

## Un caso di fibrosi cistica

Maria Alice Monti<sup>1</sup>, Elisa Falcier<sup>2</sup>, Maddalena Zanardelli<sup>2</sup>, Giovanna Pizzamiglio<sup>3</sup>

### Abstract

*As the expected survival improves for patients with cystic fibrosis (CF), there is a growing population of adults with this disease. We describe a case of a 33-year-old woman with CF presenting with recurrent pancreatitis, malnutrition, borderline sweat test and respiratory diseases. The case report underlines the importance of diagnosis and management of CF in adults, and the important role played by the Family Physician in developing an adult care program.*

**Keywords:** cystic fibrosis, adults  
*A case of cystic fibrosis*  
*CMI 2009; 3(3): 113-121*

### CASO CLINICO

Nel gennaio 1996 giungeva al nostro Centro una paziente di 33 anni, in scadenti condizioni generali, con un BMI pari a 19, in ossigenoterapia notturna dal settembre 1995. Le prove di funzionalità respiratoria documentavano una pneumopatia grave (FVC = 47%, FEV1 = 37%); i valori di amilasi erano pari a 1.038 (vn < 220) e le lipasi pari a 1.756 (vn < 208).

In anamnesi: a 17 anni polmonite del lobo medio e colecistectomia; a 18 anni asma ed emottisi minori ricorrenti; a 20 anni ripetute infezioni delle basse vie respiratorie con plurimi ricoveri ospedalieri e diagnosi di bronchiectasie bilaterali in bronchite cronica asmatiforme aspergillare. Gli esiti del test del sudore, riferiti dalla paziente, erano dubbi. A 25 e 28 anni erano stati evidenziati addensamenti broncopolmonari recidivanti, a 29 anni broncopolmonite basale destra con emottisi maggiore complicata da insufficienza respiratoria acuta ipercapnica. Per l'emottisi la paziente venne trattata con estrogeni coniugati e vagli esami di laboratorio venne constatato aumento delle amilasi e delle lipasi. La co-

langiopancreatografia retrograda endoscopica non documentò né ostruzioni né calcoli.

A 32 anni grave riacutizzazione broncopolmonare da *Pseudomonas aeruginosa*. La TC torace dimostrò numerose e voluminose bronchiectasie estese su tutto l'ambito polmonare con livelli idroaerei nel contesto delle cavitazioni. Pochi giorni dopo nuovo episodio di emottisi maggiore trattato nuovamente con estrogeni coniugati: anche in questa occasione venne constatato innalzamento di amilasi e lipasi. La TC dell'addo-

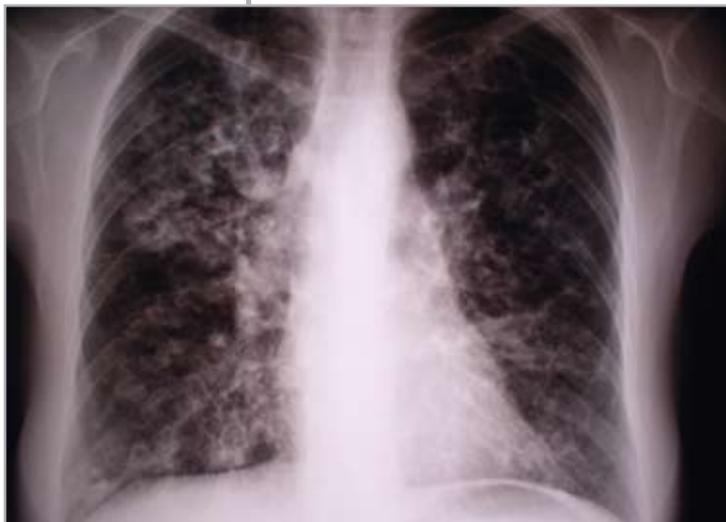
#### Perché descriviamo questo caso?

*Il caso descritto evidenzia come la fibrosi cistica, a lungo considerata una patologia di interesse solo pediatrico, grazie al miglioramento dei mezzi diagnostici e terapeutici, sia oggi una malattia riscontrabile anche nell'adulto. Il medico di medicina generale pertanto potrebbe essere sempre più spesso coinvolto nella gestione di questi pazienti*

- <sup>1</sup> Responsabile UOS Fibrosi cistica dell'adulto. Centro Regionale di riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Lombardia. UO Broncopneumologia. Dipartimento di Medicina e Specialità Mediche. Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano
- <sup>2</sup> Istituto di Malattie dell'Apparato Respiratorio. Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena
- <sup>3</sup> UOS Fibrosi cistica dell'adulto. Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Lombardia. UO Broncopneumologia. Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena

#### Corresponding author

Dottoressa Maria Alice Monti  
Centro Regionale di riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Lombardia  
UO Broncopneumologia – Pad. Sacco, II piano  
Dipartimento di Medicina e Specialità Mediche  
Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena  
Via F. Sforza, 35  
20122 Milano



**Figura 1**  
*Rx torace: diffuse, estese, voluminose bronchiectasie con pareti ispessite e interessamento flogistico del parenchima polmonare peribronchiectasico*

- all'auscultazione murmure vescicolare lievemente ridotto agli apici, rantoli a medie bolle diffusi sia posteriormente che anteriormente;
- obiettività cardiaca ed addominale non significativa;
- assenza di edemi declivi;
- franco ippocratismo digitale.

