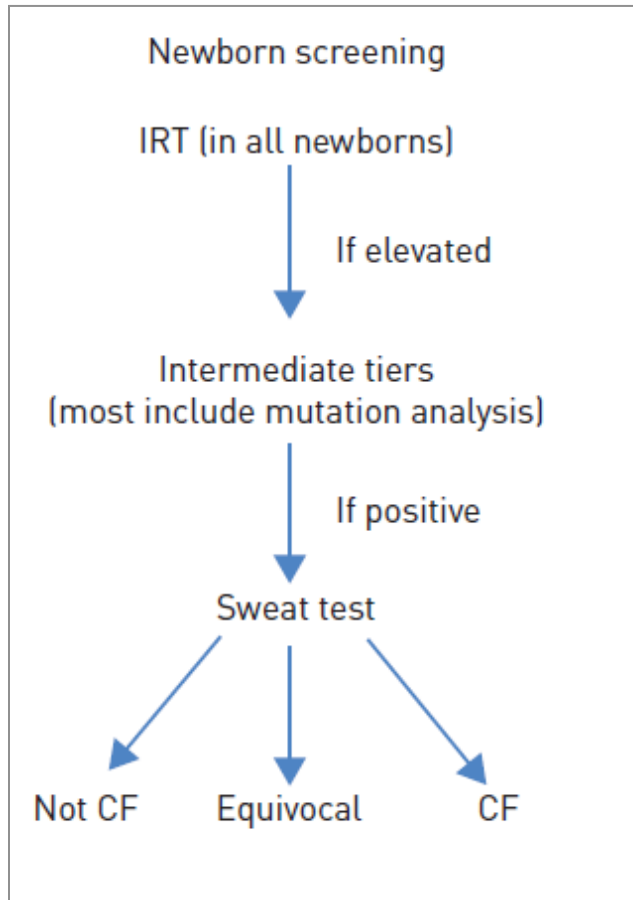
LA FIBROSI CISTICA

Diagnosi/Prevenzione



LA FIBROSI CISTICA

Screening neonatale



In Italia si esegue screening FC in 15 regioni con una copertura del 78% della popolazione dei nuovi nati

Il valore mediano dell'età alla diagnosi è 56 giorni

LA FIBROSI CISTICA

Screening neonatale

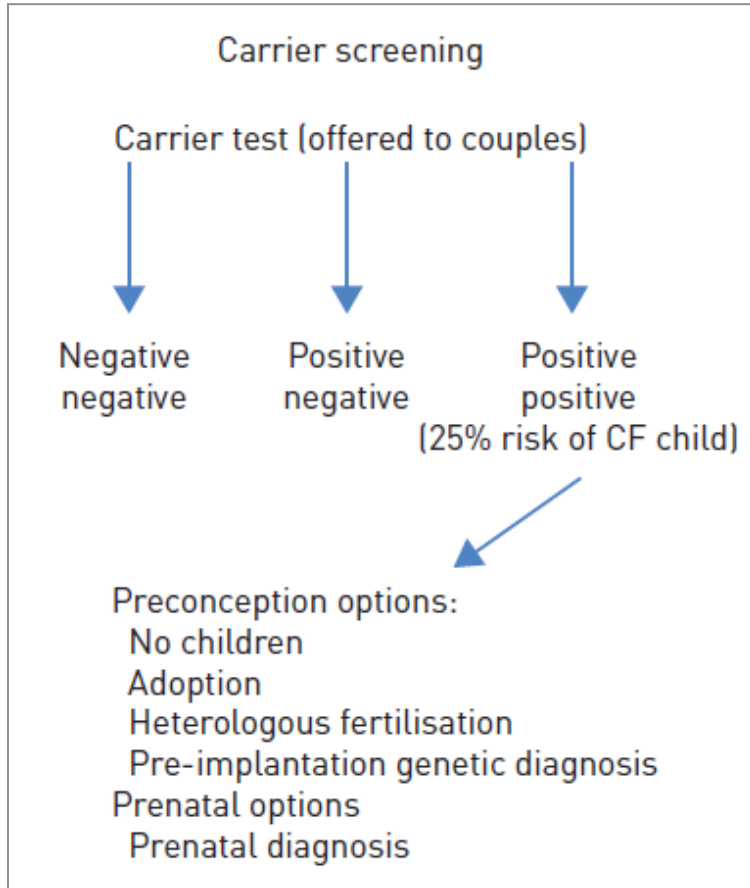
L'attuale metodo prevede la **determinazione quantitativa di tripsina immunoreattiva (IRT)** su una goccia di sangue prelevato in seconda-terza giornata di vita. E' infatti ampiamente dimostrato che la tripsina ematica, identificata con metodo immunologico, è elevata nel neonato con FC nelle prime settimane di vita.

