

## La Fibrosi Cistica: malattia rara... ma non tanto!

Dott. Giuseppe Trovato

Responsabile dell'U.O. Dipartimentale "Medicina della Nutrizione" dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele Catania

La Fibrosi Cistica, detta anche mucoviscidosi, è una malattia genetica ereditaria che colpisce 1 neonato su 2.500 – 2.700; il 4% della popolazione ne è portatore sano e si registrano circa 200 nuovi casi all'anno. La Fibrosi Cistica è dunque una malattia che può essere definita rara, malgrado sia la più diffusa nella razza caucasica, congenita ed evolutiva, viene trasmessa con meccanismo autosomico recessivo: per sviluppare la malattia è cioè necessario che sia il padre che la madre ne siano portatori sani. A causare la malattia è la *mutazione del gene CFTR* la cui espressività patologica provoca un difetto della proteina **CFTR** (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) localizzata nella membrana apicale delle cellule degli epitelii la cui funzione è quella di regolare gli scambi idroelettrolitici. Sono state evidenziate oltre 1500 mutazioni la più conosciuta delle quali è la DeltaF508. L'alterazione della proteina comporta un'anomalia del trasporto di sali e determina principalmente la produzione di secrezioni "disidratate": il sudore è molto ricco in sodio e cloro, il muco è denso e vischioso e tende ad ostruire i dotti nei quali viene a trovarsi. Ad essere colpiti dagli effetti della malattia sono principalmente l'apparato respiratorio, le vie aeree, il pancreas, il fegato, l'intestino e l'apparato riproduttivo, soprattutto nei maschi a causa dell'ostruzione dei dotti spermatici. La fibrosi cistica è anche definita come "la malattia dei canali". Infatti, oltre il conosciuto difetto esistente a carico del canale del Cloro, si ha evidenza di disfunzione del trasporto del Sodio attraverso il canale epiteliale Enac, di alterazione del canale dell'ATP, di cattiva regolazione del canale del trasporto intracellulare delle vescicole nonché dell'inibizione dei canali del Cloro Calcio-attivati. Il coinvolgimento multi organo è pertanto giustificato.

### Highlights dietetico-clinico-nutrizionali

Anche se il gene che codifica questa proteina è stato scoperto nel 1989 ed è localizzato nel braccio lungo del cromosoma 7, non è stato ancora possibile individuare una terapia definitiva anche se, le cure disponibili e la diagnosi precoce, sono riuscite a rendere migliore la qualità della vita dei malati. Dalle numerose e differenti mutazioni evidenziate scaturiscono fenotipi altrettanto diversi per caratteristiche sintomatiche. La maggiore differenza è certamente dovuta al funzionamento o al non funzionamento del pancreas, in questo secondo caso può anche nascere una forma di diabete insulino-dipendente totalmente diversa per patogenesi e trattamento insulinico e dietoterapico dal TD1, definito CFRD (Cystic Fibrosis Related Diabetes). Tutt'oggi vi sono malati che per le loro condizioni più gravi devono essere sottoposti a trapianto di fegato o polmoni e che comunque registrano compromissioni gravi a livello dell'apparato respiratorio e digestivo. La Fibrosi Cistica è principalmente una malattia da malassorbimento. E' ancora non chiarito se da imputare solo alla insufficiente secrezione degli enzimi digestivi pancreatici in quanto la maggior parte delle ricerche sono focalizzate sul distretto duodenale, scavalcando, di fatto, lo studio della funzione gastrica. La gravità del disturbo non è correlata al tipo di mutazione del gene. Esistono infatti numerosi fenotipi con gradi di malassorbimento diversi, dal lieve, che non necessita di trattamento farmacologico a base di enzimi pancreatici, al grave, caratterizzato da una particolare resistenza alla terapia sostitutiva. La forma più grave mostra un quadro di malnutrizione progressiva difficilmente recuperabile dalla somministrazione di diete ipercaloriche ad elevato contenuto di proteine, lipidi e carboidrati. Questo fenotipo va incontro anche a frequenti reinfezioni respiratorie. Nell'espettorato sono presenti germi patogeni scarsamente sensibili agli antibiotici, se non nel breve tempo, ripresentandosi ugualmente virulenti poco tempo dopo la sospensione del farmaco. L'insufficienza

