

ESAME DELLE URINE

C'è una grande differenza tra i primi due anni di vita e dopo; A qualsiasi età una malattia renale cronica determina un rallentamento dell'accrescimento ma principalmente questo avviene nei primi 2 anni di vita con sintomi e manifestazioni diversi rispetto a quelli che si evidenzerebbero nelle altre fasce di età.

FATTORI DI RISCHIO DI MALATTIE RENALI:

- Malformazione dei genitali esterni;
- imene perforato;
- Malformazione dei padiglioni auricolari;
- Megacolon aganglionare;
- Difetti cardiaci congeniti;
- Famigliarità per sordità.

SINTOMI CLINICHE:

- Sindrome di Fanconi;
- Sindrome nefrosica;
- Sindrome di Alport.

DIGNOSI:

La biopsia renale si fa quando necessario ma non è un percorso diagnostico d'impatto. Esistono criteri rigidi che giustificano l'applicazione e che la rendono preziosa nel momento in cui deve essere applicata. Non è quindi indispensabile la biopsia per la diagnostica nefrologica ma serve solo se veramente necessaria.

In prima istanza quindi ci si indirizza verso:

1. Esame urine:

Gli stick urinari sono indicativi e si può anticipare con essi l'esame completo delle urine.

Le urine vengono raccolte al mattino, a riposo e l'esame viene effettuato a fresco; non ci interessa l'urinocoltura quindi non è vitale evitare la contaminazione del prelievo.

COLORE:

- Giallo paglierino;
- Giallo scuro (particolarmente concentrate o hanno i pigmenti biliari; se noi idratassimo il bambino, porteremmo alla diluizione le urine e questo colore si modificherebbe);
- Rosso (sangue, barbabietole e mirtilli);
- Mattone (sindromi metaboliche come la tirosinemia).

PESO SPECIFICO: serve per la valutazione della concentrazione urinaria; si sfrutta questo parametro invece che l'Osmolarità. Esistono condizioni in cui il potere di concentrazione delle urine diminuisce. Questo è il caso della fase precoce dell'insufficienza renale. Si avrà poliuria e peso specifico irrilevante.

PH: è un parametro che si può valutare sia da stick sia da laboratorio. Il campione di urine abbandonato sul carrello può avere Ph alterato quindi confrontarlo sempre con l'esame stick;

GLICOSURIA: parametro misurato per merito alla funzionalità glucosio ossidasi anche nello stick. La glicosuria è possibilmente manifestazione di diabete mellito e glicosuria renale. Dall'esame delle urine si può calcolare l'incrementale grazie alla glicemia. Se si supera la soglia renale di glucosio allora la glicosuria è dovuta all'elevata quantità di glucosio ematico; se il problema è a livello tubulare, la glicemia sarà normale in presenza di glicosuria.

PROTEINURIA

EMATURIA E EMOGLOBINURIA: l'esame microscopico delle emazie viene effettuato con campione non centrifugato per valutare il numero e la morfologia. L'ematuria glomerulare presenta emazie deformate dal transito capillare, cosa che non si verifica nell'ematuria che origina dal tratto urinario inferiore. Importante sottolineare che il danno non è strutturale ma solo morfologico poiché le emazie subiscono una specie di compressione durante il transito capillare. L'ematuria può distinguersi in microscopica e macroscopica, sintomatica e asintomatica. I valori della microscopica sono circa di 5 emazie per campo di ingrandimento. Macroscopicamente invece si evidenzia con la variazione del colore delle urine. L'ematuria isolata e asintomatica è una condizione quasi fisiologica.

LEUCOCITURIA: parametro che può essere semplicemente espressione della malattia febbrile del bambino oppure può verificarsi in malattie non infiammatorie, in stati di disidratazione e in patologie infiammatorie renali. Gli agglomerati di leucociti si formano nel tubulo; la loro presenza è segno di malattia insita del rene (glomerulare e/o tubulare) e non fa riferimento a patologia extrarenali con coinvolgimento dell'organo.

CRISTALLI: in genere riflettono elementi metabolici e quindi un'alterata concentrazione ne determina la precipitazione.

CHETONURIA

2. Azotemia, creatininemia

Il vantaggio è l'accessibilità e la facile esecuzione mentre lo svantaggio è che non è lineare il suo andamento con il filtrato glomerulare.

3. Clearance della creatinina

Le caratteristiche di vantaggio e svantaggio nell'esecuzione sono analoghe a quelle elencate per azotemia e creatininemia. Ci sono discrepanze tra i laboratori nel metodo di valutazione. La classificazione della creatininemia permette una distinzione tra la tipovera o dovuta a cromogeni (sostanze coloranti che interferiscono con il dosaggio della creatinina, poco frequenti ma è sempre meglio essere previdenti nella valutazione di una creatininemia non normale). La clearance della creatinina ha andamento non lineare ma stima l'andamento del filtrato glomerulare attraverso la formula UV/P. Per la valutazione di questo parametro non è necessario il prelievo delle urine nelle 24h, cosa positiva dato che il paziente è poco compliant.

4. Test funzionalità tubulare

5. **Imaging:** ecografia, urografia dinamica, scintigrafia, cistouretrografia minzionale.

EMATURIA

ANAMNESI

- esordio: acuto o subacuto, trauma,
- eventi infettivi: impetigo, faringotonsillite (streptococco b emolitico del gruppo A) e diarrea
- qualità: vera o falsa nel caso di ematuria, glomerulare o non glomerulare, micro o macro
- severità: segni e sintomi associati
- temporalità: esordio acuto o cronico, continua o intermittente
- storia familiare: altri famigliari affetti, tumori di Wilms, calcolosi, dialisi o trapianto, ipoacusia (sindrome di Alport), malattie della coagulazione. In caso di sospetto di familiarità conviene raccogliere le urine nelle 24h in modo da avere informazioni riguardo la dinamica temporale della funzionalità renale ed evidenziare realmente quale sia il problema.

CAUSE

- malattia glomerulare
- infezioni
- malattia ematologica
- calcolosi renale con ipercalciuria
- anomalie anatomiche
- stress fisico
- farmaci

VALUTAZIONE CLINICA

-Emocromo

-Creatinina

-C3

-Azotemia

-Glicemia

-Urinocultura

-Ecografia renale

-Dipstick test effettuato a fresco: ematuria, emoglobinuria, mioglobinuria si considerano positive con 2 o più emazie per campo ad alto ingrandimento. L'acido ascorbicopuò dare un falso positivo mentre le infezioni delle vie urinarie possono dare falsi negativi.

-Morfologia delle emazie: si fa sfruttando la microscopia ottica su almeno 0,5 ml di pellets da urine da 10ml; ma ciò che è importante per differenziare l'origine dell'ematuria.

-Biopsia renale si effettua con ematuria microscopica severa e persistente o microscopica associata a:
-ridotta funzionalità renale –proteinuria oltre i 150mg/24h –ipertensione arteriosa –secondo episodio di ematuria macroscopica.

-Cistoscopia: esame invasivo che si effettua in caso di -ematuria rosea/rosso, -disuria importante, -urine sterili con questi segni di infezione delle vie urinarie.

DD DI SECONDO LIVELLO DI EMATURIA GLOMERULARE

Oggi si parla di glomerulopatia e non più dei singoli quadri di manifestazione delle malattie renali

-NEFROPATIA DA IGA: accumulo mesangiale di IgA che determina ematuria spostando l'equilibrio a livello dei podociti

-GLOMERULONEFRITE ACUTA STREPTOCOCCICA:

-GLOMERULOPATIE MEMBRANOSA/MEMBR PROLIFERATIVA/RAP PROGRESSIVA

-SINDROMI NEFROSICHE: In particolare la Glomerulonefrite a lesioni minime

-NEFRITE DA LUPUS

-NEFRITE DA INFEZIONE CRONICA

-MALATTIA DI GOODPASTURE

-PORFIRA ANAFILATTOIDE SCHONLEIN HENOLCH

-SINDROME EMOLITICO UREMICA

-SINDROME DI ALPORT

-EMATURIA BENIGNA FAMILIARE

PROTEINURIA

1-5% dei bambini ha proteinuria; è anche vero che la stessa percentuale dei bambini non ha malattia renale. Quindi la prevalenza del 5-15% ha "una sola crocetta" di proteinuria al dipstick. Il 10% dei bambini con proteinuria ha ancora anomalie dopo 6-8 mesi ma la malattia renale è solo nel meno del 2% dei bambini. Le urine ricche di proteine appaiono schiumose.

Il Dipstick può presentare Falsi positivi dovuti a un pH>8 o a contaminazione del campione con disinfettanti cutanei, mentre farmaci o sangue possono rendere la lettura difficile. Esso fornisce una stima semiquantitativa della proteinuria:

Tracce = 5-20 mg/dl

1+ = 30 mg/dl

2+ = 100 mg/dl

3+ = 300 mg/dl

4+ = >2000 mg/dl.

Il dipstick urine comunemente usato, tra le varie proteine presenti nelle urine rileva l'albumina a concentrazione ≥ 15 mg/dl per un volume urinario di 2 l/die (escrezione di albumina ≥ 300 mg/die in un adulto), mentre non è in grado di individuare la microalbuminuria (escrezione di albumina di 30-300 mg/die in un adulto). Proprio per questo motivo si dovrebbe in realtà parlare di albuminuria. In laboratorio vengono invece misurate diverse proteine (anche altre proteine plasmatiche e proteine prodotte da reni e vie urinarie), quindi la proteinuria sarà maggiore dell'albuminuria.

Per misurare la proteinuria si fa la diuresi delle 24h poiché non è costante nella giornata e nemmeno in base alla posizione assunta dal soggetto;

CAUSE

-Non associata a patologie: eziologia di tipo febbrile, posturale e da stress fisico;

-Tubulare: di tipo ereditaria come cistinosi e morbo di Wilson;

-Acquisita da farmaci e sostanze tossiche: paracetamolo che porta a necrosi tubulare;

-Glomerulare: può essere persistente asintomatica e può essere di tipo nefrosico o da glomerulonefrite.

CARATTERISTICHE DI SINDROME NEFROSICA:

-Proteinuria massiva >2mg/dl;

-Iperlipidemia;

-Ipoproteinemia<2mg/dl;

-Edema.

NB: La glomerulonefrite a lesioni minime è la più frequente nell'età pediatrica e non porta a IRC se non quando si manifesta in forme particolarmente gravi; Essa ha una buona risposta agli steroidi ecco perché

con una sindrome nefrosica clinica inizio la terapia steroidea. Se la proteinuria è corticoresistente, allora procedo con la Biopsia renale per valutare lo stato renale.

L'EGA potrebbe essere manifestazione di patologia renale (ex: acidosi tubulare prossimale). Quando si sospetta una acidosi o una alcalosi respiratoria bisogna sempre fare il prelievo arterioso. Si può fare da sangue capillare per valutare semplicemente il profilo metabolico; è una metodica comunque che è preferibilmente da evitare.

