



**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE**  
**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

Corso di Laurea in Dietistica

**VALUTAZIONE DEL METABOLISMO  
BASALE IN PAZIENTI AFFETTI DA  
FIBROSI CISTICA PRE E POST CICLO DI  
TERAPIA ANTIBIOTICA ENDOVENOSA**

Relatore: Chiar.ma

**Prof.ssa Monica Emanuelli**

Tesi di laurea di:

**Silvia Coacci**

A.A. 2018/2019

# INDICE

<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>4</b>
 <b>CAPITOLO 1.</b>	
<b>LA FIBROSI CISTICA.....</b>	<b>5</b>
1.1 Definizione.....	5
1.2 Epidemiologia.....	5
1.3 Eziologia.....	7
1.4 Gene CFTR.....	8
1.5 Diagnosi.....	9
1.6 Screening neonatale.....	9
 <b>CAPITOLO 2.</b>	
<b>SEGNI E SINTOMI.....</b>	<b>11</b>
2.1 Apparato respiratorio.....	12
2.2 Apparato digerente.....	14
2.3 Altri organi interessati.....	15
2.4 Terapie.....	16
 <b>CAPITOLO 3.</b>	
<b>NUTRIZIONE IN FC.....</b>	<b>18</b>
3.1 Stato nutrizionale nei pazienti FC.....	18
3.2 Intervento nutrizionale nei pazienti FC.....	19
3.2.1 Caratteristiche della dieta per FC.....	20
3.2.2 Nutrizione del bambino con FC da 0 ad 1 anno.....	20
3.2.3 Divezzamento del bambino con FC.....	21
3.3 Utilizzo degli enzimi pancreatici.....	22
3.4 Somministrazione di sali.....	23

## **CAPITOLO 4.**

<b>INFEZIONI POLMONARI IN FC.....</b>	<b>24</b>
4.1 Origine della malattia nei polmoni.....	24
4.2 Esacerbazioni polmonari.....	26
4.2.1 Batteri.....	28
4.5.2 Virus.....	31
4.5.3 Funghi.....	32
4.5.4 Strategie di trattamento e prevenzione.....	32

## **CAPITOLO 5.**

<b>LO STUDIO SPERIMENTALE.....</b>	<b>35</b>
5.1 Scopo dello studio.....	35
5.2 Materiali e metodi.....	35
5.3 Risultati.....	37
5.4 Discussione.....	45

<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>48</b>
--------------------------	-----------

<b>SITOGRAFIA.....</b>	<b>58</b>
------------------------	-----------

<b>RINGRAZIAMENTI.....</b>	<b>59</b>
----------------------------	-----------

## INTRODUZIONE

La fibrosi cistica è una malattia genetica autosomica recessiva che determina la produzione di secrezioni mucose particolarmente dense, tali da provocare l'ostruzione intraduttale in vari organi. Tra questi, importanti sono gli effetti a livello delle alte e basse vie respiratorie, dove il muco, che solitamente mantiene umidificate le vie respiratorie e concorre a rimuovere inquinanti e batteri, essendo denso e poco scorrevole ristagna, ostruendo le vie aeree e favorendo infezioni da parte di particolari batteri. Queste infezioni possono localizzarsi ai bronchi o ai polmoni e innescano un processo infiammatorio che ostacola la guarigione. Tale risposta infiammatoria dell'organismo è più accentuata e sproporzionata rispetto a quella dei soggetti sani e tende, inoltre, a persistere nel tempo determinando una cronicizzazione del quadro infettivo.

Durante l'esacerbazione di un'infezione cronica delle vie respiratorie, a causa della reazione del sistema immunitario, che determina il rilascio di mediatori chimici dell'infiammazione allo scopo di contrastare l'azione dell'agente patogeno, si osserva un aumento del consumo energetico nel paziente.

Abbiamo quindi posto l'attenzione sullo studio del metabolismo basale, fattore che contribuisce al 60-70% del consumo energetico dell'individuo, confrontandone i valori ricavati durante una riacutizzazione respiratoria con quelli al termine di quest'ultima, ossia in fase di stabilità clinica.

# **CAPITOLO 1.**

## **LA FIBROSI CISTICA**

### **1.1 Definizione**

La fibrosi cistica (detta anche mucoviscidosi o malattia fibrocistica del pancreas) è una malattia congenita trasmessa con meccanismo autosomico recessivo, con andamento di tipo cronico.

La patologia è causata da una mutazione nel gene CFTR che codifica per una proteina con funzione di canale per il cloro, detta Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator<sup>[1]</sup>.

### **1.2 Epidemiologia**

La fibrosi cistica è la più comune malattia autosomica recessiva tra le persone di etnia caucasica e si caratterizza per un'importante riduzione dell'aspettativa di vita del paziente affetto.

Negli Stati Uniti, circa 30.000 persone ne sono affette; in Italia l'incidenza è di 1 su 2900 nuovi nati. L'Irlanda presenta la più alta incidenza al mondo di fibrosi cistica: 1 su 1353 individui<sup>[6]</sup>. La maggior parte dei casi viene diagnosticata entro i sei mesi di età<sup>[2]</sup>.

La fibrosi cistica nei maschi e nelle femmine mostra la stessa incidenza, con una leggera prevalenza nel sesso maschile (53% maschi – 47% femmine).

I dati scientifici hanno dimostrato che i maschi tendono ad avere una speranza di vita più lunga rispetto alle femmine, tuttavia non ne è ancora chiaro il motivo<sup>[7][8]</sup>. Ad esempio, un recente studio irlandese ha individuato un legame tra l'ormone femminile estrogeno e peggiori condizioni della malattia<sup>[10]</sup>, mentre Verma et al. suggeriscono che il divario non sia più rilevante, probabilmente grazie al miglioramento dei trattamenti e dei servizi sanitari<sup>[9]</sup>.

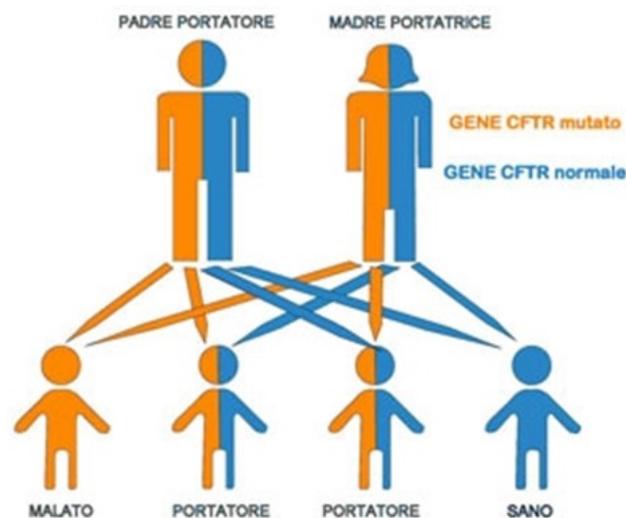
In ogni caso, per merito dei continui progressi terapeutici e assistenziali, in Italia il 20% della popolazione FC oggi supera i 36 anni.

Il gene implicato nella malattia è il gene CFTR, posto nel cromosoma 7, e il probando risulta affetto da fibrosi cistica quando eredita due copie mutate del gene. I genitori, infatti, portatori di una sola copia alterata del gene non presentano alcun sintomo della patologia e prendono il nome di portatori sani di FC. Circa 1 persona su 25 di discendenza europea e una su 30 degli americani caucasici<sup>[3]</sup> è portatrice di una mutazione che causa la fibrosi cistica. Anche se la condizione è meno comune in altri gruppi etnici, circa 1 su 46 ispanici, 1 su 65 africani e 1 su 90 asiatici hanno almeno un gene CFTR anormale<sup>[4][5]</sup>.

Il numero di portatori sani in Italia si aggira intorno a 1 su 25-26 persone<sup>[3]</sup>.

A ogni gravidanza, due genitori portatori del gene difettoso hanno:

- 1 probabilità su 4 (25%) di avere un figlio malato. Questo succede quando entrambi trasmettono il gene difettoso;
- 1 probabilità su 4 (25%) di avere un figlio sano e non portatore. Questo succede quando nessuno dei due trasmette il gene difettoso;
- 2 probabilità su 4 (50%) di avere un figlio portatore sano. Questo succede quando uno solo dei due trasmette il gene difettoso.



**Figura 1.** Eziologia della patologia e trasmissione dei caratteri ereditari.

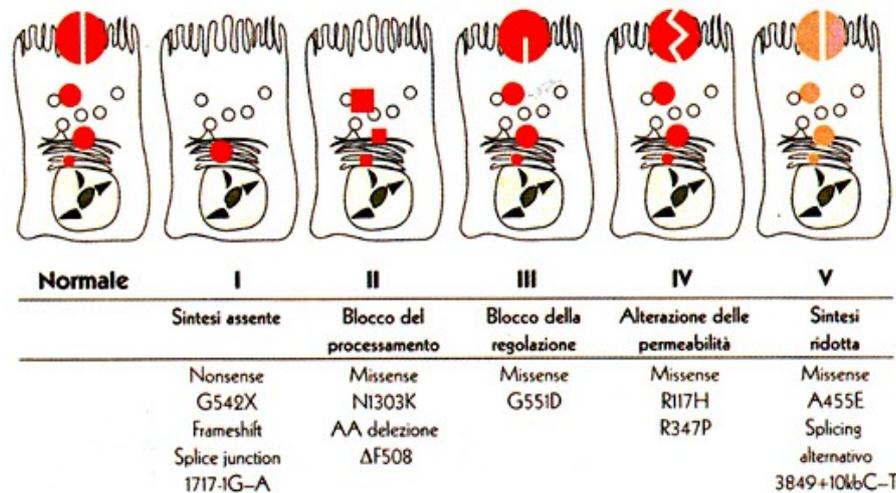
### 1.3 Eziologia

La fibrosi cistica è causata da una mutazione nel gene Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR). La mutazione più comune,  $\Delta F508$ , è una delezione di tre nucleotidi, che si traduce in una perdita di fenilalanina nella posizione 508 della proteina<sup>[11]</sup>. Ad oggi, tuttavia, sono state identificate oltre 2000 mutazioni del gene CFTR e non è esclusa la possibilità di scoprirne altre.

La fibrosi cistica si sviluppa quando entrambi gli alleli non sono in grado di produrre una proteina CFTR funzionale. Il prodotto di questo gene è un canale di ione cloruro importante nella produzione di sudore, dei succhi digestivi e dell'espettorato<sup>[12]</sup>.

Vi è una correlazione tra il genotipo e le manifestazioni cliniche della malattia, soprattutto per quello che riguarda il coinvolgimento pancreatico.

La grande variabilità delle manifestazioni e la gravità della malattia sono legate alla numerosità ed eterogeneità delle mutazioni nel gene CFTR.



**Figura 2.** Classi di appartenenza delle mutazioni del gene CFTR.

Per questo motivo le oltre 2000 mutazioni sono state raggruppate in 6 classi principali, accomunate dalla stessa gravità della patologia<sup>[13][15]</sup>:

- Classe I: la mutazione del gene non consente la creazione di nessuna proteina non mutata;

- Classe II/III: la mutazione del gene consente la produzione di una proteina molto difettosa;
- Classe IV: la mutazione del gene consente la produzione di una proteina difettosa ma che riesce a svolgere in minima parte la propria funzione;
- Classe V: la mutazione del gene consente la produzione anche se in numero molto ridotto di una proteina normale.

Dal momento che le mutazioni di classe I, II, III provocano un difetto maggiore nella proteina CFTR, si può ritenere che provochino maggiori sintomi a livello polmonare.

Si è visto, tuttavia, che gli effetti genetici sul singolo individuo dipendono, oltre che dall'interazione delle due mutazioni CFTR che costituiscono il genotipo, anche dall'influsso dei geni modificatori delle mutazioni del gene CFTR.

Questi geni possono aggravare o alleggerire l'effetto delle mutazioni CFTR<sup>[14]</sup>.

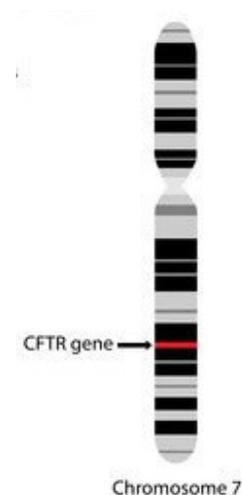
## 1.4 Gene CFTR

Il gene CFTR, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7, codifica la sintesi della proteina omonima CFTR che, se ben funzionante, regola il movimento del cloro, al quale segue il movimento dell'acqua dall'interno verso l'esterno delle cellule epiteliali delle ghiandole mucose.

Tale gene è stato individuato alla fine degli anni '80 da Lap-Chee Tsui e da John R. Riordan, dell'Università di Toronto, e da Francis S. Collins, dell'Università del Michigan, che riuscirono ad identificarlo sul cromosoma 7<sup>[16]</sup>.

Si conoscono gli effetti delle mutazioni sul pancreas: le mutazioni di classe I, II e III determinano insufficienza pancreatica; quelle di classe IV e V permettono (con qualche eccezione) che il pancreas funzioni.

Non si conoscono ancora le relazioni fra le mutazioni e l'interessamento di altri organi: polmoni, fegato, intestino, apparato riproduttivo. In particolare, non si conoscono ancora sufficientemente gli effetti delle mutazioni sul polmone, e quindi risulta complessa una correlazione genotipo-fenotipo polmonare<sup>[13]</sup>.



**Figura 3.** Mutazione del cromosoma 7.

## 1.5 Diagnosi

La diagnosi di fibrosi cistica si effettua mediante il test del sudore, che misura la concentrazione di cloro nel sudore. Il test è eseguito in laboratorio, è indolore e non invasivo.

Una concentrazione superiore a 60 mEq/l di cloro è indicatore di una diagnosi di FC. Valori di cloro inferiori ai 40 mEq/l o inferiore a 30 mEq/l nei primi sei mesi di vita escludono la malattia, pur con qualche rara eccezione<sup>[17]</sup>. Valori intermedi, borderline, possono includere sia soggetti sani sia malati e richiedono di ricorrere ad un approfondimento diagnostico mediante analisi genetica del gene CFTR.

Il test del sudore dovrebbe essere eseguito presso un centro FC accreditato che possa garantire risultati accurati.

Fino a qualche tempo fa (ancora oggi in alcune regioni) il test veniva prescritto in base ai sintomi (tosse ricorrente o persistente, infezioni respiratorie ripetute, diarrea, crescita scarsa, perdita di sali, etc.). Nei casi dubbi o con test del sudore inconclusivo la diagnosi veniva confermata dal test genetico, che ricerca le mutazioni del gene CFTR<sup>[18]</sup>.

Oggi esiste un programma di screening neonatale su tutto il territorio nazionale, che permette una diagnosi precoce nei primi mesi di vita prima della comparsa dei sintomi di malattia.



**Figura 4.** Test del sudore.

## 1.6 Screening neonatale

Si esegue oggi nella maggior parte delle Regioni italiane (18 su 20). Tutti i neonati vengono sottoposti a un test eseguito attraverso il prelievo di una goccia di sangue dal tallone (test della tripsina immunoreattiva – IRT).

Nella Regione Marche, se il test di base (IRT) su goccia di sangue del neonato, prelevato al terzo giorno di vita ed essiccato su cartoncino, risulta positivo (valori di IRT sopra la soglia), il protocollo prevede che si faccia subito sulla stessa goccia di sangue essiccato il test genetico, per ricercare le mutazioni del gene della fibrosi cistica attraverso un pannello ridotto con elevata sensibilità<sup>[19]</sup>.

La presenza di almeno una mutazione del gene CFTR pone il sospetto di diagnosi FC, quindi si passa al test del sudore ed eventualmente ad approfondimenti del test genetico con indagini di secondo e di terzo livello.

In ogni caso la presenza di una coppia di mutazioni del gene CFTR è di per sé diagnostica per FC<sup>[18]</sup>.



**Figura 5.** Test della tripsina immunoreattiva, da goccia di sangue prelevata da tallone.

Lo screening alla nascita porta a fare diagnosi di malattia molto precocemente.

Tuttavia sono molti i dubbi sull'efficacia dello screening, in quanto alcuni studi hanno visto che la differenza tra la diagnosi con screening neonatale (tempi di diagnosi 32 giorni) e quella effettuata con i sintomi (tempo medio di diagnosi < 1 anno) non è rilevante da portare a grandi differenze nella sopravvivenza a 20-30 anni, né da influenzare in modo significativo l'età media di vita<sup>[20]</sup>.

