

# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

## LE MALATTIE POLMONARI PEDIATRICHE RARE 2.0

Le malformazioni polmonari  
congenite

La Discinesia Ciliare Primaria

Le bronchiectasie non correlate alla  
fibrosi cistica in età pediatrica

Le sindromi congenite  
da ipo-ventilazione centrale

CFTR patie

Il Network Europeo per le  
malattie polmonari rare (ERN-LUNG)



# INDICE

## Editoriale

---

Francesca Santamaria

## Le malformazioni polmonari congenite

---

Federica Annunziata, Francesco Borgia, Francesco Raimondi, Silvia Montella, Marco Poeta, Francesca Santamaria

## La Discinesia Ciliare Primaria

---

Nicola Ullmann, Lucia Lo Scalzo, Renato Cutrera

## Le bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica in età pediatrica

---

Vittorio Romagnoli, Federica Zallocco, Alessandro Volpini, Salvatore Cazzato

## Le sindromi congenite da ipo-ventilazione centrale

---

Valeria Caldarelli

## CFTR patie

---

Elisabetta Bignamini, Federico Cresta, Barbara Messori, Irene Esposito, Antonella Lezo, Sara De Michelis, Elena Nave, Carlo Castellani

## Il Network Europeo per le malattie polmonari rare (ERN-LUNG)

---

Marco Poeta, Francesca Santamaria

# Pneumologia Pediatria

Volume 19, n. 73 - marzo 2019

## Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

## Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)  
Nicola Ullmann (Roma)

## Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

## Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)  
Filippo Bernardi (Bologna)  
Alfredo Boccaccino (Misurina)  
Attilio L. Boner (Verona)  
Mario Canciani (Udine)  
Carlo Capristo (Napoli)  
Fabio Cardinale (Bari)  
Salvatore Cazzato (Bologna)  
Renato Cutrera (Roma)  
Fernando M. de Benedictis (Ancona)  
Fulvio Esposito (Napoli)  
Mario La Rosa (Catania)  
Massimo Landi (Torino)  
Gianluigi Marseglia (Pavia)  
Fabio Midulla (Roma)  
Luigi Nespoli (Varese)  
Giorgio L. Piacentini (Verona)  
Giovanni A. Rossi (Genova)  
Giancarlo Tancredi (Roma)  
Marcello Verini (Chieti)

## Editore

Giannini Editore  
Via Cisterna dell' Olio 6b  
80134 Napoli  
e-mail: editore@gianninisp.it  
www.giannineditore.it

## Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl  
e-mail: info@centercongressi.com  
Napoli

## Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA  
Napoli

© Copyright 2018 by SIMRI  
Finito di stampare nel mese di gennaio 2019

# CFTRpatie

## CFTR-related diseases

---

Elisabetta Bignamini<sup>1</sup>, Federico Cresta<sup>2</sup>, Barbara Messori<sup>3</sup>, Irene Esposito<sup>1</sup>, Antonella Lezo<sup>1</sup>, Sara De Michelis<sup>3</sup>, Elena Nave<sup>1</sup>, Carlo Castellani<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Città della Salute e della Scienza di Torino, presidio Ospedale Infantile Regina Margherita - OIRM*

<sup>2</sup> *Centro Fibrosi Cistica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova*

<sup>3</sup> *Fibrosi Cistica dell'adulto – Pneumologia, AOU San Luigi Gonzaga -Orbassano -Torino*

**Corrispondenza:** Elisabetta Bignamini **e-mail:** ebignamini@cittadellasalute.to.it

**Riassunto:** Le CFTR-patie sono un'entità clinica associata a disfunzione del gene *CFTR* che non incontra pienamente i criteri di diagnosi di fibrosi cistica. Le tre principali patologie che sono raggruppate nelle CFTR-patie sono: PAR (pancreatiti acute ricorrenti) e PCI (pancreatite cronica idiopatica), CBAVD (*congenital bilateral absence of the vas deferens*) e BD o BDI (bronchiectasie disseminate o bronchiectasie disseminate idiopatiche). Esiste, inoltre, una popolazione di neonati CFSPID (*cystic fibrosis screening positive inconclusive diagnosis*) identificati attraverso programmi di *screening* per la fibrosi cistica e che nel corso della loro vita potrebbero manifestare una CFTR-patia. Si è aperto, quindi, un nuovo scenario, che richiede consapevolezza dell'esistenza di queste "nuove" patologie per poterle diagnosticare correttamente ed inserirle in un corretto *follow-up*, sostenendo paziente e famiglia nel difficile percorso dell'incertezza diagnostica.

**Parole chiave:** CFTR-patie, CBAVD, pancreatiti acute ricorrenti, pancreatiti croniche, bronchiectasie disseminate idiopatiche, CFSPID

**Summary:** CFTR-related diseases have been defined as clinical entities associated with *CFTR* gene dysfunction but that do not fulfill diagnostic criteria for cystic fibrosis. Clinical manifestations include: CBAVD (Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens), episodes of recurrent pancreatitis or isolated bilateral bronchiectasis. A challenge in the newborn screening for cystic fibrosis has been the identification of infants with an unclear diagnosis after a positive screening result who can be at risk of developing a CFTR-related disorder. A new scenario has therefore been opened, which requires awareness of the existence of these "new" pathologies in order to correctly diagnose them and insert them in a correct follow-up, supporting patients and families in the difficult path of diagnostic uncertainty.

