

Fibrosi Cistica, la malattia dai cento volti

*Mario La Rosa ,Ordinario di Pediatria,
Direttore Scuola Specializzazione in Pediatria*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

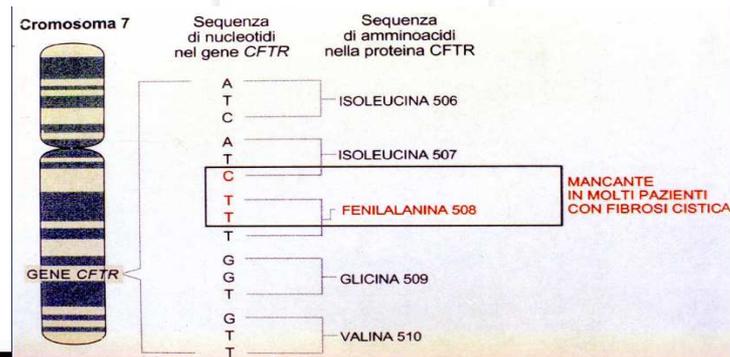


Fibrosi cistica

- Patologia genetica, cronica, progressiva, che coinvolge il sistema ghiandolare dell'intero organismo
- Ha carattere ingravescente
- Attualmente l'aspettativa di vita dei pazienti affetti dalla forma classica è di circa 40 anni

Basi genetiche

- Malattia monogenica, autosomica, recessiva



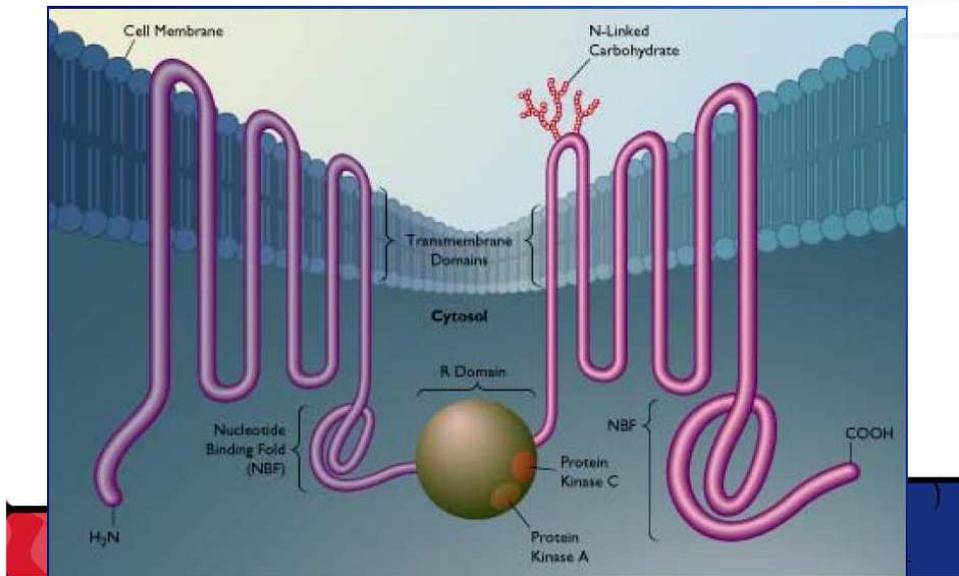
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

Basi genetiche

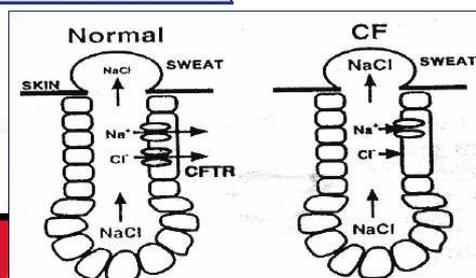
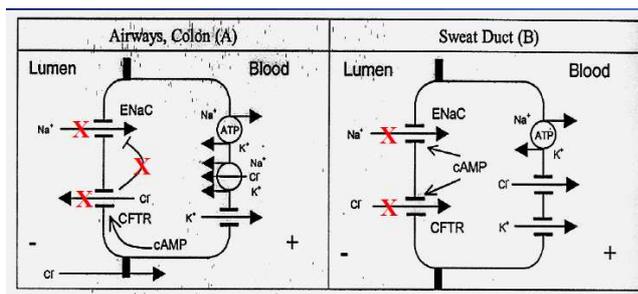
- La FC è causata da una sintesi difettosa della proteina CFTR (trasportatore di membrana di Na⁺ e Cl⁻)
- Sono state osservate più di 1800 mutazioni responsabili della patologia
- La severità della patologia è correlata agli effetti su ogni organo coinvolto di ogni singola mutazione