Dal punto di vista nutrizionale, d'altro canto, grazie alla diagnosi tempestiva della patologia, è possibile intervenire precocemente con un supporto nutrizionale adeguato, così da garantire al paziente un accrescimento e uno stato nutrizionale il più possibile nella norma.

## CAPITOLO 2.

### SEGNI E SINTOMI

Il malfunzionamento o l'assenza della proteina CFTR interessano tutte le ghiandole a secrezione mucosa, determinando una carenza di cloro e acqua nelle secrezioni. Le secrezioni mucose, povere di acqua e vischiose, tendono a ristagnare provocando l'ostruzione degli organi interessati.

I segni più comuni della fibrosi cistica sono pelle salata<sup>[21]</sup>, scarsa crescita e scarso aumento di peso nonostante una normale assunzione di cibo<sup>[22]</sup>, accumulo di muco denso e appiccicoso a livello polmonare, digestivo e degli organi riproduttivi, dove provoca ostruzione<sup>[23]</sup>, infezioni polmonari frequenti e tosse fino all'insufficienza respiratoria<sup>[24]</sup>. I maschi nel 48% dei casi sono infertili per l'assenza congenita dei vasi deferenti<sup>[46]</sup>.

I sintomi normalmente compaiono durante la prima infanzia e uno dei più comuni è l'ileo da meconio in epoca neonatale<sup>[25]</sup>.

Questi sintomi non sono specifici della fibrosi cistica (fatta eccezione per l'ileo da meconio, che però compare solo in una piccola percentuale dei pazienti FC), per questo spesso viene confusa con altre patologie. Vi sono inoltre grandi differenze da caso a caso nel livello di interessamento dei vari organi e nell'evoluzione della malattia.

ORGANO	ANOMALIA	SINTOMI
Ghiandole sudoripare	Ipersalinità sudorale	Collasso da calore (perdita acuta di sali)
Pancreas	Alterazione della secrezione di enzimi e secondariamente insulina	Insufficienza pancreatica Maldigestione Diabete
Intestino	Muco intestinale molto denso	Occlusione intestinale alla nascita o in altre età
Fegato e vie biliari	Bile molto densa	Cirrosi biliare Calcolosi biliare
Naso e seni paranasali	Secreti densi	Sinusite cronica Poliposi nasale
Apparato broncopolmonare	Muco denso Infezioni respiratorie ricorrenti o persistenti e infiammazione	Broncopneumopatia cronica

Apparato riproduttivo maschile	Ostruzione vasi deferenti	Infertilità Sessualità normale
Apparato riproduttivo femminile	Muco cervicale denso	Ridotta fertilità Sessualità normale

**Tabella 1.** Sintomi generali della fibrosi cistica.

## 2.1 Apparato respiratorio

La patologia polmonare è la conseguenza dell'ostruzione delle vie aeree causata dall'accumulo di muco, che tende ad infettarsi, e dall'instaurarsi di un processo infiammatorio<sup>[26]</sup>.

Bronchi e polmoni siano interessati da bronchiti e broncopolmoniti ricorrenti, innescate da cocchi Gram-positivi, come *Staphylococcus aureus*, da bacilli Gram-negativi, come *Haemophilus influenzae*, e Gram-negativi non fermentanti, come *Pseudomonas aeruginosa* (dopo i 15 anni circa l'80% dei pazienti ne è colonizzato) e *Burkholderia cenocepacia* (resistente a molti antibiotici), che trovano nelle vie respiratorie dei soggetti affetti un terreno favorevole al loro sviluppo<sup>[27]</sup>. I polmoni di tali individui, inoltre, producono una risposta immunitaria alle infezioni più accentuata rispetto ai polmoni non affetti: questo determina uno stato di infiammazione che tende a persistere nel tempo e può divenire cronica.

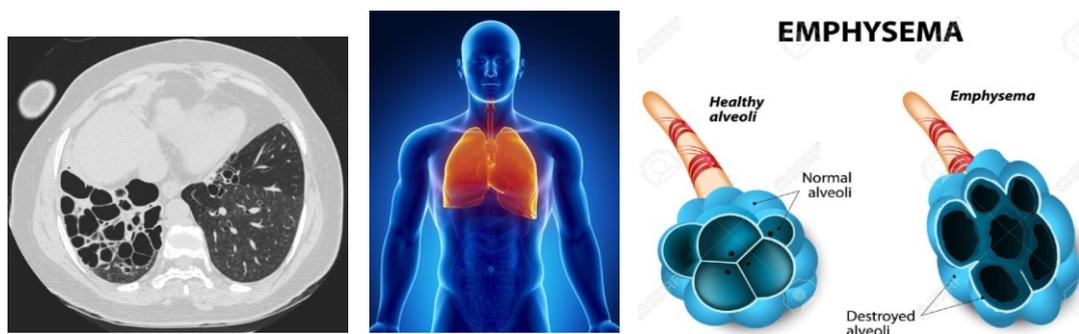
Oltre ai polmoni e ai bronchi queste problematiche interessano anche i seni paranasali, anch'essi presentano un eccesso di muco che può provocare occlusione delle vie e conseguenti infezioni. Questo può causare dolore facciale, febbre, scolo nasale, cefalea e aumentare le difficoltà respiratorie<sup>[28]</sup>.

La permanenza di questi batteri determina infezione e infiammazione cronica dei polmoni, con un progressivo deterioramento della funzionalità polmonare, fino all'insufficienza respiratoria (limitazione critica dell'ossigenazione e dell'eliminazione di anidride carbonica).

Alterazioni caratteristiche dell'apparato respiratorio sono<sup>[29]</sup>:

- Le bronchiectasie, dilatazioni dei bronchi che perdono la loro tipica forma assottigliata fino a diventare lesioni sacciformi;

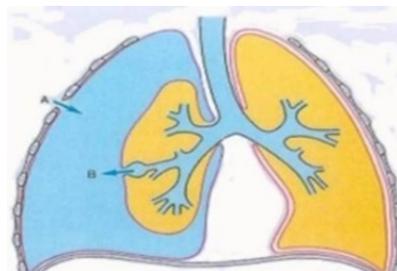
- Le atelettasie, zone polmonari addensate per collasso degli alveoli a causa dell'ostruzione completa di qualche bronco;
- L'enfisema ostruttivo o iperinflazione da intrappolamento d'aria in alcune zone del polmone, a causa di ostruzioni parziali di alcuni bronchi.



**Figura 6.** Segni della fibrosi cistica a livello dell'apparato respiratorio.

Possibili complicanze della malattia polmonare avanzata sono<sup>[29]</sup>:

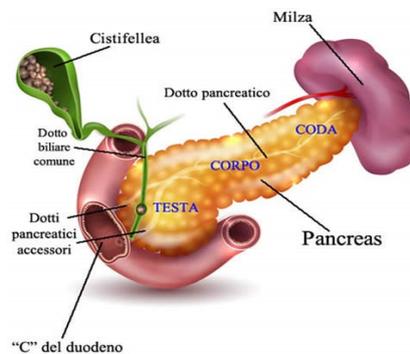
- Il pneumotorace;
- L'emottisi, emissione di sangue con l'espettorazione, a causa della rottura di arterie bronchiali all'interno di qualche zona polmonare fortemente infiammata;
- L'aspergillosi broncopolmonare allergica, una particolare reazione immunitaria verso l'*Aspergillus fumigatus*, un fungo che si trova facilmente nel polmone FC. Anche la parte superiore dell'albero respiratorio, naso e seni paranasali, può manifestare sintomi: rinosinusite cronica, poliposi nasale e talora mucocele, occlusione e dilatazione di qualche seno paranasale.



**Figura 7.** Pneumotorace.

## 2.2 Apparato digerente

Il pancreas è interessato in circa l'85% dei malati di fibrosi cistica. Il muco denso nei polmoni ha, infatti, una controparte in secrezioni dense da parte del pancreas. Queste secrezioni esocrine bloccano il movimento degli enzimi digestivi nel duodeno e provocano danni cronici al pancreas, spesso sfociando in una dolorosa infiammazione (pancreatite)<sup>[11]</sup>. Nei casi più gravi e avanzati, i dotti pancreatici risultano atrofici<sup>[27]</sup>. Questo causa diarrea con perdita di grassi e **malassorbimento**, che si manifesta nell'infanzia con difficoltà di crescita in peso e in altezza, e nell'adolescenza con pubertà ritardata e magrezza, generando una condizione di malnutrizione<sup>[32]</sup>.



**Figura 8.** Anatomia del pancreas e organi associati.

Nei malati in età più avanzata il progredire del danno pancreatico può portare alla perdita delle cellule insulari, dunque a una mancata produzione di insulina, causando una forma di **diabete** caratteristica degli affetti da fibrosi cistica<sup>[30]</sup>. Questo costituisce una delle più importanti complicanze non polmonari della malattia<sup>[31]</sup>.



**Figura 9.** Misurazione della glicemia.

Nei pazienti con sufficienza pancreatica (il 10-15% dei casi, in cui il pancreas funziona in tutto o in parte) è possibile che si verifichino episodi ripetuti di pancreatite acuta e con il

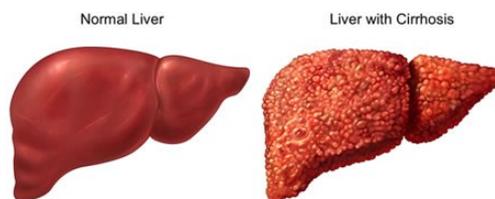
tempo uno stato di **pancreatite cronica ricorrente**: gli enzimi pancreatici si attivano dentro il pancreas e ne causano infiammazione, danneggiandoli.

In circa il 10-15% dei bambini con fibrosi cistica si verifica fin dalla nascita un'ostruzione intestinale, chiamata **ileo da meconio**. In questi casi il meconio (che è il materiale presente nell'intestino di tutti i neonati) è troppo denso e, invece di progredire per essere espulso, si blocca e ostruisce l'intestino<sup>[19]</sup>. Di conseguenza è necessario intervenire urgentemente, anche chirurgicamente, per rimuovere il blocco e normalizzare il funzionamento intestinale.

L'ostruzione intestinale, a causa delle secrezioni intestinali occludenti, può manifestarsi anche in età successive (**ostruzione intestinale tardiva**) e addirittura rappresentare una condizione che fa portare alla diagnosi.

Le secrezioni dense, inoltre, possono causare problemi al **fegato**. La bile secreta per aiutare la digestione può bloccare i dotti biliari, provocando danni epatici. Nel corso del tempo questo può portare a cicatrici e nodularità (cirrosi); il fegato non riesce a liberare il sangue dalle tossine e non sintetizza le proteine importanti, come quelle responsabili della coagulazione del sangue<sup>[32][33]</sup>.

Le patologie epatiche sono la terza causa più comune di morte correlata alla fibrosi cistica.



**Figura 10.** Confronto tra fegato normale e fegato cirrotico.

### 2.3 Altri organi interessati

Una sudorazione particolarmente abbondante (soprattutto nella stagione calda e negli episodi febbrili) può portare alla sindrome da perdita di sali, poiché il sudore della persona con fibrosi cistica contiene un eccessivo contenuto di sale<sup>[21]</sup>. La perdita acuta di sali con il sudore può essere un quadro grave che ha necessità di diagnosi e intervento immediato nel bambino piccolo.

I soggetti con fibrosi cistica, poi, hanno la tendenza a sviluppare con il passare del tempo disturbi alle ossa, che risultano deboli e povere di calcio (osteoporosi): possono esserne causa condizioni di malnutrizione o frequenti cicli di terapia cortisonica per il controllo dei sintomi polmonari<sup>[43][44]</sup>.

La fibrosi cistica non altera le capacità sessuali; può però determinare problemi di fertilità. Nella maggior parte degli uomini con fibrosi cistica, infatti, i condotti che portano lo sperma all'esterno sono ostruiti (atresia bilaterale congenita dei dotti deferenti) e questo provoca infertilità<sup>[46]</sup>. Nelle donne, invece, possono verificarsi irregolarità del ciclo mestruale e maggiori difficoltà ad avviare una gravidanza, ma questo riguarda una modesta percentuale di donne<sup>[45]</sup>.

La fibrosi cistica "classica" è quella che associa sintomi respiratori e intestinali. Questi sintomi compaiono in genere nei primi mesi o primi anni di vita. Ci possono però essere forme che non danno sintomi per anni, oppure sintomi limitati solo ad alcuni organi. Sono in genere forme con andamento più mite; alcune di queste forme sono dette "atipiche". L'infertilità da ostruzione o assenza dei dotti deferenti senza altre manifestazioni della malattia rappresenta una forma "atipica" di fibrosi cistica, così come una condizione di pancreatite cronica ricorrente senza insufficienza pancreatica e con l'assenza o la presenza di modesti sintomi associati alla forma classica.

## **2.4 Terapie<sup>[42]</sup>**

Le terapie vengono impostate e monitorate presso centri specializzati. In base alla legge 548/1993 ogni regione d'Italia dispone di un centro specializzato per fibrosi cistica. Il centro regionale dispone di un team multidisciplinare di personale specializzato nella patologia: medici, infermieri, fisioterapisti, dietisti, assistenti sociali, psicologi, consulenti per particolari complicanze.

Le terapie attuali per la fibrosi cistica consistono principalmente in:

- Fisioterapia e riabilitazione respiratoria: ha lo scopo di rimuovere dalle vie respiratorie il muco che le ostruisce e favorisce le infezioni. Sono a disposizione varie tecniche di rimozione (o drenaggio) delle secrezioni e il trattamento deve essere individualizzato in base all'età e alle condizioni respiratorie del soggetto,

tenendo conto della compatibilità di tale terapia con le attività complessive del soggetto. Particolare attenzione viene dedicata all'educazione ad uno stile di vita aperto con attitudine al movimento e allo sport: l'esercizio fisico favorisce infatti uno sviluppo armonico della persona malata, facilita la rimozione delle secrezioni e l'efficacia della funzione respiratoria;

- Aerosolterapia: ha lo scopo di fluidificare il muco o di somministrare antibiotici per controllare le infezioni respiratorie croniche;
- Antibioticoterapia: eseguita per via orale o per via endovenosa, a cicli o per periodi molto prolungati, anche in continuazione (soprattutto per via inalatoria), per eliminare o contenere la carica e l'aggressività dei batteri, in particolare *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, ma non solo. Gli antibiotici vengono selezionati sulla base dell'isolamento dei batteri tramite le colture di espettorato che ogni paziente esegue periodicamente e sulla sensibilità specifica che tali batteri mostrano nelle prove in vitro (antibiogramma);
- Terapia nutrizionale: alimentazione ipercalorica, ricca di grassi, associata a somministrazione di enzimi pancreatici ad ogni pasto, in sostituzione di quelli non prodotti dal pancreas, e integrata da vitamine liposolubili; supplementazione con cloruro di sodio, specie nel bambino piccolo, nella stagione calda e nell'esercizio fisico sostenuto, ed è l'aspetto su cui ci soffermeremo nel capitolo seguente;
- Altre terapie: l'infiammazione polmonare prevede talvolta cicli di terapia con cortisonici o altri farmaci antinfiammatori. Il cortisone è particolarmente impiegato nella complicanza che prende il nome di "aspergillosi broncopolmonare allergica". Negli adolescenti e negli adulti che sviluppano progressivamente il diabete, inoltre, sono necessarie iniezioni quotidiane di insulina.

Esistono infine trattamenti specifici per le varie complicanze: fluidificazione del contenuto intestinale nelle sindromi ostruttive, fluidificazione della bile nell'epatopatia, trattamenti per contrastare l'osteoporosi. Per gli adulti che desiderano avere figli, l'infertilità maschile può essere trattata con tecniche di procreazione medicalmente assistita. In caso di malattia polmonare molto avanzata, con insufficienza respiratoria irreversibile, il trapianto di polmoni offre la possibilità di allungare l'aspettativa di vita.

## **CAPITOLO 3.**

### **NUTRIZIONE IN FC**

#### **3.1 Stato nutrizionale nei pazienti FC**

La fibrosi cistica è una condizione patologica caratterizzata da uno squilibrio tra i fabbisogni energetici e l'apporto nutrizionale.