**Keyword:** CFTR-related disease, CBAVD, acute recurrent pancreatitis, chronic pancreatitis, idiopathic disseminated bronchiectasis, CFSPID.

---

## INTRODUZIONE

Nel 2011 C. Bombieri et al, pubblicando le *Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders* (1), risposero a un'esigenza sempre più sentita: classificare patologie che, clinicamente o geneticamente, erano in relazione alla fibrosi cistica (FC) senza rientrare a pieno nei criteri diagnostici. In effetti, la definizione proposta era ed è quella di "entità clinica associata a disfunzione del gene *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) che non incontra pienamente i criteri di diagnosi di FC". Tali "criteri" sono noti a tutti, ossia test del sudore con Cl >60 mEq/l e/o due mutazioni del *CFTR* causanti patologia. Le tre principali patologie che sono state fatte rientrare nel gruppo delle CFTR-patie sono: PAR (pancreatiti acute ricorrenti) e PCI (pancreatite cronica idiopatica), CBAVD (*congenital bilateral absence of the vas deferens*) e BD o BDI (bronchiectasie disseminate o bronchiectasie disseminate idiopatiche).

Negli ultimi anni, inoltre, si è andata delineando sempre più una popolazione di neonati reclutati attraverso i programmi di *screening* neonatale (NBS) che non arrivano a una diagnosi definitiva, ma a una diagnosi indeterminata quale CRMS (*CFTR-related metabolic syndrome*) o CFSPID (*cystic fibrosis screening positive inconclusive diagnosis*) e che, con il tempo, possono sviluppare una vera e propria FC o altra patologia. Molto si è discusso se le CFTR-pa-

tie possano avere radici negli CFSPID, senza univoca risposta da parte della letteratura del settore.

Chi è affetto da una CFTR-patia non appartiene né alla grande maggioranza della popolazione, che mantiene una funzione proteica adeguata o comunque solo moderatamente limitata (quest'ultima quota rappresentata dagli eterozigoti, che mantengono il 50% di funzione, abitualmente sufficiente a preservarli da manifestazioni cliniche), né al gruppo più ristretto dei malati FC. Le CFTR-patie si situano in una posizione intermedia tra queste due condizioni, dove l'ambiguità origina dall'assenza di una chiara soluzione di continuità tra l'assenza di deficit di funzione CFTR, le CFTR-patie e la FC (figura 1).



\* CFTR-RD = CFTR-related disorder  
 \*\* FC PS = FC con sufficienza pancreatica; FC PI = FC con insufficienza pancreatica  
 \*\*\* CBAVD o pancreatite or bronchiectasie  
 \*\*\*\* Screening neonatale per FC, corrispondente a innalzamento del tripsinogeno su cartoncino di Guthrie  
 CFSPID: Manifestazioni cliniche, test del sudore e screening neonatale sottolineati; funzione non nota

**Fig. 1:** CFSPID: manifestazioni cliniche, test del sudore e screening neonatale sottolineati; funzione non nota. Modificato da Cell Mol Life Sci 2017; 74: 129-140

Tale ambiguità si riflette in particolare in tre aspetti di queste peculiari condizioni: corretta identificazione e diagnosi; evoluzione e prognosi; modalità di *follow-up*.

Dal punto di vista etico le CFTR-patie rappresentano un problema perché esistono individui che esperiscono disagi e sofferenze a causa della loro insorgenza. Costoro, diversamente da chi è affetto da una patologia nota e conclamata, subiscono gli effetti dati dalla scarsa conoscenza che si ha di questo insieme di malattie. I loro sintomi potrebbero essere trattati da singoli specialisti ma non correlati tra loro, non risalendo così all'effettiva origine diagnostica e ai più mirati trattamenti sanitari. Le opzioni terapeutiche che hanno a disposizione spesso prevedono il ricorso a somministrazioni farmaceutiche con prescrizioni *off label* e anche le migliori strutture sanitarie mostrano difficoltà di gestione e non sono in grado di proporre percorsi clinico-socio-assistenziali solidi e strutturati. A questi tratti caratteristici si aggiungono, infine, l'impatto emotivo e il forte condizionamento che tali malattie determinano sulla vita dei pazienti e dei loro cari. Se a essi si somma l'eventuale mancanza di supporto (affettivo, sociale ed economico), la qualità della vita di questi pazienti e *caregiver* risulta profondamente compromessa.

Il bisogno di rimediare a queste sofferenze è una buona ragione per voler conoscere e saper efficacemente curare le CFTR-patie. Nei paragrafi seguenti saranno trattati CFSPID, pancreatiti e bronchiectasie.