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

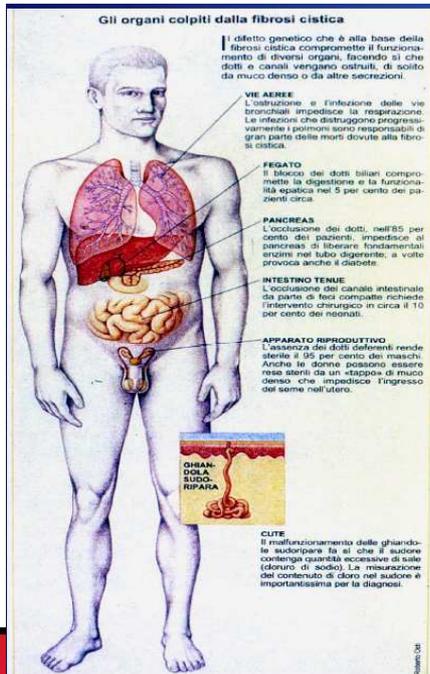
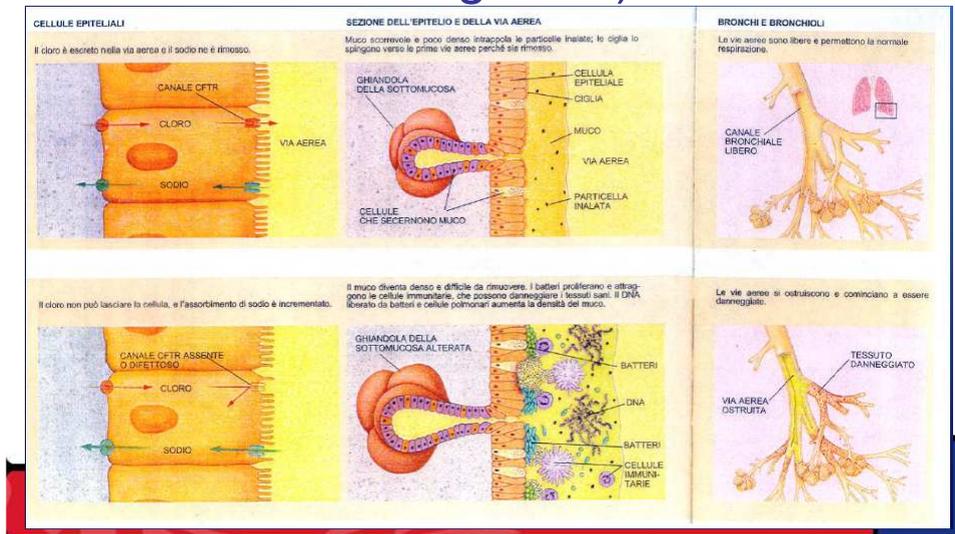
CFTR è una proteina transmembrana con funzione di canale ionico



La proteina CFTR è un trasportatore del Cl^- , ma regola il trasporto anche di altri ioni (Na^+ e HCO_3^-)



CFTR funge anche da recettore batterico (*Pseudomonas Aeruginosa*)

