

◆ Fibrosi cistica: la malattia genetica grave più comune

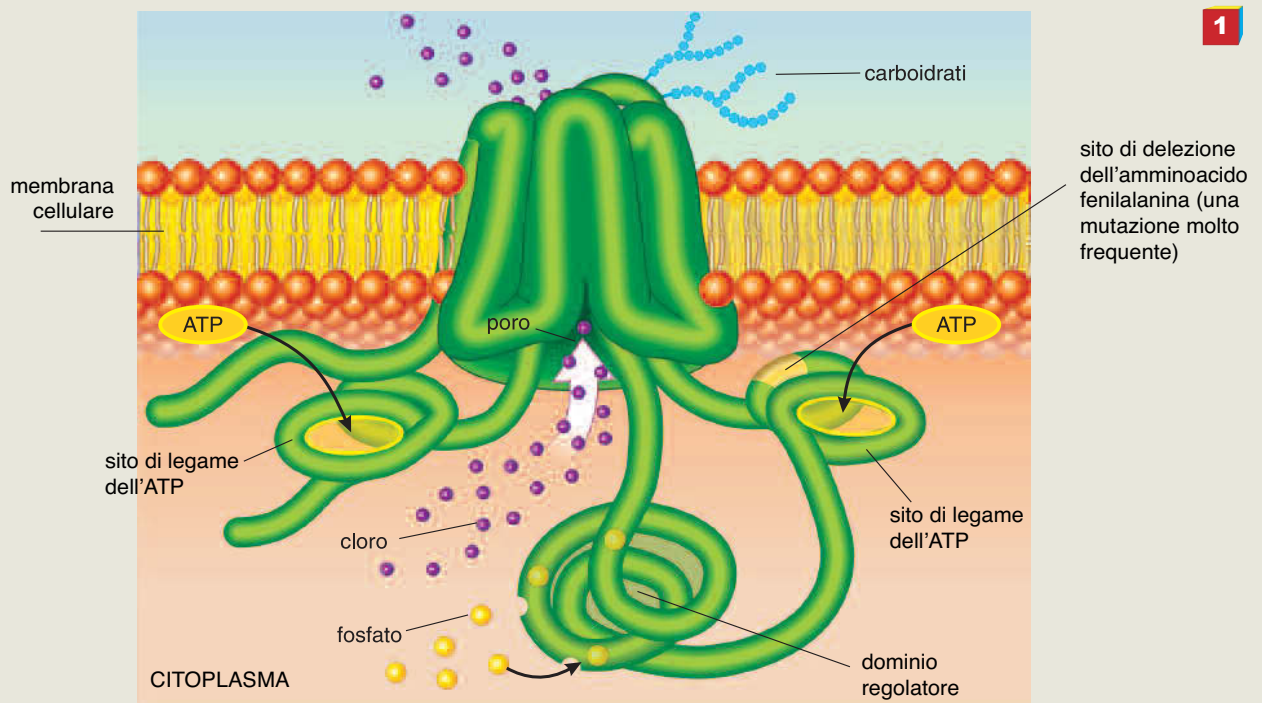
La **fibrosi cistica** è la più comune delle malattie genetiche gravi: ne è affetto un neonato ogni 2500-2700 nati vivi. È ereditata con un *meccanismo autosomico recessivo* e quindi si manifesta solo quando il gene mutato viene ereditato da entrambi i genitori portatori sani.

