

Incontro di aggiornamento sulla Fibrosi Cistica

28 Novembre 2009 - Milano

Il 28 novembre 2009, presso l'Hotel Executive a Milano, si è svolta una giornata di aggiornamento e studio sulla fibrosi cistica rivolta ai pazienti e alle loro famiglie, bene organizzato dalla Associazione Lombarda Fibrosi Cistica Onlus. Al centro dell'incontro erano le prospettive della ricerca di base e clinica e l'intenzione di rispondere ai bisogni di approfondimento scientifico. Una nostra delegazione ha assistito agli interessanti interventi che si sono susseguiti, in particolare segnaliamo due della mattinata nei quali si sono trattati rispettivamente l'attualissimo tema della influenza pandemica cosiddetta A o H1N1, tenuta dal Prof. Fabrizio Pregliasco (dell'Università di Milano), e quella del Prof. Luis Galieta dell'Istituto G. Gaslini di Genova sulle future terapie per correggere il difetto di base della fibrosi cistica.

Influenza stagionale e pandemia: problemi di sanità pubblica da affrontare responsabilmente

Relatore Prof. Fabrizio Pagliasco, università di Milano

Un virus pandemico con le caratteristiche di quello attuale era comparso nel 1976/77.

Il virus identificato come H1N1 risulta più incisivo a livello alveolare dei polmoni rispetto al virus dell'influenza stagionale.

Si trasmette attraverso le goccioline che emettiamo nel respiro, per cui le comuni mascherine hanno una capacità limitata di trattenere le particelle più piccole. E' comunque importante utilizzarla.

La malattia rimane contagiosa da un giorno prima che si manifestino i sintomi fino a 4 giorni dopo (5 nei bambini). Il virus rimane vivo in ambiente per non più di 10 minuti.

Si manifesta sempre con febbre oltre i 38° improvvisa accompagnata da classici sintomi influenzali come dolore alle ossa, mal di testa, tosse ecc.

Se non vi è presenza di febbre alta non si tratta del virus H1N1.

Per diagnosticarla strumentalmente il tampone risulta essere un test non molto affidabile. O meglio. Se risulta positivo è attendibile. Mentre non lo è nel caso di risultato negativo.

Nel 98% dei casi si presenta come una influenza abbastanza banale. Il problema è costituito dalla sua notevole diffusione, ma soprattutto, trattandosi di un virus particolarmente instabile è più soggetto di altri a mutazione, quindi a diventare più aggressivo. A causa di questa sua particolarità, le caratteristiche del virus mutato può causare complicazioni più gravi rispetto al normale virus stagionale, anche in soggetti sani.

Le mutazioni che si stanno registrando in questi giorni in Francia sono dovute alla combinazione del virus H1N1 con l'H5N1, quello della famosa influenza aviaria; al momento il vaccino è attivo anche su queste mutazioni.

L'antibiotico va assunto solo nei soggetti con problematiche particolari come la FC, ma non serve a nulla nei soggetti sani.

Può essere invece utile l'utilizzo di un antivirale purché lo si assuma nell'immediata comparsa dei sintomi, in quanto ha la capacità di limitare la diffusione del virus.

I vaccini che sono stati immessi sul mercato hanno lo stesso livello di rischi dei vaccini utilizzati per l'influenza stagionale.

L'unica differenza è che nelle dosi preparate per l'H1N1 è presente un adiuvante per renderlo efficace anche in presenza di virus mutato e più aggressivo. Per i bambini fino a 9 anni è previsto un richiamo dopo un mese.

Sarebbe opportuno che tutti si vaccinassero, anche chi ha già avuto (o suppone di avere già avuto) l'influenza H1N1.

Ad oggi si è registrata una bassa affluenza alla vaccinazione, ed anche un livello di assenteismo inferiori alle previsioni sui posti di lavoro. Un primo picco influenzale si è raggiunto fra le settimane 44 e 45, e ora sembra in calo.

Nuove terapie per correggere il difetto di base della fibrosi cistica
Relatore Prof. Luis Galietta, Laboratorio di genetica molecolare, Istituto Gaslini, Genova

Quest'anno ricorrono i 20 anni dalla scoperta del gene responsabile della Fibrosi Cistica.