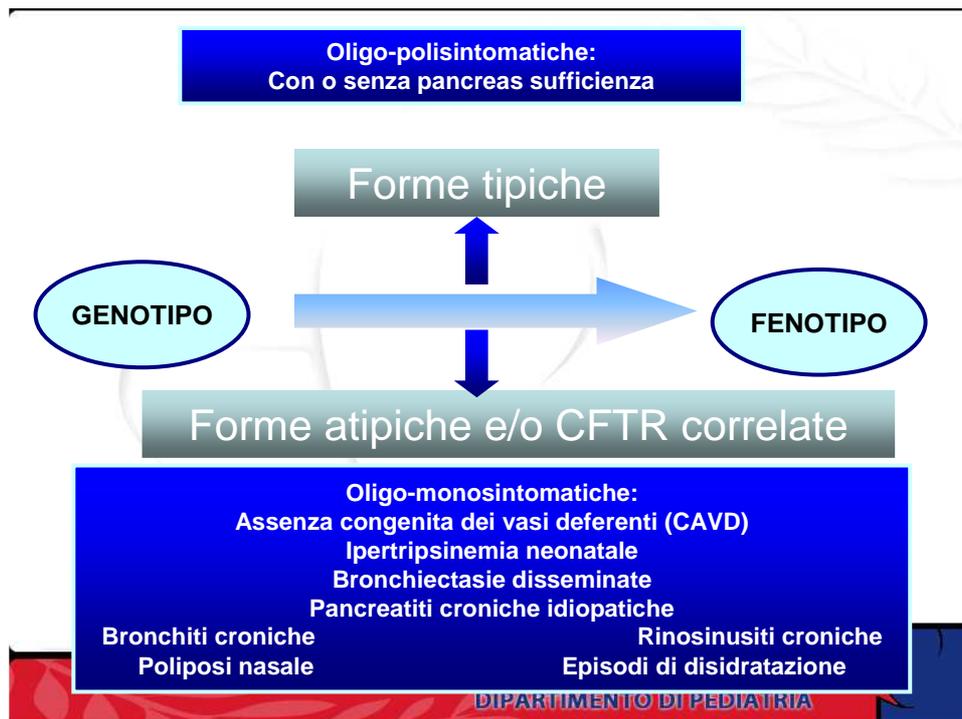


La Fibrosi Cistica si manifesta con forme cliniche molto differenziate

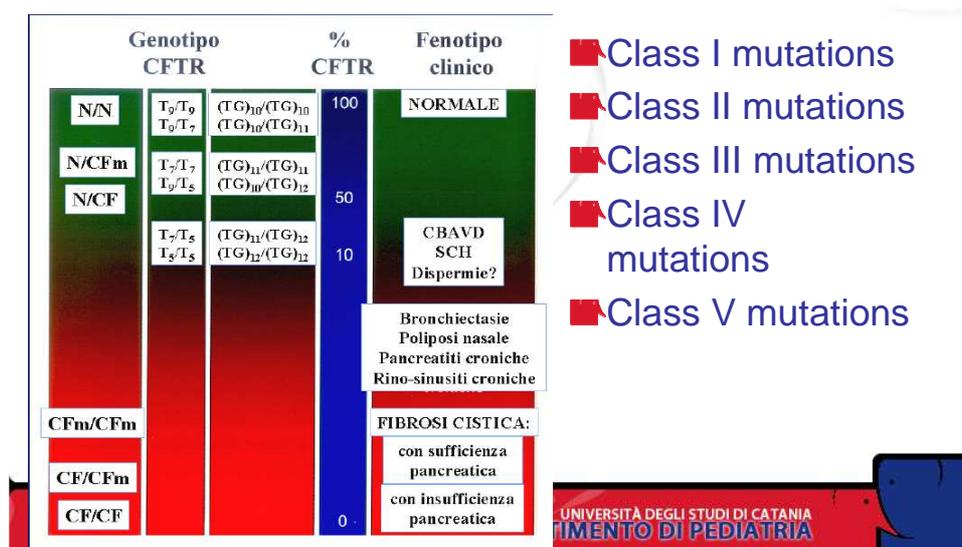
Polisintomatiche, gravi (tipiche)

Oligosintomatiche

Monosintomatiche, lievi (atipiche)



Un modello di correlazione genotipo-fenotipo nella FC



Un modello di correlazione genotipo-fenotipo nella FC

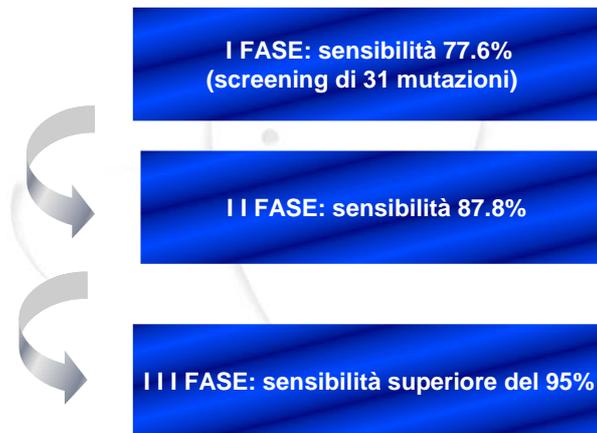
Mutation class	Effect on CFTR protein	Mechanisms
I	Reduced or absent synthesis	Nonsense, frameshift, or splice junction mutations
II	Block in protein processing	Missense mutations or amino acid deletions
III	Block in regulation of CFTR chloride channel	Missense mutations
IV	Altered conductance of CFTR chloride channel	Missense mutations
V	Reduced amounts of functioning CFTR protein	Missense or splice junction mutations

Mutation	Relative frequency (%) (<i>a</i>)	Functional class (<i>b</i>)	Phenotype (<i>c</i>)
ΔF508	66.0	II	Classic
G542X	2.4	I	Classic
G551D	1.6	III	Classic
N1303K	1.3	II	Classic
W1282X	1.2	I	Classic
R553X	0.7	I	Classic
621 + 1G>T	0.7	I	Classic
1717-1G>A	0.6	I	Classic
R117H	0.3	IV	NonClassic
R1162X	0.3	Not clear (<i>d</i>)	Classic

Esame genetico del DNA nella FC

- I Fase: pannello generale di mutazioni (saggio PCR/OLA/SCS)
- II Fase: pannello regionale di mutazioni (saggio SNaPshot, minisequencing)
- III Fase: scansione genomica (Cycle sequencing)

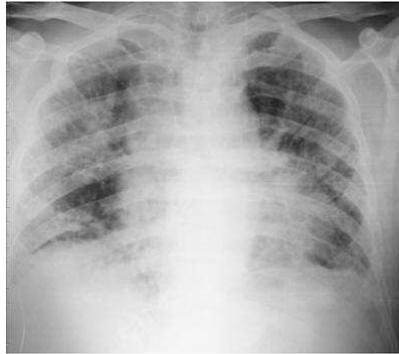
Analisi genetica multistep (I e II livello)



Espressività fenotipica della
patologia nei vari organi in
relazione all'alterazione
genotipica

Espressività fenotipica delle mutazioni

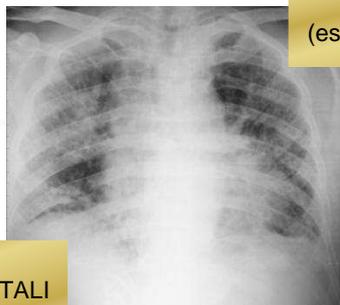
Manifestazioni respiratorie



Sembra che non vi sia una diretta correlazione tra genotipo e fenotipo nell'espressività della patologia respiratoria nella FC

Pazienti con omozigosi per mutazioni tipiche ($\Delta F508$) presentano estrema variabilità nella funzionalità polmonare (calcolata come FEV₁)

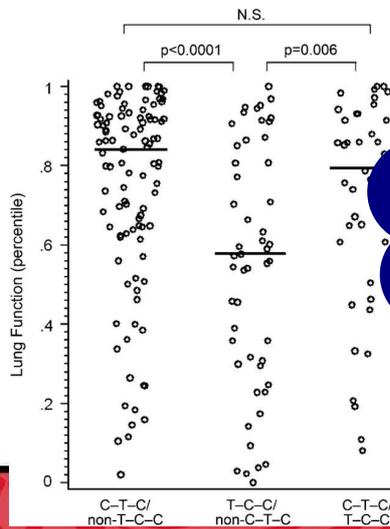
Determinanti della variabilità fenotipica delle manifestazioni respiratorie nei pz con FC