Alla radiografia del torace (Figura 1) si documentavano diffuse, estese, voluminose bronchiectasie con pareti ispessite e interessamento flogistico del parenchima polmonare peribronchiectasico.

Il sospetto di fibrosi cistica in questa malata era particolarmente elevato pur in assenza di steatorrea pancreatica (steatocriti ripetutamente < 3%, bilancio dei grassi fecali negativo).

me dimostrò aumento di volume della testa e del processo uncinato del pancreas e falda di versamento peripancreatico.

La paziente venne quindi inviata al nostro Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica per il sospetto diagnostico di quadro atipico di malattia e per il riscontro autoptico di sospetta fibrosi cistica nella sorella deceduta pochi mesi prima per insufficienza respiratoria.

All'esame obiettivo emergeva:

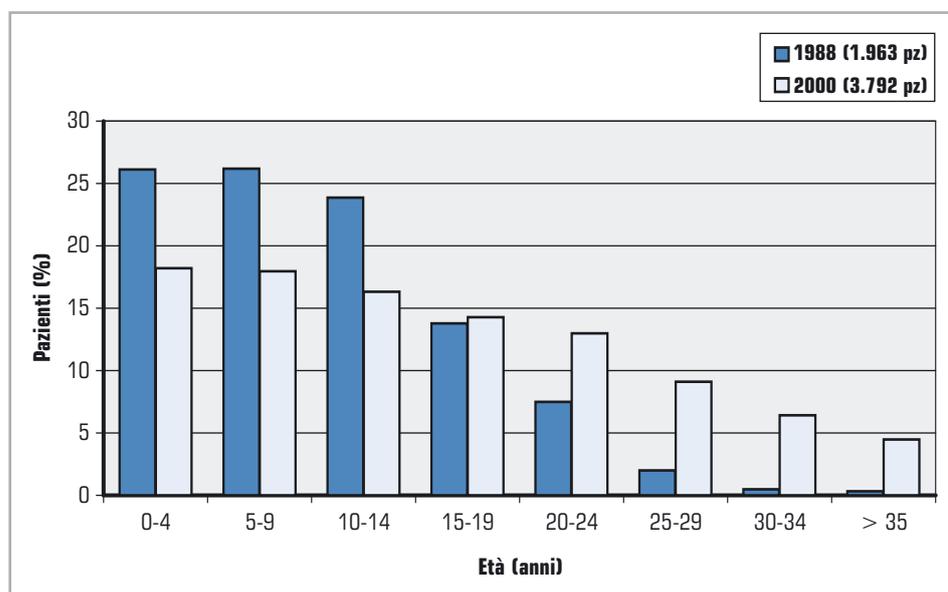
- assenza di turgore giugulare;
- torace modicamente espanso;
- rientramenti respiratori intercostali alle basi bilateralmente;
- iperfonesi diffusa con basi ipomobili (uno spazio intercostale);

## DISCUSSIONE

La fibrosi cistica (FC) o mucoviscidosi del pancreas è caratterizzata da turbe del trasporto ionico delle ghiandole esocrine dell'apparato respiratorio, dell'intestino, del pancreas, delle ghiandole sudoripare, dei dotti deferenti spermatici. La FC rappresenta la malattia genetica ereditaria multisistemica evolutiva responsabile di morte prematura più comune nella popolazione bianca.

Secondo il Registro Italiano Fibrosi Cistica, l'incidenza alla nascita nel 2004 era pari a 1/4.079 con notevole differenze tra le varie regioni [1] (lo screening neonatale non è ancora omogeneamente diffuso su tutto il

**Figura 2**  
*Distribuzione percentuale per fasce di età (in anni compiuti) dei pazienti italiani in vita al 31.12.1988 e al 31.12.2000. Modificata da [1]*



territorio nazionale). In Europa l'incidenza della malattia varia da 1/2.350 in Francia a 1/3.650 in Olanda[2]; negli USA da 1/2.000 nei bianchi a 1/16.000 nei neri.

