

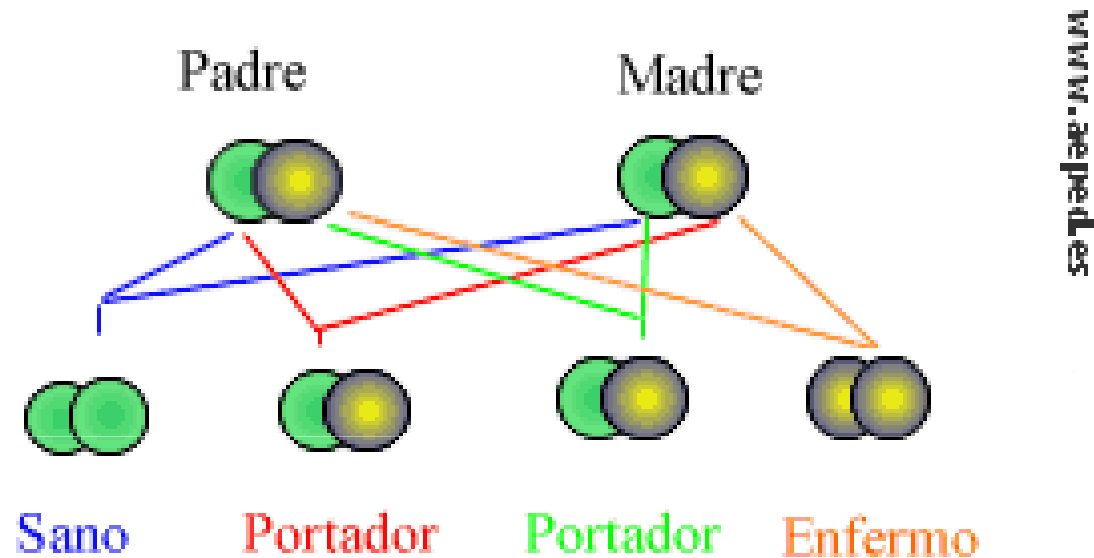


Fibrosis Quística en el siglo XXI

Silvia Gartner

Unidad de Neumología Pediátrica
y Fibrosis Quística
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona. Berga 2015

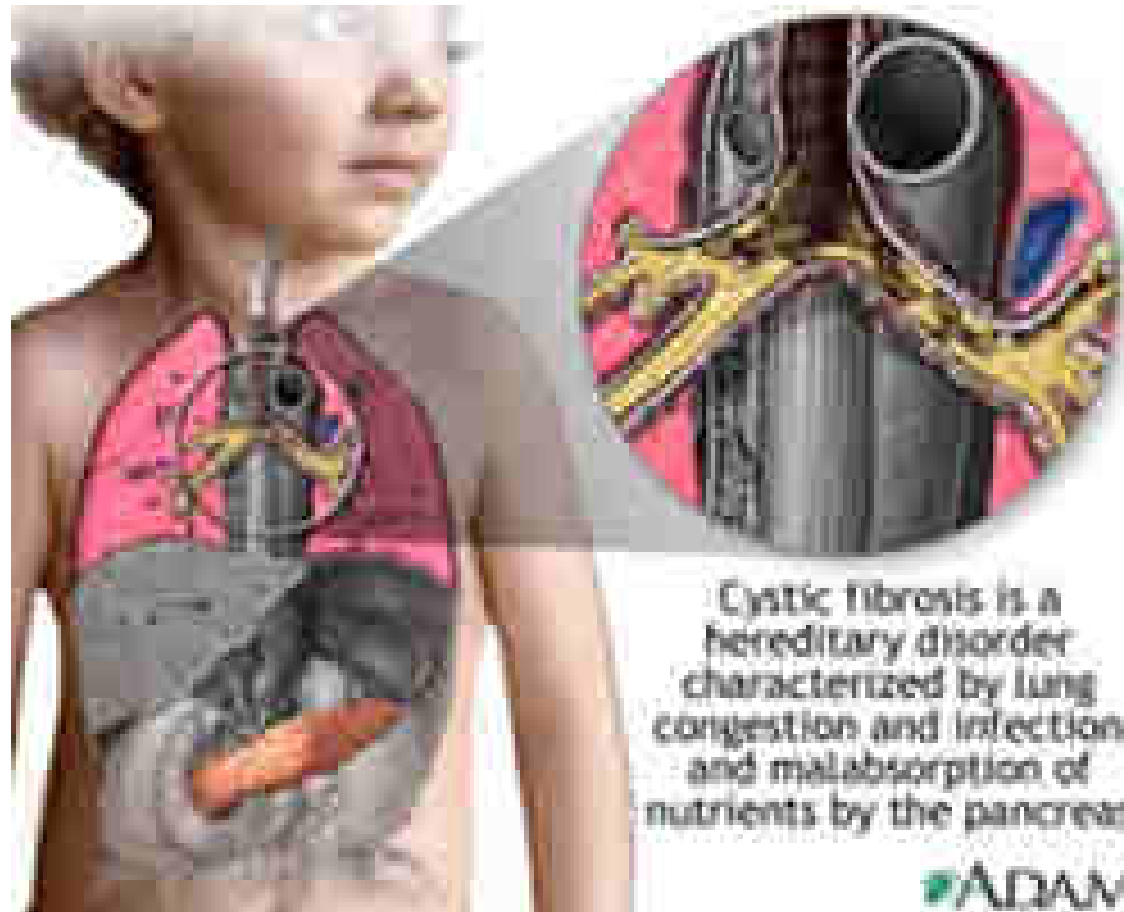
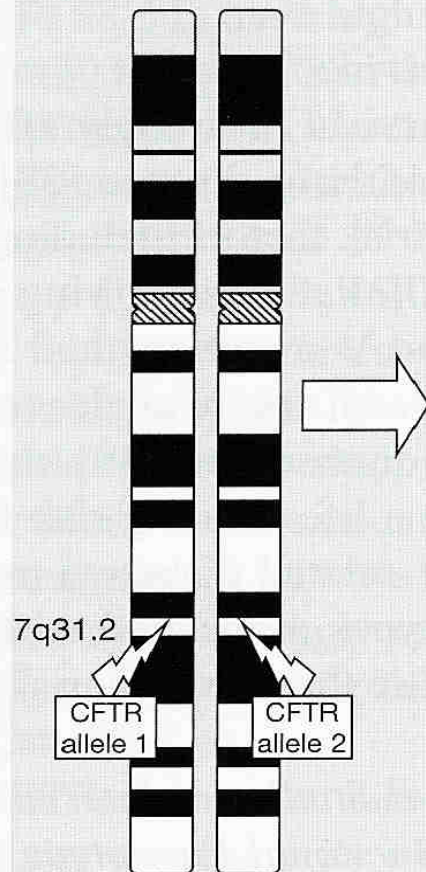
Fibrosis Quística: herencia autosómica recesiva



El niño ha de recibir solo 2 genes, uno del padre y otro de la madre. Por ello, las posibilidades que hay, combinando los cuatro genes posibles, son 4.

Fibrosis Quística

CFTR genotype



ADAM

FACTORES QUE AUMENTARON LA SUPERVIVENCIA

- Diagnóstico precoz de la enfermedad
- Tratamiento agresivo de las infecc.respiratorias
- Mejor soporte nutricional
- Creación de centros especializados

Identificación del gen de la FQ y sus mutaciones

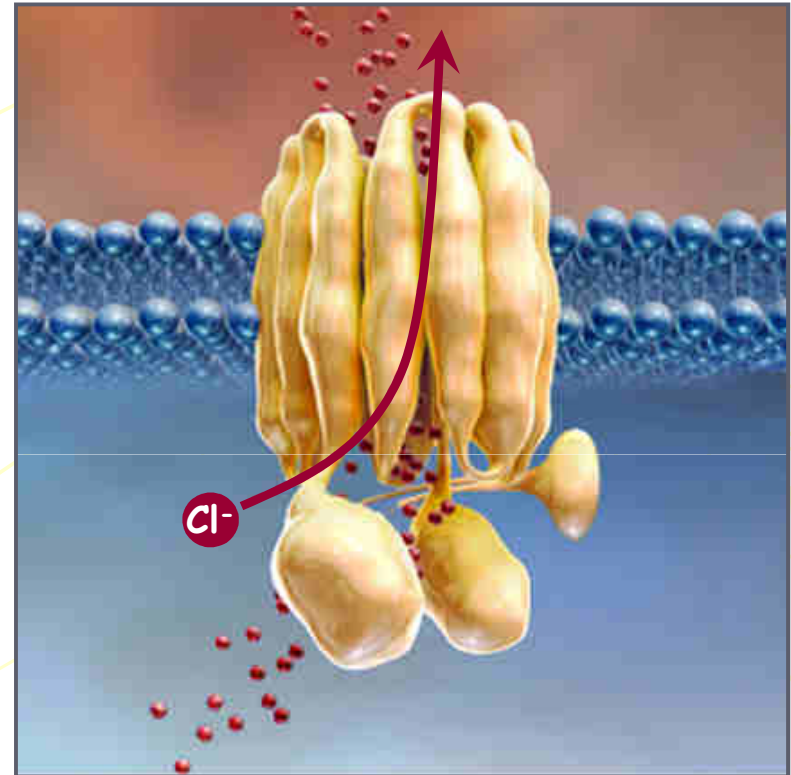
El gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 7

Se han identificado más de 1900 mutaciones

La F508 del es la mutación más frecuente. La frecuencia media es del 71% en norte de Europa y de 50 % en la zona mediterránea.

Fibrosis Quística

- Fibrosis Quística es causada por la mutación de un gen que codifica la proteína (CFTR)
- *CFTR* proteína que actúa como canal del Cloro

