

IL TEST DEL SUDORE

RACCOMANDAZIONI PER UNA CORRETTA ESECUZIONE ED INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Gruppo di Lavoro
della
Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica

Queste Raccomandazioni sono state formalmente valutate ed approvate da:

Società Italiana di Pediatria
Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica
Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili
Società Italiana per gli Screening Neonatali
Società Italiana di Medicina Generale
Lega Italiana Fibrosi Cistica – ONLUS

Luglio, 2007

0. GRUPPO DI SVILUPPO DELLE RACCOMANDAZIONI

Gruppo di Lavoro SIFC		
Coordinatore	Funzione	
Dr.ssa Cirilli Natalia	Biologa, CRR per la Fibrosi Cistica - Ancona	
Membri	Funzione	
Dr. Bella Sergio	Medico, Ospedale Bambin Gesù - Roma	
Tec. Borruso Antonella	Tecnico di Laboratorio, CRR per la Fibrosi Cistica – Verona	
Dr. Campagnano Pietro	Biologo, Ospedale Bambin Gesù - Roma	
Tec. Consalvo Enza	Tecnico di Laboratorio, CRR per la Fibrosi Cistica - Milano	
Dr. Currò Giovanni	Biologo, SS per la Fibrosi Cistica - Messina	
Tec. Menin Laura	Tecnico di Laboratorio, CRR per la Fibrosi Cistica – Verona	
Tec. Mergni Gianfranco	Tecnico di Laboratorio, CRR per la Fibrosi Cistica – Firenze	
Dr.ssa Minari Roberta	Biologa, CRR per la Fibrosi Cistica - Parma	
Tec. Narzi Fabiana	Tecnico di Laboratorio, CRR per la Fibrosi Cistica – Roma	
Dr.ssa Padoan Rita	Medico Responsabile, SS per la Fibrosi Cistica – Brescia	
Dr.ssa Polizzi Angela	Biologa, CRR per la Fibrosi Cistica - Bari	
Dr.ssa Raia Valeria	Medico Responsabile, CRR per la Fibrosi Cistica – Napoli	
Dr. Ratclif Luigi	Medico Responsabile, SS per la Fibrosi Cistica – Cerignola (FG)	
Dr.ssa Santostasi Teresa	Biologa, CRR per la Fibrosi Cistica - Bari	
Dr.ssa Salvadori Laura	Biologa, CRR per la Fibrosi Cistica - Napoli	
Dr. Scognamiglio Domenico	Chimico, Centro Screening delle Malattie Metaboliche – Napoli	
Dr.ssa Seia Manuela	Biologa, Laboratorio Genetica Medica – Fondazione IRCCS Policlinico Mangiagalli- Regina Elena - Milano	
Dr.ssa Stamato Antonella	Biologa, CRR per la Fibrosi Cistica - Roma	
Dr.ssa Tardivo Irene	Medico, CRR per la Fibrosi Cistica - Torino	
Inf. Vernice Antonella	Infermiera professionale, SS per la Fibrosi Cistica – Cerignola (FG)	
Tec. Volpato Manola	Tecnico di Laboratorio, CRR per la Fibrosi Cistica – Torino	
Consulente Metodologo		
Dr. Buzzetti Roberto	Medico, Metodologo della Ricerca – Bergamo	
Revisori esterni		
Dr. Marchetti Federico	Direttore Responsabile Rivista "Medico&Bambino" – Clinica Pediatrica IRCCS Burlo Garofalo - Trieste	
Prof. Mastella Gianni	Direttore Scientifico Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica - ONLUS - Verona	
Collaboratori esterni		
Membro	Funzione	Rappresentante
Dr. Corbetta Carlo	Medico Responsabile, Centro Regionale Screening Neonatale - Milano	Società Italiana per gli Screening Neonatali
Dr. Cutrera Renato	Medico Responsabile, Broncopneumologia, Ospedale Bambin Gesù - Roma	Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili
Dr. Mussap Michele	Medico Responsabile, Laboratorio Generale-Ospedale San Martino - Genova	Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica
Dr. Longhi Riccardo	Medico Responsabile Pediatria-Ospedale Sant'Anna - Como	Società Italiana di Pediatria
Dr. Cricelli Claudio	Presidente SIMG - Milano	Società Italiana di Medicina Generale
Dr. Del Mare Giorgio	Presidente LIFC - Milano	Lega Italiana Fibrosi Cistica - ONLUS