Nei soggetti affetti, in particolare, il fabbisogno energetico è maggiore a causa dell'aumento del lavoro respiratorio, dovuto alla fibrosi e all'ostruzione delle vie aeree, dell'accentuazione della risposta infiammatoria alle infezioni polmonari croniche<sup>[47]</sup>, ma anche a causa del diminuito assorbimento intestinale degli alimenti dovuto alla maldigestione degli stessi, anche in presenza di un'attenta assunzione di enzimi pancreatici. Il malassorbimento, insieme all'aumento delle esigenze nutrizionali dei pazienti con FC, può portare all'instaurarsi di una condizione di malnutrizione proteico-energetica con carenza di vitamine liposolubili<sup>[48]</sup>, spesso accompagnata da un apporto calorico subottimale. Inoltre, anche il deterioramento progressivo della funzione polmonare contribuisce alla malnutrizione, perché influenza sia il dispendio energetico che la capacità di svolgere un'adeguata attività fisica.

Lo stato nutrizionale nei pazienti FC a sua volta, svolge un ruolo importante nella progressione della malattia polmonare. Studi longitudinali di coorte evidenziano una maggiore sopravvivenza tra i pazienti con il miglior stato nutrizionale<sup>[49][50]</sup> e i programmi di trattamento che pongono l'accento su un maggiore apporto calorico e una gestione nutrizionale più aggressiva sembrano mostrare risultati migliori<sup>[49][51]</sup>.

Attualmente non è disponibile una grande quantità di dati relativi allo stato nutrizionale dei pazienti con FC in età adulta. Alcuni di questi studi scientifici riguardanti la prevalenza della malnutrizione, comunque, hanno evidenziato che quasi la metà dei pazienti adulti presenta segni di malnutrizione. Korsinska et al., in particolare, utilizzando i criteri di Cole per classificare lo stato nutrizionale, hanno osservato che il 46% dei pazienti era malnutrito<sup>[52]</sup>; Dray et al.<sup>[53]</sup> hanno individuato un BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup> nel 49.7% dei pazienti. Tuttavia, alcuni studi dimostrano che l'alimentazione e lo stato nutrizionale dei

pazienti adulti con FC è migliorato rispetto al secolo scorso; per esempio Richardson et al. hanno evidenziato che solo il 9% dei pazienti presentava un BMI < 20 kg/m<sup>2</sup>[54]. Gli autori hanno attribuito questa diminuita prevalenza della malnutrizione principalmente al miglioramento della gestione nutrizionale grazie all'utilizzo della terapia sostitutiva con gli enzimi pancreatici, dell'integrazione nutrizionale orale e della nutrizione enterale.

Il supporto nutrizionale, dunque, è cruciale in quanto, come visto precedentemente, la condizione di malnutrizione influenza negativamente l'evoluzione della patologia polmonare e quindi, nel complesso, la qualità di vita e la prognosi a lungo termine della malattia.

### **3.2 Intervento nutrizionale nei pazienti FC<sup>[34][35][36][37][38][39]</sup>**

La dieta deve dunque essere ipercalorica e l'eventuale presenza di insufficienza pancreatica deve essere corretta con un'adeguata terapia enzimatica e con l'integrazione delle vitamine liposolubili (A, D, E, K).

Le calorie che deve assumere un paziente affetto da fibrosi cistica dipendono dallo stile di vita, ma devono comunque aggirarsi attorno al 120-150% delle calorie assunte da un individuo di pari età e sesso, fino al 200% per chi pratica attività sportiva intensa.

La malnutrizione non causa solo una perdita significativa di tessuto adiposo, ma soprattutto una perdita di tessuto muscolare, con conseguente riduzione della forza muscolare che contribuisce al deterioramento della funzione polmonare.

La malnutrizione, inoltre, altera l'elasticità polmonare e riduce le difese immunitarie del soggetto, attivando un circolo vizioso (malnutrizione – danno polmonare – deficit immunitario) che inevitabilmente contribuisce al progressivo peggioramento della funzione polmonare fino all'insufficienza respiratoria.

Oggi si consiglia una dieta ricca di calorie, in particolare senza restrizione di grassi. Infatti i grassi, che rappresentano la fonte maggiore di energia, permettono di raggiungere quote elevate di apporto calorico anche con piccoli pasti.

Quando la nutrizione orale non è sufficiente si può considerare una supplementazione nutrizionale notturna mediante l'utilizzo di un sondino naso-gastrico. La nutrizione parenterale, invece è raramente indicata e dovrebbe essere utilizzata solo come ultima soluzione nei pazienti FC<sup>[48]</sup>.

### **3.2.1 Caratteristiche della dieta per FC**

- La dieta deve essere iperlipidica e iperproteica;
- L'apporto calorico deve essere pari al 120-150% delle calorie raccomandate per un individuo di pari età e sesso;
- Il 40% delle calorie totali deve essere rappresentato dai lipidi (il 2-5% da acidi grassi essenziali);
- L'apporto proteico deve essere elevato: 2-3 g/kg di peso corporeo/die (deve essere pari al 15-20% delle calorie totali);
- La quota di zuccheri deve essere rappresentata principalmente da quelli complessi. Gli zuccheri semplici non devono superare il 10%;
- Se necessario, integrare i 3 pasti principali (ricca colazione, pranzo e cena) con merende e spuntini extra (a metà mattina, pomeriggio e sera dopo cena);
- Gli enzimi pancreatici devono essere assunti correttamente sia con i pasti principali (colazione, pranzo e cena), sia con spuntini e merende.

L'alimentazione deve essere varia ed equilibrata con proteine (pesce, carne, latte, formaggi, uova), zuccheri complessi (pane, pasta) e soprattutto ricca di grassi, specie quelli vegetali (utile condire bene i cibi con olio extravergine di oliva e in parte anche olio di mais o girasole).

Non bisogna dimenticare la frutta e la verdura sia cruda che cotta, per l'apporto di sali minerali, vitamine, antiossidanti e fibre. Un buon apporto di fibre vegetali aiuta, infatti, a mantenere regolare l'intestino, prevenendo la stipsi e l'ostruzione intestinale.

I sali minerali (il sodio in particolare) devono essere ben presenti sia sotto forma di salatura dei cibi sia come integratori salini, specie in estate per prevenire la disidratazione e nei soggetti che praticano attività fisica intensa.

### **3.2.2 Nutrizione del bambino con FC da 0 ad 1 anno**

Tutte le Società Scientifiche nazionali ed internazionali concordano nell'affermare che l'allattamento materno esclusivo nei primi mesi di vita è il miglior metodo nutrizionale anche per il lattante con fibrosi cistica.

Qualora non sia possibile l'allattamento materno, possono essere utilizzati latti adattati per i primi mesi di vita e latti di proseguimento a partire dal 5°-6° mese; essi contengono proteine intere che, con un buon apporto di enzimi pancreatici, possono essere digerite.

Le formule a base di soia non trovano indicazioni specifiche, oltre ad avere un basso apporto proteico. In alcune situazioni possono essere indicate nel neonato FC a termine le formule per neonati pre-termine, in quanto forniscono un maggior apporto calorico, una maggiore concentrazione di sali, di vitamine, specie liposolubili, e di acidi grassi facilmente digeribili.

In condizioni di insufficienza pancreatica severa, nei casi di ridotto assorbimento dovuto a resezione intestinale, solitamente complicanza dell'ileo da meconio, nei malnutriti, nei casi di allergia alle proteine del latte vaccino, hanno maggiore indicazione le formule dietetiche semielementari (idrolisati proteici/a ridotto contenuto di lattosio) o formule specifiche destinate ai neonati con fibrosi cistica.

A volte, se i bambini piccoli sono francamente inappetenti o hanno avuto un ileo da meconio, si può ricorrere ad un'alimentazione enterale continua per meglio garantire i fabbisogni energetici nelle prime settimane di vita.

Durante tutto il primo anno di vita del bambino, il latte materno o formulato deve essere la fonte principale di calorie e proteine.

Nei lattanti pancreas-insufficienti gli enzimi pancreatici vanno assunti con qualsiasi tipo di latte, anche con l'idrolisato e con il latte materno.

Il lattante con FC deve attuare una dieta "normale", bilanciata, nella quale i grassi rappresentino il 40% delle calorie totali; non vi sono limitazioni riguardo l'apporto totale degli zuccheri, anzi spesso la necessità di fornire un'alimentazione ipercalorica richiede l'integrazione della dieta con carboidrati.

### **3.2.3 Divezzamento del bambino con FC**

Il divezzamento può essere proposto, come di norma, dal 4° al 6° mese di vita. Qualora sia necessario aumentare la quota calorica, si possono utilizzare integratori di carboidrati e lipidi nei singoli pasti.

Può essere utilizzato anche l'olio MCT (trigliceridi a media catena), per aumentare la quota lipidica senza modificare il sapore degli alimenti e per facilitare la scissione dei grassi da parte degli enzimi, anche se non sempre è necessario.

Per garantire un adeguato apporto di acidi grassi essenziali è spesso necessario supplementare le pappe con olio di mais o di girasole (1 g/kg di peso corporeo/die).

Inoltre, essendo molto scarso il contenuto di cloro nella maggior parte delle farine utilizzate a questa età, è utile la supplementazione con sale da cucina o con soluzioni elettrolitiche reidratanti.

La “Società Italiana di Pediatria” e l’“American Academy of Pediatrics” suggeriscono di introdurre i cibi solidi quando il bambino è pronto a mangiarli (di solito tra i 4 e i 6 mesi di vita).

Il riso o le pastine, in particolare, rappresentano una buona prima scelta. Gradualmente si possono introdurre molti tipi di frutta, verdura, carne e pesce che apportano nutrienti di cui il bambino ha bisogno in modo bilanciato. Si raccomanda di utilizzare carni omogeneizzate singole, in quanto contengono più calorie delle carni miste a verdure.

Se il peso del bambino risulta essere troppo basso in base alle tabelle percentili dei pari età e sesso, può essere utile aggiungere calorie extra seguendo alcune strategie generali:

- Somministrare latte in formula ad alto contenuto energetico o latte materno prima di cibi solidi;
- Dopo i 6 mesi di vita è possibile aumentare le calorie aggiungendo burro o formaggio grattugiato ai cibi;
- Leggere le etichette dei cibi per l’infanzia e scegliere quelli a più alto contenuto energetico.

### **3.3 Utilizzo degli enzimi pancreatici<sup>[40][41]</sup>**

È necessario prestare molta attenzione ad alcuni sintomi, che indicano la necessità di somministrare enzimi pancreatici:

- Scarsa crescita, anche in presenza di un buon appetito;
- Emissione di feci abbondanti e scomposte (liquide e semiliquide);
- Emissione di feci maleodoranti;
- Emissione di feci untuose o ricche di muco;

- Abbondante quantità di gas intestinale e/o dolore gastrico;
- Addome molto gonfio.

Gli enzimi pancreatici, in particolare, sono dei piccoli granuli contenuti dentro capsule (nome commerciale *Creon*).

Nei primi anni di vita le capsule devono essere aperte e i granuli devono essere mescolati a piccole quantità di cibi acidi (ad esempio omogeneizzati di frutta) subito prima dell'inizio del pasto.

I neonati/lattanti con FC che hanno difficoltà a digerire e ad assorbire i nutrienti del cibo devono assumere gli enzimi ogni volta che mangiano.



**Figura 11.** Capsule di enzimi pancreatici.

Il dosaggio dipende dal grado della funzione pancreatica e varia da persona a persona. La dose va calcolata sulla base dei grammi di grasso ingerito: può variare da 500 a 4.000 UI di lipasi per grammo di grasso ingerito. La dose massima, comunque, è di 10.000 UI di lipasi/kg di peso corporeo/die. Ad esempio, un ragazzo di 25 Kg non dovrebbe superare le 250.000 unità (UI) di lipasi/die (cioè non oltre 25 capsule di *Creon* 10.000 UI al giorno).

La dose prevista può essere eventualmente aumentata in base alla frequenza dell'alvo, ai disturbi addominali, ma soprattutto sulla base della valutazione della presenza di grassi nelle feci.

Gli enzimi sono essenziali nella cura della fibrosi cistica, e vanno assunti sempre ad ogni pasto/spuntino.

### 3.4 Somministrazione di sali

I soggetti con FC quando sudano perdono molti più sali dei loro coetanei senza FC. È molto importante, quindi, compensare i sali persi con il sudore; per questo, durante lo svolgimento di attività fisica, in caso di temperature molto calde o in presenza di stati febbrili si raccomanda di assumere integratori salini o di mangiare cibi molto salati, secondo le indicazioni del medico del Centro FC.

## CAPITOLO 4.

### INFEZIONI POLMONARI IN FC

#### 4.1 Origine della malattia nei polmoni

In generale, nel paziente sano le vie aeree utilizzano molteplici meccanismi per proteggere i polmoni dalle infezioni. Uno di questi è il complesso di peptidi antimicrobici, proteine e lipidi presenti nel liquido di superficie. Alexander Fleming fu il primo a identificare uno di questi - il lisozima - dopo aver notato che le goccioline di starnuti uccidevano i batteri sul suo piatto di coltura<sup>[55]</sup>. Da allora ne sono stati identificati altri, tra cui lattoferrina, defensina, catelicidina, inibitore secretivo della peptidasi leucocitaria<sup>[56]</sup>. Molti di questi presentano effetti sia individuali che sinergici, che eliminano rapidamente i batteri<sup>[57]</sup>.

Uno studio ha evidenziato che nei soggetti wild-type il liquido di superficie delle vie aeree uccide molto rapidamente la maggior parte dei batteri (Figura 12B)<sup>[58]</sup>; al contrario, la perdita di CFTR riduce l'uccisione batterica acuta di circa la metà. Ciò non è dovuto a una ridotta presenza di fattori antimicrobici sulla superficie delle vie aeree; piuttosto, il pH ridotto del liquido superficiale a causa della fibrosi cistica inibisce la loro attività antimicrobica (Figura 12A). Questo accade perché il canale CFTR conduce il bicarbonato, per cui la perdita di CFTR ne impedisce la secrezione da parte dell'epitelio. Di conseguenza, il liquido di superficie delle vie respiratorie dei neonati con fibrosi cistica presenta un pH ridotto.

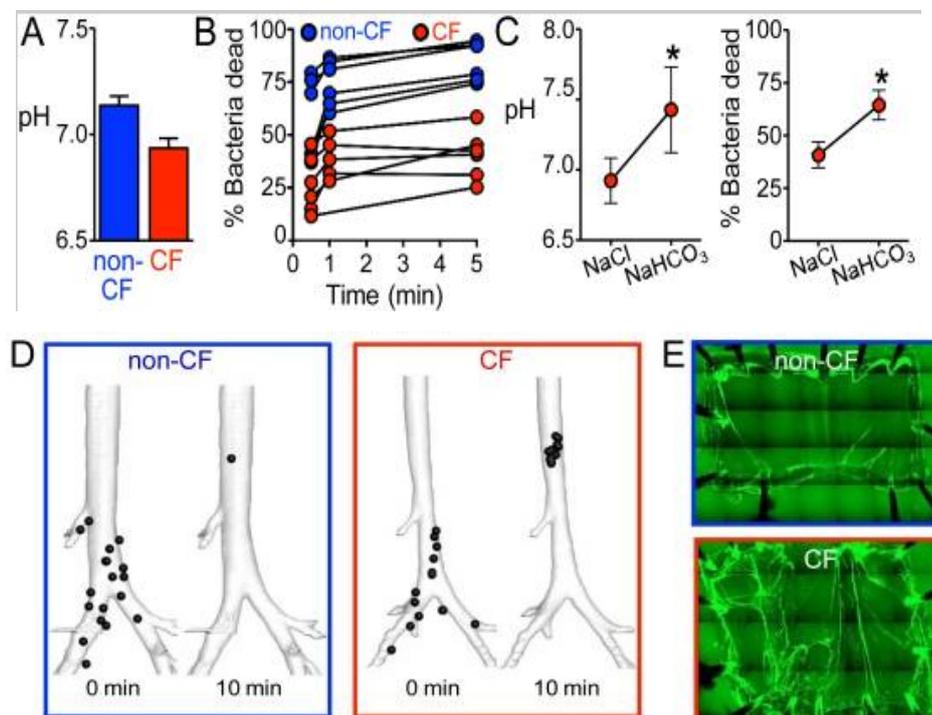
Questi risultati collegano direttamente la perdita della funzione CFTR a un difetto di difesa dell'ospite; senza secrezione di bicarbonato dipendente dal CFTR, il pH del liquido superficiale delle vie aeree diminuisce e compromette l'attività antibatterica.