respiratoria esige anche una terapia inalatoria che, seppur sintomatica, è finalizzata a ridurre l'infiammazione e l'alta viscosità del muco, terapia questa molto sgradita dai pazienti fibrocistici perché impegna con cadenza esasperante la loro giornata e preclude loro attività proprie di una vita "normale". I pazienti con questo fenotipo mostrano una evidente e continua dispnea iperpnocica che contribuisce non poco ad aumentare il dispendio energetico e, di conseguenza, ad aggravare la malnutrizione. Infatti, se da un lato l'indicazione nutrizionale esige il potenziamento del volume calorico-plastico, dall'altro l'aumentato apporto di nutrienti "da digerire e metabolizzare" innalza il fabbisogno di ossigeno, condizione questa che mal si combina con l'insufficienza respiratoria. Si innesca pertanto un circolo vizioso e, spesso, una acidosi metabolica e/o respiratoria. I fenotipi più gravi sono destinati al trapianto polmonare ma, ironia della sorte, a patto che il loro stato nutrizionale lo permetta. A complicare ancor di più lo scenario è l'insorgenza del già citato CFRD, diabete insulino-dipendente la cui eziologia non è chiarita. Il trattamento dietetico, secondo le linee guida specifiche per questo tipo di diabete, assai diverso da quello conosciuto come TD1, è rappresentato dalla seguente formula:

Proteine 20% Grassi 40% Carboidrati 40%

Calorie dal 20% al 50% in più rispetto al fabbisogno di un soggetto sano

## Conclusioni

Malgrado gli innegabili sforzi ed investimenti nella ricerca, la Fibrosi Cistica presenta diversi aspetti poco chiariti. In particolare, non si conosce ancora il ruolo e il dialogo tra i vari canali. Non è chiara la patogenesi del malassorbimento e della malnutrizione. Sconosciuta è la causa della caratteristica sarcopenia presente nella totalità dei fenotipi più gravi. A fronte dei tanti interrogativi privi di risposta, il ruolo affidato al Dietologo risulta di difficile interpretazione. L'adesione al modello nutrizionale suggerito dalle Linee Guida internazionali non sembra "scalfire" la resistenza al trattamento dietetico esercitata dalla patologia. La Fibrosi Cistica ha lanciato il suo "guanto". Sta a noi, specialisti della Nutrizione Clinica, raccogliere la sfida e "riscrivere la Malattia".

## Bibliografia

- 1) Reisin, I. L., A. G. Prat, E. H. Abraham, J. F. Amara, R. J. Gregory, D. A. Ausiello, and H. F. Cantiello. "The Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Is a Dual ATP and Chloride Channel." *The Journal of Biological Chemistry* 269, no. 32 (August 12, 1994): 20584–91.
- 2) Kelly, Thomas, and James Buxbaum. "Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis." *Digestive Diseases and Sciences* 60, no. 7 (July 2015): 1903–13. doi:10.1007/s10620-015-3546-7.
- 3) Pencharz, P. B., and P. R. Durie. "Pathogenesis of Malnutrition in Cystic Fibrosis, and Its Treatment." *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 19, no. 6 (December 2000): 387–94. doi:10.1054/clnu.1999.0079.
- 4) Turck Dominique, Christian P. Braegger, Carla Colombo, Dimitri Declercq, Alison Morton, Ruzha Pancheva, Eddy Robberecht, et al. "ESPEN-ESPGHAN-ECFS Guidelines on Nutrition Care for Infants, Children, and Adults with Cystic Fibrosis." *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 35, no. 3 (June 2016): 557–77. doi:10.1016/j.clnu.2016.03.004.