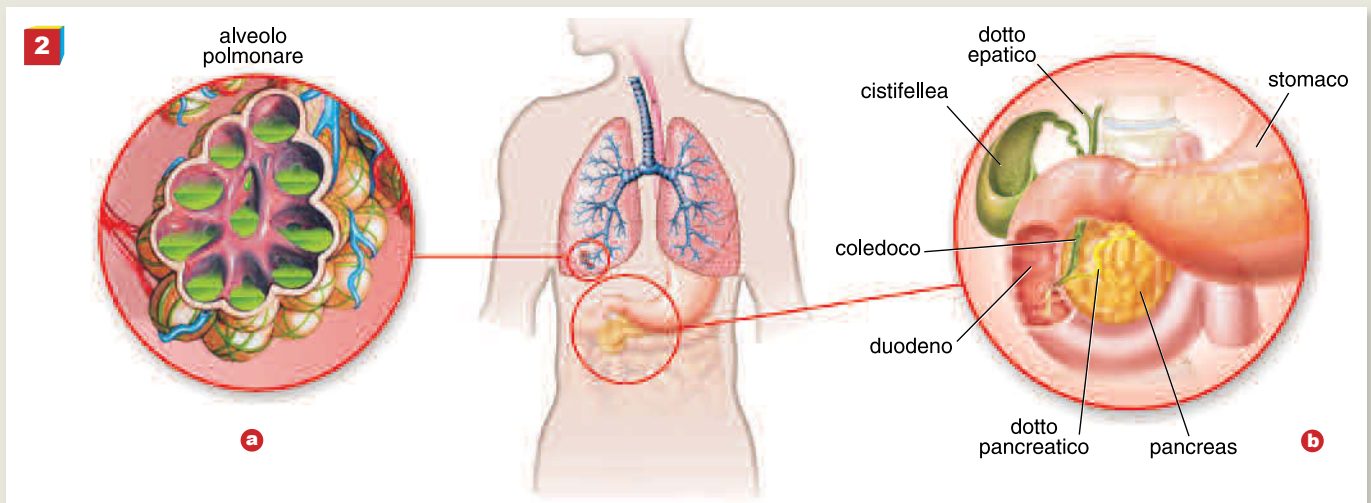
Le basi genetiche

L'anomalia genetica a base di questa malattia è stata identificata nel 1989 sul braccio lungo del cromosoma 7 e riguarda il gene **CFTR** (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Contemporaneamente al gene, è stata identificata la prima e più frequente mutazione, chiamata **F508** (*delezione dell'amminoacido fenilalanina in posizione 508*). Negli anni sono state identificate anche altre mutazioni: oggi se ne conoscono circa un migliaio, catalogate in cinque classi, che raccolgono differenti anomalie di produzione o di funzione della proteina codificata dal gene CFTR. La frequenza relativa delle mutazioni è molto variabile in relazione all'area geografica. Per esempio la F508 è più concentrata nell'Europa settentrionale, fino a costituire in Danimarca ed in Gran Bretagna l'85% degli alleli mutati; nell'Europa meridionale la frequenza è molto più bassa e varia tra il 35 ed il 55%, con un'incidenza media in Italia intorno al 50%.

Il gene CFTR codifica una proteina di 1480 aminoacidi situata sulla membrana apicale delle cellule epiteliali, la cui funzione, normalmente, è quella di trasportare il cloro e regolare gli scambi idroelettrolitici (di sali) (*fig. 1*).

Fig. 1.
Struttura della proteina transmembrana codificata dal gene CFTR.



**Fig. 2.**

Il muco prodotto dai soggetti con fibrosi cistica è molto denso e vischioso e può ostruire gli alveoli polmonari (a) con conseguenti problemi respiratori, e i dotti presenti a livello dell'apparato digerente (b) con conseguenti disturbi.

All'alterazione della proteina consegue un'anomalia del trasporto di sali che determina principalmente una produzione di secrezioni per così dire "disidratate": il sudore è molto ricco in sodio e cloro, il muco è denso e vischioso e tende a ostruire i dotti nei quali viene a trovarsi (fig. 2).

I sintomi

Le manifestazioni della fibrosi cistica riguardano numerosi organi ed apparati. I più coinvolti sono l'apparato respiratorio, il pancreas, il fegato, l'intestino e l'apparato riproduttivo, soprattutto nei maschi.

La malattia può manifestarsi più o meno precocemente nell'età pediatrica con compromissione dell'apparato respiratorio e/o disturbi digestivi secondari alla ridotta funzionalità del pancreas. I tipici sintomi che riguardano la sfera respiratoria sono rappresentati da tosse catarrale persistente, bronchiti e broncopneumoniti ricorrenti, broncopneumopatia cronica, mentre il malassorbimento intestinale di lipidi e proteine conseguenza dell'insufficienza pancreatica comporta una crescita ponderale ridotta e alterazioni dell'alvo (feci voluminose e untuose). Altri sintomi meno frequenti comprendono problemi epatici, sinusite, poliposi nasale, sterilità maschile (la maggior parte dei maschi adulti ha un liquido seminale più denso che non permette agli spermatozoi di muoversi liberamente e quindi di metterli nelle condizioni di fecondare un ovulo). Quando la malattia è ormai in fase avanzata si possono avere alcune complicanze gravi come insufficienza cardiorespiratoria, pneumotorace, cirrosi biliare.

Le cure

Per ottenere buoni risultati è fondamentale che la fibrosi cistica venga curata presso centri specialistici in grado di offrire con continuità e regolarità l'assistenza globale di cui questo tipo di paziente ha bisogno. Il principale obiettivo della terapia è quello di contrastare l'evoluzione della malattia, in particolare della *broncopneumopatia* nonché correggere l'*insufficienza pancreatica* e mantenere un buon stato nutrizionale. I principali strumenti a disposizione comprendono la *fisioterapia respiratoria*, che va eseguita ogni giorno per favorire la rimozione del muco dai bronchi; la somministrazione di enzimi pancreatici; una dieta equilibrata, ipercalorica, molto ricca di sali; trattamento mirato con antibiotici nei confronti dei germi isolati dalle secrezioni bronchiali; terapia medica e/o chirurgica della complicanze. Negli ultimi anni, nei pazienti più a rischio di vita è stata introdotta la possibilità del trapianto di organi (polmoni, cuore-polmoni, fegato). Si tratta però di interventi molto delicati il cui ostacolo maggiore è oggi rappresentato dalla scarsa disponibilità di organi da trapiantare.

L'aspettativa di vita dei pazienti affetti da fibrosi cistica è molto migliorata negli ultimi 50 anni: se fino al 1963 l'aspettativa era inferiore a un anno per la maggior parte dei pazienti, attualmente l'età media di sopravvivenza è intorno ai 50 anni, a patto però che ci sia una buona adesione alle cure sin dall'inizio. Per fortuna in Italia, ormai da diversi anni, è obbligatorio per legge lo **screening neonatale** per identificare precocemente tre malattie: l'*ipotiroidismo congenito*, la *fenilchetonuria* e la **fibrosi cistica**. Grazie a una goccia di sangue prelevata tra il terzo e il quinto giorno dalla nascita, è così possibile sapere se in essa si nasconde una di queste malattie congenite.