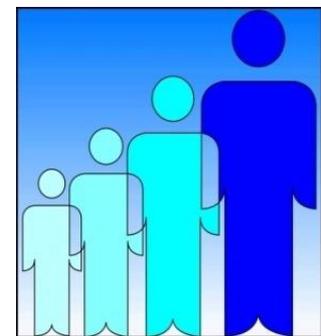


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI - AZIENDA USL

- CHIETI -

[www.unich.it/cliped/](http://www.unich.it/cliped/)



CLINICA PEDIATRICA - CHIETI

Department of Women and Children's Health  
(Head: Prof. Francesco Chiarelli)

# FIBROSI CISTICA

(Mucoviscidosi)

Vorrei ...  
parlarvi della mia malattia:  
la Fibrosi Cistica

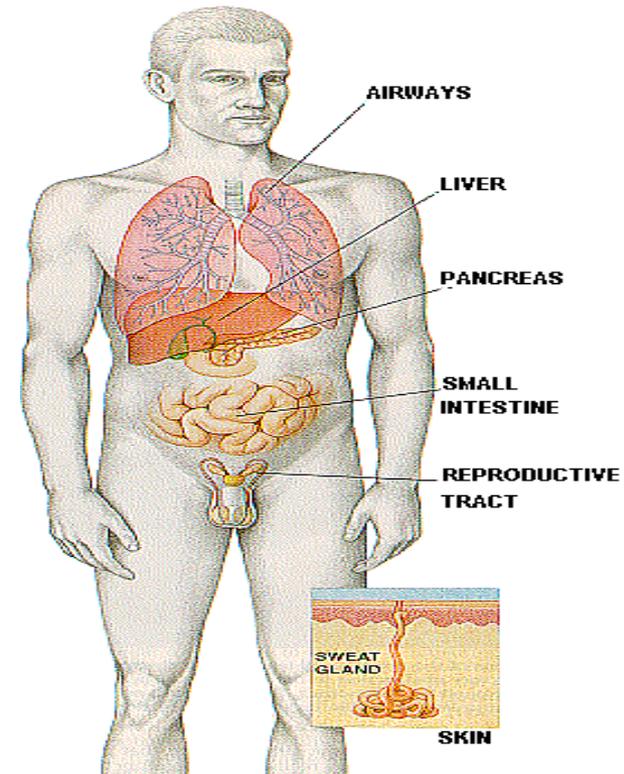


**Clinica Pediatrica, Università di Chieti**

# Definizione

**Malattia genetica ereditaria, multisistemica, a carattere cronico-evolutivo, che colpisce gli epiteli secernenti e/o assorbenti di :**

- Vie respiratorie
- Intestino
- Pancreas e vie biliari
- Ghiandole sudoripare
- Apparato genito-urinario



# Epidemiologia

- Incidenza media in Italia: **1:2500** nati vivi
- Frequenza del portatore sano: **1:25**
- Rischio per una coppia di portatori: **25 %**
- Prevalenza maggiore nei paesi industrializzati:



**E' la più comune malattia genetica della razza caucasica**

Afroamericani (1/17000)

Orientali (1/90000)

- L'età mediana alla diagnosi è di 7 mesi
- Il 66% dei casi è diagnosticato entro l'anno.

# Eterozigosi per FC e vantaggio selettivo

CFTR è il maggior canale del Cl<sup>-</sup> regolato dal cAMP attivato e responsabile della secrezione di fluidi nella diarrea da **colera**, come da altre enterotossine batteriche.

Si è visto che la mutazione in eterozigosi di CFTR conferisce vantaggio selettivo e protezione da diarree di origine batterica.



Published in final edited form as:

*Clin Pharmacol Ther.* 2012 September ; 92(3): 287–290. doi:10.1038/clpt.2012.114.