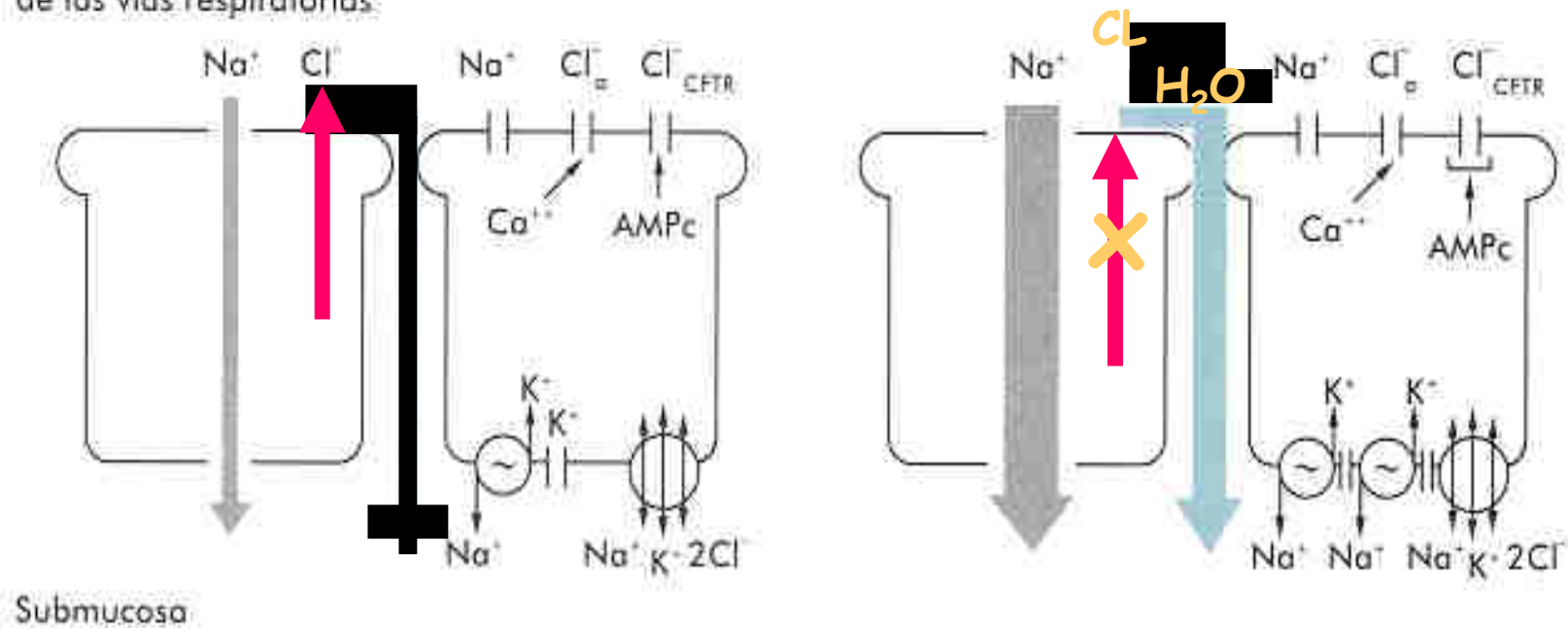


CFTR: Un Canal de Cloro Regulado por AMPc

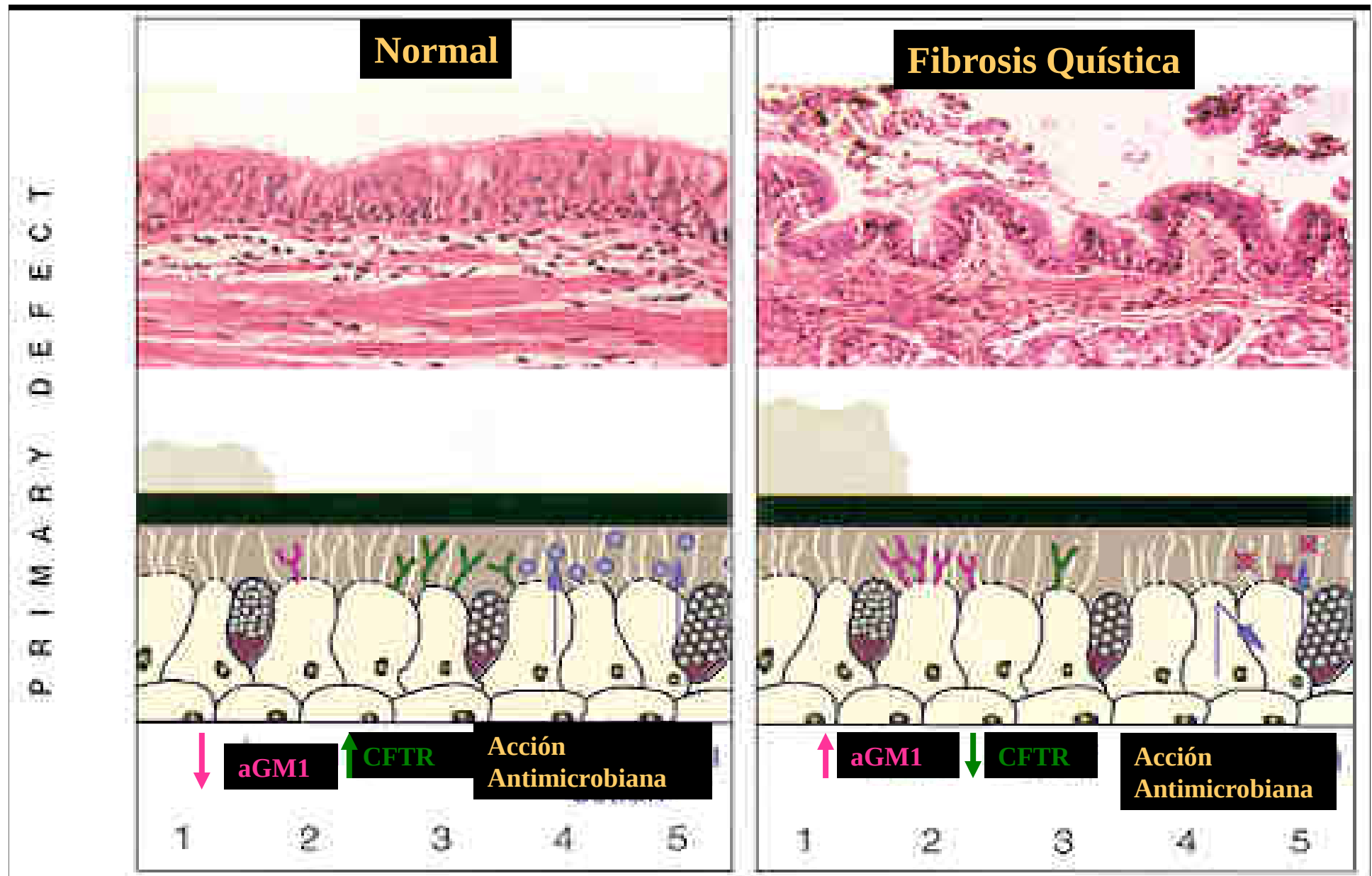
NORMAL

FIBROSIS QUISTICA

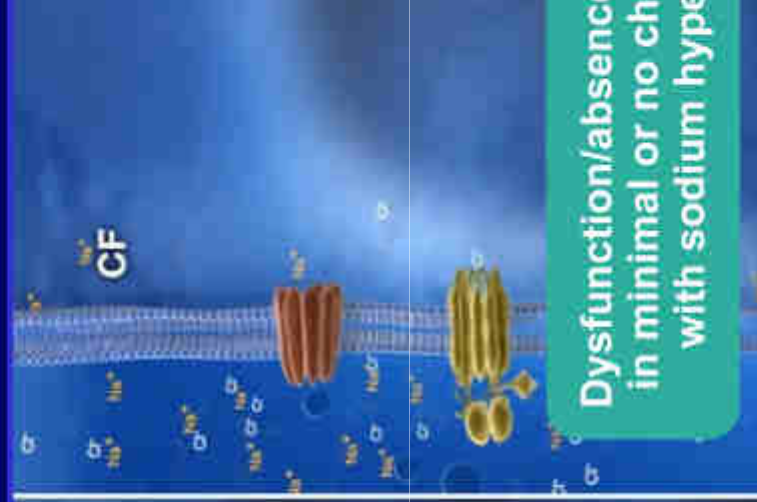
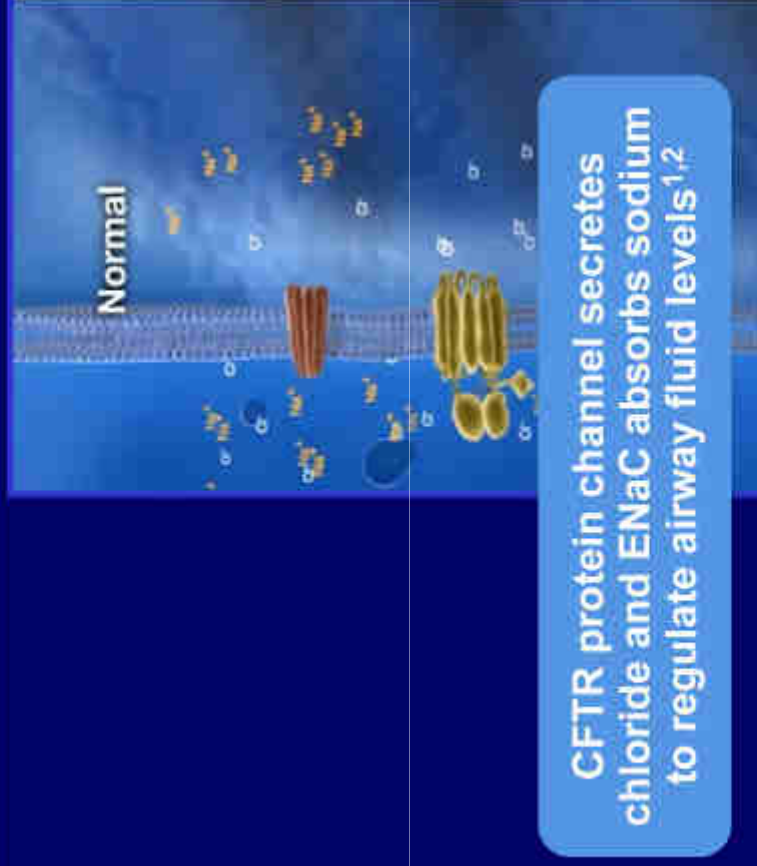
Membrana luminal
de las vías respiratorias



Desarrollo de la enfermedad pulmonar: Defecto primario



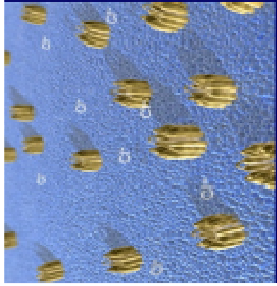
CFTR Protein Activity: Ion Transport Abnormalities in the Airway



- Nasal potential difference (NPD) assays have been shown to correlate with predicted CFTR protein activity in subjects with certain CF genotypes and phenotypes, but variability of assay performance has been an important limitation in multicenter trials³

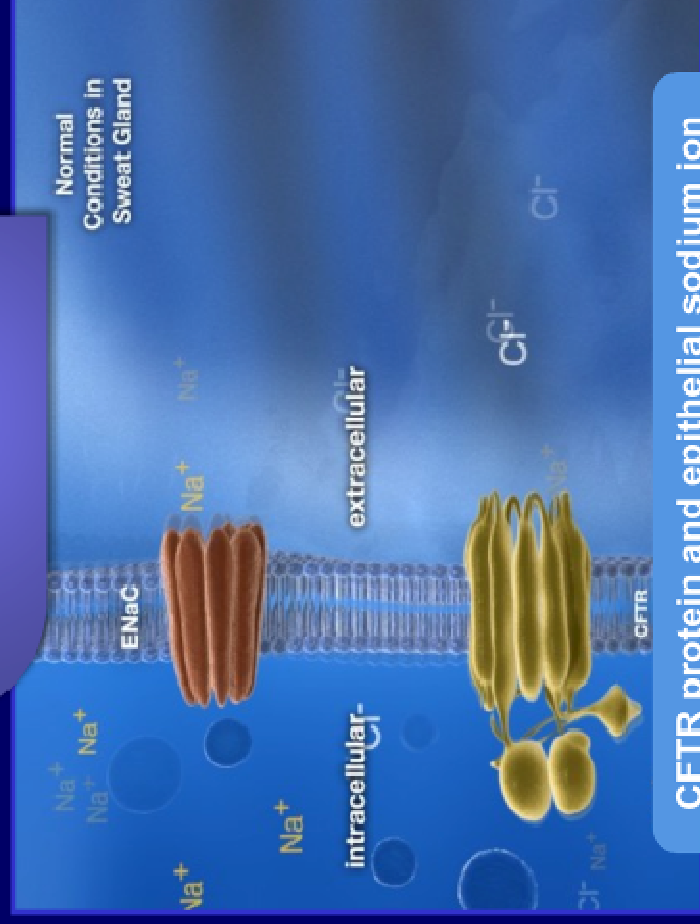
1. Rowe SM, et al. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1992-2001. 2. Knowles MR, Boucher RC. *J Clin Invest.* 2002;109(5):571-577.

3. Rowe SM, et al. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(4):387-398.



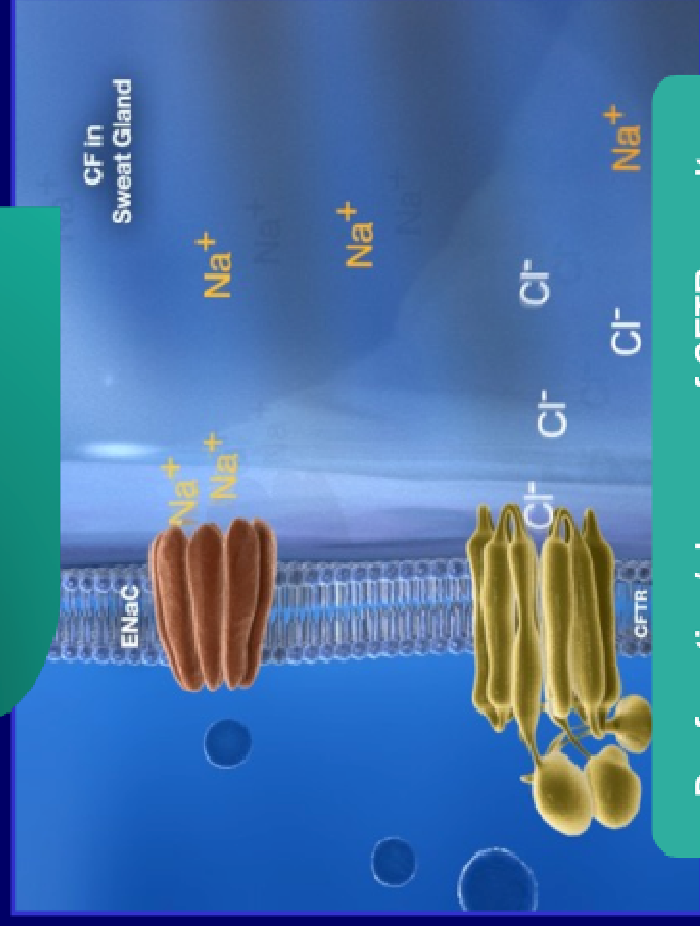
CFTR Protein Activity: Ion Transport Abnormalities in the Sweat Gland¹

Normal



CFTR protein and epithelial sodium ion channel (ENaC) activity regulates sweat electrolyte levels^{1,2}

CF



Dysfunction/absence of CFTR results in increased sweat chloride¹

- The sweat test measures the level of chloride in the sweat^{1,3}

1. Farrell PM, et al. *J Pediatr*. 2008 ;153(2):S4-S14. 2. Rowe SM, et al. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1992-2001.

3. Rowe SM, et al. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(4): 387-398.

CASCADA FISIOPATOLÓGICA DE LA F.Q.