Un altro importante meccanismo di difesa è il trasporto mucociliare. Esso protegge il polmone intrappolando gli agenti patogeni nel muco, che viene quindi spinto fuori dalle vie aeree dalle ciglia<sup>[59][60]</sup>. Sebbene i soggetti con fibrosi cistica avanzata possano esibire un trasporto mucociliare rallentato<sup>[60]</sup>, non è noto se la sua compromissione sia presente già all'origine della malattia<sup>[60][61]</sup>.

Testato utilizzando un approccio basato sulla tomografia computerizzata a raggi X, esso appare simile tra neonati affetti da fibrosi cistica e sani in condizioni basali<sup>[62][63]</sup>. Tuttavia,

dopo una stimolazione colinergica, che provoca un'abbondante secrezione di muco dalle ghiandole sottomucose, nei soggetti con fibrosi cistica molte particelle si muovono normalmente, ma alcune si bloccano e non riescono a muoversi verso l'alto (Figura 12D). Successive indagini hanno rivelato che le ghiandole sottomucose dei soggetti malati secernono filamenti e macchie di muco che a volte non si liberano e rimangono legati ai dotti della ghiandola, ostacolando il trasporto mucociliare (Figura 12E).

Tale difetto non è attribuibile all'esaurimento del liquido periciliare, poiché persiste quando la superficie delle vie aeree viene sommersa in soluzione salina.



**Figura 12.** Difetto dei meccanismi di difesa in neonati con fibrosi cistica.

È importante sottolineare che l'inibizione della secrezione di anioni nelle vie aeree wild-type riproduce le anomalie presenti nei soggetti affetti da fibrosi cistica. Questi risultati sono stati riscontrati in precedenti analisi e studi di laboratorio sulle vie respiratorie suine wild-type trattate con agenti che inibiscono la secrezione di anioni<sup>[64][65]</sup> e sono coerenti con quelli derivanti da altri studi che evidenziano una clearance mucociliare rallentata nella trachea dei soggetti affetti, non correlata alla ridotta profondità del liquido periciliare<sup>[66][67]</sup>. Questi risultati collegano direttamente il trasporto mucociliare alterato alla perdita del trasporto anionico CFTR, indicandolo inoltre come un'anomalia primaria non dipendente

da infezione, infiammazione o rimodellamento. Tuttavia, l'infezione avanzata e le bronchiectasie potrebbero ulteriormente interrompere il trasporto mucociliare alimentando la progressione della malattia.

L'ambiente polmonare nella FC, inoltre, è diverso da quello delle persone sane e subisce alterazioni significative nel corso della vita; esso determina le interazioni ospite-microbo che modellano il decorso della malattia. Nel sistema respiratorio sano il tratto superiore è colonizzato da microrganismi facenti parte della flora normale, mentre il tratto inferiore è relativamente sterile a causa delle difese innate dell'ospite. La presenza di un microbiota e la colonizzazione di agenti patogeni respiratori nel tratto respiratorio inferiore dei pazienti con FC suggeriscono differenze fondamentali tra le vie aeree FC e quelle degli individui sani. Tali differenze non solo consentono la colonizzazione e la sopravvivenza di microbi, ma alterano anche l'interazione ospite-patogeno.

Tali microrganismi, inclusi i patogeni, in queste condizioni danno origine a infezioni persistenti<sup>[68][69]</sup> sviluppantesi in un ambiente polmonare altrimenti sfavorevole. Si suggerisce che la presenza di sottopopolazioni attive di batteri in particolari aree delle vie aeree sia potenzialmente coinvolta nelle esacerbazioni polmonari nella FC<sup>[70]</sup>.

## **4.2 Esacerbazioni polmonari**

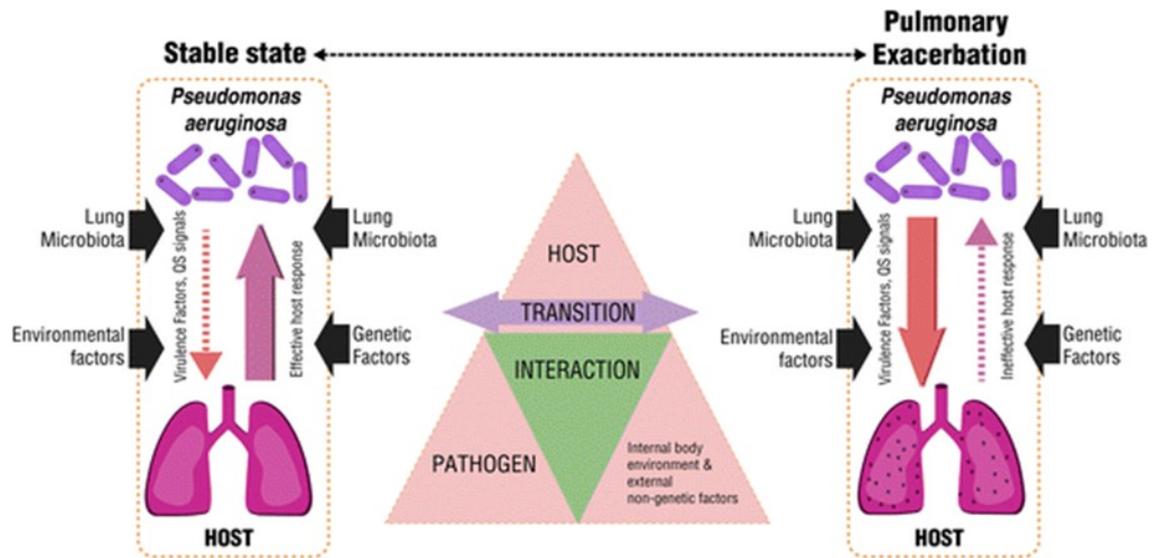
La malattia polmonare in FC è caratterizzata da un andamento cronico con episodi intermittenti di peggioramento acuto dei sintomi, chiamati esacerbazioni polmonari, che sono le principali responsabili della morbilità e della mortalità del paziente. Non esiste una definizione universalmente accettata di tale quadro; tuttavia l'European Consensus Group sostiene che la migliore definizione di esacerbazione sia “la necessità di un trattamento antibiotico a causa di un recente cambiamento in almeno due dei seguenti segni: cambiamento nel volume o nel colore dell'espettorato; aumento della tosse; aumento di malessere, affaticamento o letargia; anoressia o perdita di peso; diminuzione della funzione polmonare  $\geq 10\%$  o alterazioni radiografiche; dispnea aumentata”. Queste caratteristiche, in particolare, definite criteri di Fuchs, vengono utilizzate per definire un'esacerbazione polmonare<sup>[96]</sup>.

Durante le esacerbazioni polmonari c'è un ulteriore aggravamento dell'infiammazione polmonare; tuttavia, essendo difficile identificare dei marcatori di flogosi polmonare, la risposta infiammatoria sistemica dell'ospite viene utilizzata come indicatore dell'attività della malattia. In presenza di riacutizzazione, in particolare, vi è una maggiore espressione di alcuni marker di infiammazione e/o di danno polmonare, ad esempio proteina C reattiva, conta dei globuli bianchi, interleuchina-8, alfa 1-antitripsina, elastasi neutrofila nel sangue o nel siero<sup>[97]</sup>. Tuttavia, essi potrebbero non riflettere realmente la risposta infiammatoria locale nel polmone.

Le esacerbazioni polmonari hanno un impatto sulla sopravvivenza nella FC<sup>[98]</sup>, riducono la qualità della vita a causa dei ripetuti ricoveri in ospedale<sup>[99]</sup>, incidono negativamente sul sonno e sulle prestazioni neurocomportamentali<sup>[100]</sup> e aumentano i costi sanitari<sup>[101]</sup>. I tassi di esacerbazione sono spesso utilizzati come misura di esito negli studi per nuovi trattamenti nella FC.

Anche se la definizione non è universalmente concordata, vi è consenso sul fatto che le esacerbazioni polmonari acute dovrebbero essere prevenute, ove possibile, o trattate prontamente laddove la prevenzione abbia fallito. Questo è fondamentale per mantenere la funzionalità polmonare, migliorare la qualità della vita e prolungare la sopravvivenza dei soggetti. Oltre a causare un peggioramento acuto dei sintomi, un declino del peso, dell'indice di massa corporea e un declino acuto della funzione polmonare, le esacerbazioni polmonari contribuiscono anche al deterioramento a lungo termine della funzione polmonare nei pazienti FC<sup>[102]</sup>. La cosa preoccupante è che fino a un quarto dei pazienti non guarisce entro 3 mesi dal trattamento con antibiotici per via endovenosa<sup>[103]</sup>, pertanto, è molto importante che esista un approccio efficace all'identificazione e al trattamento precoce di tali quadri patologici.

È possibile che alterazioni dell'ambiente polmonare, come concentrazioni sub-inibitive di antibiotici e fattori immunitari dell'ospite, possano causare cambiamenti nei fattori di virulenza dei patogeni o cambiamenti nella funzionalità o attività metaboliche del microbioma del tratto respiratorio, innescando le esacerbazioni. In ogni caso, i meccanismi di esacerbazione polmonare rimangono ancora indeterminati e oggetto di indagini in corso.



**Figura 13.** Un potenziale meccanismo della transizione da stabilità clinica a esacerbazione polmonare.

#### 4.2.1 Batteri

Le esacerbazioni polmonari sono generalmente causate da batteri che sono tipicamente associati alla fibrosi cistica (*S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia* complex e altri agenti patogeni emergenti). Tuttavia, nella pratica clinica, si è osservato che non sempre le colture del tratto respiratorio ottenute al momento della riacutizzazione presentano i batteri tipici.

*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e occasionalmente *Streptococcus pneumoniae* sono i batteri più spesso riscontrati nelle esacerbazioni polmonari durante l'infanzia.

In particolare, nella fibrosi cistica lo ***Staphylococcus aureus*** è uno dei primi patogeni a colonizzare stabilmente i polmoni dei pazienti; è un batterio Gram-positivo con un metabolismo tipicamente aerobio-anaerobico facoltativo ed è in grado di produrre biofilm<sup>[82]</sup>. Gli studi condotti sullo *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) hanno associato l'infezione cronica da esso causata ad un declino accelerato della funzionalità polmonare, ad un aumento dei ricoveri in ospedale, al mancato recupero della funzionalità polmonare dopo un'esacerbazione e ad un aumento della mortalità nei pazienti con FC<sup>[83][84]</sup>.

La resistenza viene acquisita attraverso il gene *mecA*, situato sul complesso SCCmec (*Staphylococcal cassette chromosome mec*)<sup>[85]</sup>. In base alla sua composizione strutturale sono stati finora riconosciuti 11 diversi tipi (I-XI) e vari sottotipi di SCCmec nell'MRSA<sup>[85][87]</sup>. Inizialmente, le infezioni da MRSA sono state descritte solo nell'ambiente ospedaliero, tuttavia negli anni '90 esso ha iniziato ad essere osservato anche nella comunità<sup>[82]</sup>.

La prevalenza della colonizzazione da MRSA nei pazienti con FC è aumentata negli ultimi 15 anni, con variabilità a seconda delle aree geografiche (dal 2.7% nel Regno Unito al 30% negli Stati Uniti<sup>[82][86][87]</sup>).

Tuttavia l'utilità del trattamento di eradicazione dell'infezione cronica da MRSA non è universalmente riconosciuta e non vi è consenso circa il regime terapeutico ideale<sup>[87][88]</sup>.

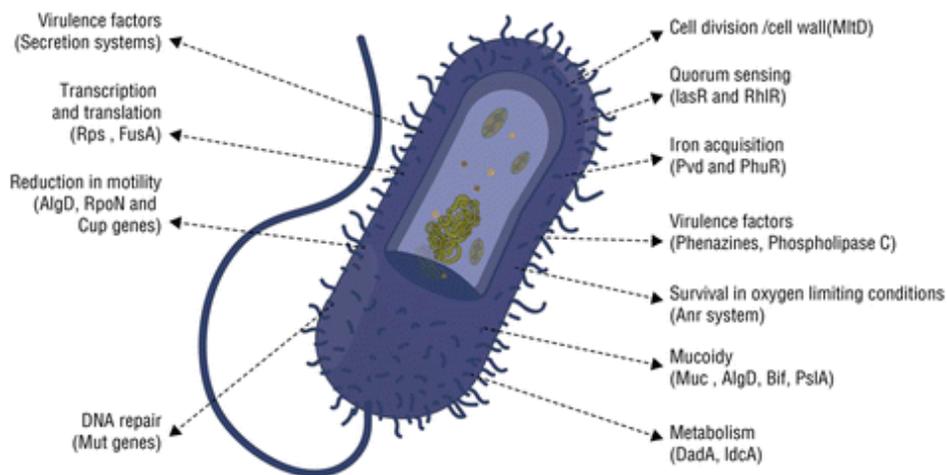
Tra i batteri, invece, prevalentemente riscontrati successivamente, soprattutto in età adulta, particolare importanza riveste lo ***Pseudomonas aeruginosa***: la sua colonizzazione e l'infezione nelle vie aeree rappresentano i principali fattori che contribuiscono alla morbilità e alla mortalità nella fibrosi cistica, interessando oltre l'80% dei pazienti.

*Pseudomonas aeruginosa* è un batterio aerobio gram-negativo diffuso in maniera ubiquitaria, prediligendo gli ambienti umidi. È ben equipaggiato con fattori di virulenza come sistemi di secrezione di tossine per superare le difese dell'ospite e la competizione interbatterica. Nella fibrosi cistica, dove la risposta immunitaria dell'ospite è compromessa, *Pseudomonas aeruginosa* si presenta come una terribile minaccia e porta a un progressivo declino della funzione polmonare, ma c'è ancora poca chiarezza riguardo alla sua acquisizione. Alcuni studi hanno indicato le esposizioni cliniche e l'interazione sociale come possibili cause e hanno suggerito la possibilità di una trasmissione per infezione crociata<sup>[71][72]</sup>.

Altri fattori di rischio identificati comprendono il genere, con le femmine che mostrano una maggiore predisposizione rispetto ai maschi, il genotipo  $\Delta F508$  omozigote e la co-infezione con altri agenti patogeni come *Staphylococcus aureus* e *Burkholderia cenocepacia*<sup>[73]</sup>.

Nonostante abbia un basso tasso di acquisizione (1-2% l'anno), all'età di 20 anni circa l'80% dei pazienti risulta cronicamente colonizzato da *Pseudomonas aeruginosa*<sup>[74]</sup>. In uno studio, il rischio di morte a 8 anni è risultato 2.6 volte superiore nei pazienti che presentavano *Pseudomonas aeruginosa* rispetto a quelli che non lo presentavano<sup>[75]</sup>.

Per poter sopravvivere nei polmoni FC, il batterio deve superare alcuni ostacoli come lo stress osmotico, la concorrenza di altri colonizzatori, l'inadeguatezza nutrizionale, gli antibiotici, gli stress ossidativi. A tale scopo caratteristicamente sfrutta cambiamenti genotipici e fenotipici<sup>[76]</sup>.



**Figura 14.** Caratteristiche di *Pseudomonas aeruginosa* rilevanti per la patogenicità e l'adattamento.

Studi condotti in laboratorio hanno dimostrato che *Pseudomonas Aeruginosa* passa dall'infezione acuta precoce all'infezione cronica (associata alla formazione del biofilm) mediante sistemi regolatori centrali come il pathway Gac-RsmA<sup>[76][77]</sup>. Di conseguenza una serie di geni, in particolare quelli relativi a fattori di virulenza e patogenicità, vengono attivati o disattivati consentendo un miglior adattamento all'ambiente ospite.

La prevenzione della colonizzazione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* è fondamentale per evitare il declino della funzione polmonare associata e lo sviluppo di antibiotico-resistenza. Una volta stabilita, l'infezione cronica diventa quasi impossibile da eradicare e si associa in ogni caso al rischio di reinfezione<sup>[78]</sup>. Quest'ultima può avvenire coinvolgendo lo stesso ceppo e in circa il 25% dei casi batteri con un genotipo simile<sup>[79]</sup>.