Nel prelievo arterioso ho due possibilità di accesso: a femorale e a radiale. Bisogna fare attenzione che il campione non prenda aria poiché può falsare pO₂ e pCO₂; dopo la raccolta il prelievo viene chiuso tappando subito o piegando l'ago.

CURVE DI CRESCITA E ETÀ DEL BAMBINO

ETÀ ANAGRAFICA: detta anche cronologica ed è calcolata in base all'anno di nascita;

ETÀ STATURALE: corrisponde all'età anagrafica in cui l'altezza di un soggetto corrisponde al 50° percentile.

ETÀ OSSEA: calcolata con radiografia del polso della mano sx.

DIARREA E GASTROENTERITE DA ROTAVIRUS

Diarrea acuta: se dura meno di 14gg

Diarrea cronica: non presuppone essere stato acuto (protratto invece lo presuppone)

Diarrea protratta: presuppone un evento acuto che si è protratto, appunto

Quando un bambino con diarrea deve essere ospedalizzato? In caso di shock, severa disidratazione, non riesce ad assumere la soluzione reidratante orale, vomito intrattabile o biliare, se il bambino ha meno di 2mesi o con patologia sottostante allora deve essere ospedalizzato; idem evacuazioni abbondanti, oligoanuria (se non ha IR è una stima della gravità della disidratazione), pianto senza lacrime. Ultimo ma non meno importante è l'affidabilità della famiglia!!

-Valutare clinicamente la disidratazione; la misura migliore è la percentuale di peso corporeo che il bambino ha perso. Alla fine non esistono prove enormi che possano avvalorare questa tesi. Attenzione che la disidratazione potrebbe essere maggiore della perdita di peso.

Il bambino come appare? Letargico, secco, sudato, agitato. Una persona molto disidratata sono gli occhi rossi. Un altro segno è il Refilling capillare: il suo prolungamento è un segno molto fedele.

Quando e fare gli esami? Il bambino con gastroenterite acuta non necessita di esami di routine ma possono essere in determinate circostanze resi necessari da alcune situazioni. Gli esami di laboratorio che ci suggeriscono l'eziologia della gastroenterite e se è disidratato:

-EMOCROMO: nessun ruolo né nella disidratazione né nella predittività dell'infezione;

-PCR: è un forte indicatore di infezione batterica

-BIOCHIMICA: no ruolo nella infezione batterica mentre se l'Urea è >7 allora potremmo ipotizzare una disidratazione

-ELETTROLITI: non hanno ruolo nella predittività ma se si trovano $\text{HCO}_3^- >15$ basta per valutare la disidratazione.

-ES MICROBIOLOGICI: non so utili di routine; la coprocoltura infatti ha bisogno di 3gg e quindi i tempi lunghi non sono utili per valutare lo status del bambino.

Gli esami microbiologici sono obbligatori nel bambino sotto i 3 mesi, in caso di shock settico, se le feci sono fortemente liquide, immunocompromessi, anamnesi con viaggio in paesi tropicali, epidemia da particolari patogeni e in caso di diarrea protratta.

Il prelievo ematico deve essere effettuato quando la disidratazione è severa con compromissione del circolo, quando si richiede una idratazione ev, rischio di iperNatremia (a causa di comorbidità o a causa di anuria).

Quando si dimette il bambino? Quando l'apporto orale supera le perdite, quando ha recuperato peso e una buona idratazione e quando non c'è più necessità di terapia in vena. Mai fare una dimissione protetta cioè non dimetterlo per poi affidarlo alle cure del pediatra territoriale.

Nonostante ci troviamo in un paese dove esiste il Vaccino per il Rotavirus, esso sta crescendo in quanto a incidenza. Rappresenta il 27% dei bambini ospedalizzati e il 10% tra i bambini che giungono dal pediatra territoriale. L'età è un fattore inversamente collegato alla gravità della diarrea; in caso di un agente infettivo, questo andamento è ancora più accentuato. Anche nei Paesi ad alto reddito, la gastroenterite da rotavirus è molto diffusa, ma raramente letale. La malattia, tuttavia, comporta un aggravio importante della spesa sanitaria, sia per i costi diretti (ricoveri, visite, cure) che per i costi sociali (giorni di lavoro persi).

EPIDEMIOLOGIA

La trasmissione dell'infezione avviene per via oro-fecale ma è possibile anche la trasmissione per via respiratoria o per contatto. Il tempo di incubazione è di 36-48 ore e il paziente infetto può eliminare il virus attraverso le feci per 2-5 giorni dopo l'arresto della diarrea. Il quadro clinico delle gastroenteriti da rotavirus non è specifico. Gli episodi acuti sono caratterizzati da febbre moderata, disturbi gastrici, vomito non biliare e diarrea acquosa profusa non maleodorante che si protrae per 3-8 giorni. La diarrea può avere una durata anche maggiore (fino a 3 settimane) soprattutto nel lattante e, rispetto alla maggior parte delle gastroenteriti, conduce più frequentemente a disidratazione.

IL VIRUS E LA RISPOSTA IMMUNITARIA

Il rotavirus è un virus a RNA della famiglia dei Reoviridae e possiede due proteine nella struttura esterna del capsido che vengono utilizzate per la classificazione dei sierotipi e dei genotipi. Queste proteine sono la

glicoproteina VP7 (G) e l'emoagglutinina proteasi sensibile VP4 (P). I rotavirus si localizzano nel tratto prossimale dell'intestino tenue. Dopo la replicazione, che avviene all'interno dell'epitelio intestinale, le particelle virali vengono rilasciate nel lume e continuano a replicarsi nel tratto distale dell'intestino tenue. Nonostante la localizzazione superficiale dell'infezione, i rotavirus inducono sia una risposta immune locale che una risposta sistemica. L'infezione primaria induce memoria immunologica specifica delle cellule B e T: questa non è sufficiente a prevenire una reinfezione, ma riduce la gravità delle infezioni contratte negli anni successivi, che, generalmente, si presentano in forma più lieve o decorrono asintomatiche.

La ripetuta esposizione al virus durante l'età pediatrica contribuisce a consolidare l'immunità verso l'infezione e giustifica la rarità delle manifestazioni cliniche dell'infezione nell'adolescente e nell'adulto. Dopo i primi cinque anni di vita, praticamente tutta la popolazione presenta anticorpi circolanti contro il rotavirus.

GASTROENTERITI DA ROTAVIRUS E CELIACHIA

Un recente studio prospettico, che ha studiato per 10 anni una coorte di 1931 bambini portatori di genotipo HLA associato alla malattia celiaca, ha rilevato un'associazione tra il rischio di sviluppare la celiachia in bambini geneticamente predisposti e la frequenza di infezioni da rotavirus.

Nel 2006, alcuni autori italiani hanno ipotizzato che l'infezione da rotavirus potrebbe intervenire nella patogenesi del morbo celiaco attraverso un meccanismo di mimetismo molecolare. Secondo i risultati di questa ricerca, infatti, la proteina Vp7 dei Rotavirus è omologa ad un auto-antigene che viene riconosciuto dalle immunoglobuline sieriche (IgA) dei malati di celiachia in fase attiva, che non hanno eliminato il glutine dalla dieta. Queste IgA sono invece assenti nei celiaci che seguono una dieta priva di glutine, nelle persone sane, ed in persone affette da patologie autoimmuni diverse dalla celiachia (quali sclerosi multipla, lupus eritematoso sistemico, morbo di Crohn).

Questo studio ha inoltre osservato che gli anticorpi anti-Vp7 erano in grado di incrementare la permeabilità delle cellule epiteliali intestinali e di attivare i monociti, scatenando una risposta infiammatoria. È ipotizzabile, pertanto, che quando un soggetto predisposto alla celiachia viene infettato dal Rotavirus, produce anticorpi che riconoscono la proteina Vp7, ma riconoscono anche una proteina simile presente sulle cellule del rivestimento del canale intestinale, slatentizzando la malattia.

I VACCINI ANTIROTAVIRUS

Il primo vaccino antirotavirus è stato ritirato dopo 10 mesi dall'immissione in commercio poichè il rischio di invaginazione entro 3-14 giorni dalla somministrazione era 20 volte maggiore rispetto all'atteso dopo la prima dose, e 5 volte maggiore dopo la seconda dose. Il meccanismo patogenetico dell'invaginazione intestinale associato al vaccino contro rotavirus non è chiaro: è possibile che il virus vivo attenuato potesse causare un aumento dello spessore della parete dell'ileo distale e linfadenopatia, aumentando il rischio di invaginazione. Successivamente altri vaccini antirotavirus sono stati studiati. All'inizio del 2006 sono stati pubblicati i risultati dei trial relativi a due nuovi vaccini, ambedue a base di virus vivi attenuati, da somministrare per via orale nei neonati a partire dalla sesta settimana di vita: il Rotarix e il Rotateq. Pur avendo una composizione differente, entrambi i vaccini sono stati autorizzati all'immissione in commercio con l'indicazione terapeutica della prevenzione dell'infezione da rotavirus tipo G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]. Rotarix richiede la somministrazione entro la 16^a settimana, ma in ogni caso la seconda dose deve essere somministrata entro le 24 settimane di età e può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini. Rotateq richiede la somministrazione di 3 dosi a distanza di almeno un mese una dall'altra. È opportuno che l'ultima dose sia somministrata prima delle 20-22 settimane di vita, comunque non oltre le 26 settimane (6 mesi). Rotateq può essere somministrato insieme ad altri vaccini, ad eccezione del vaccino antipolio orale, dalla cui somministrazione devono trascorrere almeno due settimane. L'invaginazione intestinale non appare associata a nessuno dei due vaccini. Questi vaccini sono, comunque, controindicati nei bambini con una storia di invaginazione intestinale o con problemi all'intestino che potrebbero predisporli a questa complicanza e, trattandosi di vaccini vivi attenuati, nei pazienti immunodepressi. Nel febbraio 2006, la FDA ha autorizzato l'immissione in commercio del Rotateq, attualmente unico vaccino antirotavirus autorizzato negli USA ed introdotto nel calendario nazionale come vaccinazione raccomandata nei neonati, a 2, 4 e 6 mesi di vita.

MALATTIA CELIACA

INTOLLERANZA PERMANENTE ALLE GLIADINE DEL FRUMENTO E ALLE PROLAMINE DI ORZO E SEGALE.

Si verifica in individui geneticamente suscettibili quindi caratterizzati dalla presenza di un particolare aplotipo HLA di classe 2 (DQ2 e DQ8). Il 30% della popolazione generale ha l'aplotipo compatibile con la celiachia. Il non avere questo aplotipo esclude l'insorgenza di malattia poiché l'HLA di classe seconda serve a presentare l'antigene; in questo caso la mancanza del gene non permette la presentazione da parte delle cellule APC ai linfociti TH CD4+. Il linfocita riconosce ciò che è presentato dall'HLA da parte del Tcellreceptor, successivamente prolifera e poi produce citochine infiammatorie.