DEFECTO GENÉTICO DE CFTR



DEFECTO DEL TRANSPORTE IÓNICO



DEPLECCIÓN LÍQUIDA DE LA SUPERFICIE DE LA V.A.



ACLARAMIENTO MUCOCILIAR DEFECTUOSO



OBSTRUCCIÓN MUCOSA

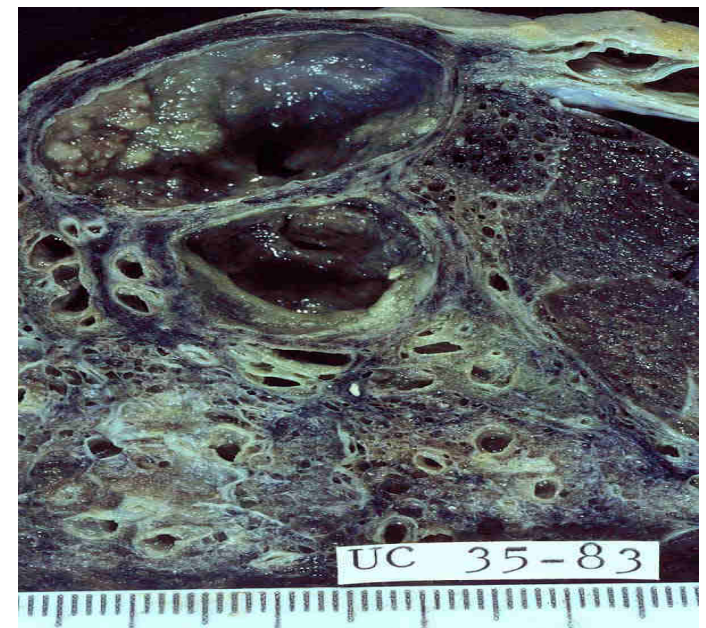
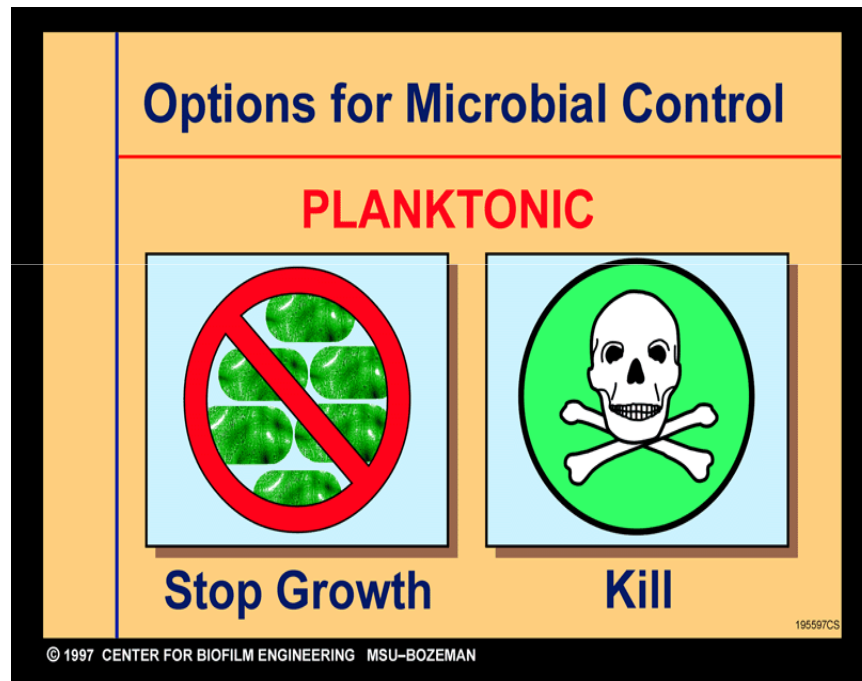


INFECCIÓN



INFLAMACIÓN

Papel de la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en la evolución de la enfermedad pulmonar



Diagnóstico de Fibrosis Quística

- Test del sudor positivo ($\text{Cl}^- > 60 \text{ mmol/L}$) y/o
- Presencia de dos mutaciones en el estudio genético
- Más cualquiera de los siguientes items:
 - Ileo meconial
 - Insuficiencia pancreática exócrina
 - Enfermedad respiratoria crónica sugestiva
 - Complicaciones secundarias a la pérdida excesiva de sal por el sudor
 - Screening neonatal positivo
 - Ausencia bilateral congénita de conductos deferentes
 - Historia familiar de FQ

J Pediatr 1998; 132:589-595

Diagnóstico de Fibrosis Quística



- Test del sudor positivo ($\text{Cl}^- > 60 \text{ mmol/L}$) y/o
- Presencia de dos mutaciones en el estudio genético
- Más cualquiera de los siguientes items:
 - Cribado neonatal positivo
 - Historia familiar de FQ
 - Manifestaciones clínicas compatibles

Despistaje Neonatal para la Fibrosis Quística



PDN para la FQ en Catalunya

Tripsina inmunoreactiva (TIR) tests/ DNA+ T.sudor

TIR 1 (3-5 days)



TIR 2 (20-45 days)

50 FQ mutaciones
Nivel de detección
(83%)

Unidad FQ
T.sudor

Dependiendo de los resultados

2º análisis genético

16 años de cribado: 171 FQ, incidencia: 1/6800

Manifestaciones Respiratorias en el lactante

6 meses el 50% de los niños con FQ tiene algún síntoma respiratorio



Bronquiolitis de tórpidia evolución
(*VRS, Rhinovirus*)

Bronquitis obstructiva recurrente

Tos tipo pertusoide

Manifestación más precoz de la Fibrosis Quística

95% de los IM son niños afectados de FQ
Frecuencia: 10-15% de los RN con FQ

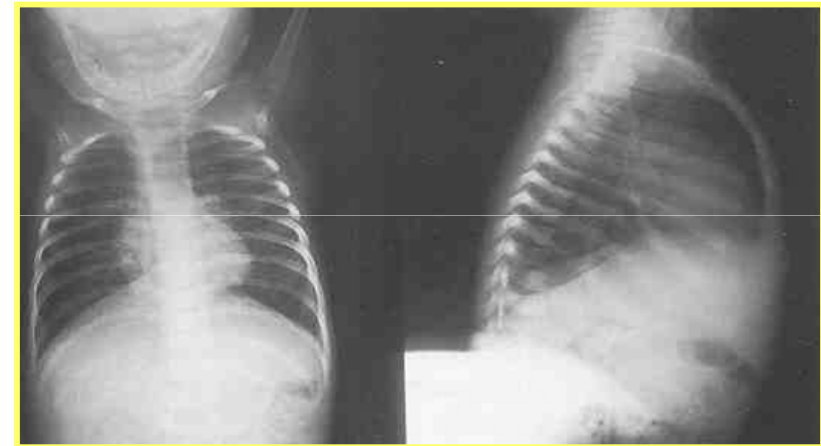
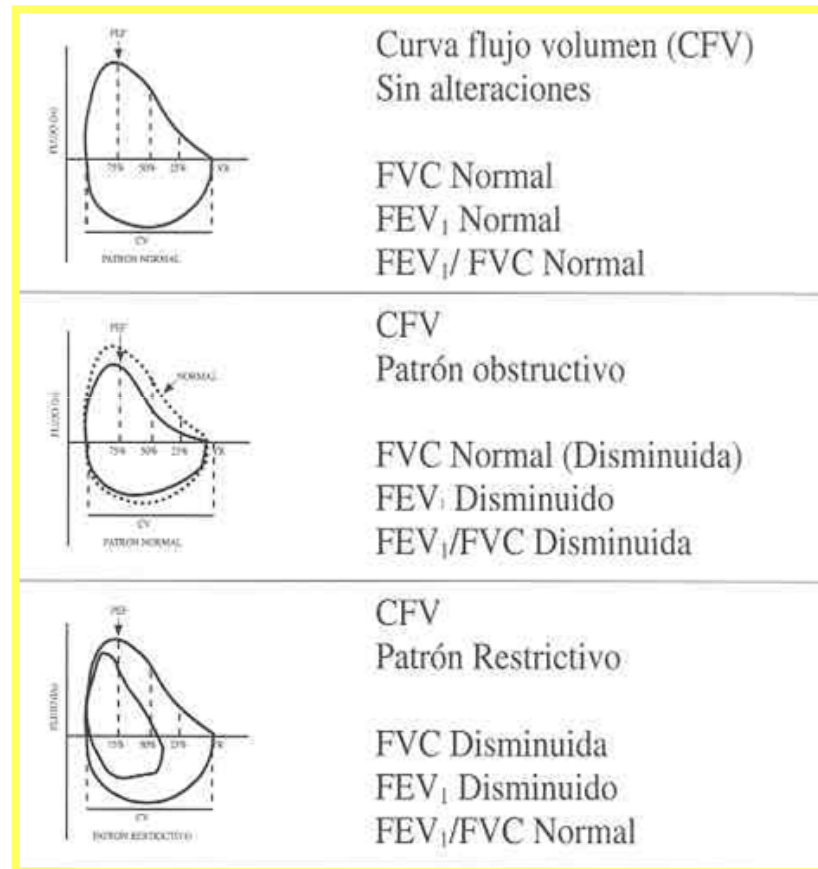


Eco prenatal 18 S
Hiperecogenicidad

Rx de abdomen
6 hs de vida



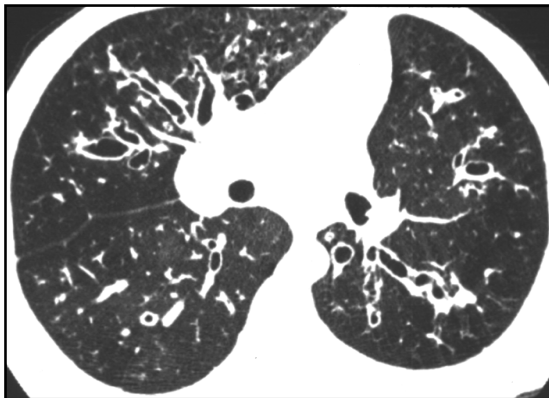
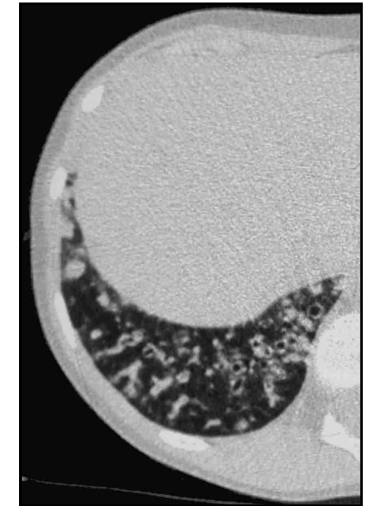
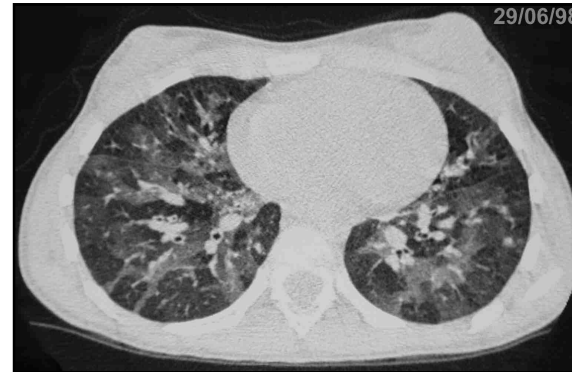
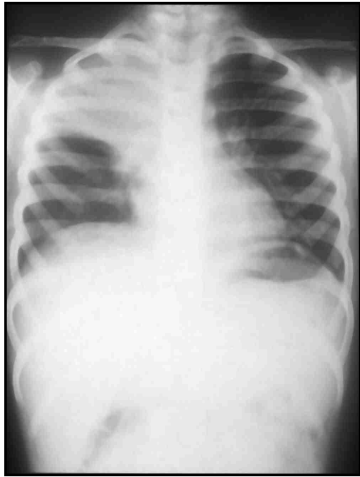
Características funcionales y respiratorias de la enfermedad pulmonar en la FQ