Oltre ai cambi di espressione genica, un'altra spiegazione per la grandissima capacità di adattamento dello *Pseudomonas aeruginosa* è la presenza di sottopopolazioni parallele o ceppi "iper-mutatori", il cui contributo non è ancora ben compreso. All'interno della popolazione di *Pseudomonas aeruginosa* nel polmone FC esistono ceppi molto diversi tra loro dal punto di vista non solo genotipico e fenotipico ma anche in termini di

distribuzione spaziale. La causa dello sviluppo di sottopopolazioni caratteristiche sarebbero proprio le differenti condizioni presenti nelle diverse aree del tratto respiratorio che favoriscono adattamenti variabili da zona a zona<sup>[80][81]</sup> e complicano i trattamenti terapeutici oltre a facilitare le riacutizzazioni polmonari<sup>[70]</sup>.

Una conoscenza maggiormente approfondita dei meccanismi di colonizzazione di *Pseudomonas aeruginosa* è pertanto fondamentale per indirizzare i nuovi interventi terapeutici.

Infine, altro batterio molto comune nei soggetti affetti da fibrosi cistica, associato a prognosi sfavorevole, è il **Burkholderia cenocepacia**. Esso rappresenta un componente di un gruppo batterico conosciuto con il nome di *Burkholderia cepacia complex* (BCC). Il complesso è attualmente composto da 22 specie batteriche Gram-negative geneticamente correlate, che possono essere isolate dai siti di infezione umana e dall'ambiente naturale<sup>[93][94]</sup>. Sebbene l'infezione con qualsiasi specie di BCC in fibrosi cistica possa essere associata a prognosi sfavorevole, *Burkholderia cenocepacia* è considerata uno dei patogeni più gravi perché frequentemente associato a un importante declino della funzionalità polmonare e a un maggior rischio di sviluppare la cosiddetta *cepacia syndrome*, un'infezione sistemica potenzialmente fatale<sup>[93][95]</sup>.

I batteri del complesso BCC, in particolare *Burkholderia cenocepacia*, sono naturalmente resistenti a differenti classi di antibiotici impiegati nella pratica clinica<sup>[89]</sup> e la loro patogenicità è favorita da numerosi fattori di virulenza<sup>[90][91]</sup>. Queste caratteristiche, insieme alla sua grande capacità di adattamento, rendono particolarmente impegnativo il trattamento delle infezioni da *Burkholderia cenocepacia* in fibrosi cistica. Infatti, è stato dimostrato che durante la colonizzazione cronica, esso può subire una riprogrammazione trascrizionale in risposta alla reazione immunitaria dell'ospite, a una terapia antimicrobica, alla disponibilità di nutrienti e alla limitazione di ossigeno<sup>[92]</sup>.

#### 4.2.2 Virus

Le riacutizzazioni possono essere anche causate da virus indipendenti dalle infezioni batteriche, oppure i virus stessi possono essere il fattore scatenante per queste ultime<sup>[104]</sup>. Rispetto a quelle non virali, le esacerbazioni correlate ai virus sono associate a maggiore

gravità e peggiore qualità della vita, ma infiammazione polmonare simile<sup>[104]</sup>. L'influenza A, l'influenza B e il rinovirus sono i virus principalmente implicati<sup>[105]</sup>.

L'aumentata morbilità nei pazienti FC dopo l'infezione virale può essere correlata a una risposta infiammatoria esagerata dell'epitelio delle vie aeree, poiché le esacerbazioni virali, in particolare i rinovirus (RV), aumentano le cariche batteriche planctoniche, che a loro volta sono più pro-infiammatorie rispetto alle loro controparti nel biofilm e stimolano una maggiore risposta delle chemochine<sup>[106]</sup>. Una spiegazione alternativa per l'aumento della morbilità nei pazienti con FC dopo le infezioni virali potrebbe essere collegata all'aumento della morte cellulare<sup>[107]</sup>.

### **4.2.3 Funghi**

L'Aspergilloso broncopolmonare allergica (ABPA) deve essere sospettata in caso di scarsa risposta a terapia antibiotica endovenosa, respiro sibilante marcatamente aumentato o di nuova insorgenza o dolore toracico pleurítico. La diagnosi deve essere confermata da test radiologici e sierologici, secondo i criteri diagnostici dell'UK Cystic Fibrosis Trust 2002 o US Cystic Fibrosis Foundation 2003<sup>[108]</sup>. L'Aspergillus può anche causare sintomi di esacerbazione polmonare senza risposta allergica associata alla bronchite da Aspergillus stesso<sup>[109]</sup>. La differenziazione tra colonizzazione delle vie aeree da parte di Aspergillus, sensibilizzazione e ABPA può essere difficile in quanto le caratteristiche cliniche, radiologiche, sierologiche e microbiologiche di ABPA possono sovrapporsi a quelle osservate nella FC senza ABPA, in particolare durante un'esacerbazione polmonare.

Il ruolo della Candida nella malattia polmonare FC rimane poco chiaro<sup>[110]</sup>.

### **4.2.4 Strategie di trattamento e prevenzione**

Anche se manca il consenso per la definizione di un'esacerbazione polmonare, senza dubbio un trattamento precoce e ottimale è fondamentale per migliorare la qualità e la durata della vita dei pazienti con FC. L'intero team multidisciplinare della FC, inclusi medici, infermieri specializzati, fisioterapista, dietista, farmacista, psicologo clinico, microbiologo e assistente sociale, dovrebbe collaborare per valutare e trattare le

riacutizzazioni e le complicanze associate (come pneumotorace o emottisi). Nonostante possano verificarsi esacerbazioni anche con l'adesione ottimale al trattamento di mantenimento (ad esempio antibiotici per inalazione e clearance delle vie aeree), la non aderenza a causa dell'onere del trattamento complessivo, la mancanza di comprensione dell'importanza del mantenimento o di complessi fattori psicosociali può aumentare il rischio di un'esacerbazione. Tutti gli sforzi devono essere compiuti dal team multidisciplinare durante e dopo l'insorgenza del quadro per continuare a migliorare l'aderenza<sup>[96]</sup>.

In particolare, per presunte infezioni del tratto respiratorio superiore, accompagnate da una tosse persistente per più di 3-5 giorni o altri sintomi respiratori inferiori, è pratica comune iniziare un antibiotico orale<sup>[111]</sup>, che copre sia H. Influenzae sia S. aureus, dopo aver prelevato un tampone o espettorato per la coltura degli agenti patogeni. Questa rappresenta una strategia di trattamento efficace per la gestione ambulatoriale delle esacerbazioni polmonari acute "lievi", con un alto tasso di successo in termini di eradicazione dei batteri e/o risoluzione dei sintomi<sup>[112][113]</sup>.

Tuttavia, se si sviluppano nuovi sintomi durante il trattamento o se una cultura positiva rimane dopo il trattamento, deve essere presa in considerazione una terapia antibiotica endovenosa, preferibilmente in regime di ricovero.

Gli antibiotici, comunque, rappresentano solo una parte del trattamento e devono essere associati a una fisioterapia toracica intensiva e controllata, a una clearance delle vie aeree, a un'integrazione nutrizionale e all'eventuale trattamento del diabete correlato alla FC.

Convenzionalmente, la selezione degli antibiotici per il trattamento delle riacutizzazioni polmonari viene effettuata in base ai risultati dei test di sensibilità agli antibiotici<sup>[96]</sup>. Tuttavia, vi è incertezza riguardo allo stato in cui esistono gli organismi all'interno del polmone FC e le suscettibilità agli antibiotici degli organismi che crescono in stati planctonici, aderenti e biofilm variano significativamente<sup>[114]</sup>.

Per il trattamento antibiotico è stata raccomandata una durata minima di 10 giorni<sup>[111]</sup>. La maggior parte dei medici effettua due settimane di trattamento come routine, sebbene non vi siano prove da studi randomizzati sulla sua durata ottimale<sup>[96]</sup>. Essa è attualmente basata sulle politiche unitarie e sulla risposta alla terapia.

Nonostante ciò quasi un quarto delle esacerbazioni polmonari non risponde ottimamente al trattamento<sup>[103]</sup>. Alcuni dei fattori associati a questi fallimenti includono una malattia avanzata delle vie aeree, il diabete o l'epatopatia FC correlata e l'aumento dei marker di infiammazione.

Allo scopo di ridurre il rischio di riacutizzazioni sono fortemente raccomandate delle strategie terapeutiche che hanno dimostrato la loro efficacia, come l'utilizzo cronico di tobramicina per via inalatoria nei pazienti colonizzati da *Pseudomonas aeruginosa*, somministrazioni giornaliere di Pulmozyme e di soluzione salina ipertonica sempre per via inalatoria e somministrazione orale prolungata di azitromicina<sup>[115][116]</sup>. Inoltre, durante un'esacerbazione i pazienti presentano generalmente una condizione di ipercatabolismo associato a una diminuzione dell'appetito, per cui dovrebbe essere avviato un supporto nutrizionale aggiuntivo.

I trattamenti polmonari di mantenimento sono fondamentali, in quanto comportano una riduzione dei tassi di esacerbazione polmonare. La mancanza di aderenza al trattamento di mantenimento, inclusa la fisioterapia, è probabilmente multifattoriale, con fattori tra cui un onere di trattamento elevato o la mancanza di comprensione dell'importanza di questo trattamento. Poiché le esacerbazioni polmonari possono verificarsi anche con un'aderenza ottimale, è importante informare e rassicurare i pazienti, ricordando loro l'importanza di continuare le terapie di mantenimento<sup>[115][116]</sup>.

Attualmente, in tutti i contesti clinici che coinvolgono pazienti affetti da fibrosi cistica vengono rigorosamente osservate delle misure preventive, come l'igiene delle mani per il personale e i pazienti, precauzioni di contatto tra soggetti affetti da determinati patogeni e attrezzature disinfettanti, allo scopo di prevenire la trasmissione di infezioni crociate<sup>[117]</sup>.

## **CAPITOLO 5.**

### **LO STUDIO SPERIMENTALE**

#### **5.1 Scopo dello studio**

Le infezioni respiratorie in corso di riacutizzazione in fibrosi cistica determinano un aumento del lavoro metabolico<sup>[118][119][120]</sup>, dovuto alla reazione del sistema immunitario dell'organismo che si attiva per contrastare l'azione dell'agente patogeno. Si può ipotizzare quindi che spegnendo l'infezione riacutizzata il lavoro energetico dell'organismo possa ridursi.

Lo scopo dello studio è dunque quello di valutare se, in soggetti affetti da fibrosi cistica, esista una differenza di metabolismo basale durante la fase acuta di un'infezione respiratoria rispetto al termine di un ciclo di terapia antibiotica endovenosa mirata alla risoluzione di tale quadro patologico.

#### **5.2 Materiali e metodi**

I pazienti eleggibili per l'arruolamento nello studio sono pazienti affetti da fibrosi cistica del Centro di Riferimento Regionale FC "Ospedali Riuniti" di Ancona con riacutizzazione respiratoria, ricoverati presso la SOD Malattie Infettive della medesima Azienda Ospedaliera per un ricovero di 14 giorni, nel quale venivano sottoposti a terapia antibiotica endovenosa mirata, nel periodo compreso tra marzo e ottobre 2019.

Al tempo 0 sono stati misurati:

- Parametri antropometrici: altezza, peso e indice di massa corporea (BMI)
- Composizione corporea del soggetto
- Funzione polmonare

In particolare, l'altezza dei partecipanti è stata misurata con uno stadiometro e il peso usando una bilancia, dopodiché è stato calcolato l'indice di massa corporea o body mass index (BMI) con la formula "Peso (kg)/Altezza<sup>2</sup> (m)".

Abbiamo poi sottoposto i pazienti ad una valutazione bioimpedenziometrica con la quale, a partire da reattanza, conduttanza, peso corporeo, altezza, data di nascita e genere del paziente, abbiamo ricavato i dati riguardanti la composizione corporea del soggetto in termini di:

- Massa magra percentuale
- Massa grassa percentuale
- Massa muscolare percentuale
- Massa cellulare percentuale
- Acqua totale percentuale
- Acqua intracellulare percentuale
- Acqua extracellulare percentuale

La funzione polmonare dei pazienti è stata valutata mediante spirometria secondo i criteri ATS/ERS, che ha permesso di analizzare:

- FEV1 percentuale
- Capacità vitale forzata (FVC) percentuale
- Indice di Tiffeneau (FEV1/FVC) percentuale
- Flusso espiratorio forzato (FEF) 25-75%

È stato effettuato, inoltre, un prelievo di sangue, da cui abbiamo rilevato i parametri ematochimici di nostro interesse, ovvero quelli che evidenziano la presenza di infiammazione, in particolare proteina C reattiva (PCR), fibrinogeno, interleuchina-6 e interleuchina-8.

Il metabolismo basale è stato misurato mediante l'utilizzo della calorimetria indiretta al tempo 0, cioè all'arrivo del paziente in ospedale prima dell'inizio della terapia, e al termine di quest'ultima, ossia dopo circa 14 giorni, momento della dimissione.

La calorimetria indiretta, in particolare, permette di misurare tale parametro mediante il rapporto tra CO<sub>2</sub> espirata e ossigeno consumato (quoziente respiratorio), grazie al quale è possibile ricavare anche il principale substrato che l'organismo sta metabolizzando in quel momento per ricavare energia.

Tali parametri antropometrici, bioimpedenziometrici, ematochimici e metabolici sono stati valutati a T0 (inizio del ricovero per antibioticotera) e a T14 (fine della terapia e dimissione).

I dati sono stati successivamente analizzati utilizzando R per Windows versione 3.5.3 con un livello di significatività fissato a  $p < 0.05$ . Per la comparazione delle variabili misurate nei due momenti successivi si è calcolato l'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) sulla differenza ed è stato utilizzato il test di Wilcoxon per variabili dipendenti.

### 5.3 Risultati

Abbiamo arruolato nello studio 8 pazienti adulti affetti da fibrosi cistica con riacutizzazione di un'infezione respiratoria di tipo moderato-severo, di cui il 62.5% presentava almeno una mutazione  $\Delta F508$  (che, infatti, è nota essere la più comune nei pazienti con fibrosi cistica).

Gli 8 pazienti arruolati presentavano le seguenti caratteristiche:

Genere (%)	5 femmine (62.5)      3 maschi (37.5)
Età mediana (1°-3° quartile)	27 (22–34) anni
Altezza mediana (1°-3° quartile)	1.67 (1.61–1.72) m
Insufficienza pancreatica (%)	Sì = 8 (100)      No = 0 (0)
Diabete FC correlato (%)	Sì = 3 (37.5)      No = 5 (62.5)
Colonizzazione da <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> (%)	Sì = 6 (75)      No = 2 (25)
Attività fisica abituale (%)	Treadmill = 3 (37.5)      Palestra = 2 (25) Passeggiate = 1 (12.5)      Hip hop = 1 (12.5) Nessuna = 1 (12.5)

**Tabella 2.** Caratteristiche fisiche del campione in studio.

Andando a valutare i parametri antropometrici, come mostrato nella tabella 3, si riscontra un aumento significativo del peso corporeo e del BMI a T14 rispetto a T0, definito da una mediana della differenza pari a 1.5 kg per il peso (range 0.5–2.4) con un IC 95%: [0.22–

2.68], e da una mediana della differenza di 0.5 kg/m<sup>2</sup> per il BMI (range 0.2-0.8), con un IC 95%: [0.16–0.94].

Dal punto di vista bioimpedenziometrico, invece, il campione nei due momenti successivi sembra mostrare un decremento della massa muscolare, con una mediana di -1.6% e un IC 95%: [-2.5 – -0.7]. Tutti gli altri parametri bioimpedenziometrici presi in esame non risultano statisticamente significativi.