Per quanto riguarda la CBAVD, che è probabilmente la più frequente tra le CFTR-patie limi-

tate alla sfera genitale, si manifesta unicamente con un'azoospermia ostruttiva con normale produzione di spermatozoi a livello testicolare. L'atresia dei deferenti è presente dalla nascita, ma le sue conseguenze sulla fertilità, peraltro risolvibili con fecondazione assistita dopo prelievo testicolare di spermatozoi, si evidenziano nell'adulto. Per questo motivo questa CFTR-patia non è qui diffusamente trattata.

## CFSPID

L'avvento dell'NBS per la FC ha radicalmente modificato l'iter diagnostico di questa malattia e le sue tempistiche. La diagnosi precoce ha dimostrato di poter modificare profondamente l'evoluzione della malattia stessa, permettendo una presa in carico tempestiva da parte dei centri di cura e quindi un precoce avvio dei trattamenti preventivi.

L'NBS identifica non solo le forme classiche di malattia, ma anche casi in cui la diagnosi rimane incerta perché i criteri diagnostici per FC non sono tutti soddisfatti (2). Dall'avvio del NBS su larga scala, è stata progressivamente identificata una discreta casistica di neonati con NBS positivo in cui la diagnosi rimane incerta. Tale quadro è attualmente codificato come CRMS o CFSPID, che secondo l'ultima *consensus* americana (3) è definito come neonato con un NBS positivo per FC ed uno dei seguenti criteri:

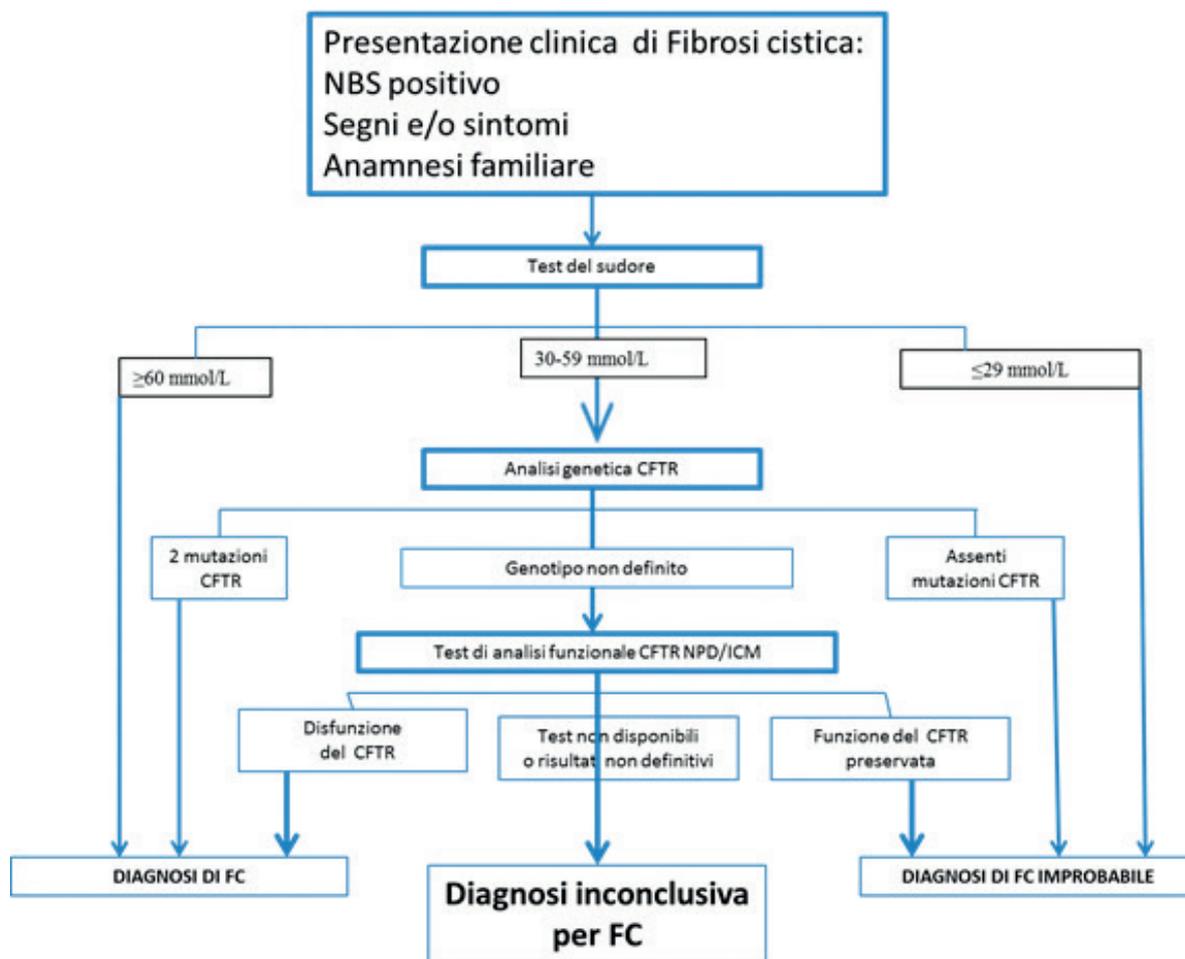
valore di cloruro nel sudore <30 mmol/L e due mutazioni *CFTR*, di cui almeno una con conseguenze fenotipiche non chiare;

valore di cloruro nel sudore 30-59 mmol/L e 0-1 mutazioni causanti FC.

