

Linee guida per la diagnosi e la terapia della fibrosi cistica

Antonino Cartabellotta^{1*}, Maria Lucia Furnari²

¹Medico, Fondazione GIMBE, ²Medico, Ospedale dei Bambini Arnas Civico, Palermo

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica autosomica recessiva a prognosi infausta con una incidenza di 1/2.500 nel Regno Unito. È causata da mutazioni del gene che codifica la proteina denominata CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), presente sulla superficie delle cellule di tutti gli organi che producono muco nell'organismo. La FC è una patologia sistemica che coinvolge diversi organi: polmoni, pancreas, fegato e intestino. L'età mediana alla diagnosi è di 2 mesi, visto che viene solitamente effettuata tramite i programmi di screening neonatale, ma può essere posta anche in età adulta. Rispetto al passato, quando il tasso di mortalità precoce era elevato, la FC era rara negli adulti, oggi nei paesi industrializzati non è più così, mentre in quelli a basso reddito la mortalità infantile per FC è ancora elevata. Allo stato attuale, oltre il 60% delle persone iscritte al registro della FC nel Regno Unito ha un'età > 16 anni.

Questa LG ha l'obiettivo di migliorare diagnosi e trattamento della FC: fornisce indicazioni per i consulti specialistici, la diagnosi, il monitoraggio e l'identificazione delle complicanze; affronta il trattamento della malattia polmonare, incluse le infezioni e la prevenzione delle infezioni "crociate"; fornisce inoltre raccomandazioni sull'organizzazione dell'assistenza, sul supporto ai pazienti e dove appropriato anche a genitori e caregiver.

Sebbene la LG raccomandi l'assistenza da parte di centri specialistici per la FC, questa sintesi si rivolge soprattutto a professionisti sanitari non specializzati (es. cure primarie), che dovrebbero essere in grado di sospettare la malattia, riconoscere le complicanze (es. problemi di fertilità) e decidere quando inviare i pazienti ad altri servizi.

Le raccomandazioni del NICE sono basate su una revisione sistematica delle migliori evidenze disponibili e sull'esplicita considerazione del costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la linea guida – *Guidelines Development Group* (GDG) – e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre.

1. Sospetto di fibrosi cistica

Nella maggior parte dei pazienti la FC viene diagnosticata con lo screening neonatale: secondo il registro della FC, nel Regno Unito 180 nati nel 2016 sono stati identificati in questo modo con un'età mediana di 2 mesi alla

diagnosi. Tuttavia, il programma di screening è stato introdotto nel Regno Unito a metà del 2007, quindi esiste una coorte di giovani e adulti mai sottoposti a screening. Inoltre, i soggetti con mutazioni più rare o manifestazioni atipiche (es. sintomi respiratori lievi, sterilità maschile) possono raggiungere l'età adulta senza diagnosi. In 936 adulti (16,1%) inseriti nel registro della FC nel Regno Unito nel 2016 la diagnosi è stata posta ad un'età ≥ 16 anni. Questa LG ha l'obiettivo di supportare i professionisti sanitari, compresi i medici di medicina generale (MMG), nell'individuare sintomi suggestivi di FC e richiedere ulteriori test diagnostici.

Eeguire un test del sudore in bambini e giovani o un test genetico negli adulti (box 1) in presenza di almeno uno dei seguenti elementi rilevati dalla storia clinica e dell'esame obiettivo:

- storia familiare
- atresia intestinale congenita
- ileo da meconio
- sintomi e segni suggestivi di sindrome dell'ostruzione intestinale distale (es. dolore acuto e stasi nell'ileo distale)
- ritardo di crescita (in neonati e bambini piccoli)
- malnutrizione (in bambini più grandi e adulti)
- malattia polmonare ricorrente e cronica:
 - infezioni ricorrenti delle basse vie respiratorie
 - dati clinici e/o radiologici di patologie polmonari, in particolare bronchiectasie
 - modifiche radiografiche persistenti del torace
 - tosse cronica umida o produttiva
- sinusite cronica
- azoospermia ostruttiva nei giovani e negli adulti
- pancreatite acuta o cronica
- malassorbimento

Citazione. Cartabellotta A, Furnari ML. Linee guida per la diagnosi e la terapia della fibrosi cistica. Evidence 2018;10(1): e1000176.