Ladiagnosi di celiachia si basa sulla ricerca degli AB anti transglutamminasi (IgAmucosali). La transglutaminasi che a noi interessa è la TG2 che è una proteina enzimatica. Il motivo per cui questo si verifica è che gli epitopi restano mascherati; nel momento in cui viene smascherato la patologia ha inizio.

CELIACHIA SINTOMATICA: intestinali o extraintestinali ma sono presenti;

CELIACHIA SILENTE: senza sintomatologia che possa portare a sospetto di patologia.

CELIACHIA CON QUADRO CLASSICO: malnutrito, addome espanso; oggi non si vede più.

CELIACHIA POTENZIALE: ha le lesioni istologiche intestinali; in realtà possono non esserci poiché la patologia è ancora latente; si può avere i sintomi senza lesione!

La lesione istologica è una condizione sine qua non; è quindi una patologia intestinale alla nascita ma sistemica per definizione poiché caratterizzata dalla presenza degli anticorpi.

La severità delle lesioni può variare. La "classificazione Marsh" distingue i classici cambiamenti patologici della malattia nell'intestino tenue:[56]

- Marsh stadio 0: mucosa normale
- Marsh stadio 1: aumento del numero di linfociti intra-epiteliali, in genere in un numero superiore al 20% degli enterociti
- Marsh stadio 2: proliferazione delle cripte di Lieberkühn
- Marsh stadio 3: parziale o totale atrofia dei villi

Marsh stadio 4: ipoplasia dell'architettura piccolo intestino.

L'evoluzione della malattia è sempre graduale e passa per tutte le tappe evolutive. Quando c'è suscettibilità vi è aumento dei linfociti epiteliali di tipo CD8 e CD4+: in una persona normale abbiamo meno di 20 linfociti ogni 100 enterociti. I CD4 si trovano nella lamina propria ma non stanno mai all'interno dell'epitelio di superficie; successivamente si allungano le cripte e/o si appiattiscono le cripte: il rapporto tra lunghezza del villo (dalla punta alla base) e profondità della cripta è normalmente di 3:1. Nel morbo celiaco questo rapporto aumenta in rapporto 2:1, 1:1 o addirittura si inverte. Nelle cellule delle cripte si trova il comparto proliferativo che serve per il rinnovo dell'enterocita. Esso infatti nasce alla base della cripta, migra e sale e quando raggiunge il terzo medio del villo si differenzia. All'apice del villo muore tramite apoptosi. Nella celiachia vi è un aumento del potere replicativo delle cripte e un aumento della suscettibilità all'apoptosi. Il turnover risulta quindi molto alto e a un certo punto non si può più compensare, atrofizzando così il villo.

Nella diagnosi differenziale di Atassia, esiste l'atassia da glutine poiché ci sono nella celiachia, come in tutte le malattie autoimmuni, autoanticorpi come anticorpi anti-tTG6, una transglutaminasi espressa principalmente a livello cerebellare.

Il celiaco può avere solo una ipertranamilasemia idiopatica senza clinica intestinale, ecco che qui il problema principale non è elencare i sintomi della celiachia ma quello di evidenziare le categorie di pazienti a rischio definiti ClinicalSettings(vedi dispensa). Ricorda che i famigliari di primo e secondo grado hanno una prevalenza del 10% quindi è corretto effettuare uno screening.

Il rischio di sviluppare altre malattie autoimmuni cresce dopo un'esposizione inappropriata al glutine a seguito di diagnosi e senza trattamento

L'esordio della celiachia è connesso alla sierconversione ed ecco spiegato perché la celiachia è una malattia che spesso si manifesta in età adulta. Il fatto di non dare il glutine nei primi 5 mesi e fare alimentazioni raffinate hanno ritardato l'esordio e quindi il fenotipo della malattia.

la visione istologica della celiachia; è obbligatorio prelevare più frammenti in corso di endoscopia. Normalmente l'anatomopatologo ne analizza solo uno e lì si ferma se è soddisfacente. È una lesione a mosaico ed è per questo che non basta una singola biopsia. In un paziente celiaco (TGA positivo) con biopsia normale ci sarà un'altra lesione però di tipo immunologico caratterizzata da attivazione mucosale decisamente accelerata con CD25 (espresso dai T che dai macrofagi, è segno di attivazione immunologica) nella lamina propria;

TEST SIEROLOGICI

Gli anticorpi anti transglutaminasi di tipo IgA, o IgG in caso di deficit di IgA, sono estremamente diagnostici. Nelle patologie con aumento della permeabilità intestinale si evidenzia un aumento della produzione di Interferone Gamma e si può valutare questa caratteristica con un test agli zuccheri. Consiste nella somministrazione di due zuccheri assorbiti per via paracellulare e transcellulare. Si misura poi la quantità degli zuccheri nelle urine.

Sembra che vi sia un aumento della produzione di AGA in tutte quelle patologie che sono associate all'aumento della permeabilità intestinale, vale a dire che ciò si evidenzia anche in caso di fibrosi cistica. Gli AGA deaminati sono un po' più sensibili e specifici.

La diagnosi di celiachia è una diagnosi molto facile ma il difficile è nel sospettarla.

Nel bambino con quadro clinico di malassorbimento e sintomi correlati all'assunzione di glutine, in presenza di una positività per anticorpi anti-tTG IgA superiore ad almeno 10 volte il valore soglia, confermata dalla positività per gli EmAlG e dalla presenza del profilo genetico compatibile (HLA-DQ2 e/o DQ8), si pone diagnosi di celiachia senza ricorrere alla biopsia duodenale. (tratto dalle linee guida)

DIETA: escludere orzo, segale e frumento (grano tenero e grano duro); è concessa l'avena e il mais. Ogni anno vengono cesiti i prodotti usciti. Il glutine è consentito fino a 20ppm.

Gli attivatori chiave della malattia celiaca sono i peptidi immunogenici specifici della gliadina (contenenti glutammina) resistenti alla digestione enzimatica pancreatica e gastrica che riescono a trovare passaggio per arrivare alla lamina propria grazie a modificazioni delle giunzioni serrate intercellulari e all'aumento della permeabilità intestinale che si verifica in questa patologia come in altre patologie infiammatorie gastrointestinali. A questo punto entra in gioco la transglutaminasi tissutale (tipo II) (tTG), enzima ubiquitario intracellulare calcio dipendente che catalizza legami covalenti tra glutammina e lisina e che in alcune circostanze viene liberato nel comparto extracellulare. I peptidi introdotti sono deamidati dall'attività enzimatica della tTG creando epitopi con aumentato potenziale immunostimolatore e modificando la struttura dei peptidi gliadinici aumentandone l'affinità con antigeni HLA DQ2 e DQ8. Tali peptidi possono legarsi covalentemente alla tTG extracellulare nella lamina propria intestinale. I peptidi così modificati vengono presentati in complessi con HLA DQ2 o DQ8 dalle cellule presentanti l'antigene (cellule dendritiche, macrofagi, cellule B) ai linfociti T CD4+, che produrrà interferon Gamma. Il riconoscimento del complesso peptidi- HLA da parte dei linfociti T è responsabile della loro attivazione e del rilascio di molteplici citochine. Alcune conducono all'attivazione e all'espansione clonale delle cellule B che producono anticorpi contro il glutine ma anche autoanticorpi contro la tTG; altre hanno azione proinfiammatoria e stimolano la secrezione delle metalloproteasi di matrice da parte dei fibroblasti e cellule infiammatorie con conseguente remodeling tissutale. Al danno tissutale consegue un ulteriore rilascio di tTG nel comparto extracellulare. Consensualmente all'attivazione di questi meccanismi e all'aumento dell'infiltrato linfocitario T CD4+ nella lamina propria, si assiste all'aumento nell'infiltrato linfocitario intraepiteliale (T CD4- CD8+, T CD4- CD8-) che esercitando attività citolitica, conduce alla distruzione dell'epitelio. Le lesioni della mucosa intestinale (atrofia dei villi e iperplasia delle cripte) riscontrabili con l'esame biotico sono il risultato di questo processo immunologico dinamico e modulabile nel tempo.

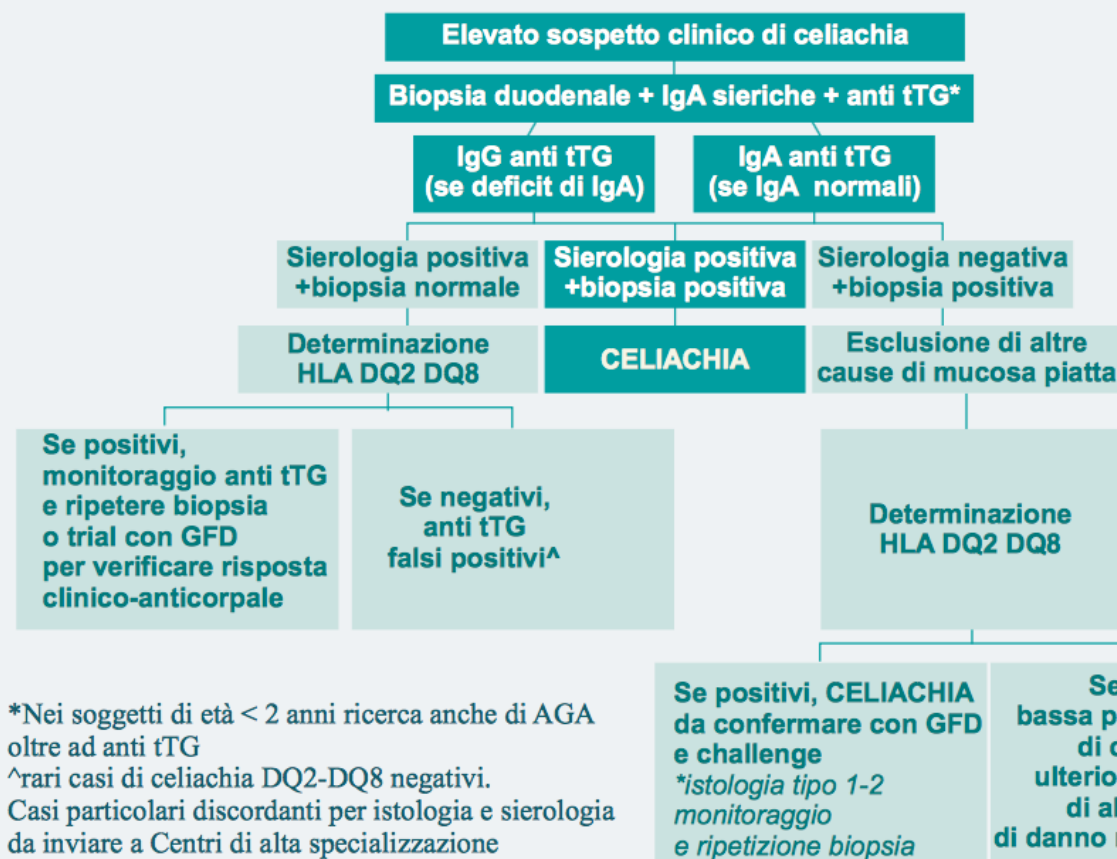
Il glutine contiene sequenze che attivano l'immunità innata e altre che si legano all'HLA e vengono quindi presentate alla cellula T; queste sequenze vanno ad attivare la cellula dendritica la quale produce "una batteria di cose" che rendono la cellula T pronta a rispondere al peptide che si è legato al DQ2 e viene riconosciuto dal T cell receptor; questi peptidi provoca lo smascheramento dell'antigene e provoca una espansione clonale delle cellule T committed antigliadina così da generare le condizioni della malattia.