GENE MODIFIERS
(es. polimorfismi del gene TGF β 1)

FATTORI AMBIENTALI

Bremer LA et al. Interaction between a novel TGFb1 haplotype and CFTR Genotype is associated with improved lung function in cystic fibrosis. Hum Mol Genet 2008;17:228-37



L'interazione tra gene TGFb1 e CFTR determina la variabilità dell'espressione della patologia polmonare nella FC

In particolare vi sono dei polimorfismi del gene TGFb1 (C-T-C o non-T-C-C) associati ad un miglior outcome polmonare

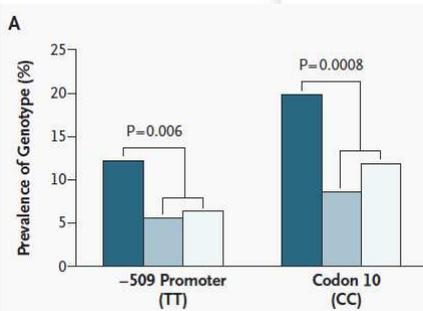
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 OCTOBER 6, 2005 VOL. 353 NO. 14

Genetic Modifiers of Lung Disease in Cystic Fibrosis

Mitchell L. Drumm, Ph.D., Michael W. Konstan, M.D., Mark D. Schluchter, Ph.D., Allison Handler, R.N., Rhonda Pace, B.S., Fei Zou, Ph.D., Maimoona Zariwala, Ph.D., David Fargo, Ph.D., Airong Xu, M.D., John M. Dunn, M.S., Rebecca J. Darrah, M.S., Ruslan Dorfman, Ph.D., Andrew J. Sandford, Ph.D., Mary Corey, Ph.D., Julian Zielenski, Ph.D., Peter Durie, M.D., Katrina Goddard, Ph.D., James R. Yankaskas, M.D., Fred A. Wright, Ph.D., and Michael R. Knowles, M.D., for the Gene Modifier Study Group*

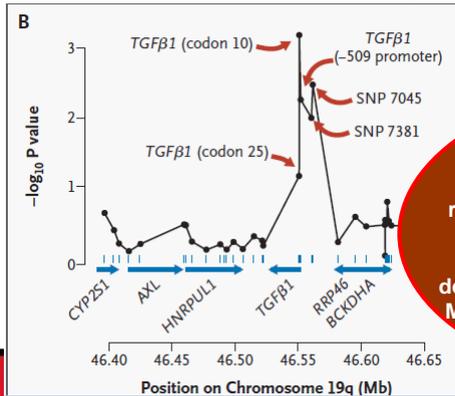


Patients with pulmonary phenotype for severe impairment of lung function (dark blue bars) were twice as likely to be homozygous for the TT genotype -509 and the CC genotype of codon 10 as were patients with mild impairment

DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

Genetic Modifiers of Lung Disease in Cystic Fibrosis

Mitchell L. Drumm, Ph.D., Michael W. Konstan, M.D., Mark D. Schluchter, Ph.D., Allison Handler, R.N., Rhonda Pace, B.S., Fei Zou, Ph.D., Maimoona Zariwala, Ph.D., David Fargo, Ph.D., Ailing Xu, M.D., John M. Dunn, M.S., Rebecca J. Darrah, M.S., Ruslan Dorfman, Ph.D., Andrew J. Sandford, Ph.D., Mary Corey, Ph.D., Julian Zielenski, Ph.D., Peter Durie, M.D., Katrina Goddard, Ph.D., James R. Yankaskas, M.D., Fred A. Wright, Ph.D., and Michael R. Knowles, M.D., for the Gene Modifier Study Group*

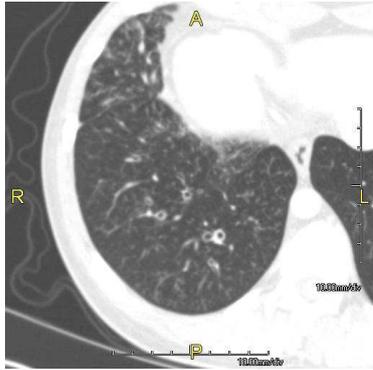


Nella severità della patologia polmonare nella fibrosi cistica sembra avere un ruolo determinante il polimorfismo del gene TGFβ1, ed in particolare modo l'iperespressione dell'allele -509T e del codone 10 e di un nuovo gene denominato MGC 4093 dalla funzione ancora sconosciuta

Esempi di variabilità fenotipica dell'espressione polmonare in relazione al genotipo

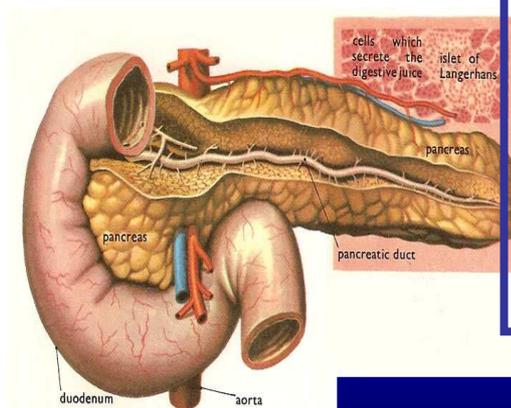
$\Delta F508/\Delta F508$	Forma classica	
$\Delta F508/A455E$	Espressione polmonare più lieve della forma classica	De Braekeleer M et al. Hum Genet 1997
RH117/Unk (variante 5T in cis nell'introne 8)	Espressione polmonare classica della patologia	Alper et al. Hum Mutat 2004
RH117/Unk (variante 7T in cis nell'introne 8)	Espressione polmonare altamente variabile (da forme asintomatiche a forme "mild")	Chmiel et al. Pediatrics 1999