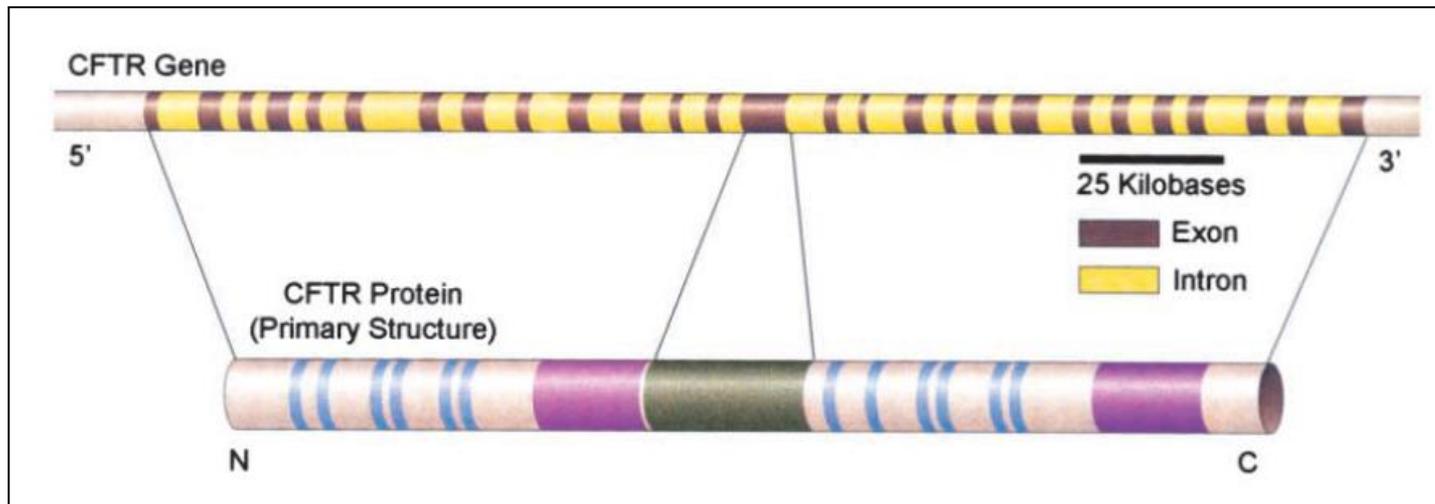
## **CFTR Inhibitors for Treating Diarrheal Disease**

**JR Thiagarajah**<sup>1,2</sup> and **AS Verkman**<sup>1,3</sup>

Diphenylamine-2-carboxylate;  
5-nitro-2-(3-phenylpropyl-amino)benzoate;  
glibenclamide

# Eziologia

- Trasmissione: **AUTOSOMICA RECESSIVA**
- **Gene: CFTR** (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) è localizzato nella regione 31.2 sul braccio lungo del cromosoma 7 (7q31.2). Codifica per una proteina costituita da 1480 amminoacidi.
- E' costituito da 250,000 bp e 27 esoni (la sua estensione spiega l'elevato numero di mutazioni).



# Mutazioni CFTR

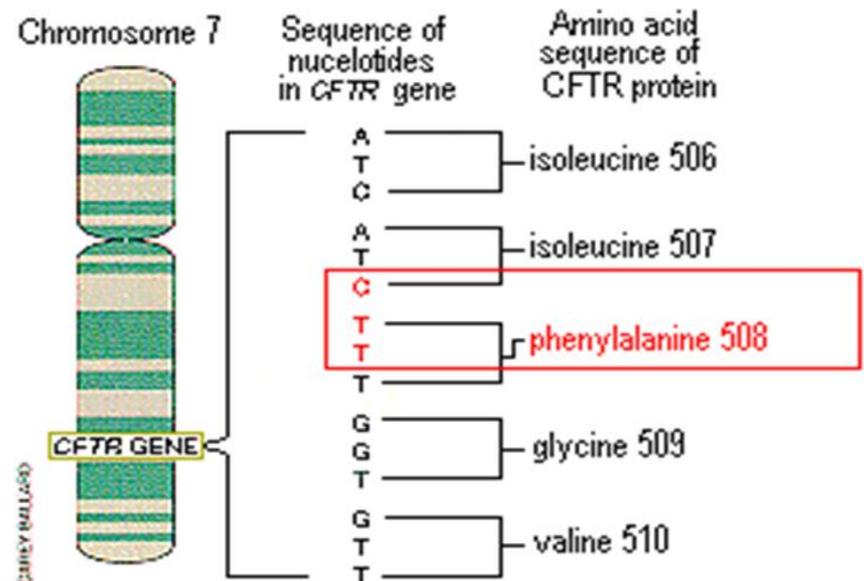
## MUTAZIONE $\Delta$ F508

- Interessa più del **50%** dei pazienti
- Delezione di 3 basi azotate a livello della tripletta 508 del cromosoma 7  **codifica di una forma alternativa di isoleucina anziché di fenilalanina.**

La proteina anomala viene degradata, non raggiunge mai la membrana plasmatica.