Key words: sweat test
 cystic fibrosis

Raccomandazioni Italiane sul Test del Sudore: <http://www.sifc.it/>

Data prevista per la prossima revisione: Luglio 2009

1. ABBREVIAZIONI

AHCPR	US Agency for Health Care Policy and Research
CAP	College of American Pathologists
CF	Fibrosi Cistica
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
CRR	Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica
EBM	Evidence Based Medicine
GLTS	Gruppo di Lavoro SIFC sul Test del Sudore
LG	Linea Guida
LIFC	Lega Italiana Fibrosi Cistica – ONLUS
NCCLS	US National Committee for Clinical Laboratory Standards
NEQAS	National External Quality Assessment Scheme
NPD	Nasal Potential Difference
ONLUS	Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale
RCPA	Royal College of Pathologists, Australasia
RCT	Randomized Controlled Trial
SIBioC	Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica
SIFC	Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIMG	Società Italiana di Medicina Generale
SIMRI	Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili
SIP	Società Italiana di Pediatria
SISN	Società Italiana per gli Screening Neonatali
SOP	Standard Operating Procedure
SS	Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica
UK	United Kingdom

2. INDICE

0. GRUPPO DI SVILUPPO DELLE RACCOMANDAZIONI.....	2
1. ABBREVIAZIONI	3
2. INDICE	4
3. INTRODUZIONE	6
4. OBIETTIVO	7
5. AREE TEMATICHE	7
6. ASPETTI METODOLOGICI	8
7. IL GRUPPO DI LAVORO	8
8. LA METODOLOGIA DI LAVORO	9
9. NOTE PER I LETTORI.....	12
10. RACCOMANDAZIONI.....	12
10.1 Informazioni e Condizioni	12
10.1.1 Informazioni al paziente.....	12
10.1.2 Condizioni del paziente.....	16
10.2 Fase Pre-Analitica	17
10.2.1 Raccolta del sudore	17
10.2.2 Soluzioni di elettroliti.....	18
10.2.3 Supporti per gli elettroliti	19
10.2.4 Iontoforesi	19
10.2.5 Mezzo di raccolta	20
10.2.6 Tempo di raccolta.....	20
10.2.7 Conservazione prima dell'analisi.....	21
10.2.8 Pesatura	21
10.2.9 Definizione di campione adeguato.....	22
10.3 Fase Analitica.....	23
10.3.1 Eluizione del sudore.....	23
10.3.2 Analiti.....	24
10.3.3 Metodologia	25
10.3.4 Modello di referto	26
10.3.5 Qualità.....	29
10.4 Fase Post-Analitica	31
10.4.1 Interpretazione degli elettroliti nel sudore	31
10.4.2 Quando ripetere il test del sudore	33

10.4.3	Ulteriori indagini.....	34
10.5	Responsabilità.....	35
10.5.1	Responsabilità dell’esecuzione del test e della formazione.....	35
11.	BIBLIOGRAFIA.....	36
12.	ALLEGATI.....	36
12.1	Elenco dei Centri di Riferimento Regionale/Servizi di Supporto per la Fibrosi Cistica e Centri di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale in Italia dove si esegue il Test del Sudore.....	36

3. INTRODUZIONE

La Fibrosi Cistica è la più frequente malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva tra la popolazione del Nord Europa, con un'incidenza di 1:2500 nati vivi. E' meno comune tra i neri d'America (1:15.000) e rara tra gli orientali (1:90.000). L'incidenza nella popolazione asiatica è meno conosciuta, ma probabilmente si aggira intorno a 1:10.000.