Nella Figura 2 viene riportata la distribuzione percentuale per fasce di età (in anni compiuti) dei pazienti italiani in vita al 31.12.1988 e al 31.12.2000 secondo i dati del Registro Italiano Fibrosi Cistica.

Il prolungamento della sopravvivenza ha interessato tutta la popolazione FC che, attualmente, si compone per il 50% di soggetti ormai maggiorenni. Negli USA, più di cinquant'anni fa, è stato istituito il registro nazionale FC (*Cystic Fibrosis Foundation*) per lasciare traccia dello stato di salute dei pazienti. In esso sono contenute le informazioni aggiornate di oltre 24.000 pazienti seguiti nei Centri accreditati. Dai dati pubblicati nell'*Annual Data Report 2007* si evidenzia chiaramente un progressivo aumento della sopravvivenza che, nel 2005, ha raggiunto i 36,5 anni [3] (Figura 3). Modelli matematici fanno addirittura prevedere che la sopravvivenza di un bimbo nato nel XXI secolo in Europa possa superare i 50 anni [4].

### Manifestazioni cliniche

La forma "classica" o completa della malattia è caratterizzata da problemi digestivi e respiratori.

Nel periodo prenatale può manifestarsi con intestino iperecogeno, perforazione intestinale da ileo da meconio; nel periodo neonatale ileo da meconio, ostruzione intestinale con e senza peritonite, atresie intestinali, ittero ostruttivo, gravi ipovitaminosi con emorragie, anemia emolitica; nell'infanzia e nell'adolescenza con sintomi respiratori ricorrenti (tos-

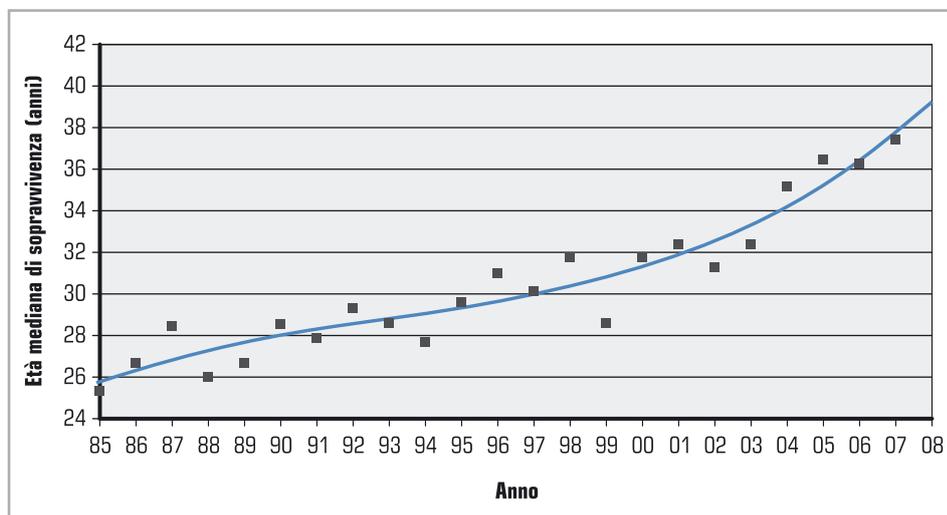
se ed espettorazione cronica, addensamenti polmonari recidivanti, bronchiectasie, atelec-tasie segmentarie e subsegmentarie), ritardato accrescimento staturale ponderale legato all'insufficienza pancreatica che determina nell'85-90% steatorrea, diarrea e distensione addominale, prolasso rettale, disidratazione e disturbi elettrolitici favoriti dalle alterazioni delle ghiandole sudoripare.

La forma "atipica" o paucisintomatica si manifesta nel giovane adulto con una o più delle seguenti manifestazioni: pansinusite e poliposi nasale, bronchiti ricorrenti, pancreatite acuta, sterilità da azoospermia e disidratazione.

Nella Tabella I sono poste a confronto sinteticamente le manifestazioni cliniche presenti nella FC "classica" e nella FC "atipica" o non classica, secondo quanto riportato da Knowles e colleghi sul *New England Journal of Medicine* [5].

### Eziologia

La malattia, autosomica recessiva non legata al sesso, è dovuta alla presenza di mutazioni del gene che presiede alla sintesi della proteina di membrana cAMP-dipendente denominata *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR): questa proteina controlla il trasporto transmembrana dello ione cloro e contribuisce alla regolazione di altri canali ionici (del sodio) delle cellule epiteliali. Il malfunzionamento del CFTR determina un'alterata composizione dei secreti delle ghiandole esocrine, sierose e mucose, con ridotta escrezione del cloro, aumento del riassorbimento di sodio e di acqua e conseguente aumento della densità e della viscosità dei secreti tale da provocare l'ostruzione dei



**Figura 3**

Età mediana di sopravvivenza dal 1985 al 2007 nei pazienti inseriti nel Registro Nazionale FC degli USA [3]