## ALTRE MUTAZIONI

In Italia, il test genetico copre una batteria di 31 mutazioni, diagnosticando il 73% dei casi.



# Genotype-Phenotype relationships

- ❑ **Fenotipo eterogeneo**, anche in pazienti portatori della stessa mutazione
  
- ❑ **La relazione tra genotipo – fenotipo** è influenzata da diversi fattori:
  - **tipo di mutazione**
  - a parità di mutazione, anche l'esposizione a diversi livelli di **fattori ambientali** (inquinamento, fumo, infezioni batteriche, malnutrizione, farmaci) determina la variabilità del fenotipo.
  
- ❑ Dei vari sintomi clinici, solo la **funzione pancreatica** è correlata al genotipo CFTR;
  
- ❑ Invece per la malattia polmonare c'è una sostanziale variabilità fenotipica, poco correlata al genotipo.

# Manifestazioni cliniche

## APPARATO RESPIRATORIO

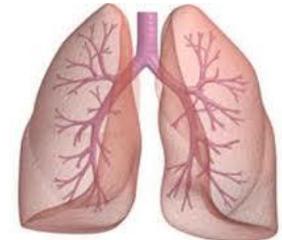
- **Bronchiolite** nel 1° anno di vita (inizialmente sibili e **tosse** secca pertussioide, successivamente produttiva con espettorazione muco-purulenta, tachipnea, dispnea, aumento diametro toracico A-P, rantoli fini crepitanti, iperfonesi generalizzata con iperinflazione polmonare all’Rx).
- **Riacutizzazioni** ripetute (bronchiti e broncopolmoniti) con segni di distruzione delle vie aeree: bronchiectasie ➔ bolle enfisematose ai lobi sup.)

**S. AUREUS, P. AERUGINOSA, BURKHOLDERIA CEPACIA**



CRONICIZZAZIONE ED EVOLUZIONE VERSO LA  
**BRONCOPNEUMOPATIA OSTRUTTIVA**

(ippocratismo digitale, cianosi tardiva, cuore polmonar



- **Rino-sinusite** con opacamento dei seni

- Rx Torace
- Colture del liquido di lavaggio bronchiale
- Determinazione della funzionalità polmonare



# Trattamento



## • TERAPIA DELLA MALATTIA POLMONARE

### - Terapia dell'ostruzione bronchiale

(rimozione e fluidificazione delle secrezioni,  
prevenzione delle riacutizzazioni)

### - Profilassi delle riacutizzazioni

### - Terapia delle riacutizzazioni

(spesso non riesce a eradicare l'infezione)

### - Terapia antinfiammatoria

### - Trapianto bipolmonare

**Fisioterapia respiratoria** (percussione,  
drenaggio posturale)

### **Aerosolterapia**

mucolitici, antibiotici inalatori

*tobramicina (150-300 mg x 1 volta/die)*

*colistina (1.000.000-2.000.000 Ux 2vv/die)*

broncodilatatori, cortisonici

### **Vaccini**

**Politerapia antibiotica** (orale, ev)

Ciprofloxacina per os (750 mg x 2 vv/die) per  
7-14 gg. **PROFILASSI ANTIBIOTICA ?**

**Ibuprofene** ad alte dosi (rallentamento  
progressione della malattia)

# Trattamento



- **TERAPIA DELLA MALATTIA POLMONARE**

La **macchina della tosse** (Mechanical in - exsufflator MI-E) genera una pressione positiva di insufflazione, seguita da una esufflazione espulsiva (che consiste nella applicazione di una pressione negativa alle vie aeree del paziente). Tale procedura simula un colpo di tosse.