**Tabella 3.** Dati antropometrici e bioimpedenziometrici a T0 e T14.

	<b>T0</b> Mediana (1°–3° q.)	<b>T14</b> Mediana (1°–3° q.)	<b>Differenza T0-T14</b> Mediana (1°–3° q.)	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Peso (kg)	56 (52–64.3)	57.9 (53.2–64.9)	1.5 (0.5–2.4)	[0.22–2.68]	0.02
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.3 (19.9–22.7)	21.4 (20.5–22.9)	0.5 (0.2–0.8)	[0.16–0.94]	0.04
Massa magra (%)	78.7 (74.7–81.3)	76.7 (72.8–80.3)	-0.9 (-3.1 – -0.5)	[-3.0–1.1]	ns
Massa grassa (%)	21.3 (18.7–25.3)	23.3 (19.8–27.2)	0.9 (0.5–3.1)	[-1.1–3.0]	ns
Massa cellulare attiva (%)	50.3 (48.7–53.2)	49.2 (46–52.7)	-0.4 (-1.4–0.3)	[-1.9–1.0]	ns
Massa muscolare (%)	47 (45–51.3)	44.3 (42.9–50.1)	-1.6 (-2.1 – -0.8)	[-2.5 – -0.7]	0.02
Acqua totale (%)	57.6 (54.7–58.4)	55.2 (53.3–58.2)	-1.7 (-2.6–0.4)	[-4.0–0.7]	ns
Acqua intracellulare (%)	51.2 (49.6–53.8)	50 (48–53.3)	-0.4 (-1.4–0.3)	[-1.9–1.0]	ns
Acqua extracellulare (%)	48.9 (46.3–50.4)	50 (46.7–52.1)	0.4 (-0.3–1.4)	[-1.0–1.9]	ns

Per quanto riguarda la funzione polmonare, la tabella 4 evidenzia un incremento significativo a T14 sia del FEV1 che della FVC, definiti da una mediana della differenza pari rispettivamente a 3.5% (range 0.8–15.5) e 8.5% (range 1.5–11). Non risulta invece significativamente aumentato il FEF 25-75%, con una mediana a T14 sovrapponibile a T0.

**Tabella 4.** Funzionalità respiratoria a T0 e T14.

	<b>T0</b> Mediana (1°–3° q.)	<b>T14</b> Mediana (1°–3° q.)	<b>Differenza T0-T14</b> Mediana (1°–3° q.)	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
FEV1 (%)	37.5 (32.5–51)	46 (34.8–62.5)	3.5 (0.8–15.5)	[-5.7–12.7]	0.045
FVC (%)	66 (43–73.3)	67 (54.3–77.5)	8.5 (1.5–11)	[2.9–14.1]	0.03
FEV1/FVC (%)	74.5 (63–84.5)	74.5 (63.3–83.5)	2 (-2.5–6)	[-6.2–7.2]	ns
FEF 25-75 (%)	19 (11.5–26)	19 (12–58.8)	2 (-1–21)	[-11.4–15.4]	ns

Andando ad analizzare il risultato della misurazione dei parametri ematochimici, mostrato nella tabella 5, il dato che sembra essere più rilevante è la riduzione dei livelli di PCR (mediana: -1.4 mg/l) e di fibrinogeno (mediana: -46 mg/dl), mentre non si riscontra la significatività per quanto riguarda i livelli di IL-6 e IL-8.

**Tabella 5.** Parametri ematochimici indicativi di infiammazione a T0 e T14.

	<b>T0</b> Mediana (1°–3° q.)	<b>T14</b> Mediana (1°–3° q.)	<b>Differenza T0-T14</b> Mediana (1°–3° q.)	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
IL-6 (pg/ml)	7 (7–8)	5.4 (2.8–6.8)	-2.6 (-3.2 – -1.2)	[-4 – -1.2]	ns
IL-8 (pg/ml)	12.5 (12.3–61.8)	18.9 (6.1–61.4)	6.4 (-3.1 – -8.6)	[-1.9–14.7]	ns
PCR (mg/l)	2.3 (1.3–2.4)	0.3 (0.3–1.2)	-1.4 (-2.1 – -0.7)	[-2.3 – -0.5]	0.016
Fibrinogeno (mg/dl)	410 (380–595)	276 (245–343)	-46 (-134 – -44)	[-109–17]	0.03

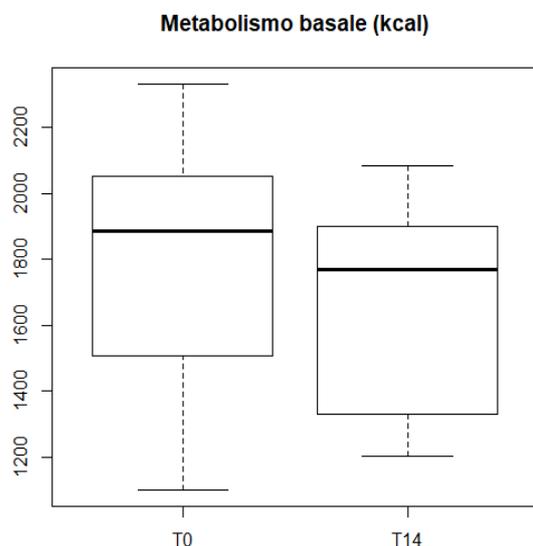
Osservando poi i risultati ottenuti dalla calorimetria indiretta (tabella 6) sembra emergere una tendenza alla riduzione del metabolismo basale a T14, con una mediana della differenza pari a -13% accompagnata da un aumento significativo del quoziente respiratorio (mediana: 0.09).

**Tabella 6.** Metabolismo basale a T0 e T14.

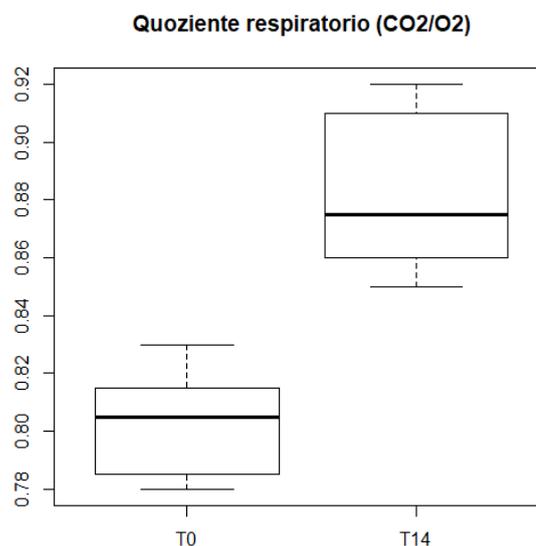
	<b>T0</b> Mediana (1°–3° q.)	<b>T14</b> Mediana (1°–3° q.)	<b>Differenza T0-T14</b> Mediana (1°–3° q.)	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Metabolismo basale (kcal)	1887 (1508–2054)	1768 (1330–1900)	-13 (-19–3) %	[-25.8 – -0.2]	ns
Quoziente respiratorio	0.81 (0.79–0.82)	0.88 (0.86–0.91)	0.09 (0.06–0.11)	[0.05–0.12]	0.01

Abbiamo proceduto quindi alla rappresentazione della variazione tra T0 e T14 dei vari parametri presi in esame tramite Boxplot, in particolare del metabolismo basale e dei parametri la cui differenza risulta statisticamente significativa ( $p < 0.05$ ). Inoltre la variazione dei substrati principalmente utilizzati dall'organismo per produrre energia, ottenuta tramite il quoziente respiratorio, è stata espressa mediante Diagramma a barre.

**Grafico 1.** Distribuzione del metabolismo basale (kcal) a T0 e T14.



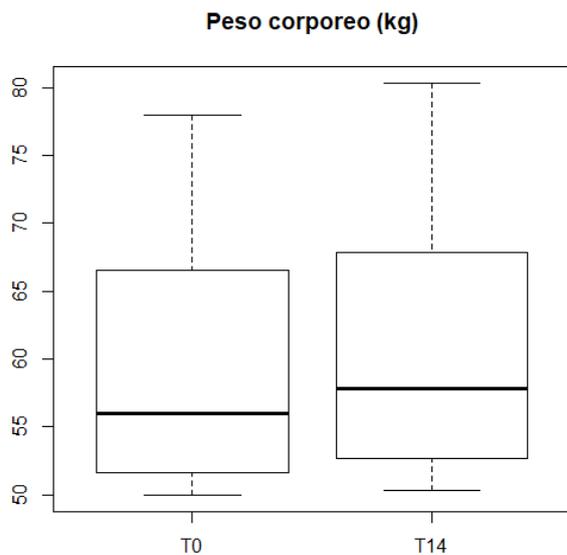
**Grafico 2.** Distribuzione del quoziente respiratorio a T0 e T14.



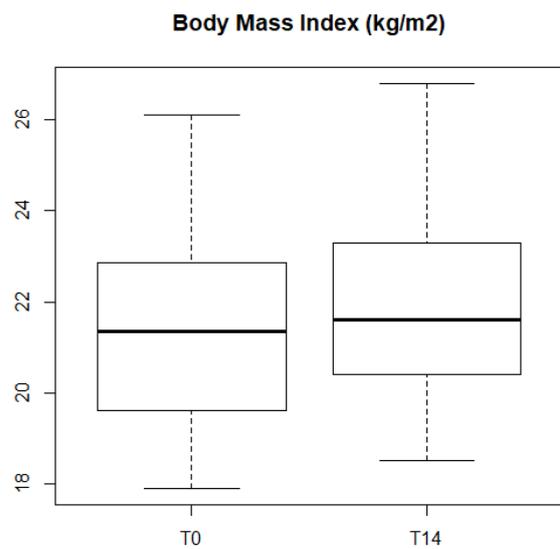
Il grafico 1 mostra una riduzione generale del metabolismo basale a T14, definita da una mediana di 1887 kcal a T0 (range 1508–2054) e una mediana di 1768 kcal a T14 (range 1330–1900). Tale riduzione, tuttavia, non risulta statisticamente significativa ( $p = 0.07$ ).

Il grafico 2 evidenzia, invece, un aumento significativo del quoziente respiratorio ( $p = 0.01$ ), che da T0 a T14 passa da una mediana di 0.81 (range 0.79–0.82) a una mediana di 0.88 (range 0.86–0.91).

**Grafico 3.** Distribuzione del peso (kg) a T0 e T14.



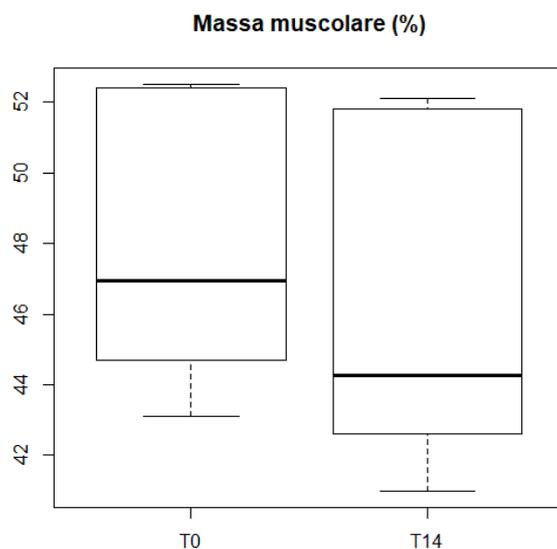
**Grafico 4.** Distribuzione del BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) a T0 e T14.



Il grafico 3 evidenzia un aumento significativo del peso ( $p = 0.02$ ), definito a T0 da una mediana di 56 kg (range 52–64.3) e a T14 da una mediana di 57.9 kg (range 53.2–64.9).

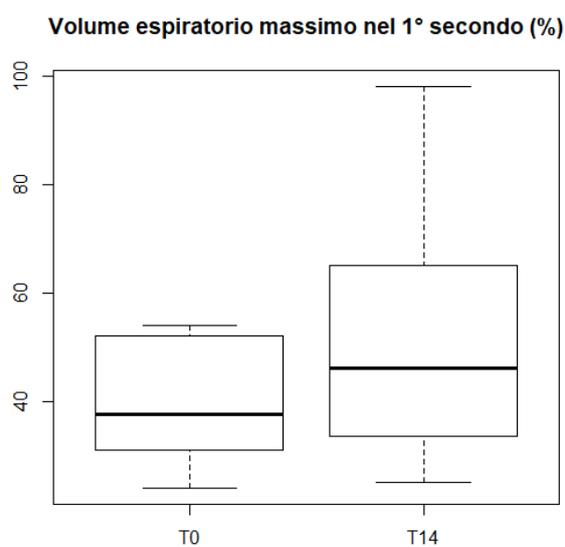
Conseguentemente al peso, anche il BMI risulta significativamente aumentato ( $p = 0.04$ ), come mostrato nel grafico 4; la mediana a T0 è pari a  $21.3 \text{ kg}/\text{m}^2$  (range 19.9–22.7), mentre a T14 è pari a  $21.4 \text{ kg}/\text{m}^2$  (range 20.5–22.9).

**Grafico 5.** Distribuzione della massa muscolare (%) a T0 e T14.

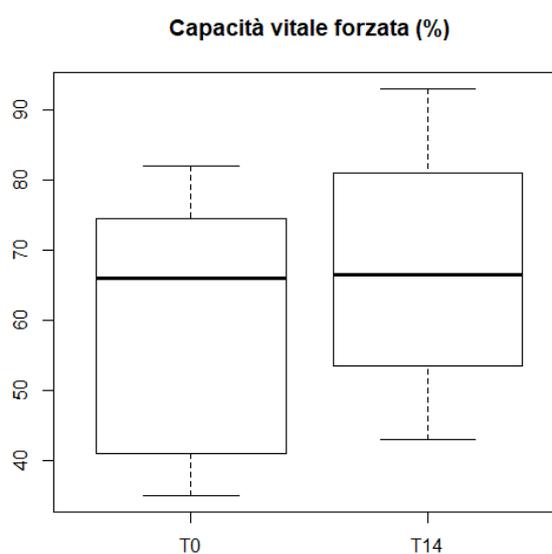


La massa muscolare, come si evince dal grafico 5, risulta significativamente ridotta ( $p = 0.02$ ), con una mediana di 47% (range 45–51.3) a T0 e una mediana di 44.3% (range 42.9–50.1) a T14.

**Grafico 6.** Distribuzione del FEV1 (%) a T0 e T14.



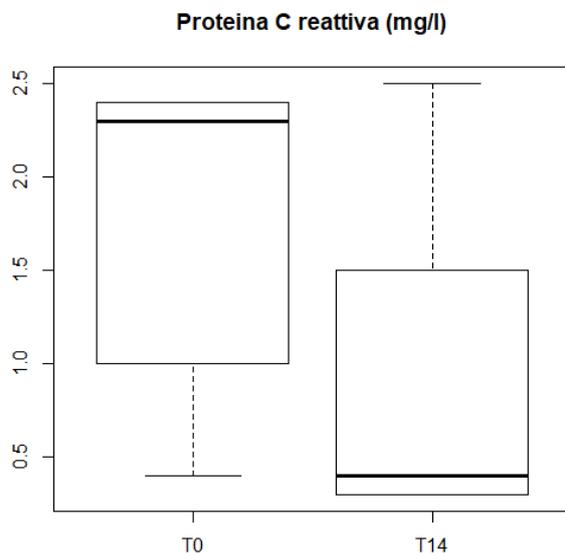
**Grafico 7.** Distribuzione della FVC (%) a T0 e T14.



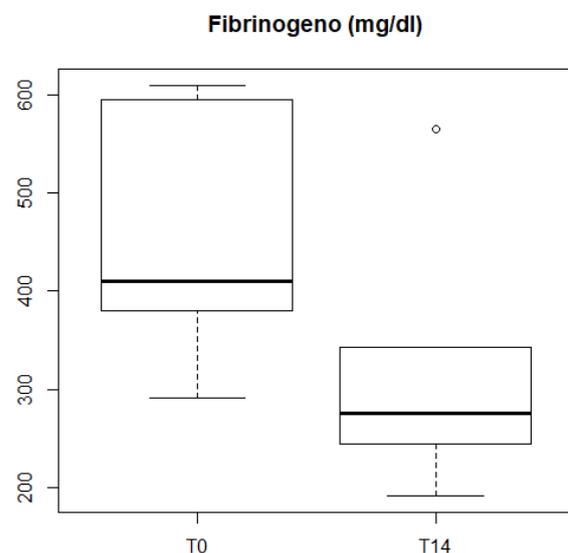
Osservando il grafico 6 il FEV1 risulta significativamente aumentato ( $p = 0.045$ ), con una mediana di 37.5% (range 32.5–51) a T0 e una mediana di 46% (range 34.8–62.5) a T14.

Il grafico 7, invece, mostra l'andamento della FVC e, anche in questo caso, emerge un aumento significativo; la mediana a T0 è pari a 66% (range 43–73.3) e a T14 è pari a 67% (range 54.3–77.5).