Questi peptidi generano modificazioni precocissime a livello della cellula epiteliale così che possano raggiungere le cellule deputate alla difesa immunitaria; il blocco di questo meccanismo potrebbe essere alla base di un'eventuale terapia.

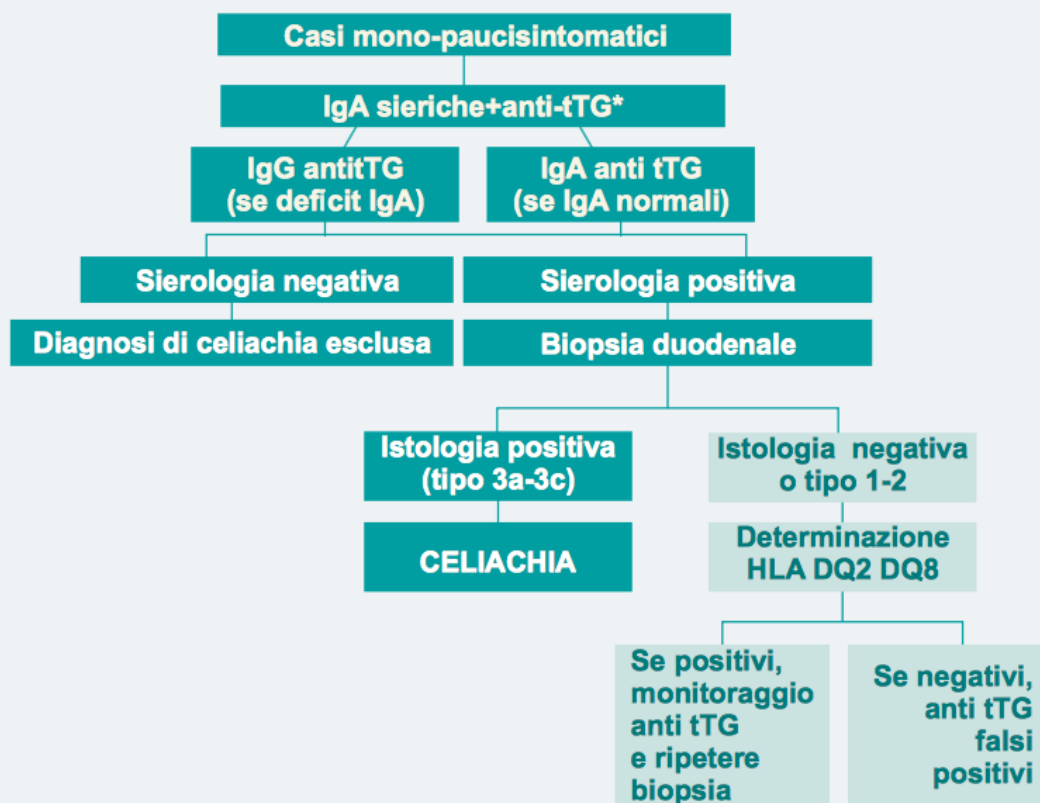
Oppure si può intervenire modificando il glutine (glutine ancestrale che sono meno allergenici) oppure bloccando le citochine.

Fig. 1

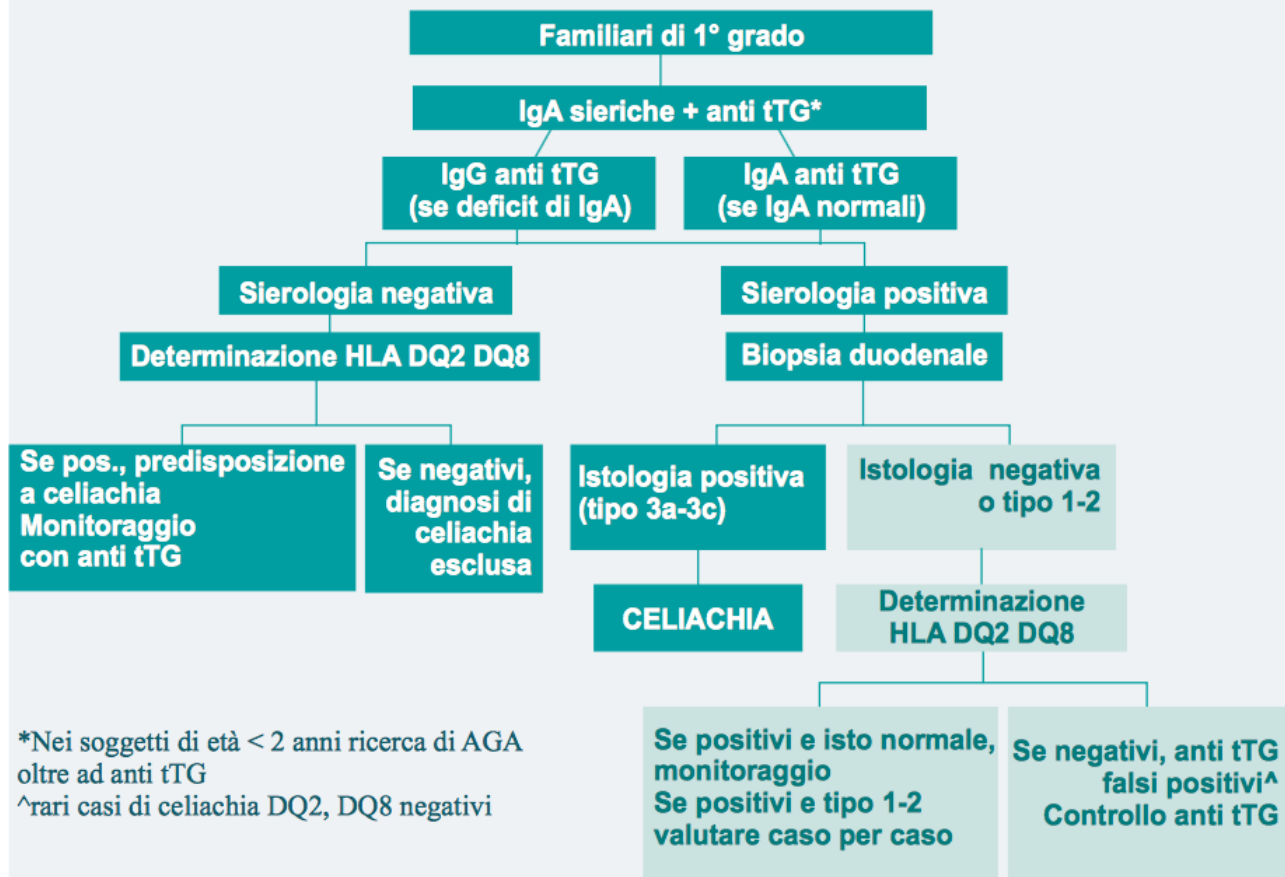
Soggetti ad elevato rischio di celiachia (forme di malassorbimento franco con calo ponderale, astenia e diarrea)



Soggetti a moderato-basso rischio di celiachia: casi mono-paucisintomatici (Fig. 2)



Familiari di 1° grado (Fig. 3)



DOLORE ADDOMINALE ASSOCIATO A DISPEPSIA

DISPEPSIA: da almeno 12 settimane dolore o fastidio ricorrente nella parte superiore dell'addome. Le tipologie associate sono differenziate in base alla genesi(Ulcera, Dismotilità o nessuno dei due) Su questo concetto si basa la DIAGNOSI DIFFERENZIALE:dispepsia funzionale (MRGE, ulcera peptica, ulcera da fans, da h. pylori, esofagite da eosinofili, disturbi della motilità, extra intestinali, disturbi psichiatri ecc) . Cosa non deve fare il pediatra: dare falsi segnali di allarme.

Quando bisogna intervenire?

- Dolore epigastrico irradiato al dorso (NON è funzionale);
- Vomito persistente (NON è funzionale);
- Ematemesi e melena (NON è funzionale).

Come intervenire? Sono state proposte 5 modalità di intervento:

- Endoscopia con biopsia;
- Terapia specifica HP;
- Farmaci antisecretori;
- Test per HP;
- Approccio con terapia empirica in paziente senza segnali di allarme.

In assenza DEI SEGNALI D'ALLARME ma con dolore addominale ricorrente si effettua terapia empirica e dopo si prosegue con EGDS.

Quali sono le cause?

REFLUSSO nel neonato è fisiologico mentre diverso è il rigurgito. Il reflusso gastroesofageo è funzionale nel post prandiale; si può effettuare una Phmetria in caso di una situazione che faccia sospettare una patologia.

SINDROME INTESTINO IRRITABILE: E' una patologia ma non ha caratteristiche attribuibili ad alcuna alterazione biochimica o di struttura. Si presenta con alterazioni dell'alvo e dolore addominali ricorrenti. È importante valutare la diagnosi differenziale di questa patologia in quanto la diagnosi è da esclusione. (RCUE, Chron, coliti microscopiche, microcitiche).

INTOLLERANZA AL LATTOSIO

STIPSI: meno di tre evacuazioni a settimana. Criteri di Roma.

Nel bambino è molto importante la consistenza delle feci. Se da sempre le feci sono normali e da un certo punto il bambino comincia ad averle molli senza altre variazioni; se questo quadro è associato a dolore allora probabilmente siamo di fronte a un disturbo funzionale. Idem se ho muco nelle feci ma in caso di melena no.

Per valutare la qualità dell'alvo devo quindi considerare:

- Numero evacuazioni;
- Urgenza evacuazioni;
- Sforzo;
- Senso di incompleta evacuazione;
- Sangue e muco.

NB: Se il muco vernicia le feci, tipico del transito accelerato. Nelle malattie infiammatorie croniche è invece dentro le feci.

I segnali di allarme per alterazioni intestinali sono:

- perdita peso (chiedere se cresce e valutare se e il peso cala rispetto alle curve).
- Sanguinamento rettale (non deve esserci eccetto, in stipsi forte, può esserci fissurazione anale)
- Febbre importante, spia di infezioni acute o croniche.

Quali esami fare in caso di alterazioni dell'alvo?