**Tabella I**

Manifestazioni cliniche della FC nella forma classica e atipica [5]

Fibrosi cistica classica (proteina CFTR non funzionale)	Fibrosi cistica non classica (basso livello di proteina CFTR funzionale, con aumento della sopravvivenza)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinusite cronica</li> <li>• Infezione batterica cronica severa delle vie aeree</li> <li>• Malattia epatobiliare severa (5-10% dei casi)</li> <li>• Insufficienza pancreatica esocrina</li> <li>• Ileo da meconio alla nascita (15-20% dei casi)</li> <li>• Livello di cloro nel sudore: generalmente 90-110 mmol/l, talvolta 60-90 mmol/l</li> <li>• Azospermia ostruttiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinusite cronica</li> <li>• Infezione batterica cronica delle vie aeree (esordio più tardivo, ma variabile)</li> <li>• Funzione pancreatica esocrina adeguata; pancreatite nel 5-20% dei casi</li> <li>• Livello di cloro nel sudore: generalmente 60-90 mmol/l; talvolta normale (&lt; 40 mmol/l)</li> <li>• Azospermia ostruttiva</li> </ul>

dotti escretori, rimodellamento e atrofia dei parenchimi a monte dell'ostruzione, colonizzazione batterica e infezione cronica delle vie in diretta comunicazione con l'esterno.

L'anomalia a carico della ghiandola sudoripara si caratterizza per una normale produzione glomerulare del sudore con incapacità del dotto escretore, dove è espresso il CFTR, di riassorbire il cloro e conseguentemente il sodio e l'acqua: il sudore del soggetto FC presenta quindi un eccesso di acqua e di ioni cloro e sodio (5 volte più del normale). Questo espone il paziente a pericolosi disturbi elettrolitici e a disidratazione in occasione di ipertermia o di esposizione prolungate a fonti di calore.

**La diagnosi di FC**

I criteri per la diagnosi di FC sono stati stabiliti dal *Consensus Statement* del 1998 [13] e successivamente riconfermati nel 2006 [14] e nel 2008 [15].

La diagnosi di FC deve fondarsi su:

- a. **almeno un criterio clinico-anamnestico:**
  - presenza di uno o più aspetti clinici caratteristici per FC;
  - esistenza di FC diagnosticata in un fratello/sorella;
- b. **e almeno un criterio di laboratorio:**
  - test "quantitativo" del sudore riconfermato positivo;
  - test di misura della differenza di potenziale nasale positivo;
  - identificazioni di due mutazioni compatibili con la FC.

I **criteri clinico-anamnestici** sono riportati in Tabella II; tali elementi, già descritti in altre nostre pubblicazioni [16], sono suddivisi sulla base dell'apparato coinvolto.

I **criteri di laboratorio** comprendono:

- **test "quantitativo" del sudore** eseguito utilizzando la iontoforesi pilocarpini-

ca di Gibson e Cooke. Valori di cloro > 60 mEq/l, riconfermati in due controlli successivi eseguiti presso laboratori qualificati, con quantità di sudore > 100 mg consentono di formulare la diagnosi in presenza di sospetto clinico di malattia. Un test del sudore *borderline* (cloro tra 40 e 60 mEq/l) necessita di ulteriori approfondimenti diagnostici quali lo studio dei potenziali nasali e l'analisi genetica. Altri metodi di analisi del sudore quali il conduttivimetrico diretto e l'osmometrico sul campione di sudore risultano meno precisi e quindi non raccomandabili [17]. Nel Registro americano della *Cystic Fibrosis Foundation* viene segnalato che il 3,5% dei pazienti FC può avere un test del sudore con valori di cloro < 60 mEq/l [3]: questi soggetti presentano problemi respiratori in età giovanile e solo sfumati segni clinici a carico dell'apparato digerente senza insufficienza pancreatica;

- **misura della "differenza di potenziale" nasale.** Viene eseguita solo in pochi centri specialistici ed è gravata da difficile ripetibilità perché la mucosa nasale è preda di flogosi ricorrenti che possono inficiare il risultato;
- **l'analisi genetica,** eseguita secondo i criteri suggeriti dalla Società Italiana di Genetica Medica [18], è riservata ai pazienti con test del sudore dubbio, ai parenti e al partner del soggetto affetto per valutare il rischio riproduttivo della coppia. L'identificazione di due mutazioni nel soggetto con sintomi evocativi di malattia e con test del sudore *borderline* permette di porre diagnosi di FC.

**ANALISI DEL CASO CLINICO DESCRITTO**

Nel caso clinico sopra descritto la diagnosi di FC apparve subito suggestiva per la pre-

### La storia della malattia

«Sventura al bimbo che quando è baciato sulla fronte sa di sale: egli è stregato e dovrà presto morire» si diceva in Spagna nel 1606 [6].