# Manifestazioni cliniche

## APPARATO DIGERENTE, PANCREAS, FEGATO E VIE BILIARI

- Diarrea cronica con feci abbondanti, untuose e maleodoranti (steatorrea), addome meteorico, ipotrofismo muscolare,ipoproteinemia, anemia, deficit vitamine liposolubili e arresto della crescita a causa dell' insufficienza pancreatica esocrina (già presente nel 60% dei neonati) per l'ostruzione dei dotti e la degenerazione fibroso-cistica conseguente, determina maldigestione e malassorbimento.  
***DEI VARI SINTOMI, SOLO LA FUNZIONALITA' PANCREATICA E' CORRELATA CON IL GENOTIPO CFTR.***
- Ileo da meconio (15% dei neonati affetti): mancata emissione di meconio entro le prime 24 h di vita.
- Ittero colestatico protratto (25%)  
per ostruzione dei duttuli biliari

- Dosaggio sierico di tripsinogeno
- Dosaggio fecale di tripsina, chimotripsina, elastasi
- Sondaggio duodenale post-stimolazione con secretina o pancreozimina

# Trattamento



## • TERAPIA DELLA MALATTIA GASTROINTESTINALE

### - Terapia dell'insufficienza pancreatica

**LIPASI, AMILASI, PROTEASI** in microsfere gastroprotette in base al grado dell'insuff. pancreatica e ai lipidi presenti nella dieta.  
Max. 2500 U/kg.

### - Dieta

**Ipercalorica** (circa 130 kcal/Kg)

### - Supplementazione vitaminica

**liposolubili** (A,D,E,K)

### - Terapia delle complicanze GI

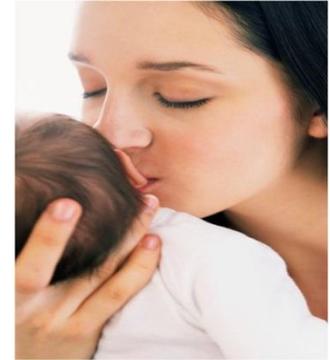
- Ileo da meconio: *clisma con Gastrografin*
- DIOS (Sindrome da ostruzione intest. distale) *emollienti fecali, lavaggio intestinale, clisma con Gastrografin,*
- Malattia epatobiliare: *Deursil*

# Manifestazioni cliniche

## GHIANDOLE SUDORIPARE:

- Ipersalinità del sudore → “malattia del bacio salato”

(depositi salini sul capo in caso di forte sudorazione)



““Wehe dem Kind, das beim Kuss auf die Stirn salzig schmeckt, er ist verhext und muss bald sterben”

- Disidratazione con alcalosi ipocloremica, in assenza di vomito, frequente nella stagione estiva o in corso di febbre (*ipertermia, sopore, convulsioni, collasso cardiocircolatorio*). Talora, nei bambini più piccoli dei 12 mesi, può costituire la prima manifestazione della FC.

## APPARATO GENITALE:

- Maschi: sviluppo sessuale ritardato e infertilità per atresia bilaterale congenita dei dotti deferenti (CBAVD) dalla 12° settimana di EG e azoospermia (95%).
- Femmine: sviluppo sessuale ritardato e infertilità per ispessimento del muco cervicale e amenorrea secondaria.

### **RESPIRATORIE:**

- Pneumotorace / Emottisi
- Poliposi nasale / Mucoceli
- Aspergillosi bp allergica
- Atelettasia
- Insuff. respiratoria acuta

### **INTESTINALI:**

- Peritonite meconiale
- Ostruzione intestinale distale
- **PROLASSO RETTALE**
- RGE
- Pancreatite acuta

## COMPLICANZE

### **FEGATO, PANCREAS E VIE BILIARI:**

- Cirrosi biliare con ip. portale
- Colelitiasi
- Ridotta tolleranza agli zuccheri (50%)
- Diabete (10%)
- Diatesi emorragica (ipoprotrombinemia da deficit vit. K)

# Screening neonatale

Dosaggio della TRIPSINA IMMUNOREATTIVA  
su goccia di sangue  
in 4<sup>^</sup>-5<sup>^</sup> giornata di vita



- Se positivo, ripetuto in 20<sup>^</sup>-25<sup>^</sup> giornata.  
(85% delle diagnosi)

(nei soggetti affetti da FC la concentrazione di questa proteina pancreaticca aumenta)