- Esami sangue;
- VES,
- Calprotectina fecale (marker infiammatorio anche in fibrosi cistica o celiachia),
- Esame parassitologico delle feci;
- Ab anti transglutaminasi (non è tipico sintomo di esordio della celiachia ma i sintomi della celiachia sono tantissimi! dalla bassa statura alla pubertà ritardata, ma non se il bambino è ancora allattato).

DOLORE PAROSSISTICO ISOLATO: non associato né a turbe alvo né a disturbi alte vie digerenti causato da una serie di patologie che partono dal disturbo psichiatrico all'infarto intestinale, porfirie ecc. Escludere causa chirurgica. Una metodica è l'ecografia che risulta utile nella valutazione del diverticolo di Meckel (idem la scinti con Tc marcato).

Se il bambino non ha nulla lasciamolo in pace coi suoi doloretto e bon. Il bambino ha mal di pancia, se non adeguatamente supportato non diventa adulto equilibrato, esasperazione.

Storia negativa per segnali di allarme e esami negativi consentono di fare diagnosi di disturbo funzionale, resta solo una minoranza di pazienti di cui approfondire la storia.

Casi clinici.

Ipertransaminasemia è danno epatico; aminotransferasi, enzimi citosolici. Liberazione di enzimi dopo danno organo. Varie cause: infezioni, patologie biliari, celiachia, obesità, epatiti, farmaci... Il fegato è uno spettatore innocente (tranne epatite) a volte autoimmune. Anamnesi, esame obiettivo e esami laboratorio. Ipertransaminasemia più segni epatopatia specifica: esempio ittero dopo ingestione mitili.

Ipertransaminasemia isolata.

1. Bambino di 12 anni con ipertransaminasemia da 6 anni. AF muta. No infezioni no farmaci. Crescita e sviluppo ok. EO buone condizioni peso altezza 50 percentile milza non palpabile fegato a 5 cm dal margine costale. Lab: negativi markers virali, no anticorpi, test sudore negativo. Quindi? Ecografia: fegato con eco struttura finemente disomogenea, iperecogeno da steatosi, no patologia vie biliari. Biopsia epatica: epatite cronica attiva con immagini suggestive di cirrosi. Ceruloplasmina 21 mg/DL, copremia sotto 40 copruria basale di 80, oculistica negativa. Genetica: morbo di Wilson. Accumulo di rame in fegato e altro. Esordio in età pediatrica senza altri segni. Criteri diagnostici almeno due: bassa cerulo plasmina, ??? ,copruria post carico, concentrazione rame epatico dopo biopsia. Il 10 per cento dei bambini con ipertransaminasemia ha valori normali di cerulo plasmina. Attenzione a misconoscere malattia di Wilson. Copruria tendenzialmente più bassi. In tutti i bambini sopra 3 anni con ipertransaminasemia di origine non definita.

2. Bambina 3 anni ipertransaminemia a 2 anni occasionale. Vomito nel primo anno, crescita e sviluppo ok. EO ottime condizioni, fegato 5 cm di consistenza aumentata. Ceruplasmina e markers negativi. Indagini normali. MA la bambina non gradisce cibi zuccherati e frutta. Intolleranza familiare al fruttosio.

3. Bambino 3 anni ipertransaminasemia. Ileo da meconio: sofferenza fetale! Crescita stentata, alvo diarroico, sviluppo ok, sospetto infezione... peso inferiore al 5 percentile, velocità di crescita normale, bersaglio genetico basso. Scarso accrescimento, steatorrea, alvo diarroico, ileo da meconio, test sudore borderline: FIBROSI CISTICA.

Ileo da meconio è spia fortissima di fibrosi cistica. Genetica: delta f 508 mutazione e mutazione mild su altro allele.

4. Caso clinico: 11 anni buone condizioni ipertransaminasemia occasionale in esami di routine. EO: età cronologica di 11 aa e 2 mesi peso sopra 95 altezza sopra 75, dovrebbe essere 39. Epatomegalia.

Esami laboratorio negativi. All'eco fegato con steatosi media. Considerato l'eccesso ponderale e il quadro ecografico è diagnosi di epatopatia associata ad obesità. Bambino a dieta: ritorna tutto nella norma.

MALATTIE GENETICHE DA ACCUMULO

CASO CLINICO 1990 bambino di tre mesi portato in PS per inappetenza, letargico, tachipnoico, pH 7,2, acidosi metabolica gap anionico, chetonuria, glicemia 52. Colture, terapia con bicarbonati, test per avvelenamento: glicole etilenico.

Dopo 8 settimane ritorna con gli stessi sintomi peggiorati e spasmi muscolari, poi muore.

FENILCHETONURIA AUTOSOMICA RECESSIVA: difetto enzimatico idrossilasi, rara. Compromissione sviluppo psicomotorio, eczema, fenotipo con cute e capelli chiari. Aumento di fenilalanina plasmatica e chetoni urinari.

LEUCINOSIO MALATTIA URINE A SCIROPPO D'ACERO è malattia recessiva: manifestazioni neurologiche con exitus ritardo mentale. SuccinilCoA è ultima parte. Se vedo i metaboliti accumulati capisco dov'è il blocco.

TIROSINEMIA: no letargia o ritardo, ma quadro cronico, difetto crescita, ittero, sindrome Fanconi, rachitismo.

DIFETTI CICLO UREA (malattie rarissime): intolleranza proteine con lisinuria. Caratteristiche: iperammoniemia acuta o tardiva. Acidemia metilmalonica, propionico acidemia. DD di iperammoniemia. Molti disordini sono caratterizzati da acidemia. Vomito, rifiuto alimentazione sono comuni.

MALATTIE METABOLISMO CARBOIDRATI: accumulo glicogeno, glucosio 6fosfato... vie metaboliche preferenziali. GLICOGENOSI di vari tipi con diverse caratteristiche biochimiche, difetti in una via precisa. Alcuni deficit enzimatici rendono i carboidrati giganti (enzima derivante che manca). INTOLLERANZA EREDITARIA AL FRUTTOSIO è molto specifica (blocco conversione del fruttosio 1 fosfato) e il bambino rifiuta i cibi con fruttosio se no ha le convulsioni: meccanismo di difesa naturale; c'è ittero preepatico. GALATTOSEMIA (determina cataratta) e il quadro clinico comprende la sepsi neonatale.

MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE: mucopolisaccaridosi, gangliosidosi, sfinglipidi.

Il fenotipo è analogo ai Gargoyles francesi. Ognuna ha un suo particolare difetto enzimatico. La visceromegalia non si presenta nella mucopolisaccaridosi 4 (ragionamento clinico). Opacità corneale è caratteristica di alcune ma non di tutte le mucopolisaccaridosi (1 o 4 o 6 non le altre). Fegato e milza alla palpazione per visceromegalia: semeiotica tradizionale, quantizzarla.

SINTOMATOLOGIA

Si accumula il substrato o metabolita, lo vedo nelle urine, può dare intossicazione, malattie da molecole complesse (glicogenosi) oppure la carenza di un prodotto da effetti in base a quale funzione ha il prodotto.

Quadro clinico da deficit di energia con esordio anche neonatale: esempio beta ossidazione acidi grassi, acidosi lattica, difetti per malattie mitocondrio (serve per catena respiratoria). L'intossicazione può avere una latenza prima dell'esordio clinico. Guardare l'età del bambino per esclusione. Alcuni quadri fanno già sospettare una malattia metabolica. Fenotipi clinici associati: encefalopatia, convulsioni, letargia, danno epatocellulare, miopatia ipotonica, fenotipo. Differenziare encefalopatia acuta o cronica: lentamente evolutiva, oppure acuta con coma, letargia, convulsioni. Miopatia ipotonica: muscolo scheletrico o cardiaco, solo uno o entrambi. Dismorfismo: Quasimodo il gobbo, facies caratteristica.

1. **ENCEFALOPATIA ACUTA:** amminoacidopatie per fenomeni metabolici importanti, non lenti, esempio difetti ciclo urea.
2. **ENCEFALOPATIE CRONICHE:** da grosse molecole, mitocondriali, da accumulo lisosomiale (terapie sostitutive con enzimi sintetici che il pz non ha, molto costose ma possibili perché sono malattie rare).

Convulsioni predominanti nel quadro clinico.

3. **EPATOPATIA DA ACCUMULO:** epatomegalia, insufficienza epatica, colestasi. Cause: glicogenosi in generale (non un tipo, diagnosi di laboratorio specialistiche), insufficienza epatica con galattosemia, fruttosemia/tirosinemia sono altro gruppo. Colestasi tipica in malattia di Niemann-Pick e deficit di alfa 1 antitripsina.
4. **MIOPATIA IPOTONICA SCHELETRICA:** osservare posizione e postura bambino. Precocissima, malattia di Pott (TBC). Se sono cardiache probabilmente ci si riferisce a malattie da difetti di beta ossidazione. Descrizione del fenotipo, semeiotica tradizionale, annusare urine/feci/secrezioni. Fare anche una buona anamnesi familiare.

Malattie da accumulo lisosomiale ci sono segni patognomonicici:

- Macchia rosso ciliegia sul fondo occhio (sfingolipidosi o oligosaccaridosi).
- Cataratta in galattosemia. Lussazione cristallino in omocisteinuria (simil Marfan);
- Angiocheratoma in malattia di Fabry o oligosaccaridosi.
- Sindrome Fanconi tipica in galattosemia.

5. **ITTIOSI LEGATA AL SESSO:** tipica malattia da accumulo lisosomiale.
6. **DISOSTOSI:** malattia da accumulo mucopolisaccaridosi.
7. **CARDIOMIOPATIA** in glicogenosi 2 non nelle altre.

Malattia Niemann-Pick: (da non confondersi con la malattia di Pick) è una malattia ereditaria, caratterizzata dall'accumulo di sfingomielina, colesterolo e glicolipidi. Le tre forme di più comune riscontro sono denominate malattia di Niemann-Pick tipo A, B e C. In tutto il mondo vi sono approssimativamente 1200 casi di tipo A e B (per la maggior parte di tipo B o una forma intermedia). Questi due tipi sono caratterizzati dal deficit (assenza o funzionamento errato) di un enzima specifico, la SFINGOMIELINASI ACIDA (ASM). Questo enzima si trova all'interno di speciali comparti intracellulari chiamati lisosomi, ed è necessario per metabolizzare la sfingomielina. A causa di questo deficit enzimatico, la sfingomielina non può essere correttamente metabolizzata e si accumula all'interno della cellula, finendo col provocarne la morte e determinando il malfunzionamento di importanti organi e apparati. Tipo C. Questa variante è molto rara. Si ritiene, tuttavia, che il numero di soggetti colpiti dalla NPC potrebbe essere più alto, ma, a causa della difficoltà a diagnosticarla. I pazienti non sono in grado di metabolizzare correttamente né il colesterolo né altri lipidi all'interno delle cellule. La malattia di Niemann-Pick di tipo C si presenta inizialmente con incapacità nell'apprendimento, lieve ritardo mentale, impaccio nei movimenti e ritardato sviluppo della motricità fine. Può capitare che trascorrono diversi anni prima che venga posta la diagnosi di NPC. La malattia di Niemann-Pick di tipo C è sempre fatale prima dei 20 anni. La comparsa tardiva dei sintomi può portare a un ma è estremamente raro che un soggetto con malattia di Niemann-Pick di tipo C raggiunga i 40 anni.