La constatazione di una elevata concentrazione di cloro nel sudore di un soggetto con fenotipo FC permette ora di formulare la diagnosi di malattia. Ma, negli anni trenta, la prima descrizione della malattia – come entità autonoma e ben differenziata dalla celiachia – non menzionava le ghiandole sudoripare bensì segnalava diffuse ed estese alterazioni anatomo-patologiche a carico dei dotti pancreatici con distruzione completa del pancreas: per sottolineare quest'ultimo aspetto venne coniato il termine di "fibrosi cistica del pancreas" [7]. La malattia risultava caratterizzata da malassorbimento dei grassi e delle proteine, ritardo della crescita, steatorrea ed infezioni polmonari fatali. Si ipotizzava che il danno pancreatico e il difetto nutrizionale secondario predisponessero ad infezioni polmonari ricorrenti: l'albero respiratorio di questi bimbi presentava infatti ostruzione del lume bronchiale e bronchiolare con secrezioni dense e sovrvertimento architetturale. La densità e la compattezza del muco presente in tutte le ghiandole mucose del corpo suggerì il termine di "mucoviscidosi". Negli anni '40 si constatò che si trattava di malattia recessiva, probabilmente determinata dalla mutazione di un singolo gene, clinicamente manifesta solo nel soggetto omozigote, asintomatica nel soggetto eterozigote. Solo in una torrida estate del 1948 a New York un giovane medico, Paul Di Sant'Agnese, scoprì che molti di questi bimbi venivano ricoverati per grave disidratazione legata all'abnorme perdita di sali e di acqua con il sudore: questi bimbi presentavano, anche durante la stagione fredda, una perdita di sudore 5 volte maggiore rispetto al normale [8]. Da allora la FC venne identificata come "malattia degli scambi elettrolitici" e nel 1959 Gibson e Cooke misero a punto il test del sudore utilizzando la iontoforesi pilocarpinica, test di riferimento diagnostico per la FC anche ai nostri giorni [9].

Nel 1989 venne scoperto, sul braccio lungo del cromosoma 7, il gene che codifica per il CFTR [10]. Ad oggi sono state identificate più di 1.600 mutazioni del gene. Interessano una o poche basi nucleotidiche e sono distribuite per lo più sull'intera parte esonica del gene e nelle sequenze di giunzione tra esoni e introni; una minoranza è localizzata negli introni. Analisi di III livello permettono di eseguire la ricerca di delezioni e/o inserzioni e di mappare l'intero gene. Le innumerevoli mutazioni possono rientrare in cinque classi: la classe I comprende le mutazioni responsabili di un'assenza della sintesi della proteina (es. G542X); la classe II mutazioni responsabili del blocco del processamento della proteina CFTR che viene bloccata e degradata dagli organuli intracitoplasmatici (es. DeltaF508); la classe III mutazioni responsabili della produzione di una proteina CFTR mutata che raggiunge la membrana cellulare ma che risulta inattiva funzionalmente (es. G551D); la classe IV mutazioni responsabili di un'alterazione della permeabilità al cloro (es. R347P); la classe V mutazioni responsabili di una rallentata sintesi del CFTR che è presente sulla membrana cellulare in quantità molto ridotta (es. 3849+10kbC→T) [11]. Ogni classe di mutazione comporta conseguenze funzionali che possono, in parte, rendere conto dei diversi fenotipi della malattia, ma non esiste una correlazione inequivocabile tra assetto genetico e manifestazioni cliniche della malattia, verosimilmente anche per l'intervento dei geni modificatori e di fattori ambientali al momento poco conosciuti [12].

senza di criteri clinico-anamnestici e per il risultato dei test di laboratorio; in particolare era possibile evidenziare:

- una sorella deceduta per sospetta FC;
- la presenza di patologia a carico dell'apparato respiratorio (addensamenti bronco-polmonari ricorrenti, emottisi, bronchiectasie) e dell'apparato gastroenterico (pancreatite ricorrente, calcolosi colecistica giovanile, malnutrizione calorico-proteica);
- due test del sudore *borderline* con cloro = 47,36 mEq/l;
- l'analisi genetica effettuata nel 1996 permise di identificare una sola mutazione (DeltaF508 in eterozigoti); ripetuta nel 2000 accertò la presenza della seconda mutazione (D1152H).

Confermata la diagnosi di FC, è stato prescritto lo screening genetico ai parenti (familiari e cugini di 1° grado) e al partner per valutare il rischio riproduttivo della coppia.