Bronchiectasie



Sembra che la frequenza delle bronchiectasie sia direttamente correlata alla presenza della variante 5T dell'introne 8 nella mutazione del gene CFTR

Insufficienza pancreatica esocrina

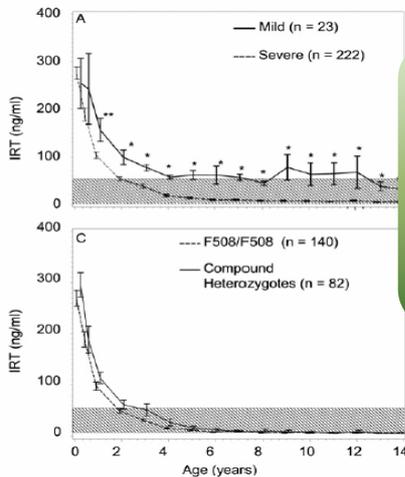


A differenza della funzionalità polmonare, quella pancreatica sembra essere strettamente correlata al genotipo del paziente affetto da FC.

Si avrà dunque una sufficienza pancreatica quando nel genotipo vi è almeno una mutazione mild. L'insufficienza pancreatica si manifesta in genotipi con 2 mutazioni severe.

R117H, R334W, R347P

Ruolo dei gene modifiers nell'insufficienza pancreatica



Sembra che il tripsinogeno immunoreattivo sierico abbia un declino più rapido nei soggetti affetti da mutazioni severe rispetto a quello portatori di mutazioni mild

Tale declino è soggetto ad ereditarietà individuale ed agisce come modificatore genico nell'espressività dell'insufficienza pancreatica

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

European Journal of Human Genetics (2002) 10, 100–106
© 2002 Nature Publishing Group All rights reserved 1018-4813/02 \$25.00
www.nature.com/ejhg

ARTICLE

Determination of the relative contribution of three genes – the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, the cationic trypsinogen gene, and the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene – to the etiology of idiopathic chronic pancreatitis

Marie-Pierre Audrézet^{1,6}, Jian-Min Chen^{2,6}, Cedric Michel Robaszkiewicz⁵, Odile Raguénès¹, Isabelle Claude Férec^{1,2,3}

Il 30% dei pazienti affetti da pancreatite cronica idiopatica erano portatori di mutazioni del gene CFTR

The New England Journal of Medicine

© Copyright, 1998, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 339

SEPTEMBER 3, 1998

NUMBER 10

MUTATIONS OF THE CYSTIC FIBROSIS GENE IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

NICHOLAS SHARER, M.R.C.P., MARTIN SCHWARZ, Ph.D., GERALDINE MALONE, B.Sc., ANDREA HOWARTH, M.Sc., JOHN PAINTER, M.R.C.P., MAURICE SUPER, F.R.C.P., AND JOAN BRAGANZA, D.Sc.

Su 134 pz affetti da pancreatite cronica, il 14% dei pazienti presentava una mutazione del gene CFTR su un allele

CATANIA
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

Diabete e Fibrosi Cistica

- il diabete associato a FC (CFRDM) si presenta di solito in età adolescenziale (7% dei pazienti in età 11-17 anni).
- Tipicamente ricorre in assenza di obesità
- È associato ad una prognosi peggiore
- Presenta caratteristiche cliniche e patologiche simili con il DMT1 e 2. Entrambi i tipi di diabete mostrano evidenza di un forte controllo genetico.
- Il CFRDM condivide origini genetiche con il DMT2.



Diabete e fibrosi cistica

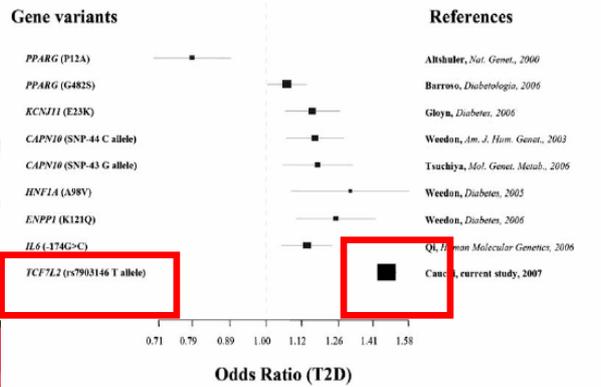
J Mol Med (2007) 85:777–782
DOI 10.1007/s00109-007-0203-4

RAPID COMMUNICATION

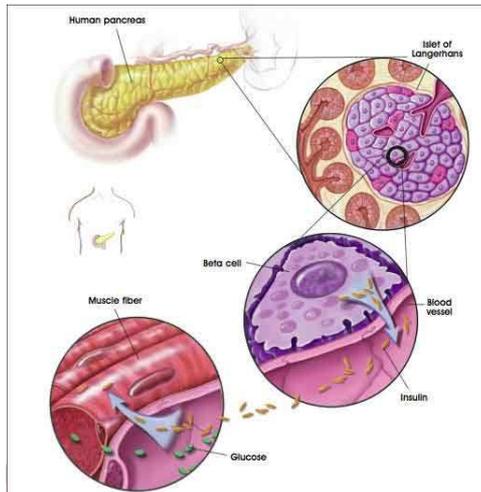
TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis

Stéphane Cauchi · Younes El Achhab ·
Hélène Choquet · Christian Dina · Franz Kremler ·
Raimund Weitgasser · Chakib Nejjar ·
Wolfgang Patsch · Mohamed Chikri ·
David Meyre · Philippe Froguel

Studi di polimorfismi su singolo nucleotide hanno evidenziato una correlazione tra il transcription factor 7-like 2 gene ed il diabete correlato a FC, come fattore genico modificante il rischio di CFRDM



Diabete e fibrosi cistica



■ Sembra che il gene TCF7L2 abbia un ruolo nella proliferazione delle cellule beta pancreatiche

■ Tale dato suggerisce che fattori intrinseci alle cellule beta pancreatiche contribuiscano allo sviluppo di diabete nella FC

Ostruzione intestinale

■ 2 forme

Meconium ileum (MI)

**Distal intestinal
Obstruction
Syndrome
(DIOS)**

Ileo da meconio (MI)

- Ne sono affetti circa il 15 % dei neonati con FC
- La sua espressione è strettamente correlata a fattori genetici

p.Gly551Asp è associata ad un più basso rischio

p.Gly542X e Δ F508 sono associate ad un più elevato rischio

- Tuttavia sembra che fattori modificanti genetici svolgano un ruolo importante nella sua variabilità

MI vs DIOS

MI

- Il rischio di MI è maggiore in bambini i cui parenti ne sono stati affetti
- MI ha una prevalenza del 75-100% in modelli murini e porcini rispettivamente, ma è più bassa in studi condotti su neonati
- La concordanza in gemelli monozigoti è maggiore rispetto a gemelli dizigoti, con una ereditarietà vicino ma non del 100%,

DIOS

- Fenotipo simile al MI dei neonati, ma che si osserva in pazienti adulti
- Non vi è differenza di concordanza tra gemelli monozigoti e dizigoti
- **Probabile ruolo maggiore di "gene modifiers" rispetto al ruolo della mutazione genica in sé**

Infertilità

Agenesia congenita dei vasi deferenti

Azoospermia e oligospermia ostruttive

Agenesia congenita dei vasi deferenti

- Di solito è espressione di una mutazione grave su un allele, associata ad una mutazione lieve o alla variante 5T sul II allele
- Vi sono differenti forme, isolate, associate ad insufficienza pancreatica o associate ad insufficienza respiratoria (più frequente nel sesso femminile o nei portatori della variante allelica 5T)
- La correlazione genotipo-fenotipo è utile nell'identificare i portatori sani, che ancora non hanno avuto figli affetti da FC

Azoospermia/oligospermia ostruttiva

- Raramente i soggetti affetti presentano 2 mutazioni distinte
- Frequentemente polimorfismi genetici ne possono essere causa responsabile
- Sembrano essere implicate ripetizioni politimidiniche dell'introne 8 e la frequente variante genica M470V

Descrizione della nostra esperienza scientifica e clinica



Lavori pubblicati (1)

Leonardi S et al. Congenital absence of vas deferens and cystic fibrosis.
Minerva Pediatrica 2003;55:43-50

- Studio prospettico su 35 pazienti maschi adulti affetti da agenesia congenita dei vasi deferenti (CAVD)
- 50% presentavano una mutazione nel gene CFTR (nel 35% dei casi presentavano una mutazione $\Delta F508$) associata ad una seconda mutazione "mild"
- Mancata identificazione della seconda mutazione per la sua presenza in regione genica non codificante

CASO N.1:PAZIENTE DI 46 ANNI VIENE INVIATO PER AZOOSPERMIA. E' DETENUTO ED ARRIVA A NOI ACCOMPAGNATO DAI CARABINIERI

■ Sin dall'età di 20 anni il paziente riferiva:

- frequenti episodi di tosse produttiva
- infezioni respiratorie ricorrenti (a risoluzione temporanea dopo terapia antibiotica e corticosteroidica)
- il paziente era anche un accanito fumatore...

Caratteristiche della tosse

- Tosse produttiva, cronica
- Prevalente nelle ore notturne, ma episodi frequenti anche nelle ore diurne
- Peggioramento della sintomatologia respiratoria dopo sforzo fisico
- Presenza della sintomatologia durante tutti i periodi dell'anno... quale diagnosi?