**Grafico 8.** Distribuzione della PCR (mg/l) a T0 e T14.



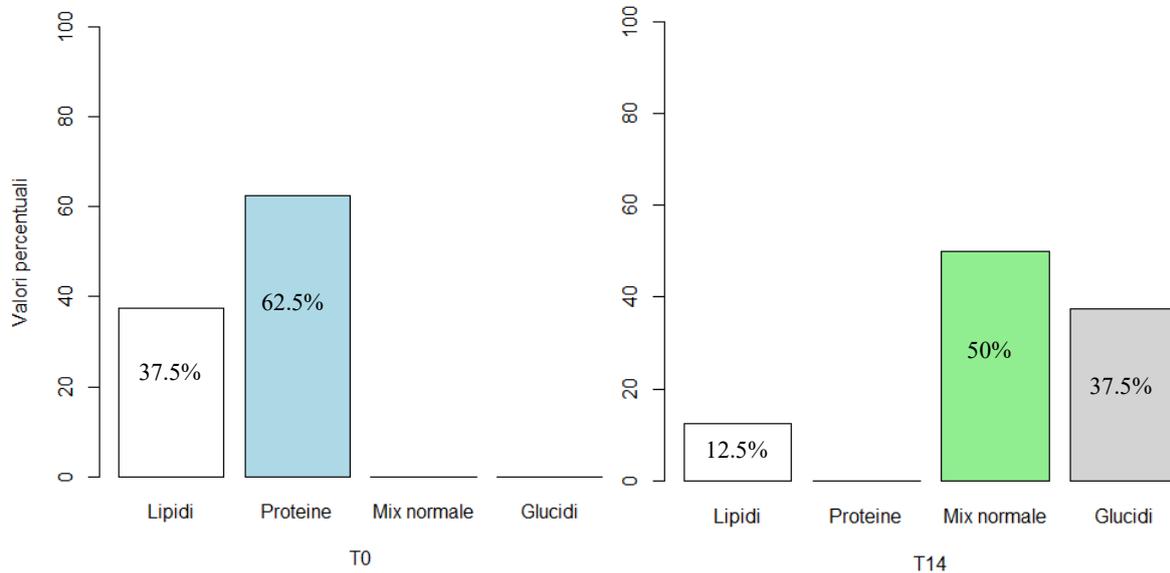
**Grafico 9.** Distribuzione del fibrinogeno (mg/dl) a T0 e T14.



Il grafico 8 evidenzia come, passando da T0 a T14, i livelli di proteina C reattiva siano significativamente ridotti ( $p = 0.016$ ), con una mediana di 2.3 mg/l (range 1.3–2.4) a T0 e una mediana di 0.3 mg/l (range 0.3–1.2) a T14.

Nel grafico 9 è mostrato allo stesso modo come i livelli di fibrinogeno a T14 siano diminuiti significativamente rispetto a T0 ( $p = 0.03$ ); la mediana a T0 è pari a 410 mg/dl (range 380–595) e a T14 è pari a 276 mg/dl (range 245–343).

**Grafico 10.** Distribuzione dei substrati prevalentemente metabolizzati per ricavare energia a T0 e T14.



Il grafico 10, infine, ci permette di comprendere qual è il substrato che l'organismo sta utilizzando prevalentemente per ricavare energia a T0, da un lato, e a T14 dall'altro.

In particolare, si può osservare come al tempo 0 il 37.5% dei soggetti stia metabolizzando a scopo energetico soprattutto lipidi, mentre il restante 62.5% stia utilizzando prevalentemente proteine.

Al tempo 14, invece, si evidenzia una situazione differente, con un 50% dei pazienti che sfrutta un mix di nutrienti (lipidi, proteine e glucidi) per ricavare energia, mentre solo un 12.5% dei pazienti utilizza i substrati lipidici, e il restante 37.5% metabolizza soprattutto glucidi.

## 5.4 Discussione

Con metabolismo basale si intende il dispendio energetico di un organismo vivente a riposo, comprendente quindi l'energia necessaria per le funzioni metaboliche vitali (respirazione, circolazione sanguigna, attività del sistema nervoso, ecc.). Tuttavia tale parametro può essere largamente influenzato da diverse condizioni come l'attività fisica, lo stato d'alimentazione, la temperatura corporea e, fattore più importante nel nostro contesto, lo stato infiammatorio dell'individuo. L'attivazione dei meccanismi di risposta all'infiammazione, infatti, determina una maggiore necessità di sfruttare le riserve energetiche dell'organismo, che mobilita quindi le sue risorse per affrontare tale stato. Di conseguenza non solo si vanno a depauperare i depositi già disponibili (a partire dal tessuto adiposo), ma aumenta anche la necessità di introdurre nutrienti tramite l'alimentazione.

Nel paziente con fibrosi cistica esistono già in letteratura studi come quello di Moudiou T et al.<sup>[121]</sup> che hanno correlato il metabolismo basale con l'attività di malattia (nello specifico in pazienti con insufficienza pancreatica confrontati con pazienti pancreas-sufficienti). Scopo della nostra ricerca è stato quindi cercare di dimostrare che tale legame tra metabolismo e malattia fosse accentuato in corso di riacutizzazione respiratoria.

Andando quindi a valutare il nostro gruppo di pazienti affetti da riacutizzazione respiratoria dopo un ciclo di terapia antibiotica endovenosa si è ottenuto un netto miglioramento del loro stato generale di salute.

Infatti, dal punto di vista metabolico la calorimetria indiretta eseguita a T14 ha evidenziato un abbassamento del dispendio energetico a riposo, definito da una mediana di -13%, con un IC 95%: [-25.8 – -0.2], che non risulta però statisticamente significativo ( $p = 0.07$ ) ed un innalzamento del loro quoziente respiratorio. In particolare, per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, mentre a T0 l'organismo dei pazienti utilizzava a scopo energetico prevalentemente i lipidi o le proteine (uno stato quindi correlato ad un consumo energetico accentuato, tale da intaccare la loro massa muscolare), la misurazione a T14 sembra evidenziare uno stato di equilibrio nel metabolismo dei vari nutrienti, o in alcuni casi (37.5%) il consumo prevalente dei glucidi (indice di una tendenza al ripristino delle riserve precedentemente sfruttate tramite la lipogenesi, che si ha quando il QR è superiore a 1).

Dal punto di vista antropometrico e bioimpedenziometrico si è ottenuto un aumento del peso e di conseguenza del BMI, fattore che riteniamo positivo in quanto sembra correlarsi con l'uscita dalla condizione di stress metabolico iniziale dell'organismo. Tuttavia va evidenziata anche una riduzione della massa muscolare rispetto a T0. Tale dato potrebbe sembrare in contrasto rispetto a quanto risultato dalla calorimetria indiretta e dall'analisi dello stato metabolico, ma crediamo che possa essere dipendente dal fatto che durante tutto il periodo di ricovero i pazienti non hanno avuto la possibilità di svolgere un'adeguata attività fisica (nonostante comunque siano effettuate sedute periodiche di camminata al tapis roulant), in quanto sono rimasti allettati la maggior parte del tempo allo scopo di attuare la terapia antibiotica. Questo potrebbe giustificare quindi il mancato recupero della massa muscolare a favore invece della massa grassa, che è risultata infatti aumentata a T14 (anche se in maniera non statisticamente significativa). Riteniamo che tale fenomeno sia correlato ad una diminuzione del fabbisogno calorico del soggetto, in quanto, nonostante la riduzione di massa muscolare e un apporto calorico presumibilmente inferiore rispetto a quanto può avvenire nel contesto domiciliare, si osserva comunque un recupero di peso corporeo, risultato che sembra avvalorare la nostra ipotesi iniziale.

Dal punto di vista dei parametri respiratori si registra invece un miglioramento significativo del FEV1 e della FVC, mentre per quanto riguarda il FEF 25-75% l'aumento tra T0 e T14 non risulta essere statisticamente significativo. In generale comunque, nonostante non si registri la significatività per tutti i parametri esaminati, la funzione respiratoria è sicuramente incrementata al termine della terapia.

Per quanto riguarda la valutazione dei parametri ematochimici si è riscontrata una riduzione significativa della PCR e del fibrinogeno, principali indici di infiammazione, a dimostrazione dell'efficacia della terapia antibiotica nel contrastare l'infezione in atto. Non risulta invece significativa la diminuzione dei valori di interleuchina-6 e interleuchina-8.

I dati non fanno altro che confermare il processo di ritorno alla stabilità dell'organismo dei nostri pazienti dopo il periodo di acuzie trattato con antibioticoteraapia. Di conseguenza proprio questa condizione di ritrovato equilibrio, dimostrata dalle evidenze del nostro studio, può essere anche correlata ad una diminuzione delle necessità energetiche dei soggetti e quindi del loro metabolismo (obiettivo principale della nostra ricerca). E' quindi possibile affermare che metabolismo basale e stato di malattia respiratoria in pazienti

affetti da fibrosi cistica possono essere intrinsecamente legati e che la riacutizzazione di infezioni del sistema respiratorio provoca un aumento del fabbisogno energetico, mentre il ritorno alla normalità si associa al fenomeno opposto. Lo stesso vale anche per peso, BMI, FEV1, FVC, parametri ematochimici e quoziente respiratorio.

Tuttavia rimane ancora da approfondire il perché del mancato incremento della massa muscolare nella fase post-acuzie e soprattutto il motivo per cui il metabolismo basale e i parametri respiratori (esclusi FEV1 e FVC) non risultano migliorati in maniera statisticamente significativa.

Il limite principale della nostra ricerca è l'esiguo numero di pazienti affetti da riacutizzazione respiratoria di fibrosi cistica che è stato possibile arruolare. Infatti la calorimetria indiretta, metodica d'indagine su cui si è basato il nostro studio, necessita di pazienti che non si sottopongano ad ossigenoterapia a riposo, perché tale condizione renderebbe inaffidabili i risultati della valutazione del metabolismo basale, e tale requisito è spesso difficile da riscontrare nei soggetti affetti da fibrosi cistica in età adulta, come quelli da noi considerati. Ulteriori ricerche future che possano andare oltre questa problematica attraverso diverse tecniche di valutazione dei pazienti o soprattutto che coinvolgano un numero superiore di soggetti potranno quindi sicuramente approfondire e completare quanto da noi riscontrato.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Autori vari, 8 – “Pneumologia”, in Gianni Bona, Roberto Miniero (a cura di), “Pediatria pratica”, 9ª ed., Saluzzo, Minerva Medica, 2013 [1975], p. 92, ISBN 978-88-7711-774-8.
- [2] Ruth A, Hannon et al. “Porth pathophysiology: concepts of altered health states”, 1st Canadian ed., Philadelphia, PA, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2010, p. 692, ISBN 978-1-60547-781-7.
- [3] Cystic Fibrosis Foundation – Genetic Carrier Testing.
- [4] Rosenstein BJ, Cutting GR. “The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement”. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel, J Pediatr. 1998 Apr; 132(4): 589–95.
- [5] Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M et al. “Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients”. J Pediatr. 1998 Feb; 132(2): 255–9.
- [6] Farrell P, Joffe S, Foley L et al. “Irish Medical Journal” 2007 Sep; 100(8): 557–60.
- [7] Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S et al. “Gender gap in cystic fibrosis mortality”. Am J Epidemiol. 1997 May; 145(9): 794–803
- [8] Coakley RD, Sun H, Clunes LA et al. “17beta-Estradiol inhibits Ca<sup>2+</sup>-dependent homeostasis of airway surface liquid volume in human cystic fibrosis airway epithelia”. J Clin Invest. 2008 Dec; 118(12): 4025–35.
- [9] Verma N, Bush A, Buchdahl R. “Is there still a gender gap in cystic fibrosis?”. Chest. 2005 Oct; 128(4): 2824–34.
- [10] “CF worse for women 'due to effect of oestrogen’”. The Irish Times, 2010 Aug.
- [11] Science.ca Profile: Lap-Chee Tsui.
- [12] Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. “Cystic fibrosis”. N Engl J Med. 2005 May; 352(19): 1992 – 2001.
- [14] Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD et al. “Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis”. N Engl J Med, 2005 Oct 6;353(14):1443-53.

- [15] O'Sullivan BP, Freedman SD. "Cystic fibrosis". *Lancet*, 2009 May 30;373(9678):1891-904.
- [16] Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem, Drumm ML. "Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Chromosome walking and Jumping". Francis S. Collins. 1990 Mar.
- [17] Gibson LE, Cooke RE. "Test for the Concentration of Electrolytes in Cystic Fibrosis of the Pancreas Utilizing Pilocarpine by Iontophoresis". *Pediatrics*. 1959;24: 545–9.
- [18] Stern RC. "The diagnosis of cystic fibrosis". *N Engl J Med*. 1997 Feb; 336(7): 487–91.
- [20] Assael BM, Castellani C, Ocampo MB et al. "Epidemiology and survival analysis of cystic fibrosis in an area of intense neonatal screening over 30 years". *Am J Epidemiol*. 2002 Sep; 156(5): 397–401.
- [21] Quinton PM. "Cystic fibrosis: lessons from the sweat gland". *Physiology (Bethesda)*. 2007 Jun;22(3):212–25.
- [22] Hardin DS. "GH improves growth and clinical status in children with cystic fibrosis – a review of published studies". *Eur J Endocrinol*, 2004 Aug, 151(1):581–5.
- [23] De Lisle RC, "Pass the bicarb: the importance of  $\text{HCO}_3^-$  for mucin release". *J Clin Invest*. 2009 Sep; 119(9):2535–7.
- [24] O'Malley CA. "Infection control in cystic fibrosis: cohorting, cross-contamination, and the respiratory therapist". *Respir Care*. 2009 May; 54(5): 641–57.
- [25] Blackman SM, Deering-Brose R, McWilliams R et al. "Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis", *Gastroenterology*. 2006 Oct; 131(4): 1030–9.
- [26] Flume PA et al. "Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines - Pulmonary complications: Hemoptysis and Pneumothorax". *Am J Respir Crit Care*, 2010 Mar 18, PMID 20299528.
- [27] Mitchell, Richard Sheppard, Robbins et al. "Robbins basic pathology", Saunders/Elsevier, 2007, ISBN 1-4160-2973-7.
- [28] Ramsey B, Richardson MA. "Impact of sinusitis in cystic fibrosis". *J Allergy Clin Immunol*. 1992 Sep; 90(3)pt2: 547–52.

- [29] Girish D Sharma. “Cystic Fibrosis. Medscape Reference”. Dec 3, 2013.
- [30] Moran A, Pyxdrowski KL, Weinreb J et al. “Insulin sensitivity in cystic fibrosis”, *Diabetes*, 1994 Aug; 43(8): 1020–6.
- [31] Alves Cde A, Aguiar RA, Alves AC, Santana MA, “Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis”. *J Bras Pneumol*. 2007 Apr; 33(2): 213–21.
- [32] Williams SG, Westaby D, Tanner MS, Mowat AP. “Liver and biliary problems in cystic fibrosis”. *Br Med Bull*. 1992 Oct; 48(4): 877–92.
- [33] Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G, “Liver disease in cystic fibrosis”. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Jul; 43(1): 549–55.
- [34] King SJ, Collins CE, Crowder T et al. “Nutritional management of cystic fibrosis in Australia and New Zealand”. *Nutrition & Dietetics* 2008
- [35] Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M et al. “Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis”. *J Pediatr*. 2009
- [36] Robinson KA, Saldanha IJ, McKoy NA. “Management of infants with cystic fibrosis: A summary of the evidence for the Cystic Fibrosis Foundation working group on care of infants with cystic fibrosis”. *J Pediatr*. 2009
- [37] Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J et al. “Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus”. *J Cyst Fibros*. 2002
- [38] UK Cystic Fibrosis Trust Nutrition Working Group. “Nutrition management of Cystic Fibrosis”, 2002
- [39] Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H for the Consensus Committee. “Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus”. *J Cyst Fibros*. 2005
- [40] Santini B, Palmas T, Camarda S et al. “Cibook: come metterci a tavola con gli enzimi”. Lupieri editore 2004.
- [41] Oreste DM. “Cystic Fibrosis. A guide for patient and family”, Third edition; Edit. Lippincott Williams & Wilkins, 2004

- [42] Bono-Neri F, Romano C, Isedeh A. (2018). “Cystic Fibrosis: advancing along the continuum”. *J Pediatr Health Care*. DOI:10.1016/j.pedhc.2018.08.008
- [43] Robinson CA, Hofer M, Benden C, Schmid C. “Evaluation of bone disease in patients with cystic fibrosis and end-stage lung disease”. *J Bras Pneumol*. 2019 Feb 28;45(1):e20170280.
- [44] Cairoli E, Eller-Vainicher C, Morlacchi LC et al. “Bone involvement in young adults with cystic fibrosis awaiting lung transplantation for end-stage respiratory failure”. *Osteoporos Int*. 2019 Jun;30(6):1255-1263.
- [45] Tournier A, Murriss M, Prevotat A et al. “Fertility of women with cystic fibrosis: a French survey”. *Reprod Biomed Online*. 2019 Sep; 39(3):492-495.
- [46] De Souza DAS, Faucz FR, Pereira-Ferrari L et al. “Congenital bilateral absence of the vas deferens as an atypical form of cystic fibrosis: reproductive implications and genetic counseling”. *Andrology*. 2018 Jan; 6(1):127-135.
- [47] Bell SC, Saunders MJ, Elborn JS, Shale DJ. “Resting energy expenditure and oxygen cost of breathing in patients with cystic fibrosis”. *Thorax*. 1996;51:126-31.
- [48] Dodge JA. “Malnutrition and age-specific nutritional management in cystic fibrosis”. *Neth J Med*. 1992 Oct;41(3-4):127-9.
- [49] Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. “A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto”. *J Clin Epidemiol* 1988;41:583–591.
- [50] Lai HC, Corey M, FitzSimmons S et al. “Comparison of growth status of patients with cystic fibrosis between the United States and Canada”. *Am J Clin Nutr* 1999;69:531–538.
- [51] Corey M, Gaskin K, Durie P et al. “Improved prognosis in CF patients with normal fat absorption”. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3(Suppl 1): S99–S105
- [52] Kosinska M, Szwed A, Cieslik J et al. “Biological status of adult patients with cystic fibrosis”. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 6:341-8.
- [53] Dray X, Kanaan R, Bienvenu T et al. “Malnutrition in adults with cystic fibrosis”. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59:152-4.