Attualmente, il termine CRMS viene *utilizzato negli USA*, mentre CFSPID è utilizzato negli altri Paesi ed entrambi descrivono una diagnosi inconclusiva dopo NBS.

Da uno studio del 2015 che ha messo a confronto soggetti CFSPID e soggetti con diagnosi certa di FC è emerso che i soggetti CFSPID differivano in maniera statisticamente significativa dai soggetti FC per valori di immunotripsina reattiva (più bassi al NBS), migliore stato nutrizionale, minor presenza di segni clinici (tosse e dolori addominali) e minor presenza di batteri caratteristici di FC (*Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*) nel tampone faringeo o nell'aspirato ipo-faringeo (4). Inoltre, nessun CFSPID inizialmente con pancreas sufficiente è diventato pancreas-insufficiente, mentre nei pazienti FC un terzo dei sufficienti pancreatici alla nascita sono diventati insufficienti entro il primo anno di vita. Estrapolando i dati presentati dallo studio, si può dire che solo una piccola parte (l'11% dei CFSPID entro i tre anni di vita) è stata definitivamente diagnosticata come FC o perché le due mutazioni individuate nel frattempo sono state classificate come mutazioni causanti malattia o perché il test del sudore è diventato positivo.

Oggi si stima che i casi di CFSPID rappresentino in media 1/4 della popolazione seguita nei centri specialistici FC e richiedono un *follow-up* clinico e strumentale attento e costante per assicurarsi che non insorgano segni o sintomi della patologia. Questi pazienti devono, inoltre, essere sottoposti ad almeno una ripetizione del test del sudore, al fine di monitorare l'andamento nel tempo del cloro sudorale e confermare la designazione CRMS/CFSPID e possono essere considerati per un'analisi estesa del gene *CFTR* (sequenziamento e ricerca di macro-duplicazioni/macro-delezioni), così come per test di analisi funzionale del *CFTR*, quali la misurazione della differenza di potenziale a livello della mucosa nasale o lo studio dell'*intestinal current measurement* su mucosa rettale (figura 2).



**Fig. 2:** Percorso diagnostico di FC; modificato da *J Cyst Fibros* 2015; 14 : 706-713

In conclusione, dalla letteratura emerge che la maggior parte dei pazienti CFSPID non sviluppa sintomatologia correlata alla FC nel periodo di *follow-up* indicato (5). Difficoltà si possono riscontrare nell'adesione alla proposta di *follow-up*. Le raccomandazioni più accreditate suggeriscono controlli ambulatoriali semestrali o annuali per sorvegliare l'eventuale comparsa di manifestazioni cliniche (5). Non è proposta, quindi, alcuna terapia specifica ed anche la fisioterapia respiratoria non viene abitualmente suggerita con modalità continuativa, ma solo in caso di riacutizzazioni infettive respiratorie. Un tale approccio conservativo va ovviamente modificato se compaiono segni evocativi di viraggio verso un fenotipo sintomatico.

Non è chiaro, come già accennato, per quanto tempo il *follow-up* vada proseguito in assenza di sintomi, anche in considerazione della possibilità di comparsa di manifestazioni cliniche in età adolescenziale o adulta. D'altro canto, il protrarsi del periodo di osservazione può portare la famiglia, che vede il bambino crescere senza apparenti problemi, a interrompere i controlli (6). L'osservazione prospettica di questi bambini, infatti, ha fino ad oggi evidenziato che solo una minoranza ha sviluppato, nel tempo, un quadro compatibile con una diagnosi di FC. Il dato, apparentemente positivo, è però condizionato dal fatto che l'identificazione della categoria CFSPID è relativamente recente e il tempo di osservazione limitato a pochi anni. Non è possibile, quindi, escludere che una qualche forma di malattia legata a deficit di CFTR si evidenzii in età adolescenziale o anche adulta. È anche possibile che un numero imprecisato tra i neonati maschi con CFSPID presenti CBAVD, una condizione spesso anatomicamente complessa da diagnosticare nell'adulto e ancora di più nel bambino.

La problematica potrebbe divenire sempre più rilevante sul piano sanitario a causa delle attuali modeste conoscenze sull'evoluzione di queste forme e sull'eventuale necessità di cure, nonché per il peso psicologico che una diagnosi non conclusiva può avere sul nucleo familiare.