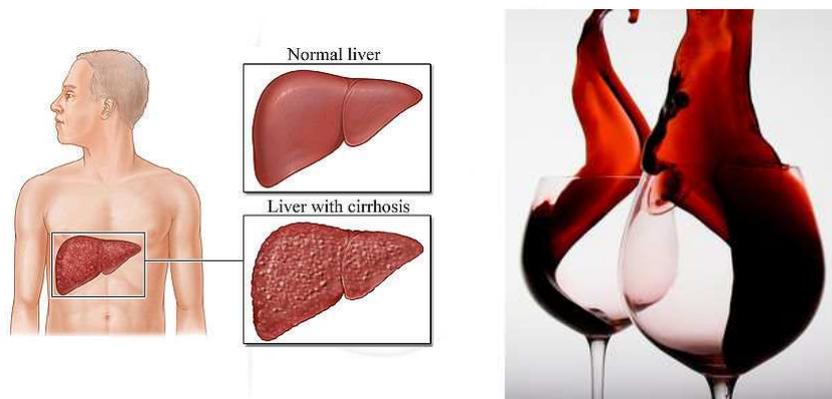
BPCO

- All'età circa di 35 anni per la persistenza della sua sintomatologia respiratoria è stata fatta diagnosi di **broncopneumopatia cronica ostruttiva**
- Il paziente, pertanto, ha eseguito terapia con O₂, beta2-agonisti ed anticolinergici, e corticosteroidi sistemici con miglioramento solo **temporaneo** della sintomatologia

Anamnesi patologica remota

- All'età circa di 45 anni, per la comparsa di algie addominali e colorito itterico della cute, il paziente è stato sottoposto ad ecografia addome e successiva biopsia epatica che confermava la presenza di **cirrosi epatica...**

Insorgenza di cirrosi epatica in soggetto alcolista



Anamnesi patologica prossima

- Il paziente giunge alla nostra osservazione poiché all'età di 46 anni, uno spermioγραμμα eseguito per valutarne la fertilità, aveva evidenziato la presenza di azoospermia...

... quale diagnosi?

Quadro clinico

- BPCO
- Cirrosi epatica
- Azoospermia

Spirometria: FEV1 80-86%

**QUALE DIAGNOSI?
FIBROSI CISTICA**

DIAGNOSI

- Nonostante il test del sudore avesse dato esito negativo e dato che il paziente era nato in un'epoca anteriore alla diffusione dello "screening neonatale", abbiamo eseguito l'analisi molecolare del DNA

Analisi del DNA per FC: 3849+10kbC>T,
mutazione spesso associata in letteratura a pazienti adulti
con test del sudore negativo

Lavori pubblicati (2)

Leonardi S, Sciuto C, La Rosa M. A missed cystic fibrosis diagnosis
in childhood.
Allergy and Asthma Proceeding 2005;26:487-488



Lavori pubblicati (3)

JCF-00719; No of Pages 4



Journal of Cystic Fibrosis xx (2011) xxx – xxx

Journal of **Cystic
Fibrosis**
www.elsevier.com/locate/jcf

Original Article

Mild cystic fibrosis in patients with the rare P5L CFTR mutation

Lucia Spicuzza ^{a,*}, Concetta Sciuto ^a, Lucia Di Dio ^b, Teresa Mattina ^b, Salvatore Leonardi ^a,
Michele Miraglia del Giudice ^c, Mario La Rosa ^a

^a Department of Pediatrics, Bronchopneumology Unit, University of Catania, Italy

^b Department of Pediatrics, Genetics Unit, University of Catania, Italy

^c Department of Pediatrics, University of Napoli, Napoli, Italy

Received 19 July 2011; received in revised form 26 August 2011; accepted 29 August 2011

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

Lavori pubblicati

Table 1
Demographic data of the patients.

Patient	Sex	Age	BMI	Height (centiles)	Weight (centiles)	Age of diagnosis	Genotype	Sweat Chloride (mmol/L)	IRT (ng/ml)
1	M	30 yrs	25.5			8 yrs	ΔF508/P5L	87	NA
2	M	24	30.1			3 yrs	ΔF508/P5L	120	NA
3	F	15	29.1			4 months	ΔF508/P5L	46	NA
4	M	13	25.2			8 yrs	ΔF508/P5L	79	NA
5	F	6		50°	75°	Birth	ΔF508/P5L	57	60/40
6	M	6		>97°	97°	Birth	W1282X/P5L	62	106/90
7	M	15 months		50°	50°	Birth	W1282X/P5L	57	94/42

BMI: body mass index.

IRT: immunoreactive trypsinogen, first week/third week after birth. Normal range values <60 ng/ml first week and <40 ng/ml third week.

Table 2
Clinical data of the patients.

Patient	Fev1 (%)	SaO ₂ (%)	Bronchiectasis	Sputum pathogens	Rhino/sinus disease	Pancreatic sufficiency	Dehydration
1	101	97	Mild	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Yes	Yes	Yes (severe)
2	90	97	No	No	No	Yes	Yes
3	95	98	No	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	No	Yes	Yes
4	86	97	No	No	No	Yes	No
5	NA	98	No	No	No	Yes	Yes
6	NA	98	No	<i>S. aureus</i>	No	Yes	Yes
7	NA	98	No	<i>S. aureus</i>	No	Yes	No

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA

Pazienti carriers della mutazione P5L in eterozigosi

Auxologic parameters	Normal
Respiratory function	Normal
Pancreatic function	Normal
Bronchiectasis	Rare
Sweat Chloride Test	Borderline
Spirometry	Above 80%
Sputum culture	Prevalent positive for <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> and <i>Staphylococcus Aureus</i>
Spermogram	Normal
Episodes of dehydration and hypochloronatrema	Recurrent, prevalently all in summer period

Casi clinici (4)

■ Paziente di 7 anni con classici sintomi e segni di patologia

- screening neonatale positivo
- test del sudore positivo

Quadro clinico

- Bronchiectasie sin dal primo anno di vita
 - Scarso accrescimento staturo-ponderale
 - Inappetenza ed astenia
 - Infezioni respiratorie ricorrenti
 - Frequenti ospedalizzazioni
-
- Analisi del DNA positiva per omozigosi di mutazione classica (N1303K/N1303K)

Casi clinici (5)

- Paziente di 52 anni, M

giunge a nostra osservazione poiché sin dall'adolescenza presentava episodi frequenti di tosse catarrale, persistente, durante tutto il giorno, talvolta associata a febbre, spesso trattata con terapia antibiotica e corticosteroidica inalatoria.