Le manifestazioni tipiche o classiche dell'infezione respiratoria e dell'insufficienza pancreatica esocrina con elevata concentrazione di elettroliti nel sudore sono dovute alle mutazioni del gene che codifica per la proteina CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sul cromosoma 7. Oltre 1000 mutazioni in questo locus sono associate con fenotipo FC e con altri disordini correlati alla FC.

Le caratteristiche cliniche che possono essere associate con un fenotipo atipico includono: patologia sinu-polmonare, insufficienza pancreatica, pancreatite idiopatica, azoospermia ostruttiva isolata dovuta all'assenza dei vasi deferenti, sindrome da perdita di sali, ipertripsinemia neonatale, rinosinusite cronica con o senza poliposi nasale, ecc.. Tali pazienti possono avere una sola mutazione identificata e test del sudore, inteso come concentrazione di ioni cloro e/o sodio, intermedio o addirittura normale.

Il test del sudore, validato nel 1959 da Gibson e Cooke, costituisce ancora oggi, il gold standard per la diagnosi di Fibrosi Cistica (FC), in quanto è l'unico test in grado di misurare, in modo riproducibile, il difetto di funzionamento della proteina di membrana CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Indicazioni per il test del sudore includono:

- fenotipo suggestivo di FC
- storia familiare di FC
- screening neonatale per FC positivo
- sospetto di un fenotipo FC atipico

Nella maggior parte dei pazienti FC con caratteristiche tipiche e mutazioni identificate, il test del sudore è diagnostico. Nell'FC atipica, dove le mutazioni del gene CFTR sono state identificate, il test del sudore può risultare intermedio o negativo, ma è di solito utile per formulare la diagnosi. La diagnosi di FC può rimanere incerta in quei pazienti con caratteristiche cliniche suggestive di FC, test del sudore intermedio o negativo e mutazioni non identificate. Molto raramente il test del sudore è normale in un paziente con genotipo FC.

I dati di letteratura confermano che con il test del sudore è possibile diagnosticare circa il 98% dei pazienti affetti da FC; eppure, l'1-2% dei pazienti con manifestazioni cliniche

suggestive di FC hanno un test del sudore con valori normali o borderline. E' quindi d'importanza critica che il test del sudore venga eseguito accuratamente, dosando gli elettroliti rilevanti per consentire l'interpretazione clinica dei risultati.

Il test del sudore viene eseguito con regolarità in quasi tutti i Centri di cura per la Fibrosi Cistica in Italia. In circa la metà dei casi la raccolta e l'analisi vengono eseguite in un Dipartimento di Chimica Clinica, nella restante metà l'intera procedura legata al test del sudore viene eseguita presso il Centro di cura.

Il primo **audit**⁽¹⁰⁾ condotto in Italia, che ha coinvolto tutti i 41 Centri FC, sia Centri di Riferimento Regionali, sia Servizi di Supporto ha dimostrato un'ampia variabilità nella pratica e negli standard in uso. Suscitano in particolare riflessioni:

- a) la mancanza di un adeguato controllo di qualità dei metodi analitici;
- b) un cospicuo numero di laboratori misura solo la conduttività;
- c) la variabilità negli intervalli di riferimento;
- d) le informazioni fornite al paziente/genitori.

Queste evidenze hanno stimolato il Gruppo di Lavoro SIFC sul Test del Sudore a redigere un documento contenente le principali raccomandazioni per una corretta esecuzione ed interpretazione dei risultati del test del sudore.

4. OBIETTIVO

Raccogliere le raccomandazioni basate sulle evidenze per una corretta esecuzione ed interpretazione dei risultati relativi al test del sudore, nell'intento di divulgarle e implementarle, in modo da rendere uniformi i comportamenti dei vari operatori e dunque ridurre le disomogeneità presenti tra tali operatori.