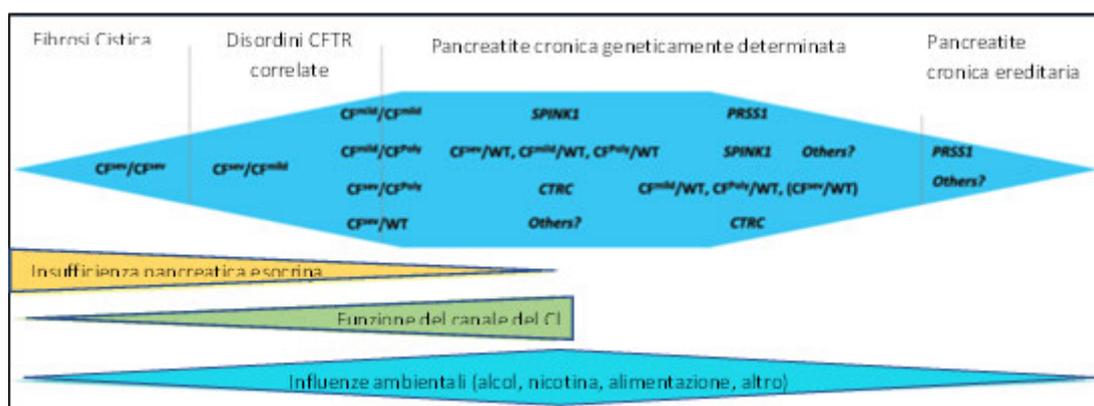
## PANCREATITI CFTR-CORRELATE

Come è noto, il pancreas è uno dei principali organi affetti dalla disfunzione della proteina CFTR. Nel 1998 è stata riportata per la prima volta l'associazione tra mutazione del *CFTR* e la PCI. Oggi sappiamo che circa il 43% dei soggetti affetti da PCI acuta o cronica è portatore di una mutazione *CFTR* e l'11% di due mutazioni (4). Inoltre, i pazienti affetti da pancreatite cronica (PC) portatori di almeno una mutazione *CFTR* hanno valori più elevati di Cl<sup>-</sup> nel sudore rispetto ai soggetti sani.

Il grado della disfunzione è correlato al numero e alla tipologia delle mutazioni riportate, ma in ogni caso sono meno gravi che nei pazienti affetti da FC, con o senza insufficienza pancreatica (7). Solo il 21% dei soggetti con PCI o PC portatori di mutazioni del gene *CFTR* sono affetti da FC. Nella restante parte di portatori che non soddisfano i criteri diagnostici per FC la pancreatite è definita *CFTR*-correlata. Alcuni specifici genotipi sono significativamente associati con la pancreatite anche se la correlazione del genotipo con il fenotipo corrispondente non è sempre noto.

Il rischio di pancreatite nei soggetti FC è espressione dell'equilibrio tra l'entità della preservazione della funzione acinare e la gravità dell'ostruzione duttale, entrambi funzione dell'alterazione del CFTR, ma in direzioni opposte. La presenza di mutazioni lievi su entrambi gli alleli conferisce un rischio e una frequenza cumulativa significativamente superiore rispetto alla condizione con alleli lieve/severo o severo/severo (4). Il quadro fisiopatologico non è, tuttavia, lineare a causa di fattori modificatori, genetici e ambientali, che rendono l'interpretazione difficile.

La patogenesi della PC è dovuta a un ben riconosciuto ruolo di alcuni geni come il *PRSS1* (*cationic trypsinogen*), *SPINK1* (*serine protease inhibitor Kazal 1*) e *CTRC* (*chymotrypsinogen C*), accomunati dall'attivazione prematura della tripsina e che insieme alle mutazioni *CFTR* giocano un ruolo centrale. In questo contesto, come evidenziato da studi recenti e descritti nella figura 3, il ruolo del *CFTR* nella patogenesi della pancreatite è meno centrale (8).



**Fig. 3:** La patogenesi della pancreatite cronica è risultato dell'interazione di fattori genetici e ambientali. Modificata da Gut 2013; 62: 582-592

Infatti, la probabilità di sviluppare malattia risulta elevata per le mutazioni lievi e gravi causanti FC (OR 4.5 e 2.9 rispettivamente), mentre non è statisticamente significativa la correlazione con le mutazioni non causanti FC. Il rischio di sviluppare pancreatite aumenta in maniera conclamata con la presenza di eterozigosi in trans o composta delle mutazioni *CFTR*, ma il numero di queste varianti è relativamente basso (8). Il ruolo di fattori ambientali come il fumo di sigaretta, il consumo di alcool, in genere al di fuori dell'età pediatrica, e la dieta sono riportati in associazione, ma ancora non conosciamo il meccanismo con cui questi agiscono. La sintomatologia tipica è rappresentata da dolore addominale, generalmente in epigastrio, con nausea e/o vomito. Il rialzo degli enzimi pancreatici è un altro elemento utile alla diagnosi

e, generalmente, si ritiene indicativo se supera 2-3 volte il livello di normalità, anche se non c'è consenso sul valore di *cut-off*.

Due episodi consecutivi di pancreatite acuta, con ritorno alla normalità nell'intervallo, definiscono il quadro della PAR. Per la diagnosi di PC sono necessari il quadro tipico di *imaging* + dolore addominale cronico o insufficienza pancreatica esocrina o endocrina (9).