Risoluzione solo temporanea dei sintomi dopo terapia

Anamnesi patologica remota negativa

Esami di laboratorio e strumentali

- Emocromo con formula nella norma
 - Indici di flogosi negativi
- funzionalità epatica e renale nella norma
- Funzionalità pancreaticata nella norma
- Spirometria: FEV1: 90-93%
- Rx torace: assenza di focolai pneumonici

Quale diagnosi?

- La persistenza di tosse produttiva ci imponeva l'esecuzione dell'esame dell'escreato che ha messo in evidenza la presenza di:

**PSEUDOMONAS AERUGINOSA E
STENOTROPHOMONAS MALTOPHILA**

DIAGNOSI

■ TEST DEL SUDORE NEGATIVO MA...

Analisi del DNA: Δ F508 / UNK (la seconda mutazione è in fase di studio)

CASI CLINICI (6)

■ Paziente di 37 anni, F

- **anamnesi patologica remota:** sin dai primi anni di vita aveva presentato episodi di tosse stizzosa ricorrente, inizialmente prevalentemente notturna, in seguito anche diurna, diagnosticata come bronchite asmatica

Quale diagnosi?

- Il medico curante, riconoscendo la bambina affetta da bronchite asmatica consigliava cicli di terapia corticosteroidica inalatoria per brevi periodi di tempo e terapia antistaminica, oltre l'utilizzo occasionale di beta2 short-acting
- Scarsa risoluzione della sintomatologia

Quale diagnosi?

- La paziente a 37 anni, per l'impossibilità di concepire figli, esegue un esame della fertilità che mette in evidenza la presenza di "infertilità"
- Giunge a nostra osservazione sia per la persistenza della sintomatologia respiratoria, che per l'esito del suo esame di fertilità

Quadro clinico ed esami diagnostici

- Tosse catarrale, ricorrente
- Respiro aspro diffuso all'auscultazione del torace
- Esami di laboratorio nella norma
- FEV1 alla spirometria 90-94%
- Escreato: positivo per *Pseudomonas Aeruginosa*
- Test del sudore: negativo

Quale diagnosi?

- Consapevoli della presenza di forme mild di fibrosi cistica, ricorriamo all'analisi genetica del DNA

Analisi del DNA: $\Delta F508$ in eterozigosi con una mutazione mild (2789+5G>A)

Caso clinico (6)

■ Fratelli di 35 e 37 anni rispettivamente

vengono ricoverati presso un ospedale provinciale per algie addominali ricorrenti, diffuse su tutti i quadranti addominali

Esami di laboratorio

- Emocromo con formula leucocitaria: lieve leucositosi
- Indici di flogosi: nella norma
- Funzionalità epatica e renale: nella norma
- Aumento di alfa-amilasi, amilasi pancreatica e lipasi
- Aumento dell'elastasi fecale

Ecografia addome

“presenza di zone calcifiche pancreatiche
come da processo flogistico.

Assenza di masse o formazioni
neoplastiche”

Quale diagnosi?

■ Per il persistere della sintomatologia e
dell'aumento di tali enzimi pancreatici, i
due fratelli giungono alla nostra
osservazione

■ I nostri esami di laboratorio confermavano
l'aumento di alfa-amilasi, amilasi
pancreatica e lipasi

Quadro clinico

- Segni di insufficienza pancreaticata
- Spirometria: FEV 1: 95%
- Funzionalità respiratoria: nella norma
- Anamnesi familiare positiva per un parente affetto da FC
- Test del sudore negativo

Quale diagnosi?

■ ANALISI DEL DNA:

N1303K in eterozigosi con una mutazione mild (D110M)

(mutazione severa nel I allele e mutazione mild nel II allele)

Casi clinici (7)

- Bambina di 5 mesi di vita
 - screening neonatale positivo
 - nessun segno o sintomo riferibile alla F C
 - test del sudore: positivo

Analisi del DNA

- All'analisi del DNA ci saremmo aspettati di trovare una mutazione classica nel I allele ed una classica o mild nel secondo allele...

... MA

Diagnosi

ANALISI DEL DNA:

**CARRIER DI UNA MUTAZIONE SEVERA IN
I ALLELE ($\Delta F508$) E 2 MUTAZIONI NEL II ALLELE
(R1438W E Y1032C)**

Secondo la nostra conoscenza non si conoscono ancora
casi di FC con due
mutazioni diverse nello stesso allele,
pertanto la prognosi di tale forma è
ancora sconosciuta

Conclusioni

- La FC è una patologia multi-organo, che coinvolge in modo diverso in termini di severità ed espressione ogni singolo apparato
- La conoscenza di forme *mild* consente al pediatra ed al medico curante di diagnosticare casi non sospetti di FC
- La diagnosi precoce di patologia permette un trattamento mirato ed una migliore qualità di vita a lungo termine

I tests genetici consentiranno nel presente ed ancora di più nel futuro un maggiore approfondimento diagnostico ed una migliore accuratezza nella gestione terapeutica