Per la correzione del difetto di base esistono tre campi di ricerca basati su altrettante tecniche:

1. Terapia genica basata sulla sostituzione del gene malato
2. Terapia cellulare attraverso la sostituzione delle cellule malate
3. Terapia farmacologica finalizzata al ripristino della funzione del canale CFTR e del canale alternativo.

Negli anni 90 si è lavorato soprattutto nel ricercare una molecola che facesse da potenziatore.

Poi, nel corso degli anni si sono messe a punto tecniche come il riconoscimento di cellule mutate tramite la fluorescenza delle stesse, che ha permesso di affinare vere e proprie metodologie di produzione su larga scala tramite automazione robotizzata.

VX770: potenziatore in sperimentazione clinica in fase 2-3 (dimostrazione di efficacia) su pazienti con mutazione G551D. I risultati sono incoraggianti. Si ha avuto la normalizzazione del test del sudore; miglioramento dei potenziali nasali; moderato miglioramento respiratorio. Molto importante la normalizzazione del test del sudore, in quanto significa che la terapia ha raggiunto tutti i tessuti interessati alla patologia.

VX809: in corso di sperimentazione sulla mutazione Delta 508.

PTC124: Farmaco per mutazione non senso G542X in fase 2, utile anche per altre mutazioni cosiddette non senso come la distrofia muscolare.

La ricerca genica è anche concentrata sulla scoperta di geni modificatori delle stesse mutazioni, che si sa che esistono, ma non se ne conosce l'identità. L'identificazione di questi geni potrebbe portare all'identificazione di canali alternativi a quello della CFTR.

Alla Iowa University stanno sviluppando un modello di maiale transgenico tramite la tecnica della clonazione umana. Il maiale sarebbe molto utile nella ricerca FC, in quanto ha caratteristiche polmonari (e non solo) molto simili a quelle dell'uomo.

A Londra è in fase di sperimentazione un farmaco a base di BRONCHITOL, il quale ha la capacità di richiamare acqua sulla superficie della cellula, e di conseguenza stimolare l'azione delle ciglia ad una migliore evacuazione del muco. E' stata riscontrata una sua efficacia, ma ci sono problemi di tollerabilità.

Altre sostanze/farmaci interessanti:

MIGLUSTAD: già in uso per la mucosaccaridosi, azioni su mutazione Delta 508, sono in corso dei test clinici in Francia, le prove nelle cellule non sono ancora stati verificati, a Verona lo stanno testando con impressioni positive.

Si era creato in passato un certo interesse per le IDROPIRIDINE, già in uso per la cura dell'ipertensione, ma ancora non si sono risolti i problemi di effetti collaterali.

Epatopatia e altre complicanze gastroenteriche

Relatore Prof.ssa Carla Colombo del centro FC Milano, Dott.ssa Rita Padoan del centro FC Brescia

Le complicazioni a livello epatico nella FC si possono riassumere nel seguente modo

- Colestasi neonatale 20% - 60% dei soggetti
- Statosi Epatica (deposito di grasso nel fegato) 25% - 30% dei soggetti
- Cirrosi biliare focale (lesione tipica della FC) 25% - 30% dei soggetti
- Cirrosi biliare multilobulare 5% - 10% dei casi

L'epatopatia in FC è estremamente variabile e non ha alcuna correlazione con il tipo di mutazione riscontrata. Queste problematiche sono generate da geni modificatori che intervengono nella malattia epatica.

Una situazione epatica seria può invece portare ad un peggioramento della funzione polmonare e dello stato nutrizionale.

Le problematiche epatiche conseguenti a FC si differenziano dalle stesse complicazioni derivanti da altre cause per il fatto che nel caso della fibrosi cistica il fegato continua a funzionare per lunghissimo tempo, seppur generando delle complicazioni che possono essere anche gravi. Non si raggiunge quasi mai la completa insufficienza epatica. Infatti l'iscrizione nella lista di attesa per un trapianto avviene sulla base delle influenze negative che si hanno sul resto dell'organismo che non per insufficienza epatica.

Normalmente i problemi di cirrosi epatica emergono entro i primi dieci anni di vita. Difficilmente si hanno manifestazioni gravi dopo quell'età.