Malattia di Fabry: La malattia di Fabry è un'anomalia congenita del metabolismo degli sfingolipidi. Questa malattia è una sfingolipidosi. L'epidemiologia varia seconda del paese risulta essere più frequente nelle popolazioni oceaniche rispetto a quelle europee. La causa è genetica, e riguarda le anomalie di un gene che si trova sul braccio lungo del cromosoma X. L'enzima che dovrebbe nascere svolge il ruolo di regolatore del metabolismo del globotriosilceramide. I sintomi e i segni clinici comprendono: ritardato sviluppo, febbre, acroparestesie (dolore urente alle mani e ai piedi), dolori acuti di natura neuropatica, ipo/anidrosi (difficoltà nel sudare), angiocheratoma, dispnea, nausea, cefalea, alterazioni oftalmologiche, cardiopatie, nefropatia fino all'insufficienza renale cronica, uremia terminale trattabile con dialisi e/o trapianto di rene, disturbi gastro intestinali come stipsi, diarrea, dolori crampiformi, trombofilia come ictus e infarto miocardico. Il trattamento deve prima di tutto essere indirizzato ad attenuare il dolore della persona tramite difenilidantoina, carbamazepina, gabapentin e pregabalin. In seguito si deve pensare all'insufficienza enzimatica con terapia sostitutiva con enzima prodotto dalla moderna biotecnologia agalsidasi alfa e beta.

Ittiosi legata al cromosoma X: genodermatosi. Si manifesta soltanto nei maschi in quanto legato al cromosoma X. Il segno clinico principale è la comparsa di squame di discrete dimensioni, da grigiastre a brune in base alla tipologia della cute, semiaderenti, si formano sulle superfici estensorie degli arti, addome, dorso, con possibile coinvolgimento delle pieghe (caratteristica che la differenzia dall'ittiosi volgare) e risparmio delle superfici palmo-plantari. Le squame compaiono spesso sin dalla prima settimana di vita e sono quasi sempre evidenti entro i primi 6 mesi. Tendono a diffondersi durante l'infanzia, a stabilizzarsi durante l'adolescenza e a migliorare nei mesi estivi. Talvolta associata a criptorchidismo e ipogonadismo. La causa è da ritrovarsi in un deficit enzimatico, si riscontra infatti una diminuzione della steroido-sulfatasi (STS) il cui gene responsabile viene mappato nel cromosoma X. Si differenzia dall'altra forma più comune (la volgare) in quanto le mani colpite nell'altra forma qui invece non mostrano deformazioni particolari. Il trattamento consiste nella somministrazione di agenti topici (cheratolici e preparati che contengono acido lattico o urea) come il tazarotene. Si utilizzano i retinoidi per i casi più gravi.

MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI CRONICHE

CASO CLINICO Bambino di 18 mesi che presenta muco e sangue nelle feci da 6 mesi. Nel primo anno di vita ha avuto una crescita ponderale normale tra il 25esimo e il 50esimo percentile. Nel primo anno è stato benissimo. La storia familiare è negativa per allergie o atopie, mentre il padre è affetto da malattia celiaca. Principali ipotesi diagnostiche con diarrea ematica.

Importante considerare, ancora prima di partire, che nel bambino le patologie sistemiche si traducono in una compromissione della crescita, mentre nell'adulto no. Il bambino deve crescere secondo le tabelle percentili, se la sua curva ha una deflessione c'è qualcosa che non va. L'adulto non deve crescere anzi deve dimagrire.

Quali possono essere le diagnosi differenziali?

-**Enterocolite infettiva**: di solito sono acute e se restano acute non compromettono la crescita, ma se c'è una enterocolite da Yersinia per giorni perde peso.

-**Allergia/intolleranza**. Opposto al precedente. Un bambino con allergia o intolleranza alimentare può avere sangue nelle feci con difetto di assorbimento e per questo non cresce.

-**Colite post antibiotico**. Il nostro equilibrio gastrointestinale è dovuto alla flora batterica intestinale. Siamo fatti più fatti da batteri che da cellule. Le cellule batteriche sono nel nostro corpo ma non nell'organismo (il tubo digerente tecnicamente non è interno all'organismo). Se faccio cicli di terapia antibiotica prolungati e aggressivi ho squilibrio della flora batterica intestinale con diarrea e sangue.

-**Polipi e poliposi**, Peutz-Jeghers. Il polipo è un'escrescenza e può sanguinare.

-**Malattie infiammatorie croniche intestinali**. Non frequentissime ma non rare, da tenere sempre in considerazione in presenza di diarrea ematica.

-**Enteropatia autoimmune**, che è rara in età pediatrica ma può essere.

I sintomi come diarrea, sangue e vomito sono aspecifici e quindi bisogna seguire un programma diagnostico. Eseguiamo delle analisi di laboratorio e uso indici infiammatori come Ves e PCR. Vanno prescritti a prescindere! Poi valuto lo stato nutrizionale cioè il bilancio di crescita del bambino con le tabelle percentili, se il rapporto peso/altezza si è modificato è spia di problema nutrizionale da quando la curva flette.

Lo stato nutrizionale è valutabile anche con segni clinici quali disidratazione e segni di distrofizzazione. Non dipende dal fatto che il bambino sia grasso o magro, questo è trofismo di masse muscolari del bambino che sono importanti perché sono in crescita.

Per valutare la FUNZIONE ASSORBITIVA dell'intestino posso sfruttare:

-Parametri ematochimici (proteine plasmatiche, test per assorbimento in cui do il carico;

-Coprocultura: estremamente indicativa (esempio salmonella, shigella, campilobacter e anche virus).

-Valutazione dello stato immunologico;

-Imaging per definire entità di una eventuale lesione: Rx con pasto baritato: anse dilatate. Quando c'è il fondato sospetto di malattia cronica intestinale si fa ileocolonscopia. Sede principale di Crohn è ileo terminale. In altre patologie tipo colite ulcerosa la lesione è bassa mentre il Crohn interessa dalla bocca all'ano, quindi devo esplorare tutto il tratto GI, è un'indagine invasiva da fare con endoscopista esperto.

-Videocapsula endoscopica: per patologia ileo perché è difficile raggiungerlo, vedo proprio immagini endoscopiche come se vedessi dal tubo, hanno ottima qualità, quadro estensivo dell'intestino.

Criteri internazionali per diagnosi di Crohn.

-Istologia: alterazioni a livello della parete intestinale, faccio biopsie in varie sedi sia di tessuto normale in teoria sia in zone lesionate (vedi immagini libro). Classico è l'infiltrato infiammatorio (vedo pallini neri che sono nuclei). Ci sono lesioni particolari che sono granulomi ma spesso non li troviamo perché noi facciamo biopsie random e vediamo solo il quadro infiammatorio.

MORBO DI CROHN

-Criteri internazionali per fare la diagnosi: escludere allergie o intolleranze alimentari, malattie sistemiche o infezioni (perché l'infezione può confondere. Posso avere tutte e due contemporaneamente ma prima tratto la patologia infettiva dopo penso al Crohn).

-Clinica: dolori addominali, diarrea ematica, all'esame endoscopico vedo lesioni segmentarie, stenosi (poiché trasmurale e quindi il quadro infiammatorio cronico porta a restringimento luminale, "acciottolato", infiltrato infiammatorio e granulomi. Il Crohn è una malattia che ha andamento saltatorio.

-Quadro radiologico: acciottolato con parti che protrudono e parti ulcerate, colite segmentaria, a volte fistole perché la lesione è trans murale.

Devo sempre sospettare Crohn nel bambino con fistola anale.

RCU

-Diagnosi: necessità di questi tre sintomi diarrea o sangue o pus nelle feci. Pus non c'è in crohn, qui ho ascessi delle cripte all'esame anatomopatologico.

-Endoscopia: lesione continua non segmentaria, infiammazione mucosa del retto in continuità o del retto.

-Istologia: distorsione di architettura delle cripte che non c'è nel crohn. Le cripte sono nel colon che ha epitelio monostratificato e cellule mucipare. Le cripte sono distorte, vi è anche decremento di densità cripte, appiattimento delle villosità e severa deplezione mucipara per distruzione.

FORMA INDETERMINATA

Ha tutte le caratteristiche di malattia infiammatoria cronica intestinale ma non ha caratteristiche specifiche né di crohn né di RCU. Difficoltà per il medico ma anche per l'attesa e per il followup del paziente.

Perché le malattie infiammatorie croniche intestinali sono in continuo aumento?

-Miglioramento sensibilità diagnostica;

-Sensibilizzazione: nell'ambiente ci sono più allergeni, i cibi sono più raffinati e cambia quindi la composizione della flora microbica. La composizione della flora batterica è regolata da molti fattori, ma il crohn è un'alterata risposta alla propria flora batterica quindi è un cross talk alterato tra noi e quello che ci sta molto vicino. Il crohn è uno squilibrio tra l'infiammazione eccessiva e la sua risoluzione deficitaria. C'è un eccesso di fattori proinfiammatori e difetto relativo di antiinfiammatori. La nostra flora batterica in parte si modifica e in parte si attacca alla mucosa (adesa) ed è con quest'ultima che l'organismo ha a che fare in prevalenza. L'analisi della flora nel lume è poco indicativo rispetto all'analisi di quella adesa

Il nostro organismo fa risposte immunitarie th1 (con tipicamente interferone gamma mediate) e th2 (con tipicamente IL4 mediate). Gamma interferone abbassa risposta th2 inibisce IL4.

Risposta th1 per definizione è per un'infezione, th2 risposta ad allergeni con IL15, 5, 13 ecc, poi c'è TNFalfa e altre citochine infiammatorie prodotte da tante cellule anche non immunitarie. TGFbeta e IL10 (IL10 è citochina thregolatoria come TGFbeta).

Quindi th1 inibisce th2: se c'è larga predominanza di infezioni batteriche non c'è allergia. In Occidente si sono ridotte drammaticamente le infezioni e sono emerse le allergie th2 mediate.

IL CROHN È IL PARADIGMA DELLE MALATTIE TH1. LA RCU NON HA UN PROFILO IMMUNOLOGICO CHIARO.

Nel crohn ci sono polimorfismi per IL23.

Fattori determinanti sono: genetica, sistema immune, ambiente, dieta.

La genetica identifica polimorfismi nuovi collegati o no alla malattia.

nell'istologia del morbo di crohn c'è affollamento di cellule competenti (tanti nuclei neri). Vengono dal circolo alla mucosa intestinale. Ruolo importante dei vasi che hanno un sistema di stravasamento dalle cellule (podociti): attraverso la parete le cellule endoteliali si deformano e fanno passare.