Radiología

Curva flujo volumen

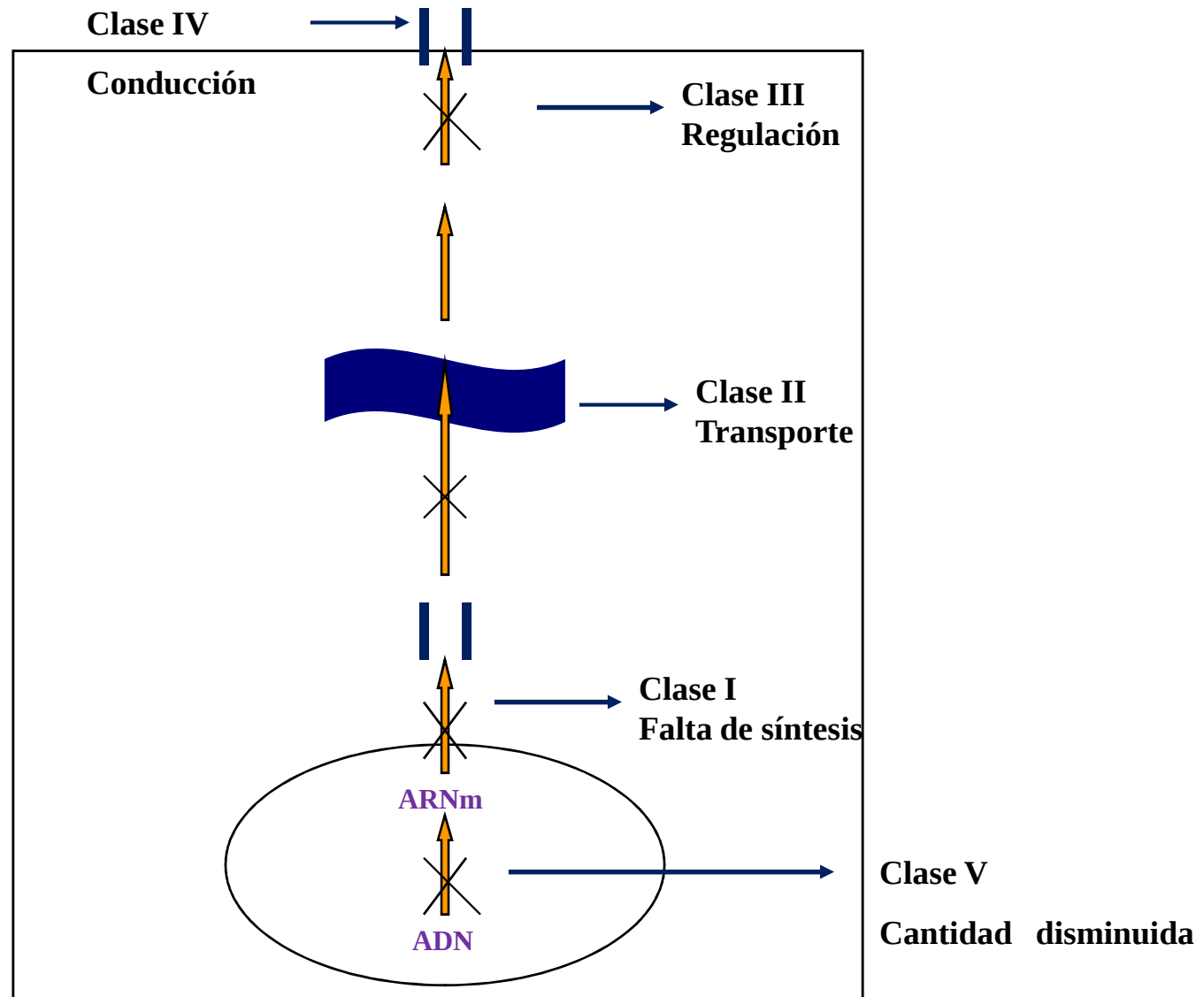
MANIFESTACIONES RADIOLOGÍCAS DE LA FQ



Manejo del paciente con FQ

- Unidades especializadas:
- Equipos multidisciplinarios
- Control clínico: 1-2 meses
- Controles evolutivos: radiológicos
función respiratoria

Clasificación de las mutaciones



TRATAMIENTO

Terapia
génica

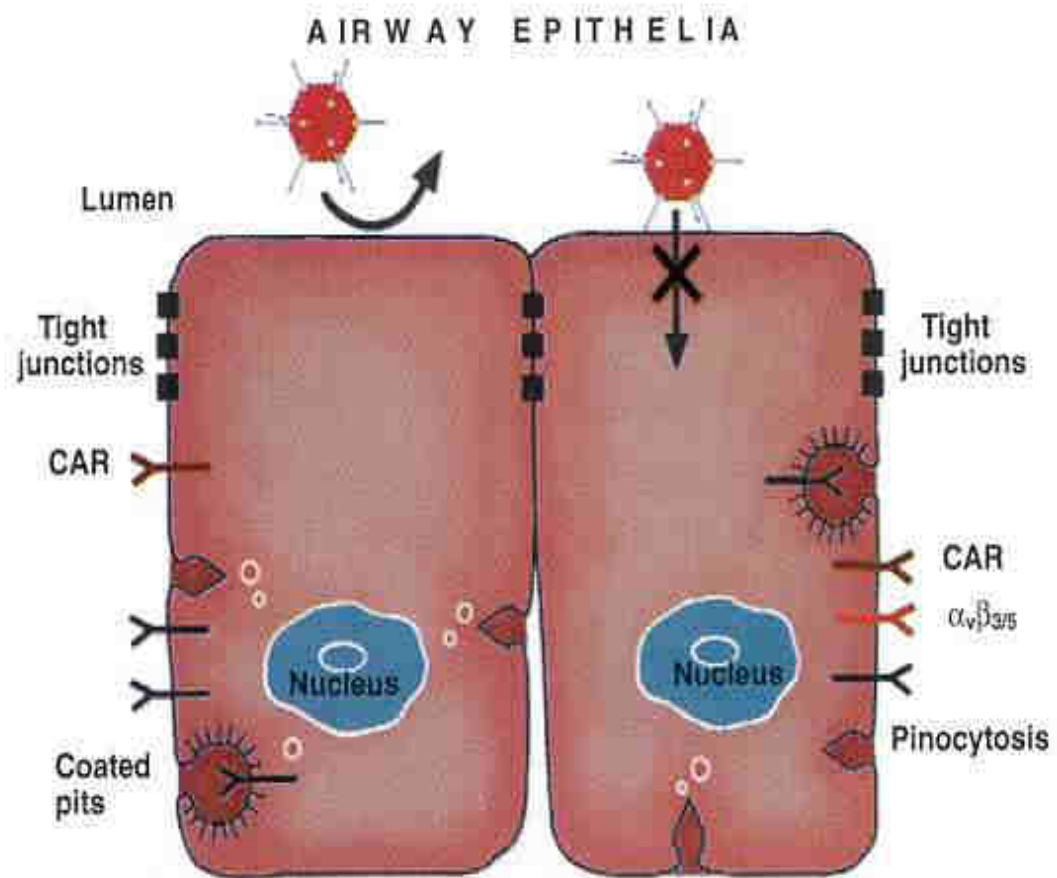


Defecto
del gen

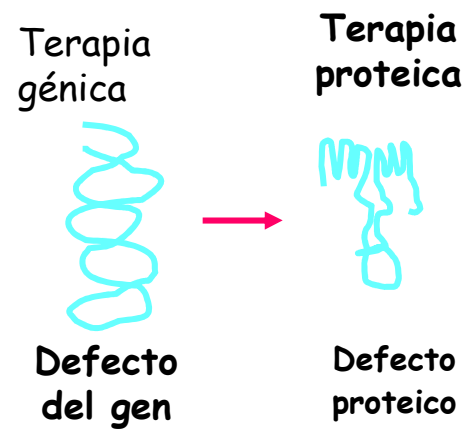
Barrera contra los vectores de transferencia del gen

AAV

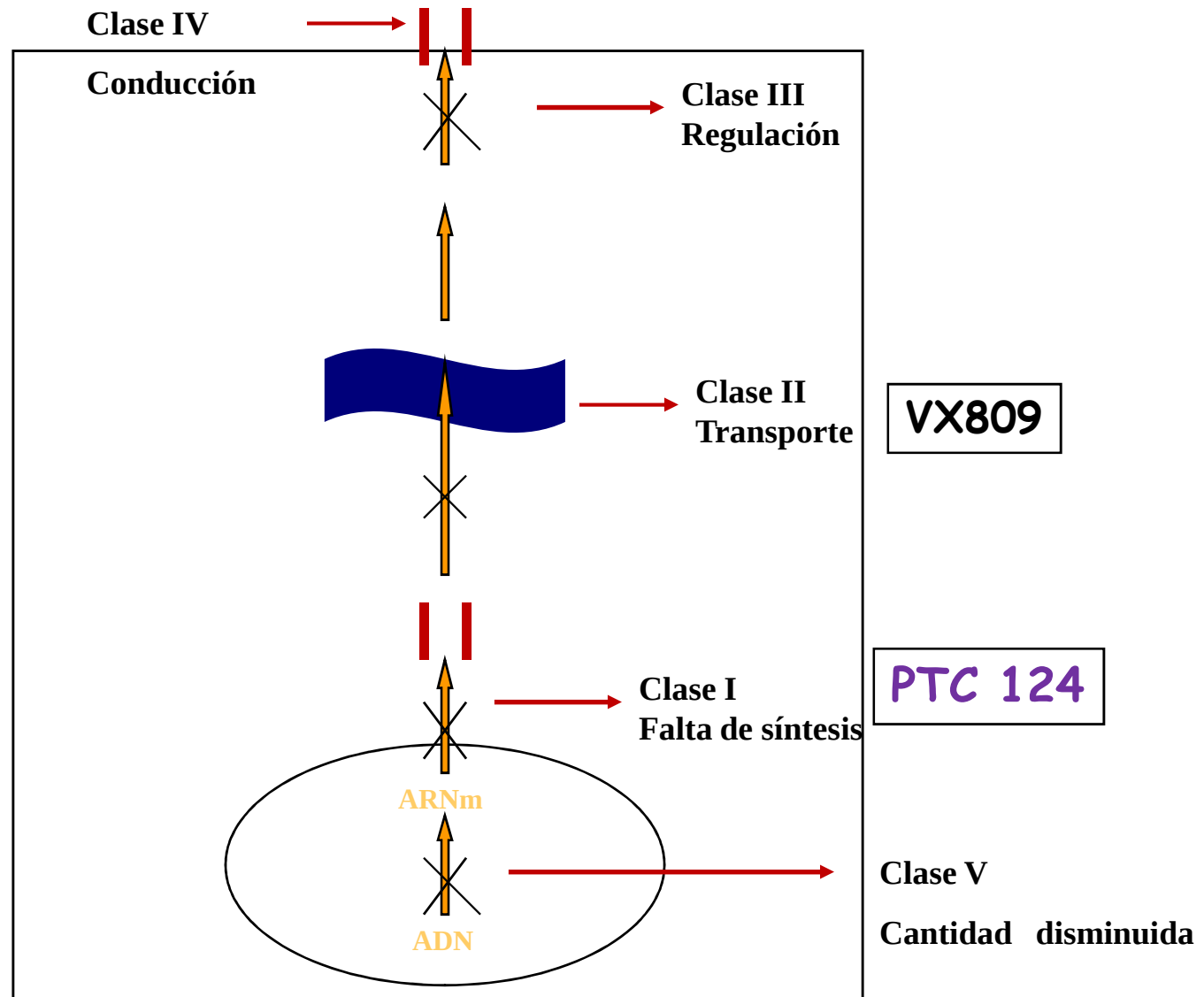
ADN compacto



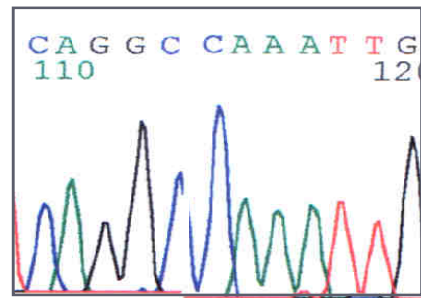
TRATAMIENTO



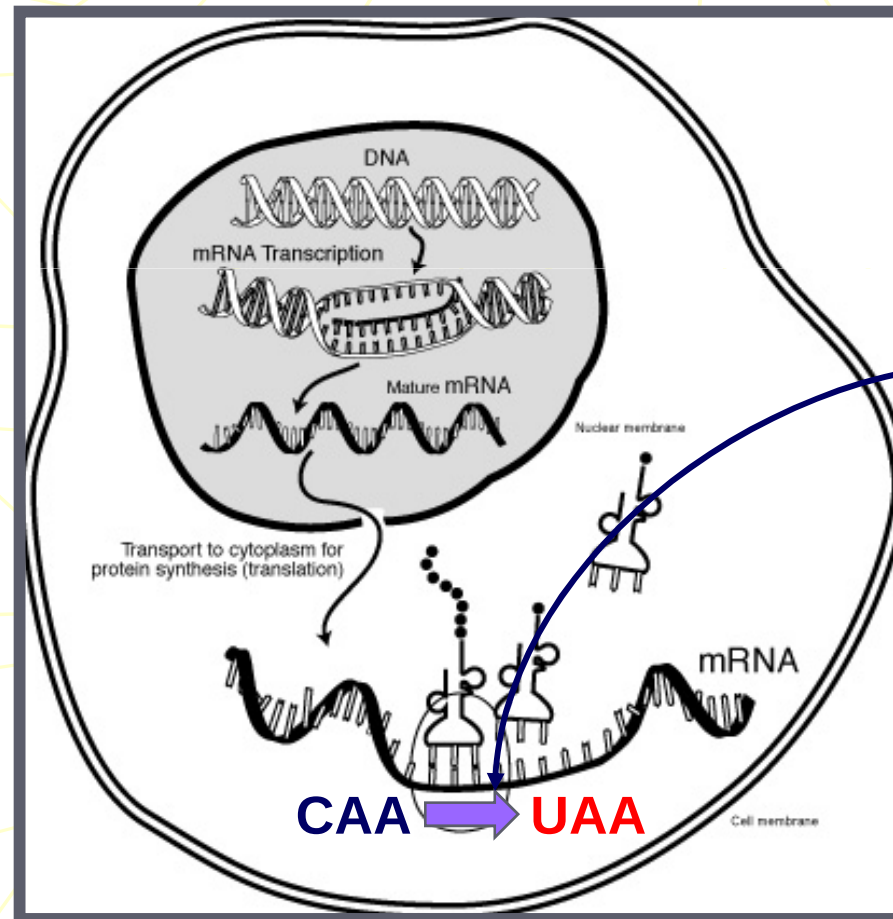
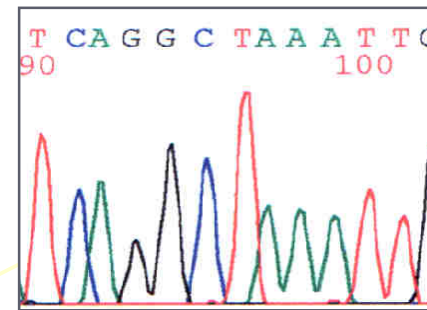
Clasificación de las mutaciones