Questo è probabilmente dovuto all'ostruzione dei dotti pancreatici, condizione presente in quasi tutti i neonati con FC, indipendentemente dallo sviluppo successivo di insufficienzapancreatica.

Tale situazione, tuttavia, si può trovare in molte altre condizioni parafisiologiche del neonato, soprattutto nei prematuri, anche se generalmente in queste situazioni i valori tornano alla normalità in un tempo minore rispetto ai neonati con FC.

LA FIBROSI CISTICA

Individuazione del portatore



Lo screening al portatore consente scelte riproduttive informate.

Non è routinario e la sua applicazione è limitata da questioni etiche, economiche e di politica sanitaria.

LA FIBROSI CISTICA

Forme atipiche

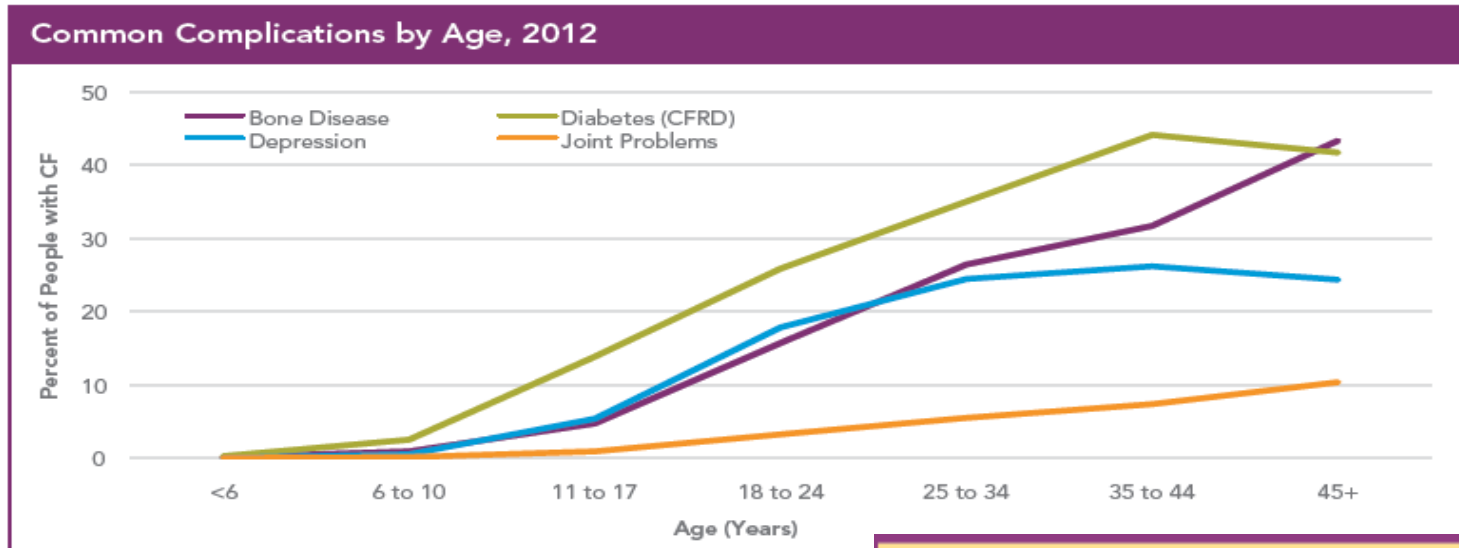
Le forme cosiddette “atipiche”, definite anche come “patologia correlata al gene CFTR”, hanno un profilo dei sintomi diverso da quello della forma classica, sopra descritto.

Infatti alla diagnosi è presente solo uno dei sintomi sopradescritti: questo può essere l’infertilità maschile da azoospermia ostruttiva o la poliposi nasale o le pancreatici ricorrenti; altri sintomi possono mancare o essere molto sfumati e poco rilevanti, come quelli broncopolmonari.

Per questa ragione si arriva alla diagnosi tardivamente, in età adulta, mentre la diagnosi della forma classica si effettua in età pediatrica e per lo più entro i primi 2-3 anni di vita.

LA FIBROSI CISTICA

Complicanze comuni



Complication	Percentage (%) of People Who Reported This Problem
Cystic fibrosis-related diabetes (CFRD)	19.7
Bone disease (fracture, osteopenia or osteoporosis)	14.8
Joint problems (arthritis/arthropathy)	2.9
Depression	12.0
Sinus disease	29.7
Nasal polyps (requiring surgery)	4.5
Liver disease	10.1
Gastroesophageal reflux (GERD)	30.5
Distal intestinal obstructive syndrome (DIOS)	5.1
Asthma	25.2