Le tecniche di *imaging* [ecografia, tomografia computerizzata, risonanza magnetica (RM)] sono utili per escludere eventuali alterazioni anatomiche del pancreas o delle vie biliari, documentando vari gradi di infiammazione del parenchima pancreatico nelle forme acute e atrofia, calcificazioni o anomalie duttali nelle croniche. Per ovvi motivi, la clinica potrebbe non corrispondere ad alterazioni radiologiche nelle forme croniche con le suddette alterazioni già instaurate. La RM è raccomandata nei bambini nel sospetto di una pancreatite acuta ricorrente con rialzo della bilirubina e della  $\gamma$ -GT >2 volte il valore normale (10). Tra gli esami di completamento diagnostico, il test del sudore, la ricerca delle mutazioni *CFTR* e la differenza dei potenziali nasali dovrebbero essere presi in considerazione. Le indagini genetiche, inoltre, dovrebbero essere rivolte anche alla ricerca delle mutazioni di *PRSS1*, *SPINK1* e *CTRC*.

Nella PC esiste il rischio di sviluppare insufficienza pancreatica esocrina. Nei pazienti affetti da FC questo accade circa dieci anni dopo il primo episodio di pancreatite (4). Anche la funzione pancreatica endocrina va indagata nei pazienti con PAR o PC per il rischio di sviluppare diabete. Per contro, il diabete correlato a FC è più frequente nei pazienti con mutazioni gravi di classe I e II, e le linee guida definiscono le modalità di monitoraggio (11).

Il trattamento della pancreatite *CFTR*-correlata non è diverso dalle altre forme di pancreatite. Questi pazienti dovrebbero essere gestiti e monitorati da parte di specialisti gastroenterologi. Infine, i pazienti con PC, specie quelli con FC, hanno un rischio aumentato (OR 1.4) di sviluppare neoplasie pancreatiche.

## BRONCHIETASIE *CFTR*-CORRELATE

Il coinvolgimento respiratorio è il principale fattore condizionante la morbilità e la mortalità nella FC, pur non essendoci correlazione tra il genotipo *CFTR* e le caratteristiche ed entità delle manifestazioni respiratorie. L'espressione clinica respiratoria in corso di FC è quanto mai variabile, legata all'interazione tra fattori genetici (*CFTR* e geni detti "modificatori" per la loro influenza sulla clinica) ed ambientali, tra cui rientrano elementi legati all'ospite (qualità, accesso e aderenza alle cure) o al tipo e all'aggressività dell'infezione batterica acquisita, fattori sociali, esposizione a irritanti/inquinanti e, infine, co-morbidità quali diabete mellito, se non adeguatamente compensato, e deficit nutrizionale.

Tipiche della patologia respiratoria della FC sono le bronchiectasie, generalmente diffuse, coinvolgendo più di un lobo/polmone, con iniziale e prevalente sviluppo nei lobi superiori; si associa interessamento delle alte vie respiratorie con sinusopatia cronica e poliposi nasale. Tipica è l'infezione respiratoria cronica da patogeni batterici, la cui prevalenza varia con l'età e le fasi della malattia: inizialmente *S. Aureus* e *H. influenzae*, successivamente comparsa di gram negativi "difficili", tipicamente *P. Aeruginosa*, *B. Cepacia* e MRSA, germi temibili per patogenicità. Inoltre, sempre maggiore rilievo ha la colonizzazione e la possibile malattia da micobatteri non tubercolari.

Negli ultimi venti anni si è indagato molto sulle possibili implicazioni di mutazioni del gene *CFTR* in patologie respiratorie non FC, in particolare nelle BDI, ma l'argomento è ancora dibattuto (12). Le bronchiectasie sono patologie definite, in base al criterio anatomopatologico, come dilatazioni patologiche permanenti a carico delle vie aeree dovute a fattori congeniti o acquisiti che determinino un circolo vizioso di infiammazione protratta e infezione batterica cronica, che porta a un danno irreversibile della parte bronchiale.

Ne consegue clinicamente tosse cronica, con espettorazione più o meno purulenta, e progressivo danno strutturale broncopolmonare, che può comportare compromissione funzionale dell'organo. L'eziologia delle bronchiectasie è molto variabile. In particolare, quella con bronchiectasie diffuse bilaterali e coinvolgimento anche delle alte vie respiratorie è una forma

legata o a compromissione dei processi difensivi immunitari anticorpali/cellulari o a difetti di *clearance* muco-ciliare legati ad alterata composizione del fluido peri-ciliare e dei secreti bronchiali, a secondari difetti di funzione di CFTR o di altri canali ionici trans-membrana e/o ad alterata motilità ciliare o ad alterazioni nella risposta infiammatoria (13).

Negli ultimi due decenni il numero dei casi di BD che, dopo approfondite indagini, restano a eziologia ignota si è progressivamente ridotto e le forme idiopatiche rappresentano in età adulta circa il 30-40%. L'implicazione patogenetica di mutazioni di *CFTR* nelle BDI è controversa; diverse sono le segnalazioni di un'aumentata prevalenza di mutazioni sia singole (10-50% degli studi, in alcuni dei quali anche F508del) o doppie (2-20%) in pazienti con BDI (1). C'è da rilevare che i gruppi studiati sono per lo più coorti limitate per numero, non altrimenti definite in base a caratteristiche cliniche, che le mutazioni del *CFTR* riscontrate sono spesso varianti di incerto significato e che non sono state condotte analisi per stabilire la posizione in cis o trans. Sono altresì noti casi di BDI in cui il valore del cloro nel test del sudore risulta compreso tra 30 e 59 mEq/L, compatibile con la presenza di mutazioni a funzione residua, ma non conclusivo a livello diagnostico a meno di conferma genetica. Pochi sono gli studi in cui è stata analizzata la disfunzione di *CFTR in vivo* nell'ambito di BDI. Recenti osservazioni hanno segnalato, inoltre, come la tale disfunzione possa essere acquisita per l'azione di fattori ambientali, come l'inibizione riscontrata nei fumatori, indipendentemente dallo sviluppo di bronchite cronica o broncopneumopatia cronica ostruttiva (3).