La complicazione più seria è derivata dall'Iperensione Portale. Questa può generare varici esofagee, vere e proprie vene varicose dell'esofago, che possono provocare la rottura delle stesse con sanguinamenti importanti e conseguenze traumatiche

Per diagnosticare precocemente le varici esofagee, occorre una gastroscopia ogni 2 o 3 anni. In presenza di ipertensione portale occorre farla una volta all'anno.

Esistono tecniche chirurgiche per prevenire la rottura delle varici.

Ora esiste un nuovo esame diagnostico non invasivo, che in teoria sostituisce la biopsia epatica. Si chiama Fibroscan, e si basa sull'utilizzo di ultrasuoni ad onde elastiche a bassa frequenza, la cui velocità è proporzionale all'elasticità del fegato.

Reflusso Gastroesofageo

E' una complicazione molto frequente in FC, e si può presentare a tutte le età. Anche il reflusso può peggiorare la funzione respiratoria.

I sintomi sono: rigurgito, vomito, nausea, tosse notturna persistente, ridotta crescita a causa della scarsa assunzione di cibo dovuta ai disturbi del reflusso.

La diagnosi strumentale si fa tramite PH impedenzometria, che registra il livello di risalita delle sostanze nell'esofago.

Antibiotici: Terapia della prima infezione da Pseudomonas
Dott.ssa Diana Costantini, Dott.ssa Laura Claut, Dott.ssa Nadia Faelli

Nel workshop tematico si è illustrata la metodologia adottata nei centri di Cura della Fibrosi Cistica lombardi nei riguardi delle infezioni da Pseudomonas Aeruginosa nei pazienti affetti da FC.

Lo Pseudomonas A. è molto diffuso nell'ambiente: i polmoni di un paziente affetto da FC offre un terreno di sviluppo ed attecchimento molto favorevole, una vera e propria affinità molecolare.

Quando a un paziente FC viene diagnosticata una prima infezione (coltura positiva) di Pseudomonas A. viene fatto un trattamento con Ciproxin per bocca e inalazioni di Tobi oppure con Ciproxin più inalazioni di Colimicina.

Dopo una serie di esami consecutivi positivi allo Pseudomonas A. questi trattamenti diventano periodici e in alcuni casi possono portare anche a una eradicazione dell'infezione. Si considera avvenuta un'eradicazione se si riscontrano almeno 3 esami negativi in un periodo di 6 mesi. Comunque importante anche il controbattere la formazione del biofilm dell'infezione che la rende più resistente alle cure. Aspetti per valutare soluzioni ottimali per il trattamento sono allo studio (durata terapia, inalatori e/o trattamenti endovena, reinfezioni ripetute) facendo valutazioni microbiologiche, degli anticorpi, dei diversi genotipi, parametri clinici e respiratori.

Tuttavia ci sono delle certezze: sia i trattamenti iniziali che quelli periodici sono utili, lo provano i miglioramenti ottenuti sui pazienti negli anni. Fondamentale è l'igiene e la separazione nei Centri di Cura fra pazienti.

Ad alcune domande del pubblico:

- Effetti collaterali dei trattamenti – Risposta: C'è un rapporto costo-beneficio altissimo, inoltre i pazienti FC hanno un indice di “clearance” (pulizia) dei farmaci più elevati di una persona qualsiasi, anche dosi più elevate di farmaci vengono eliminati dal loro organismo più in fretta: il rovescio della medaglia e che si devono usare dosi più alte e per un tempo più prolungato.

- Vaccino Antipseudomonas – Risposta: Non ha dato risultati promettenti, anzi quasi nulli.

- Altri germi da trattare – Risposta: gli altri germi fanno spesso parte della normale flora batterica e di solito non vengono trattati. La Maltophilia è ancora poco conosciuta e non viene trattata specificatamente. L'antibiotico per Aerosol in rari casi può provocare micosi in bocca (consigliato sciacquare la bocca dopo il trattamento) ma non l'Aspergilloso

Alcuni dati forniti:

A Milano il 50% dei pazienti non ha Pseudomonas A., il 40% ha una colonizzazione, questi sono costituiti dal 20% cronici e 20% intermittenti.

Dati FEVI spirometrici dei pazienti FC di Milano al 2008:

Età 6-10 anni: 94%

Età 10-15: 90%

Età 15-20: 87%

Età oltre i 20 anni: 60%