CAA (Gln)



TAA (Stop)

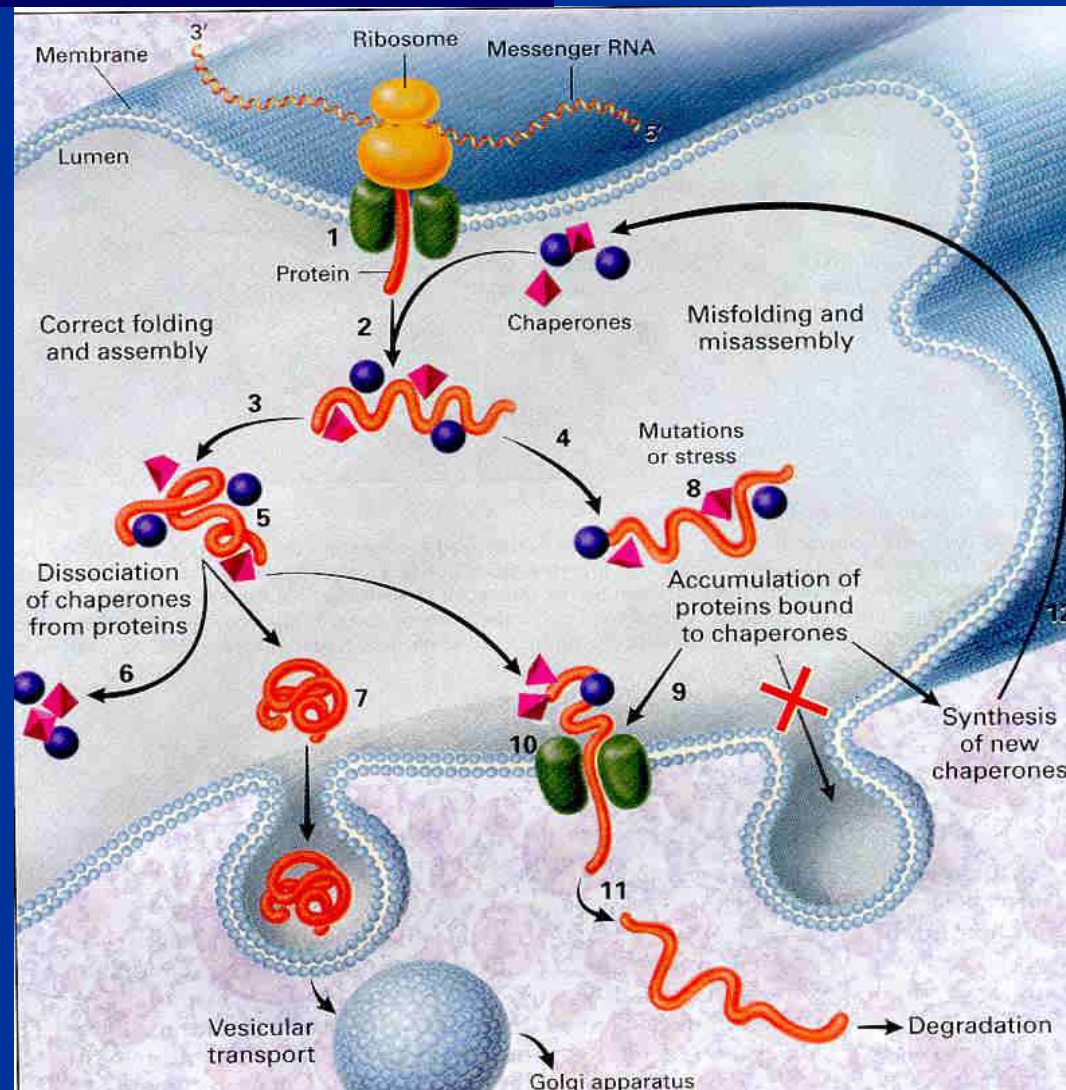


PTC124

PTC124 phase 3 study

- ▶ Randomized, double blind, placebo-controlled trial
- ▶ 48 weeks of treatment with PTC124 or placebo TID
- ▶ Key inclusion criteria: stop codon mutation, >6 years old, FEV₁ 40-90%, ...
- ▶ Primary outcome: FEV₁ at 48 weeks
- ▶ Secondary outcomes: pulmonary exacerbations, cough frequency, chest CT, QOL, NPD, sweat test, inflammation, safety, compliance, ...
- ▶ Study sites:
 - Europe: BE, FR, GE, IS, IT, NETH, SP, SW, UK
 - North America: USA, Canada

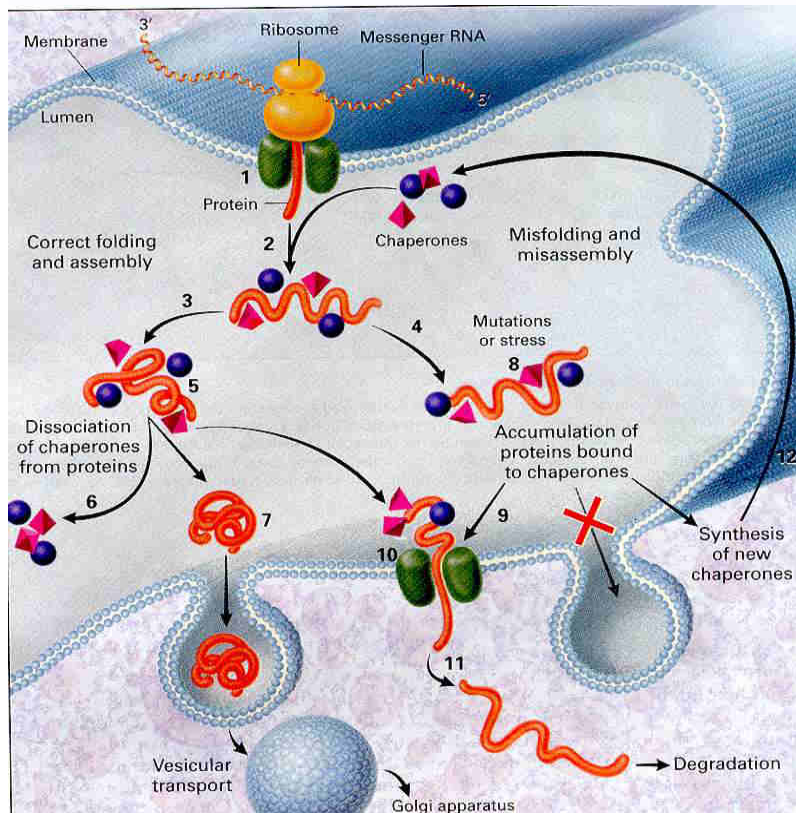
Papel de las chaperonas moleculares en el repliegue de la proteína en el Sistema Retículo Endoplasmático



TERAPIA PROTEICA: Mutaciones Clase II

Mutaciones "missense": Se cambia un aminoácido original por otro no codificante. Se modifica la actividad de la proteína

Afecta entre el 50% - 70% de los pacientes: **$\Delta F508$**



ORKAMBI

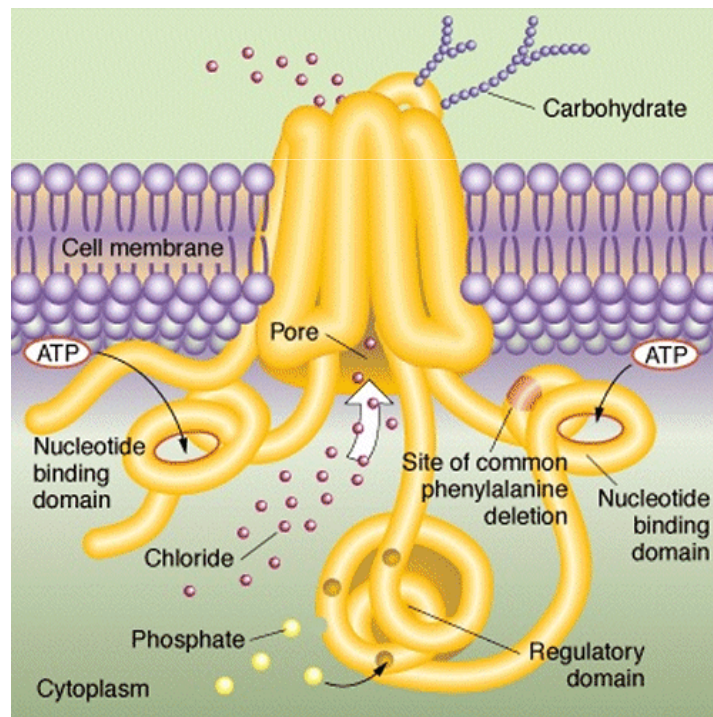




TERAPIA PROTEICA: Mutaciones Clase III-IV-V-VI

Cl. III : G551D

Cl. IV : R117H



Terapia proteica potenciadora

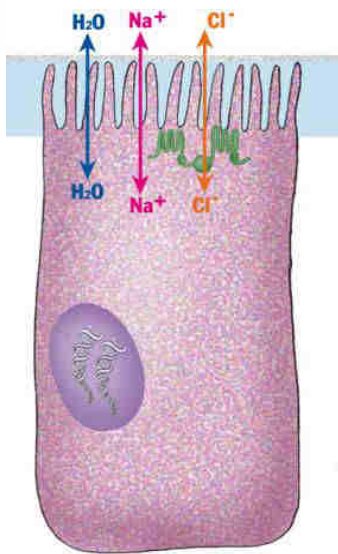
VX-770

Es un “potenciador” que actúa a nivel de la membrana basal y ayuda a la proteína a abrir el canal del cloro. Dos ensayos en fase III están en marcha, uno para niños y otro para adolescentes y adultos.