Anche se è stato ipotizzato che un difetto di *CFTR* possa essere implicato in molte diverse patologie polmonari, alcune delle quali con fenotipo *CF like*, si ritiene però che, nella maggior parte dei casi, il *CFTR* non sarebbe il principale agente eziologico implicato (14). Una recente osservazione avrebbe riscontrato un'associazione tra caratteristiche di severità clinica delle BDI e riscontro di mutazioni non solo del gene *CFTR*, ma anche del gene legato alla funzione del canale del sodio *ENaC* e di varianti legate ai geni della discinesia ciliare (15). Occorre ricordare che anche il deficit di alfa-1-antitripsina è implicato nei complessi meccanismi eziologici favorevoli le bronchiectasie (16).

Inoltre altre mutazioni e varianti geniche che intervengono a vari livelli della risposta immuno/infiammatoria e delle difese locali sono state ipotizzate quali co-fattori nella patogenesi delle bronchiectasie. I meccanismi più indagati sono: la carenza di lectine leganti il mannosio, la disregolazione delle metallo-proteine ed un'alterata secrezione delle mucine.

A complicare il quadro, occorre ricordare che la disfunzione di *CFTR* è solo la più importante e meglio conosciuta tra i difetti dei canali trans-membrana che a livello dell'epitelio respiratorio provocano alterazioni delle secrezioni e conseguente compromissione delle difese. Funzione analoga è, infatti, svolta anche dai canali per il trasporto del sodio e del cloro indipendenti da *CFTR*, ma che su questo possono avere azione inibitoria, e canali del bicarbonato. Per spiegare possibili situazioni con test del sudore non negativo o alterazioni nella DPN nelle BDI possono essere chiamate in causa anche mutazioni dei geni di questi canali e si possono quindi ipotizzare situazioni di trans-eterozigosi tra mutazioni del gene *CFTR* e del gene di altri canali ionici trans-membrana (17). La classificazione delle BDI come patologie legate a disfunzione del *CFTR* è quanto mai difficile, spesso non conclusiva e ancora lacunosa. La ricerca dell'implicazione del *CFTR* nelle BDI va eseguita soprattutto se si ha coinvolgimento prevalente dei lobi superiori, concomitante patologia delle alte vie aeree e infezione da patogeni quali *S aureus* e *P. aeruginosa*. Sicuramente, per investigare le mutazioni *CFTR* nelle BDI è necessaria un'analisi completa del gene, ora alla portata di molti laboratori grazie alle tecniche di *next-generation sequencing*. Come già ricordato, spesso il test del sudore può essere nella "zona grigia" di difficile interpretazione diagnostica, per cui i casi devono essere inviati a centri specializzati ove sia possibile l'analisi *in vivo* della disfunzione di *CFTR* con lo studio della DPN.

Sino ad ora il percorso delle bronchiectasie come *CFTR*-patie è stato fatto a ritroso. Il *follow-up*, l'approccio terapeutico e la prognosi, quindi, sono dettati dal quadro clinico già presente, talora grave.

## DISCUSSIONE E SINTESI CONCLUSIVA

Mentre l'identificazione di un neonato con CFSPID è un processo che fa seguito a una procedura ben nota e strutturata come l'NBS, la diagnosi di una CFTR-patia richiede consapevolezza dell'esistenza di queste particolari forme di malattia che, talora, chi segue i pazienti per la loro patologia (gastroenterologo nel caso delle pancreatiti, pneumologo per le bronchiectasie, andrologo od urologo per le azoospermie) non possiede. È quindi verosimile che, anche per la relativa benignità di molti di questi casi, tali CFTR-patie siano sotto diagnosticate.

Un'altra difficoltà è rappresentata dal fatto che non di rado si fa ricorso a espressioni o addirittura a diagnosi formali di "FC atipica", un'espressione scorretta perché fa riferimento a una patologia, pur calmierata dall'aggettivo "atipica", che ha caratteristiche proprie di morbilità e mortalità, ben diverse da quelle di una patologia mono-organo come un CFTR-patia (2).