**Tabella II**  
Elementi clinici sospetti per fibrosi cistica suddivisi per apparato

\* se persistente o refrattaria alle usuali terapie

Alte e basse vie respiratorie	Apparato gastroenterico	Quadri metabolici e miscellanea
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tosse cronica produttiva</li> <li>• Polipnea*</li> <li>• Dispnea*</li> <li>• Emottisi</li> <li>• Colonizzazione da <i>Ps.aeruginosa</i></li> <li>• Addensamenti broncopolmonari ricorrenti</li> <li>• Anomalie persistenti all’Rx torace:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• bronchiectasie</li> <li>• atelectasia (lobo superiore destro)</li> <li>• enfisema</li> </ul> </li> <li>• Pneumotorace</li> <li>• ABPA</li> <li>• Ippocratismo digitale</li> <li>• Pansinusite e/o poliposi nasale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equivalenti ileomeconiali dell’adulto</li> <li>• Colopatia fibrosante</li> <li>• Pancreatiti ricorrenti</li> <li>• Steatorrea-maldigestione</li> <li>• Epatopatia colostatica</li> <li>• Calcolosi intraduttale</li> <li>• Cirrosi</li> <li>• Ipertensione portale</li> <li>• Microcolecisti</li> <li>• Calcolosi colecistica giovanile</li> <li>• Ostruzione dei dotti salivari</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azoospermia ostruttiva</li> <li>• Assenza dei vasi deferenti</li> <li>• Sindrome da disidratazione con perdita di sali</li> <li>• Alcalosi metabolica</li> <li>• Malnutrizione</li> <li>• Ipoprotidemia</li> <li>• Edemi discrasici</li> <li>• Deficit di vitamina K</li> <li>• Deficit di vitamina A</li> <li>• Deficit di vitamina D</li> <li>• Deficit di vitamina E</li> </ul>

Ricordiamo che nella popolazione italiana il rischio di risultare portatore di una mutazione FC è pari a 1 su 25-30 soggetti. Quando entrambi i genitori sono portatori la probabilità di concepire un figlio con malattia è pari al 25%. La paziente è stata trattata con fisioterapia respiratoria, terapia nutrizionale, terapia antibiotica intensiva endovenosa secondo quanto suggerito dalla letteratura medica di riferimento degli anni '90:

- uso di almeno due antibiotici appartenenti a due classi differenti;
- impiego delle dosi massime raccomandate;
- farmaci scelti sulla base dell’antibiogramma dell’espettorato e sulla base della situazione clinica del paziente;
- terapia antibiotica protratta per almeno 14 giorni.

I principi di terapia antibiotica endovenosa intensiva utilizzati sono stati riconfermati negli anni successivi dalla *Consensus Conference* del 2004 [19] e da più recenti pubblicazioni [20,21] dove si sottolinea che la terapia antibiotica deve essere utilizzata anche durante le infezioni virali perché quasi inevitabilmente si assiste a un brusco aumento della carica batterica nelle vie respiratorie inferiori già infettate cronicamente da batteri quali *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, da micobatteri non tubercolari, da *Aspergillus fumigatus* e recentemente anche da *Scedosporium apiospermum*.

Negli anni successivi alla diagnosi si è constatato un netto miglioramento della situazione clinica generale, in particolare della situazione respiratoria con sospensione della

ossigenoterapia ed evidente recupero delle prove di funzionalità respiratoria: l’FVC è infatti passato da 47% a 71% e il FEV1 da 37 a 47%.

Per emottisi maggiori recidivanti, non controllabili con plurime embolizzazioni delle arterie bronchiali, nel 2003 la paziente è stata sottoposta a trapianto bipolmonare e attualmente presenta un ottimo stato di salute. Prosegue la terapia immunosoppressiva senza segni di rigetto.

Il trapianto polmonare ha corretto la situazione respiratoria, ma permangono invariate le alterazioni a carico dell’apparato digerente con elevazione paucisintomatica delle lipasi e delle amilasi che evolveranno verso un quadro di insufficienza pancreatica che, se non corretta, darà luogo a maldigestione, steatorrea, malnutrizione. Il sovvertimento strutturale pancreatico potrà determinare uno strozzamento delle insule pancreatiche con comparsa di ridotta tolleranza al glucosio o di diabete manifesto presente in più del 30% dei pazienti FC adulti e meritevole di trattamento con terapia insulinica in dosi refratte. Non sono comparsi sino ad ora segni clinici di epatopatia cronica o di cirrosi epatica, mentre sta peggiorando, nonostante la corretta terapia in atto, l’osteoporosi.

### IL MEDICO DI BASE HA UN RUOLO NELLA CURA DEL PAZIENTE CON FC?

La FC è stata considerata sino ad alcuni anni or sono malattia di interesse esclusivamente pediatrico: frequentemente i piccoli pazienti morivano infatti in età infantile-adolescenziale.