KALYDECO



Alteraciones en la Fibrosis Quística



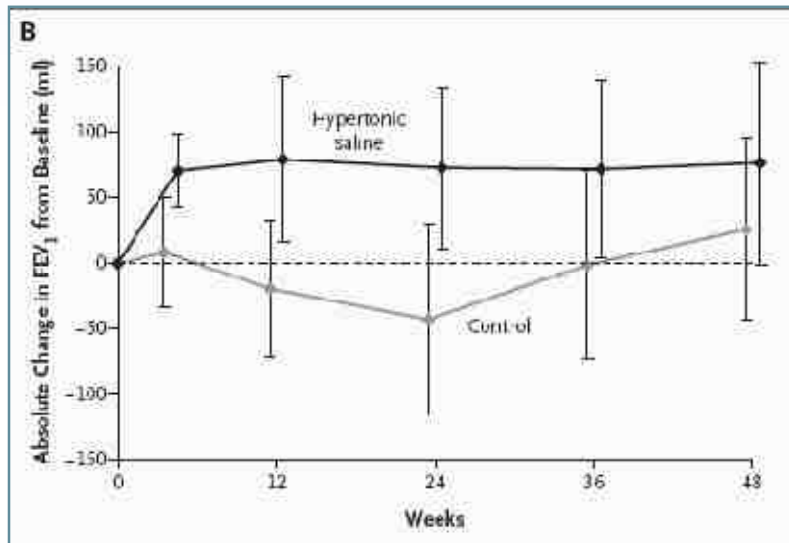
Normal



FQ

- Alteración en el aclaramiento ciliar debido a una depleción del volumen del líquido de superficie de las vías aéreas
- El líquido periciliar deshidratado falla en el soporte del transporte de la capa del moco
- Adhesión de la mucosidad en la vía aérea
- Los cilios no pueden funcionar
- Fallo en el aclaramiento a través de la tos

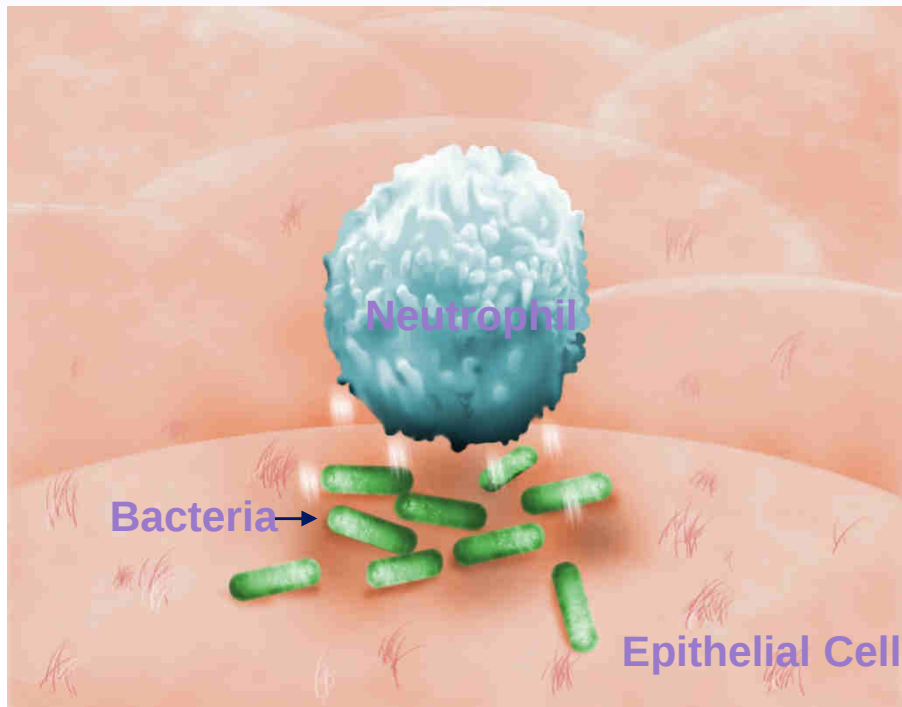
A Controlled Trial of Long-Term inhaled Hypertonic Saline in patients with Cystic Fibrosis (164 pacientes)



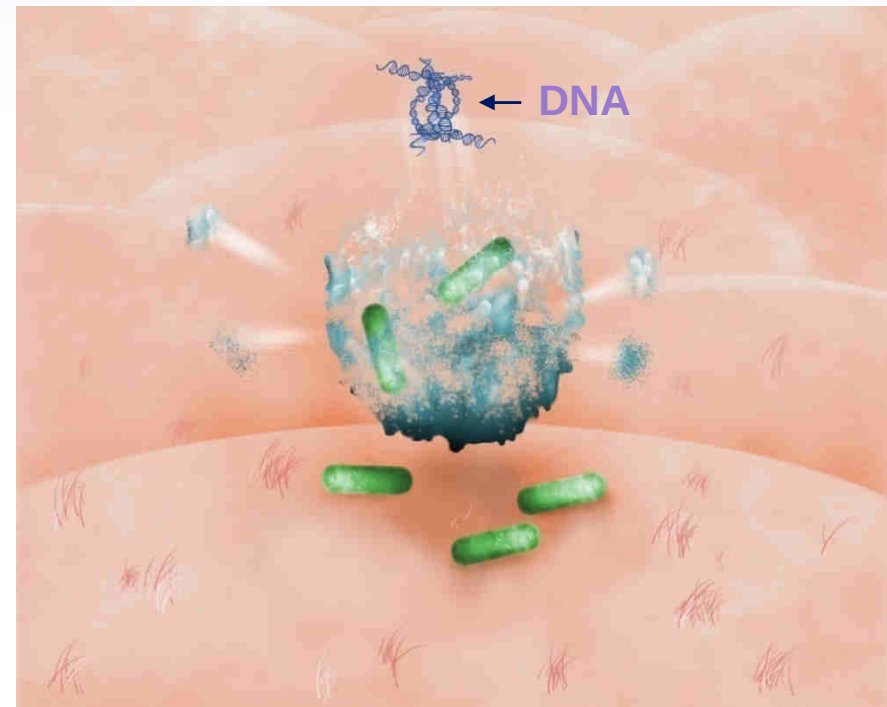
La inhalación de solución hipertónica al 7% durante 48 semanas mejora significativamente la función pulmonar (FEV₁ml) frente a placebo

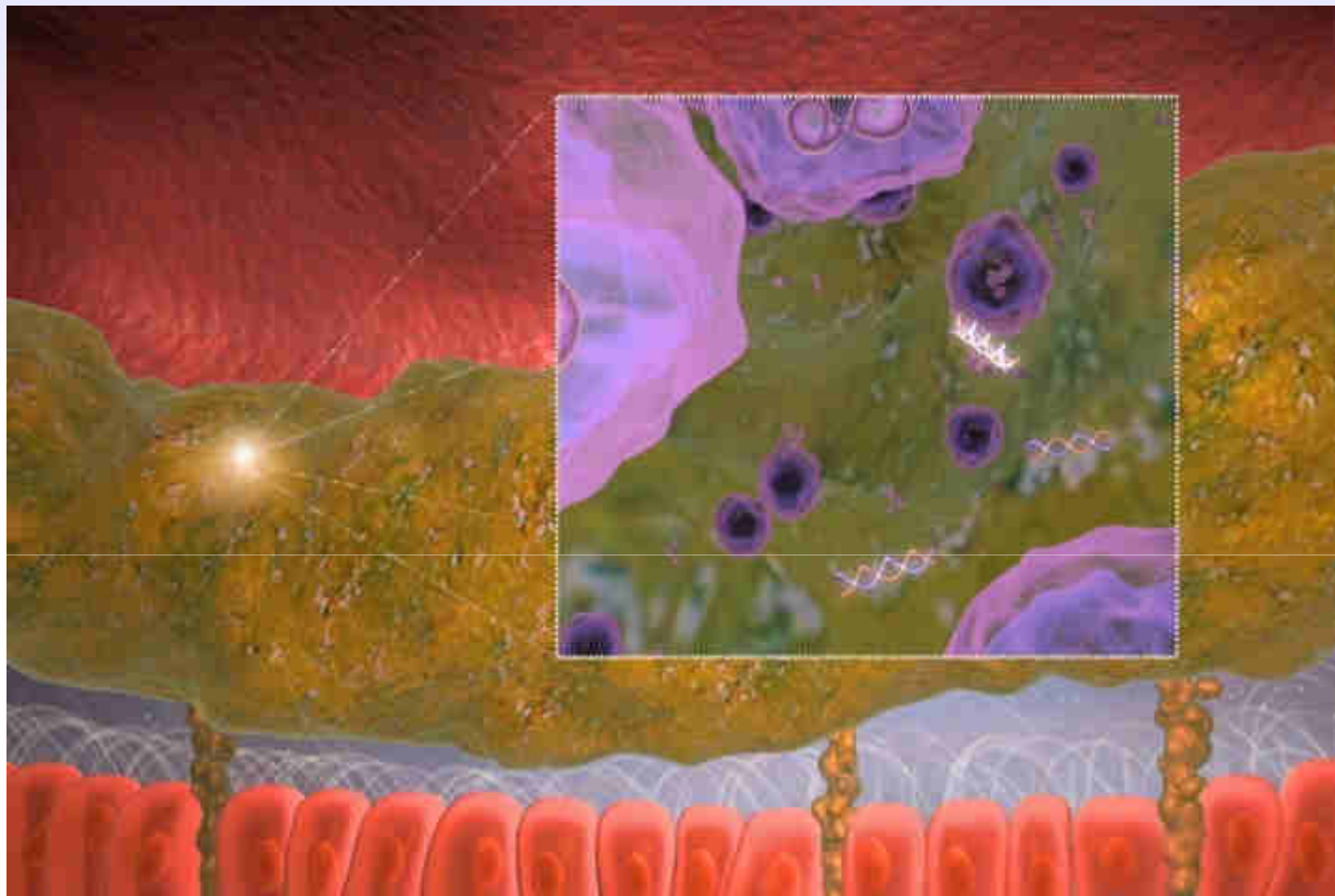
INFLAMACION. Muerte de los neutrófilos en la FQ