Pubblicato 19 gennaio 2018

Copyright. © 2018 Cartabellotta et al. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato.

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

Box 1: Test diagnostici

Test del sudore

Nei pazienti con FC il sudore ha un'elevata concentrazione di sale: una concentrazione di cloro > 60 mmol/L è suggestiva di FC. Il test viene eseguito presso le cliniche pediatriche previo consulto specialistico: i soggetti risultati positivi vengono indirizzati ai centri specialistici di FC per ulteriori accertamenti e per l'inizio del trattamento.

Test genetico

Si effettua attraverso un semplice prelievo ematico con invio al laboratorio di genetica; generalmente, il risultato è disponibile entro un mese. Ogni risultato positivo o dubbio deve essere inviato al centro specialistico per la FC.

- prolasso rettale nei bambini
- sindrome di pseudo-Bartter

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG e su evidenze di bassa qualità da studi osservazionali]

Richiedere per i soggetti con sospetta FC un consulto presso un centro specialistico (centro FC) se:

- hanno un risultato positivo o dubbio del test di sudore
- la valutazione è suggestiva di FC, ma i risultati dei test sono normali
- il test genetico rivela una o più mutazioni della FC

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

2. Valutazione e gestione delle complicanze

I pazienti con FC possono presentarsi all'assistenza primaria o specialistica con una o più complicanze (box 2).

2.1. Sindrome di ostruzione intestinale distale

- Essere consapevoli che il dolore addominale acuto può avere diverse cause e nei pazienti con FC può presentarsi come una sindrome di ostruzione intestinale distale (es. costipazione, appendicite, intussuscezione, colecistite).
- Gestire la sospetta sindrome di ostruzione intestinale distale nel centro FC, con la supervisione di specialisti esperti nel riconoscere e curare la malattia e le sue complicanze.

[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]

2.2. Sorveglianza della ridotta densità minerale ossea

- Il centro FC dovrebbe considerare la valutazione periodica della densità minerale ossea nei pazienti con FC che presentano fattori di rischio: es. uso frequente o per lunghi periodi di corticosteroidi orali, cicli frequenti di antibiotici per via e.v., gravi malattie polmonari, malnutrizione, storia di fratture, storia di trapianti, periodo post-menopausale. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG e su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da studi longitudinali]*

2.3. Sorveglianza del diabete

- I pazienti con FC di età ≥ 10 anni devono sottoporsi a valutazioni diabetologiche presso il centro FC.
- Ulteriori test devono essere eseguiti durante la gravidanza, in pazienti che assumono corticosteroidi sistemici a lungo termine e in quelli con nutrizione enterale. *[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

2.4. Sorveglianza del coinvolgimento epatico e prevenzione della progressione

- Il centro FC dovrebbe eseguire una valutazione clinica e i test di funzionalità epatica in occasione del controllo annuale dei pazienti con FC. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG e su evidenze di qualità da molto bassa ad alta da studi di coorte e di caso-controllo]*
- Nei pazienti con coinvolgimento epatico può essere necessario un trattamento con acido ursodesossilico e un consulto epatologico se i test di funzionalità epatica non rientrano nella norma dopo la terapia. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG e su evidenze di qualità da bassa a alta provenienti da trial-controllati randomizzati]*

Box 2: Complicanze della fibrosi cistica

Frequenti

- Basso indice di massa corporea
- Ileo da meconio
- Deficit di vitamine liposolubili
- Sindrome di ostruzione intestinale distale
- Dolori muscolari e artralgia
- Sterilità maschile causata da azoospermia ostruttiva
- Ridotta fertilità femminile
- Complicanze delle vie aeree superiori (es. polipi nasali, sinusiti)
- Malattia cronica di fegato
- Incontinenza urinaria da stress
- Diabete mellito
- Riduzione della densità minerale ossea

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG e su evidenze di qualità da molto bassa ad alta da studi osservazionali e dal registro per la FC del Regno Unito]

Meno comuni

- Artrite
- Ritardo puberale associata a grave FC
- Litiasi renale

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG su evidenze di qualità da molto bassa ad alta da studi osservazionali e dal registro per la FC del Regno Unito]