## EVOLUZIONE

Anche in questo contesto vanno considerati separatamente i soggetti con diagnosi di CFSPID e di CFTR-patia, i quali, verosimilmente, condividono un deficit parziale di funzione di CFTR, ma si presentano con caratteristiche e potenziali sviluppi clinici molto diversi. Nella prima situazione, i neonati sono per definizione asintomatici e soggetti a uno spettro di possibili evoluzioni che vanno dal mantenimento di una condizione di benessere allo sviluppo di una CFTR-patia, come per esempio un quadro di pancreatite o di bronchiectasie, fino anche a una vera e propria FC. Il margine di ambiguità è dato non solamente dall'impossibilità di predire *a priori* verso quale di queste situazioni il quadro evolverà, ma anche dal non sapere in quanto tempo ciò si potrebbe realizzare. Il dato prospettico, ossia l'osservazione dei bambini con CFSPID per un arco temporale prolungato, è quindi carente; quello retrospettivo, vale a dire esplorare se gli adulti che oggi diagnostichiamo con patologie correlate a *CFTR* o FC fossero alla nascita positivi all'NBS, è sostanzialmente impossibile da raccogliere, sia per il lungo tempo trascorso, sia per l'implementazione relativamente recente della pratica di NBS per FC in molte regioni o nazioni.

Diversa dal punto di vista evolutivo è, invece, la situazione dei soggetti con CFTR-patia, che sono diagnosticati quando si è già sviluppato un fenotipo clinico. Qui la patologia può seguire un percorso che la mantiene nell'ambito della patologia originariamente diagnosticata o, al contrario, che assume caratteristiche compatibili con la formalizzazione di una diagnosi di FC. Una corretta comunicazione di diagnosi di queste CFTR-patie deve sviluppare e far comprendere le considerazioni sopra svolte. Purtroppo, la notevole variabilità di prognosi rende la diagnosi non solamente complessa da comunicare da parte del medico, ma anche difficile da accettare da parte della famiglia e dell'affetto. Il paziente con CFTR-patia va monitorato con una frequenza che non è possibile stabilire *a priori*, ma che va modulata sulle specifiche condizioni cliniche del paziente. In questi casi la maggiore criticità non è tanto l'abbandono completo del piano di *follow-up* da parte del paziente e della sua famiglia, quanto il sottovalutare la possibile gravità della situazione clinica o la necessità di utilizzare farmaci, talora costosi, che hanno indicazione specifica per FC, ma che in assenza di una diagnosi di questo tipo richiedono una prescrizione *off label*. In conclusione, le CFTR-patie e i neonati CFSPID hanno aperto nuovi capitoli nella storia della FC e devono essere entità ben note ai pediatri di famiglia ed ai medici degli adulti che si troveranno sempre più ad affrontare problematiche sanitarie la cui complessità sarà rappresentata soprattutto dall'incertezza diagnostica e dalla modalità con cui questa "incertezza" saprà essere monitorata nel tempo.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, et al. *Recommendations for the classification of diseases as CF-TR-related disorders*. J Cyst Fibr 2011; 10: 86-102.
- (2) Munck A, Mayell SJ, Winters V, et al. *Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CF-SPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening*. J Cyst Fibros 2015; 14: 706-713.
- (3) Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. *Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation*. J Pediatr 2017; 181: 4-15.
- (4) Ooi CY, Castellani C, Keenan K, et al. *Inconclusive diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening*. Pediatrics 2015; 135: 1377-1385.
- (5) Ren CL, Borowitz DS, Gonska T, et al. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis*. J Pediatr 2017; 181: 45-51.
- (6) Hayeems RZ, Miller FA, Barg CJ, et al. *Psychosocial Response to Uncertain Newborn Screening Results for Cystic Fibrosis*. J Pediatr 2017; 184: 165-171.
- (7) Bishop MD, Freedman SD, Zielenski J, et al. *The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel function in patients with idiopathic pancreatitis*. Hum Genet 2005; 118: 372-381.
- (8) Rosendahl J, Landt O, Bernadova J, et al. *CFTR, SPINK1, CTRCand PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated?* Gut 2013; 62: 582-592.
- (9) Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. *Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition*. Pancreatology 2016; 16: 218-24.
- (10) Freeman AJ, Ooi CY. *Pancreatitis and pancreatic cystosis in Cystic Fibrosis*. J Cyst Fibr 2017; 16: 79-86.
- (11) Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. *ECFS best practice guidelines: the 2018 revision*. J Cyst Fibr 2018; 17: 153-178.
- (12) Bergougnoux A, Viart V, Miro J, et al. *Should diffuse bronchiectasis still be considered a CFTR-related disorders?* J Cyst Fibr 2015; 14: 646-653.
- (13) Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. *European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis*. Eur Resp J 2017; 50: 1700629.
- (14) Schulz A, Tummeler B. *Non-allergic asthma as a CFTR-related disorder*. J Cyst Fibr 2016; 15: 641-644.
- (15) Guan JW, Li JC, Liu F, et al. *Next-generation sequencing for identifying genetic mutations in adults with bronchiectasis*. J Thorac Dis 2018; 10: 2618-2630.
- (16) Cortese R, Mennitti MC, Mariano F, et al. *Bronchiectasis in patients with alfa 1-antitrypsin deficiency: prevalence and characteristics*. Eur Resp J 2016; 48: PA737.
- (17) Sermet Gaudelus I, Edelman A, Fajac I. *Channelopathies in bronchiectasis*. Eur Respir Mon 2011; 32: 150-162.