Oggi la malattia coinvolge anche il medico dell'adulto perché in questi ultimi 20 anni il miglioramento dei mezzi diagnostici e terapeutici ha permesso di ottenere un deciso prolungamento della sopravvivenza dei giovani pazienti e di diagnosticare e trattare adeguatamente soggetti adulti con manifestazione non completa di malattia assicurando loro una miglior qualità di vita. Generalmente la diagnosi e la cura dei pazienti con FC avviene in Centri di Cura Regionali di riferimento.

La legge 548 del 1993 recita che «i Centri di Cura Regionali (CCR) provvedono alla cura e alla riabilitazione dei malati FC sia in regime ospedaliero, sia in regime ambulatoriale e di Day Hospital, sia a domicilio. Le cure al domicilio sono assicurate, su richiesta del paziente, con la collaborazione del medico di libera scelta e con il sostegno di personale infermieristico e riabilitativo, nonché di personale operante nel campo dell'assistenza sociale adeguatamente preparato dai CCR».

Molti medici di medicina generale hanno fra i loro assistiti pazienti affetti da FC o soggetti con forme fruste o paucisintomatiche di malattia non ancora diagnosticata.

Il medico di medicina generale rappresenta una figura di riferimento per i pazienti, per i familiari e per il colleghi del CCR. La collaborazione potrà realizzarsi in situazioni molto differenti tra loro:

- indirizzando l'assistito al CCR in presenza di sospetto di malattia (interessamento persistente delle alte e basse vie respiratorie; alterazioni funzionali del pancreas e del fegato; sindrome da disidratazione; azoospermia ostruttiva nel giovane maschio);
- rassicurando il paziente diagnosticato in età adulta che cerca notizie della sua malattia sul web dove sono descritti molto spesso solo i quadri classici di malattia che possono far sorgere pensieri di morte imminente, timori per il futuro personale, lavorativo e familiare;
- incoraggiando la "transizione" del giovane adulto dal Centro pediatrico al Centro adulti (ove presente) affinché si realizzino scelte responsabili di vita e di gestione della propria salute (vita lavorativa, affettiva, sessuale, programmazione familiare, pratiche anticoncezionali, gravidanza nelle giovani donne, infertilità nei giovani maschi) [22];
- assistendo il paziente e i familiari soprattutto durante l'evoluzione peggiorativa

della malattia perché il prolungamento della sopravvivenza comporta inevitabilmente un incremento delle numerose complicanze respiratorie e non respiratorie inscritte nella storia naturale della malattia. Le riacutizzazioni broncopolmonari diventano sempre più frequenti e aumentano le complicanze quali lo pneumotorace [23], le emottisi favorite dall'enorme sviluppo delle rete vascolare peribronchiale [24], l'aspergillosi broncopolmonare allergica [25], l'atelectasia, il cuore polmonare cronico, l'insufficienza respiratoria cronica da trattare con ventilazione meccanica non invasiva [26], la comparsa di infezioni polmonari multiresistenti [27]. Si aggravano anche le complicanze extrapolmonari con il peggioramento o la comparsa di epatopatie colestatiche, pancreatiti ricorrenti [28], diabete [29], osteoporosi fratturativa [30], insufficienza renale iatrogena [31], ipoacusia da aminoglicosidi, incontinenza sfinterica [32], neoplasie soprattutto dell'apparato digerente, del pancreas e del fegato [28]. L'opzione trapianto d'organo, quando disponibile, deve essere discussa apertamente anche con i familiari esplicitando i dati di mortalità. L'esiguità del numero di donatori d'organo non garantisce a tutti la possibilità di un trapianto e il progressivo peggioramento è purtroppo inscritto e previsto nella storia della malattia: l'incertezza del futuro, la certezza di una morte prematura producono stress, ansia, depressione [33]. Una comunicazione medico-paziente basata sulla fiducia, sulla lealtà reciproca faciliterà l'accompagnamento verso la morte.

## NUOVE TERAPIE E NUOVE SPERANZE

La FC è una malattia cronica, evolutiva, invalidante. In molti pazienti il decorso della malattia può essere rallentato utilizzando **quotidianamente** una "terapia di base" che prevede l'uso di farmaci inalanti (beta<sub>2</sub>-agonisti, cortisonici, soluzione ipertonica, antibiotici), esercizi respiratori (per disostruire l'albero bronchiale occupato da secrezioni viscosi e per controllare l'infezione respiratoria cronica), dieta ipercalorica e iperproteica con, se necessario, enzimoterapia pancreatica sostitutiva, integrazione idrica e salina (per compensare l'eccessiva perdita di acqua e di elettroliti legata

all'alterazione delle ghiandole sudoripare), integrazione vitaminica (vitamine A, D, E e K), procinetici, inibitori della secrezione gastrica, cui si aggiunge insulina in presenza di diabete e acidi biliari in presenza di epatopatia FC correlata. Questa pesante terapia "sintomatica" ha permesso sin qui di incrementare la sopravvivenza e di migliorare la qualità di vita.