2.5. Identificazione, monitoraggio e terapia di problemi nutrizionali e dell'insufficienza pancreatica esocrina

- Incoraggiare i pazienti ad aumentare l'apporto calorico incrementando le porzioni e assumendo alimenti ad alto contenuto energetico, in caso di perdita di peso. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Il dietista del centro FC dovrebbe considerare un tentativo con integratori per via orale se l'aumento delle porzioni e l'assunzione di alimenti ad alto contenuto energetico non sono efficaci. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa ad alta da trial controllati randomizzati controllate e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Il centro FC dovrebbe diagnosticare l'insufficienza pancreatica esocrina in pazienti con FC utilizzando tecniche non invasive. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

2.6. Supporto psicologico

- Considerato l'impatto emotivo di questa patologia, offrire ai pazienti con FC un incontro annuale con uno psicologo clinico specializzato presso il centro FC. La rivalutazione annuale deve essere personalizzata in relazione alle specificità del paziente e dovrebbe prendere in considerazione vari aspetti: salute mentale, qualità di vita, problemi comportamentali che influenzano gli esiti di salute, aderenza terapeutica, frequenza scolastica, amicizie, vita sociale. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

3. Assistenza a lungo termine

3.1. Controlli di routine

- Controlli regolari da parte del team specializzato sono fondamentali per prevenire o limitare i sintomi e le complicanze e per migliorare l'efficacia dell'assistenza. Dovrebbero essere più frequenti subito dopo la diagnosi e nei bambini/giovani e meno frequenti (es. ogni 3-6 mesi) in età adulta. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Il team specializzato dovrebbe garantire un controllo annuale completo che includa: valutazione polmonare, valutazione di complicanze tra cui diabete ed epatopatia, valutazione psicologica e revisione del programma di esercizio fisico. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

3.2. Monitoraggio della funzionalità polmonare

È importante monitorare con i test di funzionalità respiratoria il declino del FEV1 (volume espiratorio forzato in 1 secondo) per eventuali modifiche terapeutiche finalizzate a prevenire ulteriori riduzioni. Inoltre, la FC richiede un monitoraggio costante per trattare precocemente le infezioni e valutare la risposta terapeutica a infezioni acute e riasacerbazioni (peggioramento improvviso o re-

cente di sintomi o segni causati da un'infezione polmonare acuta).

Ai pazienti con FC che si presentano al MMG con sintomi respiratori di esacerbazione, potrebbe essere appropriato prescrivere antibiotici per via orale, secondo i risultati dell'esame colturale dell'espettorato e dell'antibiogramma. Il trattamento delle riasacerbazioni respiratorie più gravi o persistenti dovrebbe essere gestito da un team specializzato.

La LG fornisce raccomandazioni dettagliate sulle strategie di monitoraggio, oltre che sull'uso di antibiotici nella prevenzione e terapia delle infezioni polmonari. In particolare, affronta il trattamento delle infezioni da *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderiacepacia complex*, *Haemophilus influenzae*, micobatteri non tubercolari, *Aspergillus fumigatus* e infezioni non identificate.

Alcuni pazienti con FC possono ricevere terapia con immunomodulatori per ridurre l'infiammazione polmonare. La LG contiene raccomandazioni sull'utilizzo degli agenti mucolitici (dornase alfa, cloruro di sodio ipertonico e mannitolo) e sull'uso delle tecniche di clearance delle vie aeree nei pazienti con o senza evidenza clinica di malattie polmonari e sulla necessità di essere formati all'utilizzo di queste tecniche.

Le strategie di prescrizione sono solitamente avviate dal farmacista clinico presso il centro FC:

- I farmacisti clinici dovrebbero fornire ai pazienti con FC consigli su come ottimizzare la terapia in occasione di visite ambulatoriali o ricoveri ospedalieri, alla dimissione dall'ospedale e durante il controllo annuale. Dovrebbero fornire suggerimenti ai professionisti sanitari su ogni aspetto relativo all'uso e alla prescrizione di farmaci e fornire supporto a MMG, farmacisti territoriali e il team di assistenza domiciliare per assicurare continuità terapeutica ai pazienti con FC. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

3.3. Esercizio fisico

L'esercizio fisico dovrebbe essere una componente standard del trattamento della FC perché, oltre ai benefici che apporta nella popolazione generale, aiuta a mantenere la funzionalità respiratoria rallentandone il declino, facilita le tecniche di clearance delle vie aeree, contribuisce ad incrementare la densità minerale ossea e ad aumentare e mantenere forza muscolare, flessibilità e postura.