Liberación de enzimas proteolíticos



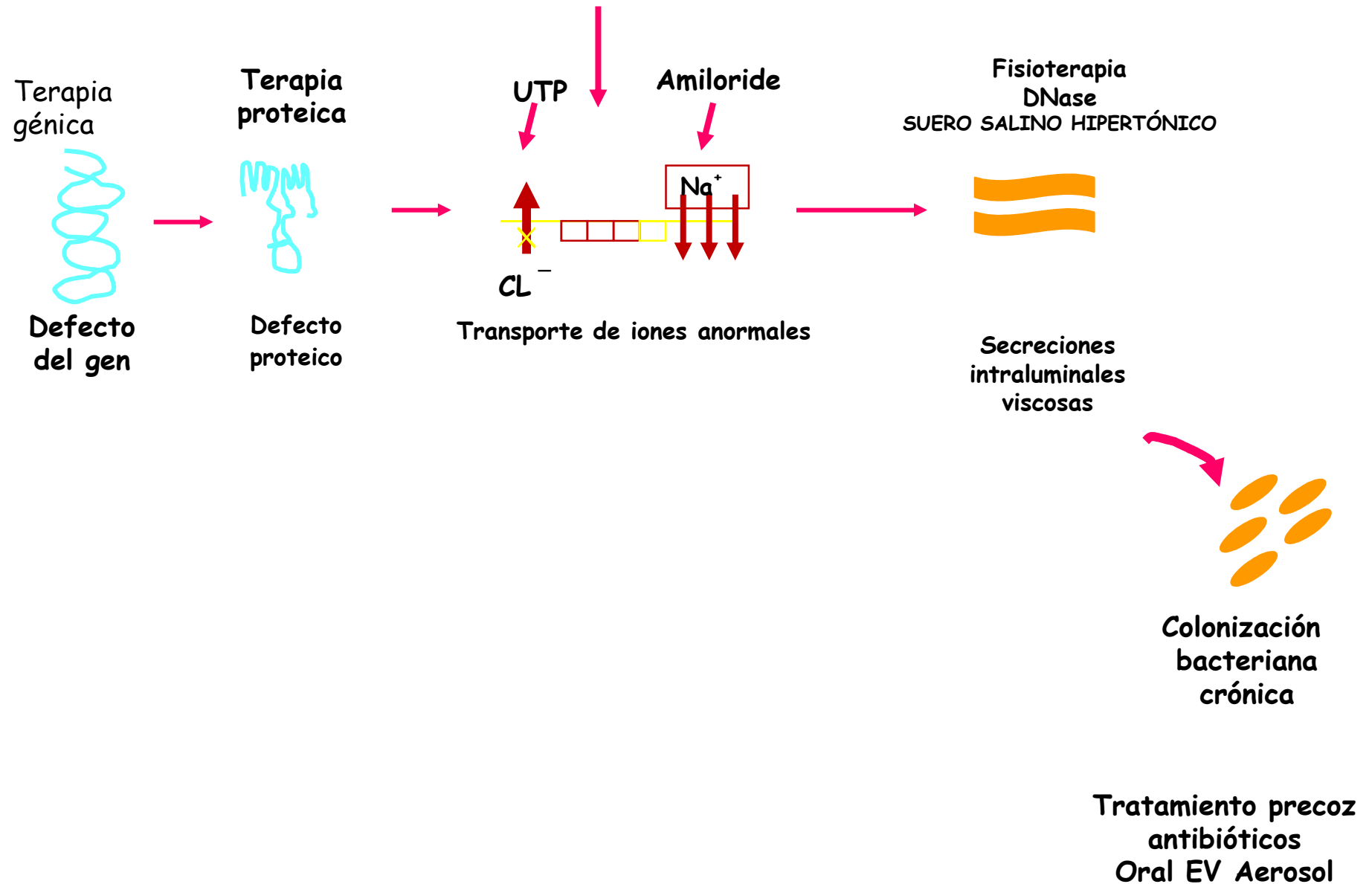
Liberación de ADN



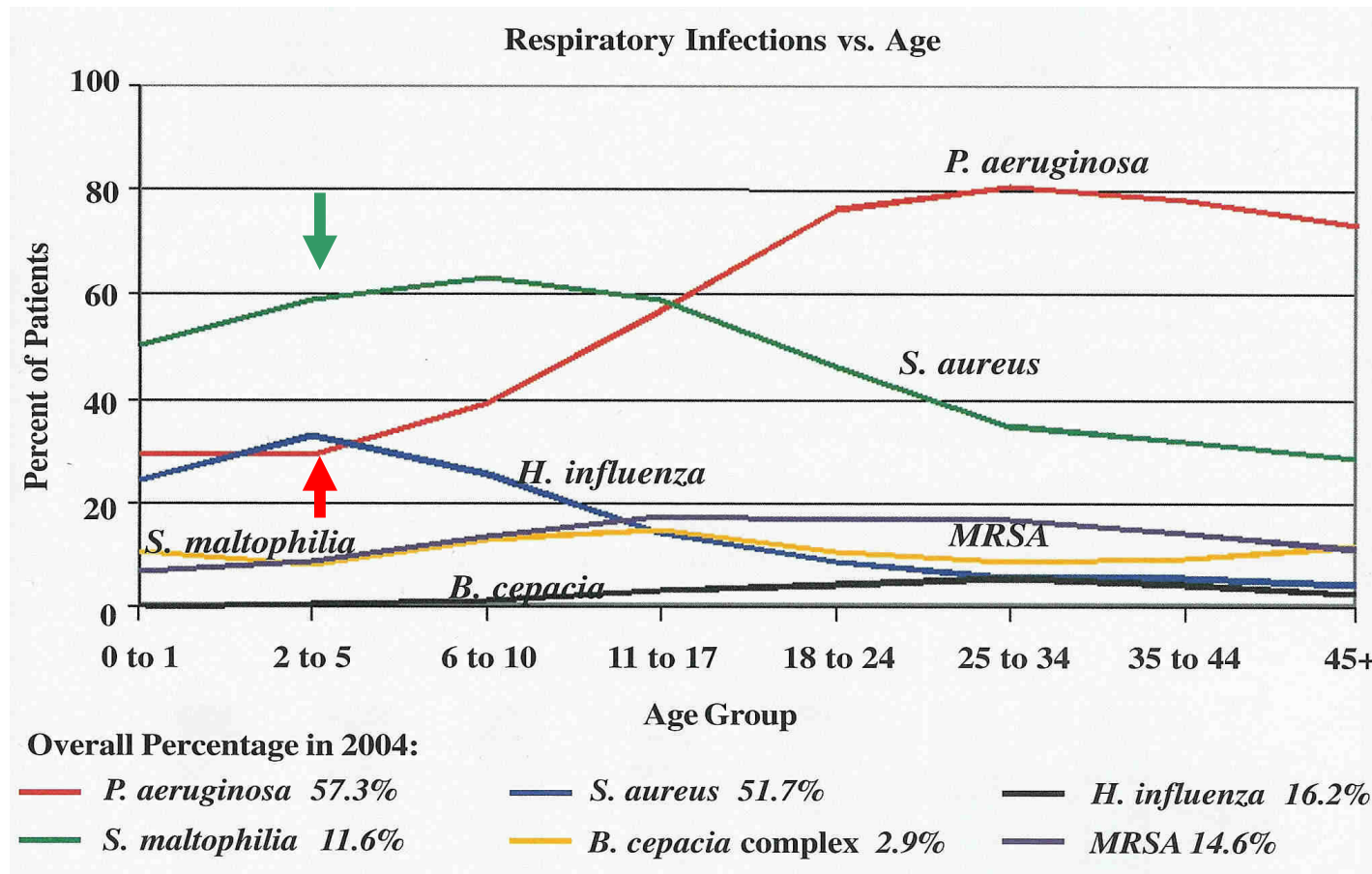


Pulmozyme 1 ampolla al día

TRATAMIENTO

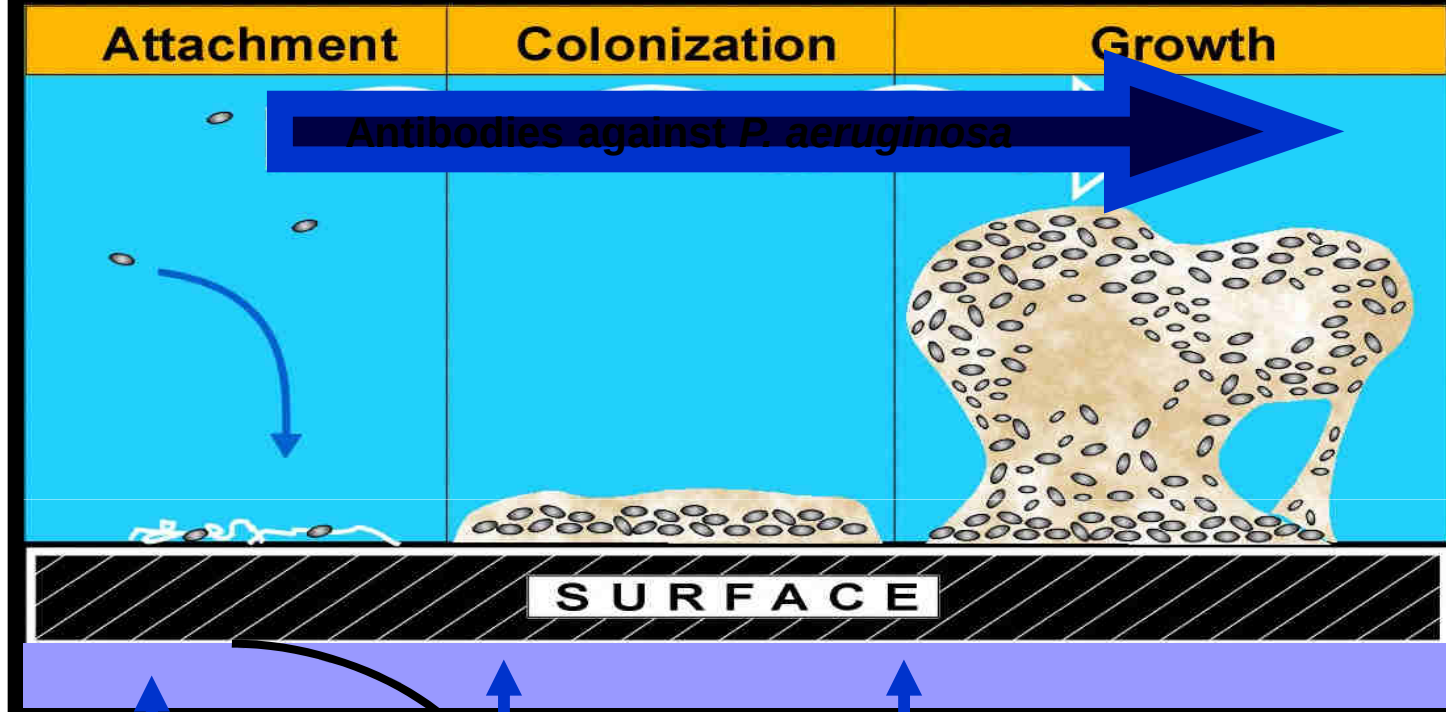


Incidencia por edades de los principales patógenos de las vías respiratorias en FQ



Patient registry 2004. Cystic Fibrosis Foundation

Biofilm formation:



Birth
↑

1^{er} culture (+)
P. aeruginosa

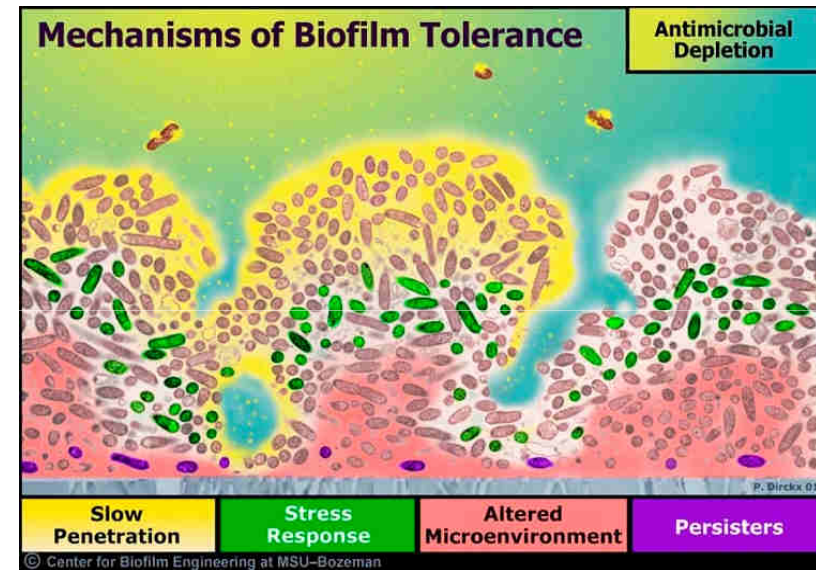
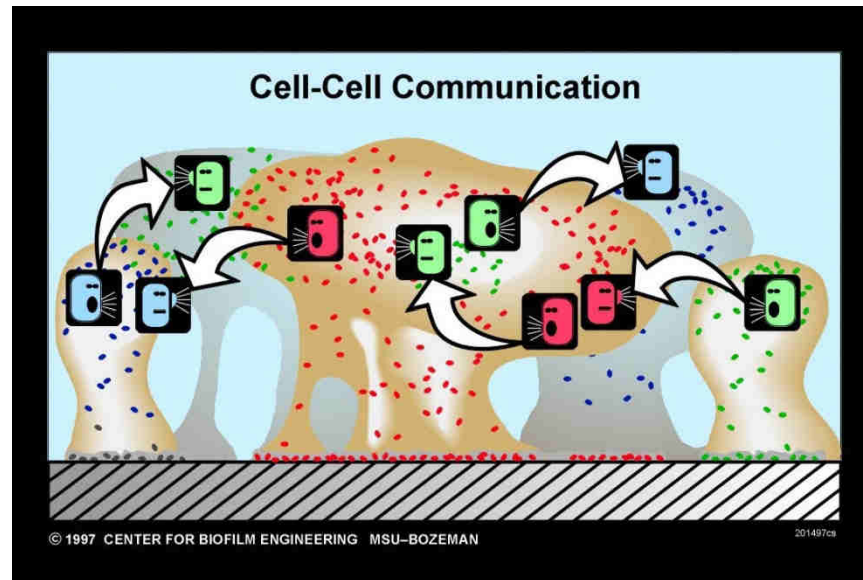
Eradication
Possible

Intermittent
culture +

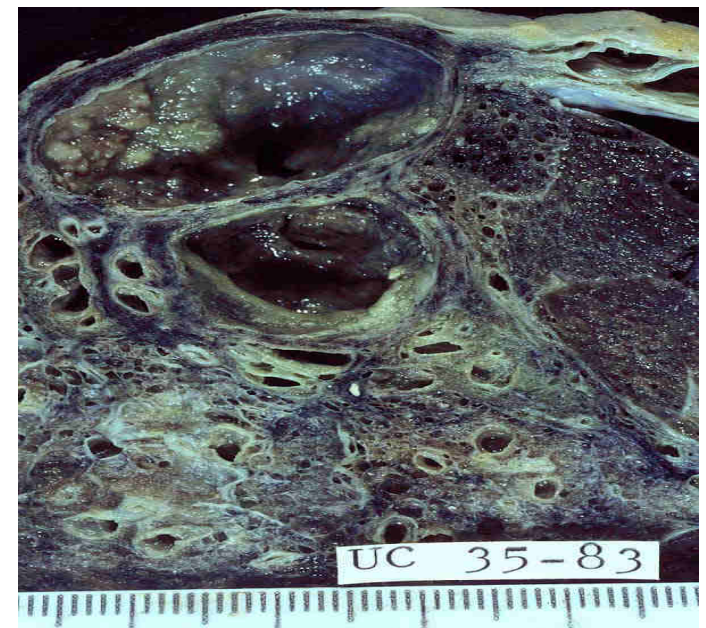
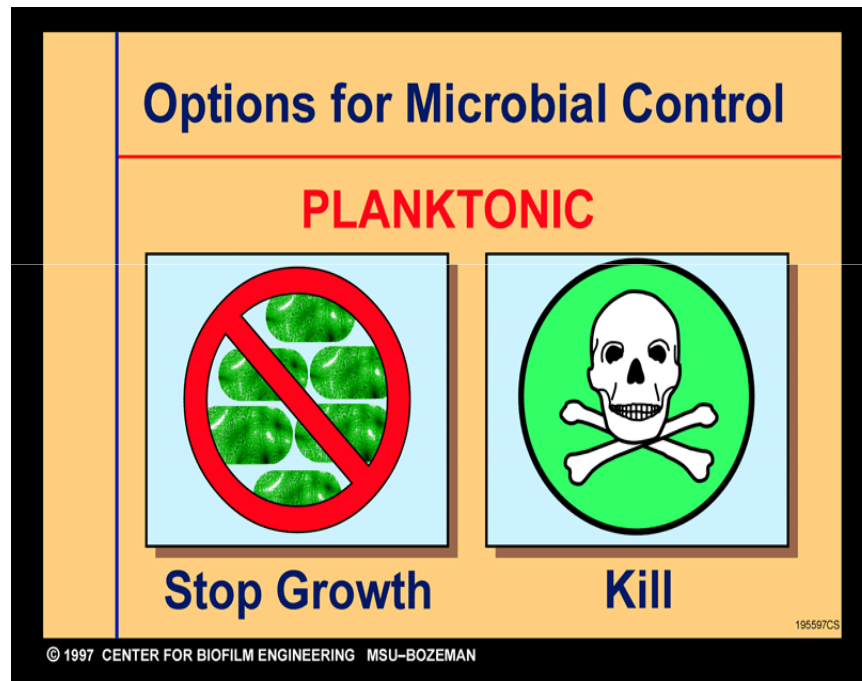
Chronic
culture +