- [54] Richardson I, Nyulasi I, Cameron K et al. “Nutritional status of an adult cystic fibrosis population”. *Nutrition*. 2000;16:255-9.
- [55] Fleming A. “On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions”. *Proc R Soc Lond Biol*. 1922; 3:306–17.
- [56] Travis SM, Singh PK, Welsh MJ. “Antimicrobial peptides and proteins in the innate defense of the airway surface”. *Curr Opin Immunol*. 2001 Feb; 13(1):89-95.
- [57] Singh PK, Tack BF, McCray PB Jr, Welsh MJ. “Synergistic and additive killing by antimicrobial factors found in human airway surface liquid”. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000 Nov; 279(5):L799-805.
- [58] Pezzulo AA, Tang XX, Hoegger MJ et al. “Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung”. *Nature*. 2012 Jul 4; 487(7405):109-13.
- [59] Fahy JV, Dickey BF. “Airway mucus function and dysfunction”. *N Engl J Med*. 2010 Dec 2; 363(23):2233-47.
- [60] Robinson M, Bye PT. “Mucociliary clearance in cystic fibrosis”. *Pediatr Pulmonol*. 2002 Apr; 33(4):293-306
- [61] McShane D, Davies JC, Wodehouse T et al. “Normal nasal mucociliary clearance in CF children: evidence against a CFTR-related defect”. *Eur Respir J*. 2004 Jul; 24(1):95-100.
- [62] Hoegger MJ, Awadalla M, Namati E et al. “Assessing mucociliary transport of single particles in vivo shows variable speed and preference for the ventral trachea in newborn pigs”. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Feb 11; 111(6):2355-60.
- [63] Hoegger MJ, Fischer AJ, McMenimen JD et al. “Impaired mucus detachment disrupts mucociliary transport in a piglet model of cystic fibrosis”. *Science*. 2014 Aug 15; 345(6198):818-22.
- [64] Wine JJ, Joo NS. “Submucosal glands and airway defense”. *Proc Am Thorac Soc*. 2004; 1(1):47-53.
- [65] Trout L, Gatzky JT, Ballard ST. “Acetylcholine-induced liquid secretion by bronchial epithelium: role of Cl<sup>-</sup> and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> transport”. *Am J Physiol*. 1998 Dec; 275(6):L1095-9.

- [66] Sun X, Olivier AK, Liang B et al. “Lung phenotype of juvenile and adult cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-knockout ferrets”. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014 Mar; 50(3):502-12.
- [67] Birket SE, Chu KK, Liu L et al. “A functional anatomic defect of the cystic fibrosis airway”. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Aug 15; 190(4):421-32.
- [68] Lewis K. “Persister cells: molecular mechanisms related to antibiotic tolerance”. *Handb Exp Pharmacol*. 2012; 211:121–33.
- [69] Warren AE, Boulianne-Larsen CM, Chandler CB et al. “Genotypic and phenotypic variation in *Pseudomonas aeruginosa* reveals signatures of secondary infection and mutator activity in certain cystic fibrosis patients with chronic lung infections”. *Infect Immun*. 2011; 79(12):4802–18.
- [70] Whelan FJ, Surette MG. “Clinical insights into pulmonary exacerbations in cystic fibrosis from the microbiome. What are we missing?” *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12 Suppl 2:S207–11.
- [71] Zimakoff J, Hoiby N, Rosendal K, Guilbert JP. “Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infection and the role of contamination of the environment in a cystic fibrosis clinic”. *J Hosp Infect*. 1983; 4(1):31–40.
- [72] Farrell PM, Shen G, Splaingard M, Colby CE, Laxova A, Kosorok MR, Rock MJ, Mischler EH. “Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis”. *Pediatrics*. 1997; 100(5):E2.
- [73] Maselli JH, Sontag MK, Norris JM et al. “Risk factors for initial acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis identified by newborn screening”. *Pediatr Pulmonol*. 2003; 35(4):257–62.
- [74] Koch C. “Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease”. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 34(3):232–6.
- [75] Emerson J, Rosenfeld M, Mcnamara S et al. “*Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis”. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 34(2):91–100.

- [76] Goodman AL, Kulasekara B, Rietsch A et al. “A signaling network reciprocally regulates genes associated with acute infection and chronic persistence in *Pseudomonas aeruginosa*”. *Dev Cell*. 2004; 7(5):745–54.
- [77] Kong W, Chen L, Zhao J et al. “Hybrid sensor kinase PA1611 in *Pseudomonas aeruginosa* regulates transitions between acute and chronic infection through direct interaction with RetS”. *Mol Microbiol*. 2013;88(4):784–97.
- [78] Munck A, Bonacorsi S, Mariani-Kurkdjian P et al. “Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization”. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 32(4):288–92.
- [79] Johansen HK, Hoiby N. “Seasonal onset of initial colonisation and chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis in Denmark”. *Thorax*. 1992; 47(2):109–11.
- [80] Workentine ML, Sibley CD, Glezerson B et al. “Phenotypic heterogeneity of *Pseudomonas aeruginosa* populations in a cystic fibrosis patient”. *PLoS One*. 2013; 8(4):e60225
- [81] Feliziani S, Marvig RL, Luján AM et al. “Coexistence and within-host evolution of diversified lineages of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in long-term cystic fibrosis infections”. *PLoS Genet*. 2014; 10(10):e1004651
- [82] Goss CH, Muhlebach MS. “*Staphylococcus aureus* and MRSA in cystic fibrosis”. *J Cyst Fibros*. 2011; 10: 298-306
- [83] Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA et al. “Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis”. *JAMA* 2010; 303: 2386–2392.
- [84] Dasenbrook EC, Merlo CA, Diener-West M et al. “Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis”. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 814–821.
- [85] Lima DF, Brazão NBV, Folescu TW et al. “PVL gene carriage among *Staphylococcus aureus* strains with SCCmec types I, III, IV, and V recovered from cystic fibrosis pediatric patients in Brazil”. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 78: 59-62

- [86] Salsgiver EL, Fink AK, Knapp EA et al. “Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis”. *Chest*, 2016; 149: 390-400
- [87] Parkins MD, Floto RA. “Emerging bacterial pathogens and changing concepts of bacterial pathogenesis in cystic fibrosis”. *J Cyst Fibros*. 2015; 14: 293-304
- [88] Lo DK, Hurley MN, Muhlebach MS, Smyth AR. “Interventions for the eradication of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in people with cystic fibrosis”. *Cochrane Database Syst Rev*, 2 (2015) CD009650
- [89] Burns JL (2007). “Antibiotic resistance of *Burkholderia* spp,” in *Burkholderia: Molecular Microbiology and Genomics*, eds T. Coenye and P. Vandamme (Norfolk, VA: Horizon Bioscience).
- [90] Loutet SA, Valvano MA (2010). “A decade of *Burkholderia cenocepacia* virulence determinant research”. *Infect Immun*. 2010 Oct; 78(10):4088-100. DOI: 10.1128/IAI.00212-10.
- [91] Sousa SA, Ramos CG and Leitão JH. “*Burkholderia cepacia* complex: emerging multihost pathogens equipped with a wide range of virulence factors and determinants”. *Int J Microbiol*. 2011:607575. DOI: 10.1155/2011/607575
- [92] Mira NP, Madeira A, Moreira AS et al. “Genomic expression analysis reveals strategies of *Burkholderia cenocepacia* to adapt to cystic fibrosis patients’ airways and antimicrobial therapy”. *PLoS One*. 2011; 6(12):e28831. DOI: 10.1371/journal.pone.0028831.
- [93] Mahenthalingam E, Urban TA, Goldberg JB. “The multivariuous, multireplicon *Burkholderia cepacia* complex”. *Nat Rev Microbiol*. 2005; 3: 144–156
- [94] Baldwin A, Mahenthalingam E, Drevinek P et al. “Environmental *Burkholderia cepacia* complex isolates in human infections”. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13: 458–461
- [95] Jones AM, Dodd ME, Govan JR et al. “*Burkholderia cenocepacia* and *Burkholderia multivorans*: influence on survival in cystic fibrosis”. *Thorax*. 2004; 59: 948–951
- [96] Flume PA, Mogayzel PJ Jr., Robinson KA et al. “Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations”. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 802–808.

- [97] McGrath LT, Mallon P, Dowey L et al. "Oxidative stress during acute respiratory exacerbations in cystic fibrosis". *Thorax* 1999; 54: 518–523.
- [98] Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC et al. "Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis". *Am J Epidemiol.* 2001; 153: 345–352.
- [99] Britto MT, Kotagal UR, Hornung RW et al. "Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis". *Chest* 2002; 121: 64–72.
- [100] Dobbin CJ, Bartlett D, Melehan K et al. "The effect of infective exacerbations on sleep and neurobehavioral function in cystic fibrosis". *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 99–104.
- [101] Lieu TA, Ray GT, Farmer G et al. "The cost of medical care for patients with cystic fibrosis in a health maintenance organization". *Pediatrics* 1999; 103: e72.
- [102] Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M et al. "Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV1 decline in both adults and children with cystic fibrosis". *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 393–400.
- [103] Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M et al. "Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation". *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 627–632.
- [104] Asner S, Waters V, Solomon M et al. "Role of respiratory viruses in pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis". *J Cyst Fibros* 2012; 11: 433–439.
- [105] Ortiz JR, Neuzil KM, Victor JC et al. "Influenza-associated cystic fibrosis pulmonary exacerbations". *Chest* 2010; 137: 852–860.
- [106] Chattoraj SS, Ganesan S, Jones AM et al. "Rhinovirus infection liberates planktonic bacteria from biofilm and increases chemokine responses in cystic fibrosis airway epithelial cells". *Thorax* 2011; 66: 333–339.
- [107] Kieninger E, Vareille M, Kopf BS et al. "Lack of an exaggerated inflammatory response on virus infection in cystic fibrosis". *Eur Respir J* 2012; 39: 297–304.
- [108] Thia LP, Balfour Lynn IM. "Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis". *Paediatr Respir Rev* 2009; 10: 37–42.

- [109] Shoseyov D, Brownlee KG, Conway SP et al. “Aspergillus bronchitis in cystic fibrosis”. *Chest* 2006; 130: 222–226.
- [110] Chotirmall SH, O'Donoghue E, Bennett K et al. “Sputum *Candida albicans* presages FEV1 decline and hospital-treated exacerbations in cystic fibrosis”. *Chest* 2010; 138: 1186–1195.
- [111] Cystic Fibrosis Trust. “Antibiotic treatment for cystic fibrosis”. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. 3rd Edn. London, 2009.
- [112] Szaff M, Høiby N. “Antibiotic treatment of *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis”. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 821–826.
- [113] Rayner RJ, Hiller EJ, Ispahani P et al. “*Haemophilus* infection in cystic fibrosis”. *Arch Dis Child* 1990; 65: 255–258.
- [114] Aaron SD, Ferris W, Ramotar K et al. “Single and combination antibiotic susceptibilities of planktonic, adherent, and biofilm-grown *Pseudomonas aeruginosa* isolates cultured from sputa of adults with cystic fibrosis”. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4172–4179.
- [115] Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA et al. “Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health”. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 957–969.
- [116] Bell SC, Robinson PJ. “Exacerbations in cystic fibrosis: 2. Prevention”. *Thorax* 2007; 62: 723–732.
- [117] Saiman L. “Infection prevention and control in cystic fibrosis”. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 390–395.
- [118] Bell SC, Bowerman AM, Nixon LE et al. “Metabolic and inflammatory responses to pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis”. *Eur J Clin Invest*. 2000 Jun;30(6):553-9.
- [119] Hollander FM, Kok A, de Roos NM et al. “Prediction Equations Underestimate Resting Energy Expenditure in Patients With End-Stage Cystic Fibrosis”. *Nutr Clin Pract*. 2017 Feb;32(1):116-121.

[120] Mc Closkey M, Redmond AO, Mc Cabe C et al. “Energy balance in cystic fibrosis when stable and during a respiratory exacerbation” Clin Nutr. 2004 Dec;23(6):1405-12.

[121] Moudiou T, Galli-Tsinopoulou A, Vamvakoudis E et al. “Resting energy expenditure in cystic fibrosis as an indicator of disease severity”. J Cyst Fibros. 2007 Apr;6(2):131-6. Epub 2006 Jul 17.

## SITOGRAFIA

[13] <http://www.fibrosicisticaricerca.it>

[19] <http://www.fibrosicistica.it>

## RINGRAZIAMENTI

Giunta al termine di questo percorso, desidero ringraziare tutti coloro che in qualche modo mi hanno aiutata sia nella realizzazione di questo studio sia nella stesura del presente lavoro, oltre che nel mio percorso universitario.

Ringrazio innanzitutto la mia relatrice, la prof.ssa Monica Emanuelli, per la sua assoluta disponibilità, i suoi consigli e le sue parole durante tutto questo periodo di preparazione.

Proseguo ringraziando coloro che mi hanno permesso di frequentare la SOSD di Fibrosi Cistica di Ancona, in primis il dott. Marco Cipolli, ex primario del reparto, e la dott.ssa Benedetta Fabrizzi, neo-primario del reparto stesso. Desidero spendere una parola anche per il resto del team, i medici, le infermiere, i fisioterapisti e la psicologa, che mi hanno accolto e trattato sempre con gentilezza e disponibilità, mai come un peso, ma soprattutto il dietista Andrea Benigni, che in prima persona mi ha seguito durante la realizzazione pratica dello studio.

Un ringraziamento particolare va poi a tutti i miei cari, in primo luogo ai miei genitori e a mia sorella, che con il loro prezioso appoggio (sia economico che morale) mi hanno permesso di iniziare questo percorso universitario tre anni fa e di affrontarlo al meglio sino ad oggi. Stessa riconoscenza va poi rivolta al resto della mia famiglia, sia a coloro che sono oggi presenti per festeggiare con me questo traguardo, come le mie nonne, le mie zie e le mie cugine, sia a coloro che se ne sono andati troppo presto per poterlo fare, in particolare i miei nonni e mio zio, ma che sono sempre nei miei ricordi.

Particolare menzione merita Alessio, il mio ragazzo, che da quasi due anni a questa parte non mi fa mai mancare il suo appoggio incondizionato e i suoi consigli, e che probabilmente più di tutti ha dovuto sopportare le mie ansie e preoccupazioni in quest'ultimo periodo. Il suo affetto, il suo supporto e il suo aiuto in ogni momento sono stati veramente preziosissimi e indispensabili, per cui sento che non lo ringrazierò mai abbastanza.

Infine, un ringraziamento speciale va a tutti i miei amici più stretti, sia quelli che sono presenti da una vita, sia quelli che si sono aggiunti negli ultimi anni, ma anche a coloro che

con me hanno condiviso questo percorso, i miei futuri colleghi. Le chiacchierate nelle pause tra le lezioni, i tirocini, le risate, il confronto e l'aiuto reciproco hanno fatto sì che questi tre anni passassero talmente in fretta da rendermi conto a malapena.

Grazie.

Silvia Coacci