5. AREE TEMATICHE

Le raccomandazioni coprono i seguenti aspetti del test del sudore:

- L'informazione al paziente
- L'idoneità del soggetto da sottoporre al test
 - fisiologia
 - stato clinico
 - esclusioni/restrizioni
- La raccolta del sudore
 - sito di raccolta
 - metodi di stimolazione ed equipaggiamento
 - mezzo di raccolta/tempo/contenitori
- L'analisi del sudore
 - pesatura
 - eluizione

- analiti
- metodi analitici
- referto
- La qualità
 - controllo di qualità interno
 - verifica esterna di qualità
 - audit
- I valori di riferimento e l'interpretazione
 - definizioni
 - falsi positivi e falsi negativi
 - indicazioni per ripetere il test
 - uso di altri test
- La responsabilità dell'esecuzione del test e la formazione del personale

6. ASPETTI METODOLOGICI

Il Gruppo di Lavoro sul Test del Sudore nasce all'inizio del 2006 in seno alla Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica. I fondatori del gruppo in realtà avevano iniziato a collaborare alla traduzione italiana delle Linee Guida inglesi sul Test del Sudore fin dal Maggio 2005. Il mandato ricevuto dalla SIFC era mirato alla stesura della Raccomandazioni Italiane sul Test del Sudore che fungesse da stimolo a sviluppare un dibattito culturale sul tema tra tutti gli attori che si interfacciano con questo test (laboratoristi, clinici ospedalieri, pediatri e medici di famiglia e specialisti, infermieri, ecc.)

7. IL GRUPPO DI LAVORO

La composizione del Gruppo di lavoro per la formulazione di raccomandazioni per la corretta esecuzione del test del sudore risponde a criteri di:

- competenza professionale e scientifica e specifica preparazione in ambito FC (patologia clinica, biochimica clinica, EBM, ecc.)
- rappresentanza delle diverse professionalità coinvolte nella gestione del test del sudore, nonché rappresentanza dei pazienti e delle loro famiglie
- rappresentanza geografica dei diversi centri di cura

Il gruppo è stato coordinato dalla Dr.ssa Cirilli Natalia, biologa.

Il lavoro di stesura e revisione del presente documento è stato svolto sotto la supervisione del Dr. Roberto Buzzetti, metodologo esperto nella ricerca e analisi della letteratura scientifica e nella produzione e implementazione di linee guida.

I membri del Gruppo sono elencati a pag. 2 e sono rappresentativi di diverse professionalità.

Sono state coinvolte le seguenti Società Scientifiche:

- Società Italiana di Pediatria

- Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica
- Società Italiana per gli Screening Neonatali
- Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili
- Società Italiana di Medicina Generale

E' stata coinvolta l'Associazione dei malati e familiari dei malati di fibrosi cistica:

- Lega Italiana Fibrosi Cistica – ONLUS

8. LA METODOLOGIA DI LAVORO

Il processo della ricerca delle prove di efficacia ha seguito una strategia di selezione gerarchica: è iniziata cioè con la ricerca di **linee guida** pubblicate su questo argomento. La ricerca è poi proseguita con l'identificazione di **studi primari** e **secondari** pubblicati successivamente al 2003, anno di pubblicazione della linea guida inglese (attraverso la consultazione di banche dati quali: Cochrane Library e PubMed-Medline, dando priorità agli studi controllati randomizzati senza trascurare l'inclusione di studi non randomizzati).

Sono state identificate le seguenti **linee guida**:

- Guidelines for the Performance of the Sweat Test for the Investigation of Cystic Fibrosis in the UK (2003) <http://www.acb.org.uk/>
- LeGrys VA, *et al.*, NCCLS. Sweat testing: sample collection and quantitative analysis; approved guideline. Second edition, US National Committee for Clinical Laboratory Standards Document C34-A2 (ISBN 1-556238-40704) 2000. NCCLS 940 West Valley Road, Suite 1400, Waynes, Pennsylvania 19087 0 1894, USA
- Australian Guidelines for the Performance of the Sweat Test for the Diagnosis of Cystic Fibrosis (2005) <http://www.aacb.asn.au/>
- Traduzione Italiana delle Linee Guida Inglese sul Test del Sudore (2005) <http://sifc.it> (area riservata)