Il ruolo della flora batterica. Disbiosi ipotesi per RCU per cambio profilo batterico endoluminale che diventa più aggressivo verso se stesso. Tanti fattori giocano sui batteri commensali e nei processi infiammatori cronici c'è variazione di qualità e quantità.

TERAPIA

Infliximab è anticorpo anti TNFalfa si usa nel crohn ma è un antineoplastico.

Sulfasalazina, corticosteroidi (principi per crohn), nutrizione, antibiotici, immunomodulatori, Infliximab. Per poter controllare l'evoluzione della malattia in terapia ho vari parametri più o meno sofisticati. A qualunque costo devo indurre per prima cosa remissione clinica e poi mantenerla. Bisogna fare prevenzione di complicanze. È più facile avere remissione clinica rispetto ad istologica/endoscopica. Se ho remissione clinica ma la lesione istologica persiste è come cenere sulla brace, prima o poi riesce. Devo ottenere la guarigione istologica se no ritorna presto. Ottimizzare la crescita nel bambino quindi attenzione ai corticosteroidi per i bambini perché bloccano la crescita! Se do corticosteroidi avrò come complicanze: frequenti ricadute, facile dipendenza, perdita di efficacia, perdita capacità di prevenire la ricorrenza e le complicazioni. Quindi ecco la terapia biologica.

La maggior parte dei pazienti rispondono all'Infliximab con guarigione mucosale, buona tollerabilità, controllo buono di fistole.

Ma in un adulto con crohn faccio steroidi, poi Infliximab e supporto nutrizionale.

Nel bambino col crohn prima si fa terapia nutrizionale perché è in grado da sola con diete elementari o polimediche di indurre remissione. Formule elementari L-amminoacidi liberi, oligoelementi, minerali, glucosio, aa, acidi grassi essenziali, a volte maltodestrine. Semielementari con idrolizzati parziali di proteine, trigliceridi, malto destrine a catena corta, molecole più grosse. Polimediche con proteine intere, trigliceridi a catena lunga, vitamine, minerali. Se non riesco devo ricorrere a steroidi e biologici. La polimerica è migliore sia come formulazione sia come palatabilità.

Parametri di valutazione di efficacia della terapia: auxologia, indice attività clinica con avari parametri, indici di attività endoscopica e istologica.

La **sindrome di Peutz-Jeghers (SPJ)** è una rara malattia ereditaria, autosomica dominante. È caratterizzata da: presenza di macchie cutanee specie nelle labbra e nella bocca, polipi del piccolo e del grosso intestino, aumentato rischio di cancro in generale. La sindrome di Peutz-Jeghers è dovuta a mutazioni nella linea germinale nel gene *STK11/LKB1* che codifica per un oncosoppressore, una serina-treonina chinasi. Le pigmentazioni attorno alla bocca sono assolutamente patognomoniche perché nei casi più classici si vede tutta la bocca circondata da queste macchie, che sono come i comuni nei, soltanto molto densi ed attorno agli orifizi; se si solleva le labbra di solito si vedono le stesse macchie all'interno e se si sollevano le guance anche all'interno di esse. In alcuni casi è davvero una specie di bocca nera sia all'interno che all'esterno; certe volte queste stesse macchie si osservano anche nei piedi. Dal punto di vista istologico sono accumuli di melanociti che non hanno di per sé nessuna caratteristica che li faccia distinguere da un neo comune. È proprio il loro modo di aggregarsi la cosa più caratteristica. I polipi sono descritti in tutto il tratto gastroenterico di questi pazienti: possono esserci polipi dall'esofago fino al retto ma indubbiamente sono più frequenti nell'intestino tenue. In questi pazienti i polipi del piccolo intestino sono molto più frequenti di quelli del grosso intestino e sono forse quelli che danno più problemi perché indubbiamente le occlusioni intestinali sono molto più facili da osservare per polipi del piccolo intestino che non per polipi del grosso intestino. I polipi dal punto di vista istologico sono degli amartomi; in pratica sono formazioni costituite da tutti gli elementi della mucosa intestinale. Il polipo di questo tipo è composto da tutti i costituenti del normale intestino che sono cresciuti varie volte. L'epitelio è infatti di tipo monostratificato. Alcune aree di polipi amartomatosi possono presentare strutture caratteristiche di adenomi o addirittura essere dei polipi interamente di tipo adenomatoso.

FIBROSI CISTICA

La fibrosi cistica è una malattia genetica multi organo che colpisce gli epiteli secernenti, caratterizzata da CFTR mutata (proteina canale cloro) ed è una malattia progressiva e cronica. Autosomica recessiva con incidenza di 1 su 2500/3000; è la più diffusa nella popolazione caucasica. Clinicamente molto eterogenea. Frequenza portatori 1/25. È molto facile essere portatori ma entrambi i genitori devono essere portatori per avere la malattia nel figlio. Analizzare la curva di sopravvivenza. La mortalità: negli anni 80 era malattia con mortalità in età pediatrica mentre ora la sopravvivenza è intorno ai 40 anni cioè è diventata una malattia dell'adulto.

Biologia molecolare

CFTR è un canale ionico per anioni cloro e bicarbonato. Mappa sul braccio lungo del cromosoma 7, precisamente q31.2 ; il gene è stato clonato nel 1989¹. Codifica per proteina CFTR che è molto grande (4580 aa) , con 5 domini di grossa rilevanza clinica. La mutazione nei domini è importantissima. La proteina ha 5 domini: 2 trans membran, 1 regolatorio e 2 nuclearbinding citoplasmatici. È proteina trans membrana. Quando nasce una proteina non ha piegamenti, poi deve essere foldata.

Come avviene il folding? È evento governato da chaperonine che si rimbalzano la molecola tra differenti chaperonine, in particolare due: HSP70 e HSP90 che sono Heat Shock Protein. Una volta foldata, la proteina passa all'altra chaperonina che controlla il buon folding e se esso è corretto esce, se no la fa tornare indietro per essere foldata meglio. Il palleggiamento in genere è accompagnato da heat stress, estremamente comune in patologie da difetto genico. Quando viene palleggiata attiva molecole per stress. La "pallina" dopo processing esce e viene processata in Golgi. Il Golgi normalmente impacchetta la proteina e fa glicosilationcomplex (attacca gli zuccheri come ancora per l'attacco membrana). Ora è pronta.

CFTR è un canale attivato da ATP che fa uscire il cloro fuori dalla cellula. Normalmente è insieme al catione sodio e spinge fuori anche acqua. Fuori dalla cellula è fluidificato appropriatamente e c'è la clearance da parte delle cellule ciliate dell'apparato respiratorio. Ovviamente nella FC il muco è denso per questo si chiama anche mucoviscidosi.

Malattia monogenica però ho più di 1900 mutazioni identificate nel gene CFTR! La malattia è una: queste sono mutazioni loss of function del gene CFTR che producono una proteina non funzionante. Espressione del gene massima in : pancreas, ghiandole sudoripare, tessuto riproduttivo, ghiandole sottomucose, intestino, polmone. CFTR difettoso causa un riassorbimento abnorme di acqua e sodio, secrezioni dense e disidratate, muco viscido, infezioni ricorrenti perché le ciglia sono come immerse in una colla e non fanno clearance.

Nell' intestino diminuisce il succo intestinale.

Anche nel fegato a livello dei canalicoli biliari ho muco viscido.

Nel pancreas avrò dotti pieni di materiale denso che causa insufficienza.

Quasi 2000 mutazioni raggruppate in classi. Serve una terapia mutazione-specifica per classi di mutazione.

Prime tre classi di mutazione:

1. non ho la sintesi (la proteina ha segnale di stop e viene immediatamente degradata)
2. proteine che per mutazione non si riescono a foldare, vengono "palleggiate" tra gli chaperon e poi vengono degradate
3. proteina è foldata bene, arriva in membrana ma il canale non si apre.

Sono 3 meccanismi completamente diversi con fenotipo simile per la mancanza di funzione generale.

Ci sono poi classi 4 e 5 che sono mildmutation, cioè più "leggera" in cui c'è un pochino di trasporto ma non è sufficiente a prevenire il fenotipo, benché esso sia più leggero.

Qual è la frequenza? Classe 3 solo 4-5%, classe 2 circa il 90%, la più comune è la mutazione delta f508 , cioè deplezione di una fenilalanina in posizione 508

Tuttavia abbiamo già detto che è una malattia recessiva quindi devo avere la mutazione di 2 alleli, ma posso avere il cosiddetto "eterozigote composito", cioè sui 2 alleli ho 2 mutazioni diverse una ereditata dal papà una dalla mamma; di solito questo fenotipo è sempre FC.

Il fenotipo wild type è eterozigote con 1 allele sano e uno malato ed è sano.

¹Nel giugno del 1989, Collins e Tsui identificarono una piccola mutazione in un particolare frammento di DNA che era presente nel 70 % dei cromosomi di pazienti FC, ma assente in cromosomi normali. Si trattava di una microdelezione di tre nucleotidi che comportavano la perdita di un residuo aminoacidico di fenilalanina in posizione 508, di quella che più tardi sarebbe stata riconosciuta come proteina CFTR. Il lavoro fu pubblicato su Science l'8 settembre 1989 dal team guidato da Tsui, Collins e Riordan che definivano il gene "for the convenience of future discussion and to avoid confusion with the previously named CF protein and CF factor", "CysticFibrosisTransmembraneConductanceRegulator" (CFTR).

Posso avere un omozigote per la stessa mutazione sui 2 alleli.

Quando vicino a una mutazione severa c'è una mutazione mild il fenotipo è mild, meno importante.

I 5 domini sono importanti perché i domini citoplasmatici comunicano con gli altri che la proteina non è ben assemblata. La proteina non riesce ad uscire e andare nel Golgi.

Dovrà quindi essere degradata. Come? Una proteina prima di essere degradata nel proteasoma viene ubiquitinata (di solito su lys48) cioè subisce una modifica post traslazionale come anche glicosilazione, fosforilazione e SUMOilazione (SUMO va sempre sulla lisina come Ub). È molto importante perché se aggiungo SUMO su lys impedisco ubiquitinazione!!!

La clinica di FC

Forma classica con elevata concentrazione di sodio e cloro nel sudore perché, mentre in epitelio bronchiale CFTR porta cloro da dentro a fuori, nelle ghiandole sudoripare lo porta da fuori a dentro, quindi se blocco CFTR risultato è che sudore c'è cloro e sodio ed esso è salato. Nella storia della medicina 2 secoli fa si faceva diagnosi con assaggio sudore che risultava salatissimo. Questo è il presupposto test diagnostico del TEST DEL SUDORE .

BPCO è la definizione, comprende sinusite cronica (perché i seni paranasali sono cavità pneumatiche con produzione muco).