Mucoid strains,
variability in colony morphotypes

Formación de biofilms



Papel de la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en la evolución de la enfermedad pulmonar



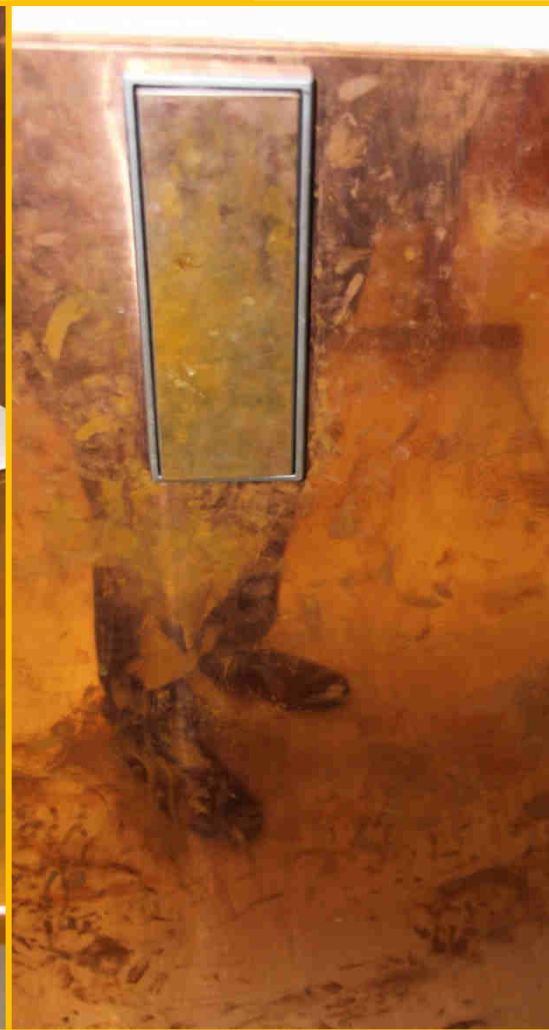
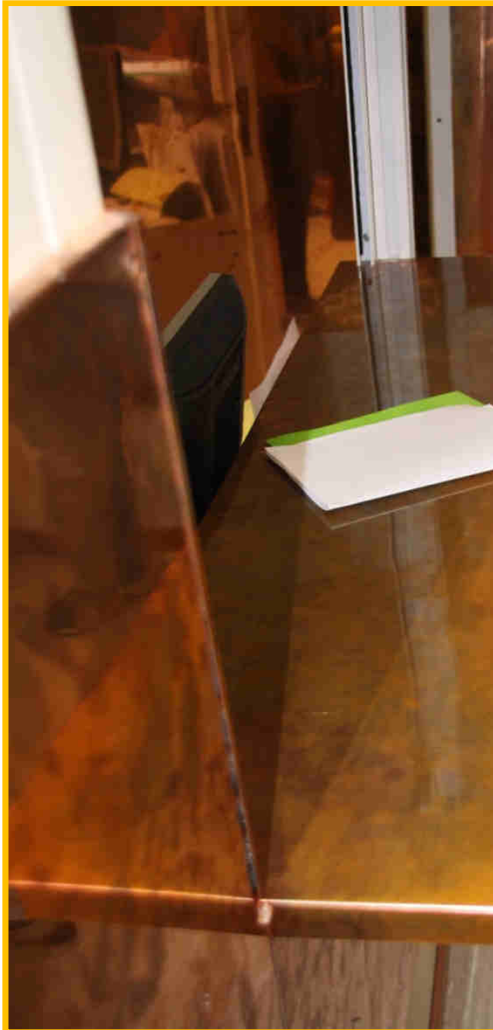
Segregación de pacientes con FQ

- Protección de lactantes/ preescolares con FQ diagnosticados por CNCF de adquirir *P. aeruginosa* a edades tempranas, mediante políticas de segregación .
- Reducción significativa en el % de infección por *P. aeruginosa* mucoide: de 10% (pre segregación) a - < 2 %

McKay et al. J Cyst Fibros 2009



Unidad FQ Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona



Unidad de FQ Hospital Universitari Vall d'Hebron Barcelona





- Tobramicina
- Colimicina



eFlow



i-neb AAD

Antibióticos administrado por via inhalatoria
en nebulizador electrónico

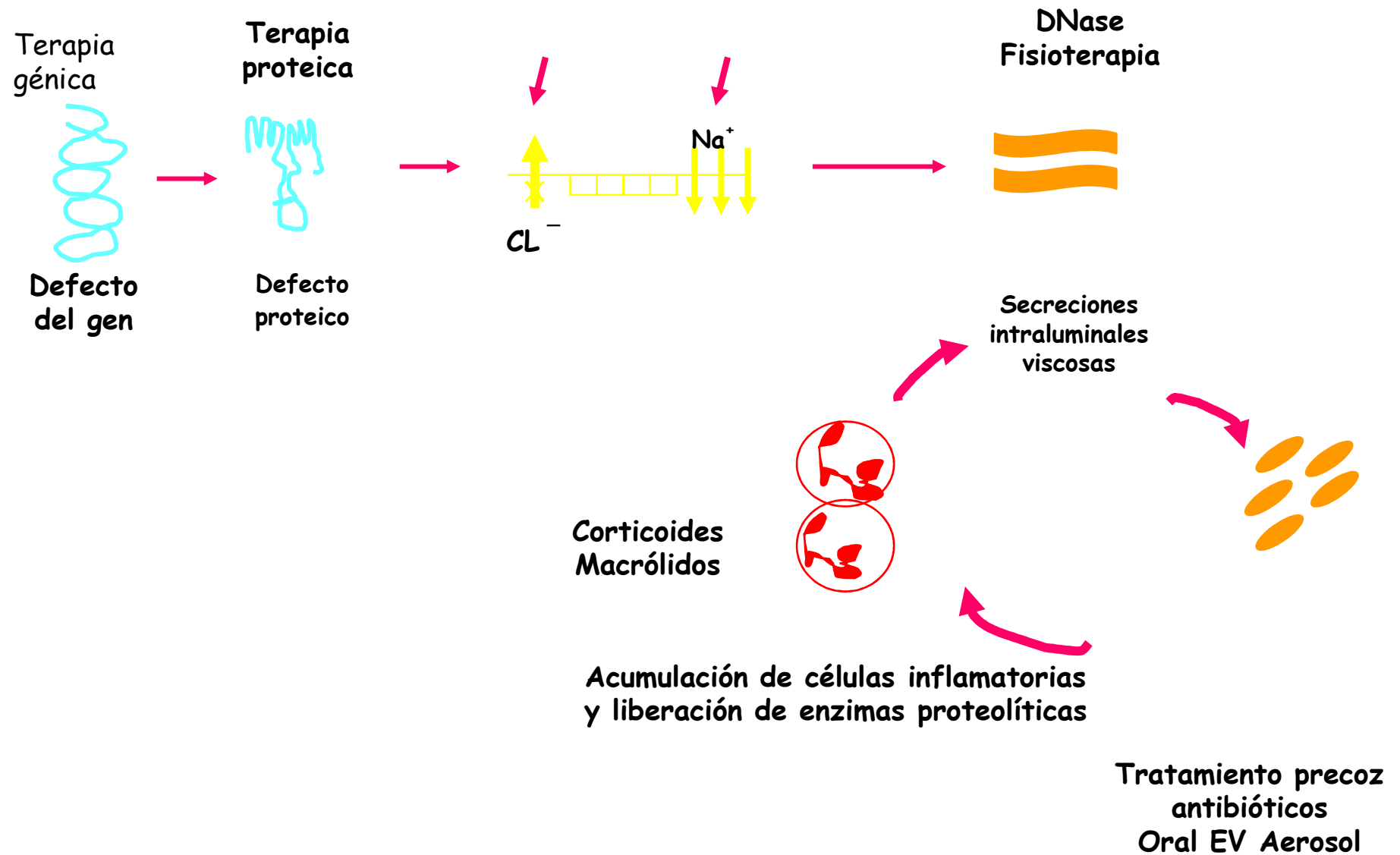


Colimicina en polvo

Tobramicina en polvo

Amikacina SLIT (liposoma inhalada)

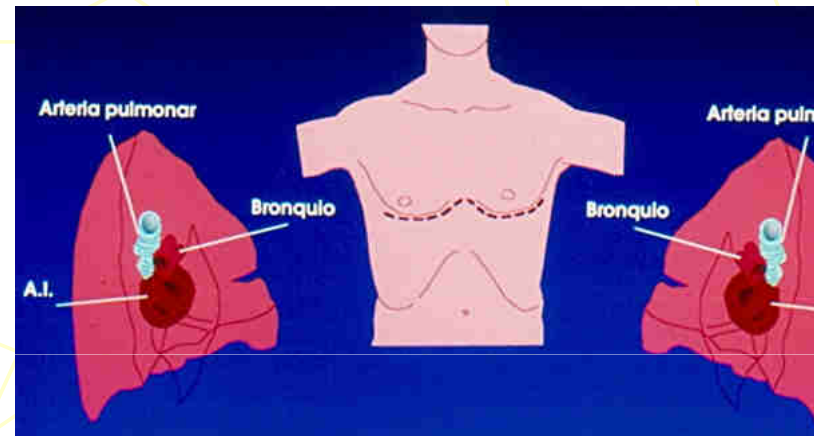
TRATAMIENTO



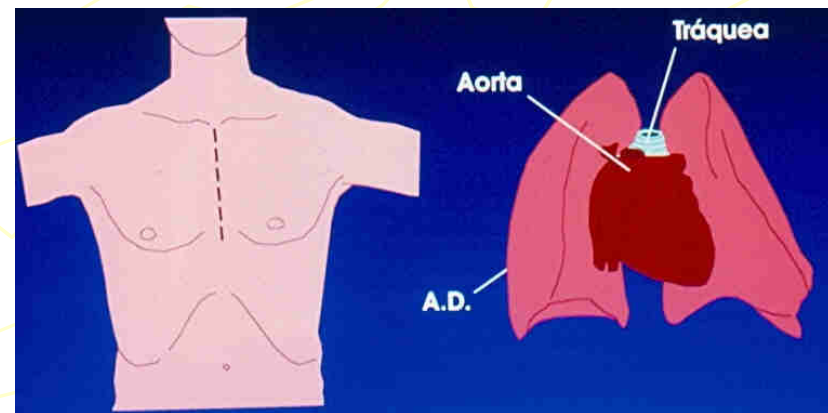
Tipos de trasplante pulmonar en niños

- Trasplante bipulmonar (25)
- Trasplante cardiopulmonar (1)
- Trasplante lobar
 - Donante cadáver
 - Donante vivo
- Trasplante unipulmonar
- Uso de circulación extracorpórea habitual (23/26)

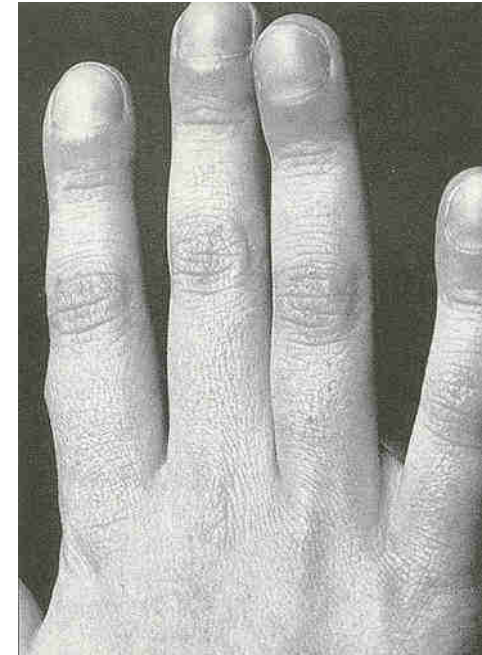
T. bipulmonar secuencial



T. cardiopulmonar



Fibrosis Quística: Ayer...



Fibrosis Quística: Hoy...