La ricerca di **studi primari** e **secondari** ha permesso l'identificazione di:

- n° 1 studio sui rischi psicosociali cui sono esposti i genitori in attesa del risultato del test del sudore (§ 10.1.1)
- n° 1 studio sull'effetto dei tempi di eluizione del sudore (§ 10.3.1)
- n° 4 studi sui metodi di analisi (§ 10.3.3)
- n° 5 studi su intervalli di riferimento analitici in età pediatrica (§ 10.4.1)
- n° 1 studio sulla correlazione valore test del sudore e severità della patologia polmonare (§ 10.4.1)
- n° 1 studio su diagnosi in età adulta (§ 10.4.1)
- n° 2 reviews (§ 11)
- n° 8 surveys (§ 11)
- n° 1 articolo su algoritmi diagnostici in FC (§ 11)

Le LG inglesi in particolare offrono garanzia di qualità nella loro costruzione, in quanto:

- a) sono state prodotte con una rigorosa e sistematica ricerca e analisi delle evidenze disponibili

- b) contengono raccomandazioni elaborate da un gruppo multidisciplinare
- c) per classificare le raccomandazioni sono stati adottati i criteri di grading, accreditati a livello internazionale, dello Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/>), qui sotto riportati (vd. Tab. 1)
- d) sono anche apprezzabili dal punto di vista della chiarezza e dell'indipendenza editoriale, in termini di mancanza di conflitti di interesse

Tab. 1: I criteri di grading del SIGN**Livello dell'evidenza:**

Livello	Classificazione dell'evidenza (basato sui criteri dell'AHCP 1992)
Ia	evidenza da meta-analisi e da trial controllati, randomizzati
Ib	evidenza da almeno 1 trial controllato, randomizzato
IIa	evidenza da almeno 1 studio controllato ben strutturato, non randomizzato
IIb	evidenza da almeno 1 altro tipo di studio descrittivo, quasi sperimentale
III	evidenza da studi descrittivi, ben strutturati, non sperimentali (studi comparativi, studi di correlazione e case studies)
IV	evidenza da report di comitati di esperti, o opinioni e/o esperienze cliniche di professionisti autorevoli

Forza delle raccomandazioni:

Grado	Tipo di raccomandazione (basata sui criteri dell'AHCP 1992)
A (livelli Ia e Ib)	richiede almeno 1 trial controllato, randomizzato tra tutte le pubblicazioni di sostanziale buona qualità e consistenza che parlano della raccomandazione
B (livelli IIa, IIb, III)	richiede la disponibilità di studi clinici ben condotti, ma non di trial clinici randomizzati sull'argomento trattato dalla raccomandazione
C (livello IV)	richiede l'evidenza scaturita da report di comitati di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche di professionisti autorevoli. Indica l'assenza di studi direttamente applicabili di buona qualità

Il Gruppo ha dunque preso atto della inopportunità di emanare vere e proprie raccomandazioni originali, in presenza di una LG molto valida dal punto di vista metodologico, e ha pertanto deciso di adottare il testo sintetico delle raccomandazioni di questa LG (§ 10) integrandolo con:

- dettagli tecnico-operativi e suggerimenti applicativi derivanti dalle LG NCCLS e Australiane
- esiti del I° Audit Italiano sul test del sudore (2006)
- tabelle (Es: indicazioni al test; patologie con elettroliti nel sudore elevati)
- allegati (Es: foglio informativo per pazienti/genitori; modello di referto)
- note tecniche derivanti dal parere di esperti (membri del Gruppo di Lavoro SIFC sul Test del Sudore, membri delle Società Scientifiche coinvolte e revisori esterni) e da riferimenti normativi

L'analisi del contenuto del documento inglese è stata affidata a piccoli gruppi come di seguito indicato:

- a) Informazioni al pz e condizioni del paziente → clinici
- b) Raccolta del sudore, soluzioni, supporti, iontoforesi, mezzo e tempo di raccolta → tecnici di laboratorio ed infermieri
- c) Fase pre-analitica (conservazione, pesatura, definizione di campione adeguato) → tecnici di laboratorio ed infermieri
- d) Fase analitica (eluizione, analiti, metodologia) → biologi
- e) Modello di referto, qualità → biologi e clinici
- f) Interpretazione elettroliti nel sudore, quando ripetere il test, ulteriori indagini → biologi e clinici
- g) Responsabilità intero processo → infermieri, tecnici di laboratorio, biologi e clinici

I lavori del Gruppo si sono svolti in parte per via informatica, in parte con riunioni in presenza. Le riunioni in presenza sono state quattro.

Nei periodi tra le riunioni ciascun componente del gruppo ha svolto autonomamente il lavoro assegnato. Il gruppo ha comunicato per e-mail; il coordinatore ha monitorato periodicamente lo stato di avanzamento del lavoro con la supervisione del consulente metodologo.

Nel corso delle prime 3 riunioni si è raccolto dunque il **consenso** su OGNI singola raccomandazione da parte del panel di professionisti che componevano il gruppo multidisciplinare. Le discordanze sono state risolte con approfondita discussione. Si è preferito non procedere alla riformulazione del testo delle raccomandazioni originali, ma piuttosto annotare le obiezioni, gli elementi di dissenso legati spesso alla non totale fattibilità di alcuni statements.

Nel corso della quarta riunione è stato approvato il testo definitivo delle raccomandazioni.

Le raccomandazioni qui presentate sono accompagnate dal grading della LG originale.

Successivamente, le raccomandazioni sono state sottoposte a due revisori esterni. Dopo il loro responso, il testo è stato ulteriormente perfezionato e il gruppo ha formalizzato definitivamente il documento.

I costi che il Gruppo di Lavoro ha sostenuto sono stati coperti grazie al contributo della Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica.

Il gruppo è consapevole della necessità di sottoporre ad aggiornamento le raccomandazioni ogni due anni circa, o comunque in occasione della comparsa di nuove importanti prove in letteratura.

E' in corso la rilevazione delle principali barriere all'attuazione di comportamenti consoni con le raccomandazioni qui espresse; è infatti preciso scopo del gruppo favorire anche l'implementazione delle raccomandazioni attraverso l'analisi della situazione esistente,

delle barriere e dei fattori favorenti, e l'individuazione di strumenti opportuni alla realizzazione di un progetto formale di implementazione.

9. NOTE PER I LETTORI

Il testo sintetico delle linee guida inglesi viene riportato come nel documento originale sottoforma di tabella composta da 3 colonne:

- colonna 1: è composta da tante righe corrispondenti a ciascuna raccomandazione (testo in nero)
- colonna 2: viene indicato il livello di evidenza (vedi criteri SIGN, § 8)
- colonna 3: viene indicata la forza della raccomandazione (vedi criteri SIGN, § 8)

Le integrazioni alle raccomandazioni inglesi sono riportate in colonna 1 con il testo scritto in blu e tra parentesi in nero vengono riportate la fonte e l'anno di riferimento.

Per un maggior approfondimento degli argomenti trattati si rimanda il lettore al testo analitico delle linee guida inglesi.

10. RACCOMANDAZIONI

10.1 Informazioni e Condizioni

10.1.1 Informazioni al paziente

Informazioni al paziente	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
<p>E' buona pratica clinica preparare efficacemente il paziente e, dove appropriato, il genitore prima del test</p> <p>Il <u>consenso informato</u> dovrebbe essere redatto in accordo con i protocolli locali</p> <p>Le <u>informazioni</u> da fornire prima del test dovrebbero almeno comprendere le ragioni per cui il test viene eseguito, come viene eseguito, i rischi associati al test, cosa prova il paziente durante il test e dettagli relativi a chi contattare per il test e per i risultati finali. Un volantino di esempio per i pazienti/genitori viene fornito (vd. Allegato)</p>	IV	C

Risultati Audit (2006)

Solo il 2,4% dei Centri FC intervistati richiede il consenso informato e solo il 15,1% fornisce informazioni sia scritte, sia verbali al paziente/genitori.