Azoospermia perché i vasi deferenti hanno CFTR: il maschio è sterile perché gli spermatozoi non escono. Tanti bambini hanno malassorbimento e infezioni ricorrenti. Normalmente i germi sono clearati dalla clearance muco ciliare. Se il muco è spesso i batteri si annidano, anche germi che normalmente non danno infezione come *Pseudomonas aeruginosa* e *Borrelia burgdorferi*, saprofiti che si ritrovano in genere in sala operatoria che in persone immunodepresse per HIV o FC si annidano e ad esempio lo *Pseudomonas* induce modificazioni del genotipo batterico e si adatta all'ambiente. Quando colonizza nelle vie respiratorie le condizioni cliniche della FC peggiorano drasticamente (per la diagnosi devo trovare lo *Pseudomonas* nello sputo per almeno 3 volte entro 6 mesi) nonostante antibiotico, non lo leviamo più!!! Le secrezioni si accumulano nelle vie aeree e predispongono a infezioni da: *Aeromonas hydrophila* e *Stafilococcus aureus* più altri, a volte lo *Stafilococcus* è meticillino-resistente e siamo fritti. Il problema fondamentale in FC è il danno da infezioni cronica, infiammazione bronchiale persistente, bronchiectasie e distruzione alveolare. L'infiammazione cronica prima facilita l'annidamento di batteri che peggiorano l'infiammazione e causano l'infezione in un circolo vizioso... Fino ad arrivare a quadri che necessitano di trapianto polmonare. Causa maggiore di mortalità. Segni clinici: tosse cronica e broncorrea, sinusite cronica e poliposi nasale. La forma più comune di poliposi nasale è di natura allergica, ma in FC è idiopatica. Bronchite cronica, bronchiectasia e aspergillosi broncopulmonare allergica, unica allergica, peggiora sintomatologia, ipertensione polmonare e cuore polmonare cronico, insufficienza cardiaca, pneumotorace ed emottisi massiva. Pnx quando il processo infiammatorio si apre. Complicanze tipiche di insufficienza respiratoria. *Pseudomonas aeruginosa* si adatta e peggiora lo stato infiammatorio perché vive bene in un ambiente di microanaerobiosi. Quindi quando le ciglia sono immerse in un muco denso non c'è ventilazione ma anaerobiosi, lo *Pseudomonas* si adatta e si incattivisce. Polisensitivo??? Target di alcune terapie antibiotiche. Si usano antibiotici strani.

GI. Ileocecal da meconio è quasi un marker di FC, se c'è è quasi certo che abbia FC. Il meconio non è idratato e non esce, ho una sindrome da ostruzione intestinale nel bambino.

Sintomi più frequenti di esordio. Pancreas endocrino. Non è interessato direttamente ma è distrutto dalla distruzione progressiva dell'organo, diabete correlato a FC l'insulina non viene prodotta x distruzione isole pancreatiche.

Insufficienza pancreatica non primariamente endocrina, ma il pancreas endocrino (Isole di L.) è danneggiato e quindi avrò diabete. Le pancreatiti ricorrenti sono spia di allarme per FC. Cirrosi biliare: CFTR è espressa massimamente su cellule duttali dei canalicoli, non in epatociti; avrò ostruzione dei canalicoli, cirrosi canalicolare. Ostruzione vie biliari: ittero da stasi, colelitiasi, colestasi, cirrosi con ipertensione portale, ma insufficienza epatica solo in 2,5%, alterazioni delle transaminasi. Malattia biliare per difetto secrezione cloro, danno e diminuzione del flusso biliare provoca ostruzione, la bile tossica si accumula e crea danno agli epatociti con produzione citochine infiammatorie e attivazione delle cellule stellate immunocompetenti che producono infiammazione importante.

Dal pancreas escono enzimi pancreatici, quindi ci sarà steatorrea (feci untuose, maleodoranti) per assenza di enzimi pancreatici che servono a digerire i grassi. Quindi gli alimenti non vengono digeriti e assorbiti nel lume. In FC avrò malassorbimento, edema, malnutrizione, ipoproteinemia. Mancano lipasi, amilasi, proteasi e avrò un ridotto assorbimento anche di vitamine liposolubili (E, D, K), mancata crescita. Sono sintomi da carenza vitamina E: anemia emolitica e neuropatie periferiche . Carenza vitamina D : osteoporosi

rachitismo. Carenza vitamina K : diatesi emorragica. Sono relativamente rare perché faccio supplementazione.

Ileo da meconio colpisce il 10 -15% è sostanzialmente un'ostruzione intestinale con distensione addominale, vomito, anse intestinale dilatate, tenesmo, dolore tipo colica... ecc. Rx diretta mostra livelli idroaerei sopra ostruzione. Il 10% con FC ha prolasso rettale, fortemente evocativo, è come la poliposi spia di FC e devo fare delle indagini.

Apparato riproduttivo. Il 98% dei maschi è affetto da azoospermia per atresia bilaterale dei vasi deferenti che avviene in vita prenatale mentre nella femmina c'è cervicite perché anche il muco vaginale è denso e l'infezione polmonare cronica causa amenorrea secondaria. L'apparato riproduttivo della FC è target di patologia. Infertilità. Nelle banche di seme devo fare screening.

Ghiandole sudoripare. Eccessiva perdita di sali con sudorazione. Perdo molti liquidi perché non riassorbo acqua. Mai portare il bambino in spiaggia in estate se no rischia alcalosi ipocloremica con grave inappetenza, vomito, torpore, parestesie.

Non si parla sempre di FC ma a volte di malattia generale da CFTR in funzione della % di funzionalità proteica residua. Alcuni pazienti hanno solo azoospermia quindi in un uomo infertile con azoospermia si fa screening per FC. Se la funzione di proteina è 0% ho il fenotipo completo, se ho un residuo ho fenotipo più leggero. Basta che CFTR funzioni al 30% ! Gli eterozigoti normali non hanno 100% di funzionalità ma sono asintomatici.

Le terapie oggi sono sintomatiche ma dobbiamo cercare di correggere il difetto di proteina, basta recuperare il 30% di funzione per stare bene. Purtroppo le 3 classi di mutazioni più frequenti hanno funzionalità 0%.

Diagnosi di FC

Nuova: è sufficiente uno o più sintomi correlati con la malattia, e/o la familiarità per FC (basta essere fratello) o avere screening neonatale positivo con test sudore positivo o analisi genetica di doppia mutazione o test positivo di potenziali basali che è molto complicato (mucose nasali) ??? Da questo deduciamo che posso avere la FC con test sudore normale! I canoni della diagnosi sono molto più stringenti ma più logici.

Doppia mutazione: i centri di genetica attrezzati identificano il pannello di mutazione non la singola mutazione. Posso avere delta 508 più unknown. Posso trovare la doppia mutazione ma anche no, a meno di non fare screening con sequenziamento completo gene ma non va bene come screening.

Test sudore. Meglio non farlo che farlo male, si fa in centri che non hanno tecnologia appropriata e viene una schifezza. Metodo del 1959 secondo Gibson e Cooke. Se è patologico è diagnostico ma se ho un falso positivo per test fatto male, la famiglia viene mandata a fare accertamenti ed è devastante. È l'unica patologia per cui esiste legge nazionale che ha istituito i centri regionali per diagnosi e cura (Torino, Milano e Brescia), NON può esser curata dappertutto e se ho un sospetto si invia al centro di riferimento.

Come si fa il test del sudore. Iontoforesipilocarpinica. Sulla faccia volare dell'avambraccio, garzina sterile pre-pesata su bilancia di precisione. Si mette la garza e si mette il parafil, si chiude ermeticamente, sulla garza c'è una piastrina collegata alla macchina, si fa stimolazione con pilocarpina che stimola il sudore. Si prende la garza e si pesa. Se ha sudato meno di 75 mg il test non è attendibile e si rifa. Sul quel sudore si dosa con spettro fotometrico cloro e sale. Ho un valore. Sotto 40 millimoli per litro è ok, sopra 60 è patologico di FC, tra 40 e 60 borderline. Protocolli per test borderline.

Indicazioni al test del sudore. Bambino con guizzi ricorrenti faccio lo screening col sudore prima di genetica, bronchiectasia, tachipnee persistente e ricorrenti, se sotto i 6 mesi broncopolmoniti ricorrenti, GI ileo da meconio, ittero neonatale prolungato da più di 2 settimane, infezioni batteriche ricorrenti. Sudore salato, scarso accrescimento sine causa. Conferma è genetica. A chi faccio diagnosi genetica. Coppie con familiarità o con figlio già affetto, negli eterozigoti, intestino fetale iperecogeno IN GRAVIDANZA. Indagine sui villi o amniocentesi.

Obiettivi di una terapia: nutrizione adeguata, prevenire peggioramento. Screening neonatale marker a 3-5 gg importante è tripsinogeno immunoreattivo confermato da un secondo prelievo a 30 gg che se è negativo stop (falso positivo), se persiste test sudore e genetica, se positivo invio a centro di riferimento.

Armi terapeutiche: antibiotici, estratti pancreatici e dieta, integrare terapia con fisioterapia respiratoria tutti i giorni per eliminare le secrezioni dense. Qualità di vita profondamente alterata, ma la sopravvivenza oggi è oltre 40 anni, anche 60 con mildtype. Approccio multidisciplinare e multi specialistico.

Enzimi pancreatici a tutti i pasti, dosaggio in base alla risposta, devo avere alimentazione con molte calorie e supplementazione con enzimi per la crescita.

Fisioterapia respiratoria per eliminare il ristagno di muco molto denso nella parte bassa che si infetta, manovre per farlo uscire ed espettorare, è molto complessa e viene insegnata al paziente o alla famiglia. Si valutano gli effetti con spirometria.

DNAsi per aerosol, steroidi e broncodilatatori dopo trapianto.

Interventi x fisiopatologia. Per correggere un difetto genetico la terapia genica ha fallito e oggi è un po' abbandonata, il problema sono i vettori virali da collocare sulla membrana basolaterale delle cellule. Posso correggere i difetti della CFTR (correttori o potenziatori) e correggono il difetto di proteina bloccando la causa della malattia.

Uso antiinfiammatori e antibiotici, una delle vie per somministrazione antibiotici è aerosol perché va direttamente nelle zone di annidamento batterico, inalazione con sistemi modificati e precisi.

Approccio alla scoperta di nuovi farmaci. Nuove terapie antibiotiche e antiinfiammatorie come Ibuprofene ad alte dosi. La modernità delle terapie è la specificità per la mutazione. Molecole correttori usate per accompagnare la proteina disfoldata fuori e farla arrivare in membrana, mutazioni di classe 2 e f508; poi i potenziatori che favoriscono il gating del canale per far passare gli ioni. L'unica terapia attualmente in uso è il potenziatore Kalydeco che apre il canale. Grande successo, è salvavita, purtroppo posso applicarlo solo nel 4-5% dei pazienti ma potenzialmente si può allargare il campo. Abbino anche il correttore per il 508, potenziatore insieme al correttore ma funziona poco.