Nuove proposte terapeutiche però si affacciano all'orizzonte: la terapia genica per correggere il difetto genetico, possibilmente nei primi anni di vita quando il danno d'organo

non è ancora consolidato; l'uso di farmaci che attivano i canali alternativi del cloro o che inibiscono l'eccessivo riassorbimento del sodio; la farmacoterapia allele-specifica che corregge il malfunzionamento "mutazione-specifico" del CFTR [34] e con esse nascono nuove speranze di cura.

## DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi di natura finanziaria.

## BIBLIOGRAFIA

1. Società Italiana Fibrosi Cistica. Report del Registro Italiano Fibrosi Cistica. *Orizzonti FC* 2006; 2: 2-28
2. Walters S, Metha A. Epidemiology of cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A (a cura di). *Cystic Fibrosis*. London: Hodder Arnold Publishing, 2007; pp 21-45
3. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report 2007. Bethesda, Maryland: CFF, 2008. Disponibile su: [www.cff.org](http://www.cff.org)
4. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J* 2007; 29: 522-6
5. Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis? *N Engl J Med* 2002; 347: 439-42
6. Alonso y de los Ruyzer de Fonteca J. Diez Privilegios para Mujeres Prenadas. Henares, Spain, 1606
7. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child* 1938; 56: 344-59
8. di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas: clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics* 1953; 12: 549-63
9. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23: 545-59
10. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80
11. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H et al. Correlation of sweat chloride concentration with classes of cystic transmembrane conductance regulator gene mutations. *J Pediatr* 1995; 127: 705-10
12. Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, Handler A, Pace R, Zou F et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1443-53
13. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-95
14. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J et al; Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61: 627-35
15. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr* 2008; 153: S4-S14
16. Monti MA, Pizzamiglio G, Gervasini N, Secchi GC. La fibrosi cistica nell'età adulta. *Ann Ital Med Int* 2002; 17: 229-41.
17. Società Italiana Fibrosi Cistica. Le raccomandazioni italiane sul test del sudore. *MeB Pagine Elettroniche* 2007; 10. Disponibile su: [http://www.medicoebambino.com/\\_sudore\\_test\\_raccomandazioni\\_cistica\\_fibrosi](http://www.medicoebambino.com/_sudore_test_raccomandazioni_cistica_fibrosi)

18. Castellani C, Lalatta F, Novelli G, Piccinini A, Seia M, Torricelli F. Modelli di analisi genetica per la fibrosi cistica. Milano: Zadig, 2005. Disponibile su: [http://www.pnlg.it/lgss\\_analisi\\_genetica\\_fibrosi\\_cistica](http://www.pnlg.it/lgss_analisi_genetica_fibrosi_cistica)
19. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: Consensus Conference Report. *Chest* 2004; 125(1 Suppl): 1S-39S
20. Elborn JS, Bell SC. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis and bronchiectasis. *Thorax* 2007; 62: 288-90
21. Smyth A, Elborn JS. Exacerbations in cystic fibrosis: 3. Management. *Thorax* 2008; 63: 180-4
22. Monti MA. La transizione del soggetto cronicamente malato dall'età pediatrica all'età adulta. *Intern Emerg Med* 2008; 3: S33-S38
23. Flume PA, Strange C, Ye X, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128: 720-8
24. Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128: 729-38
25. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis– State of art: cystic fibrosis foundation consensus conference. *Clin Infect Dis* 2003; 37: S225-S264
26. Stenbit A, Flume PA. Pulmonary complications in adult patients with cystic fibrosis. *Am J Med Sci* 2008; 335: 55-9
27. Aron SD. Pseudomonas aeruginosa and cystic fibrosis. A nasty bug gets nastier. *Respiration* 2006; 73: 16-7
28. Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut* 2007; 56: 1153-63
29. Hardin DS. CF related diabetes. *Minerva Med* 2006; 97(Suppl 1): 81-2
30. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1888-96
31. Al-Aloul M, Miller H, Alapati S, Stockton PA, Ledson MJ, Walshaw MJ. Renal impairment in cystic fibrosis patients due to repeated intravenous aminoglycoside use. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 15-20
32. Dodd ME, Langman H. Urinary incontinence in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2005; 98(Suppl 45): 28-36
33. Oxley H, Webb AK. How a clinical psychologist manages the problems of adults with cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2005; 98(Suppl 45): 37-46
34. Proesmans M, Vermeulen F, De Boeck K. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 839-49