- Informare i pazienti con FC e i loro familiari o caregiver che l'esercizio fisico regolare migliora sia la funzionalità polmonare che la forma fisica. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG e su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da trial randomizzati controllati e studi di coorte]*

3.4. Vigilanza sulle infezioni crociate

È importante che tutti i professionisti sanitari, compresi quelli delle cure primarie, siano consapevoli della trasmissione di infezioni tra pazienti con FC, ad esempio con specifici agenti patogeni quali *Pseudomonasaeruginosa*.

- Informare i pazienti con FC, i loro familiari e caregiver del rischio di infezioni crociate e delle modalità di prevenzione. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

4. Erogazione dei servizi

Nel Regno Unito l'assistenza dei bambini con FC viene erogata nei centri specializzati. L'assistenza specialistica richiede un team di professionisti esperti specializzati nella FC. Il team multidisciplinare collabora con i servizi di cure primarie (box 3) e include o può fare riferimento a diversi specialisti quali i palliativisti e gli assistenti sociali.

5. Informazioni e supporto

Adeguate attività di informazione e supporto possono contribuire a ridurre l'ansia e ad aumentare la forza e la fiducia nei pazienti affetti da FC e dei loro familiari e caregiver. Il team specializzato dovrebbe fornire informazioni su:

- diagnosi
- monitoraggio della patologia
- opzioni terapeutiche
- complicanze o comorbidità possibili o esistenti
- implicazioni per vivere autonomamente

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG e su evidenze di qualità da molto bassa moderata da studi qualitativi]

- Fornire ai pazienti con FC e ai loro familiari o e caregiver informazioni sul loro percorso assistenziale. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG e su evidenze di qualità da molto bassa moderata da studi qualitativi]*

6. Raccomandazioni per la ricerca futura

Il GDG ha identificato le seguenti priorità di ricerca:

- Tutti i bambini con ileo da meconio dovrebbero ricevere l'acido ursodesossicolico dal momento della diagnosi di FC?
- Nei neonati e nei bambini con FC le tecniche di clearance quotidiana delle vie aeree sono efficaci per mantenere la funzionalità polmonare?
- Nei pazienti con FC l'indice di clearance polmonare è accurato e costo-efficace per il monitoraggio routinario delle alterazioni della funzionalità polmonare?
- Nei pazienti con FC qual è la scala più accurata per valutare lo stato psicologico e quale soglia è utile come test di screening?
- Nei pazienti con FC qual è la strategia più efficace per lo screening del diabete?
- Nei pazienti con FC qual è la dose clinicamente più efficace di rhDNase (dornase alfa, deossiribonucleasi umana ricombinante)?

Box 3. Ruolo delle cure primarie

Il team multidisciplinare specialistico dovrebbe lavorare in collaborazione con i MMG, che per fornire adeguato supporto ai pazienti con FC dovrebbero:

- prescrivere farmaci di routine per la FC
 - sufficienti per almeno un mese o per periodi più lunghi, se consigliato dal team specializzato
 - seguendo le indicazioni relative alle modalità di prescrizione di medicinali off label
- somministrare ai pazienti con FC le vaccinazioni annuali di routine, modificando eventualmente il piano vaccinale, e vaccinare contro l'influenza familiari e caregiver
- gestire problematiche di salute non correlate alla FC
- certificare le patologie
- collaborare con team di assistenza domiciliare per FC, in particolare per l'assistenza al fine vita
- prestare assistenza ai familiari e caregiver del paziente *[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

BIBLIOGRAFIA

1. Cystic Fibrosis Trust. UK Cystic Fibrosis Registry annual data report 2016. Disponibile a: www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/uk-cf-registry/reporting-and-resources. Ultimo accesso: 19 gennaio 2018.
2. Stewart C, Pepper MS. Cystic fibrosis on the African continent. *Genet Med* 2016;359:653-62.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Cystic fibrosis: diagnosis and management, October 2017. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ng78. Ultimo accesso: 19 gennaio 2018.
4. Faltering growth: recognition and management of faltering growth in children. September 2017. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ng75. Ultimo accesso: 19 gennaio 2018.
5. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. 2nd Version. 2014. Disponibile a: www.rcpch.ac.uk/improving-child-health/clinical-guidelines/find-paediatric-clinical-guidelines/respiratory-medicine#ACB. Ultimo accesso: 19 gennaio 2018.