Allegato: Esempio di foglio informativo per pazienti/genitori (GLTS, 2007)

Tabella: Indicazioni al test del sudore (NCCLS, 2000)

Riferimenti normativi

Proposta di Linee di Indirizzo per la Gestione del Consenso Informato (ARESS_Regione Piemonte, Aprile 2006) (<http://www.aress.piemonte.it/>)

Riferimenti bibliografici

Riportiamo gli articoli pubblicati su riviste scientifiche internazionali riguardanti gli studi sui livelli di ansia nei genitori in attesa dei risultati del test del sudore:

- Tluczek A, *et al.*, Psychosocial risk associated with newborn screening for cystic fibrosis: parents' experience while awaiting the sweat-test appointment. *Pediatrics* 2005;115(6):1692-1703

Esempio di foglio informativo sul test del sudore per pazienti/genitori (GLTS, 2007)

(su carta intestata del servizio che eroga la prestazione)

Questo foglio è stato elaborato per fornirVi informazioni sul test che è stato prescritto a Voi o Vostro/a figlio/a. Qui vi spieghiamo cosa è il test del sudore, perchè viene richiesto, in cosa consiste, come raggiungere il dipartimento dove viene eseguito, cosa possono significare i diversi risultati del test e le modalità di ritiro dei risultati del test.

Cosa è il test del sudore?

Il test del sudore serve a misurare la quantità di sale (usualmente come cloro) contenuta nel sudore.

Perché si esegue?

Il test viene richiesto dal medico per confermare o escludere la diagnosi di Fibrosi Cistica (FC) in bambini o adulti che presentano sintomi che hanno fatto sospettare la presenza di questa malattia. I sintomi che più frequentemente inducono il medico a richiedere il test del sudore sono nel bambino: infezioni respiratorie ricorrenti, diarrea cronica, scarsa crescita, grave disidratazione nel periodo estivo; nell'adulto: pancreatite cronica o ricorrente, infertilità maschile, rinosinusite cronica, infezioni polmonari ricorrenti o croniche. Tutti questi sintomi possono essere dovuti ad una forma di Fibrosi Cistica non ancora riconosciuta. È importante diagnosticare questa condizione al fine di instaurare il trattamento più idoneo ed efficace. Inoltre il test viene richiesto nei lattanti che sono risultati positivi al programma di screening neonatale in atto in questa Regione, proprio perchè il programma di screening seleziona neonati a rischio di malattia nei quali è necessaria la conferma o esclusione per mezzo anche del test del sudore. Le persone affette da FC hanno un alto contenuto di sale nel loro sudore. Un risultato normale del test può essere utile ad escludere la diagnosi di FC.

Chi esegue il test?

(inserire i dati relativi al servizio offerto).

In cosa consiste il test?

Si posizionano sull'avambraccio o sulla gamba speciali tamponi imbevuti di una sostanza chimica chiamata pilocarpina che stimola la produzione del sudore. Questi tamponi vengono fissati in posizione ed un piccolo flusso di corrente da un generatore a batteria attraversa i tamponi per stimolare ulteriormente il processo di produzione del sudore. Il test non è doloroso, sebbene si possa avvertire una piccola sensazione di prurito. I tamponi vengono lasciati in sede per circa 5 minuti, quindi vengono rimossi. Nella zona dove la pilocarpina ha stimolato la produzione del sudore dovrebbe esserci la cute arrossata. Questo è un fenomeno transitorio, tipico della stimolazione con pilocarpina, che si attenua nel giro di poche ore. La cute viene allora lavata accuratamente con acqua purificata e asciugata. Un pezzo di carta da filtro, una garza o talvolta un orologio con spirale, viene posizionato e assicurato sulla zona stimolata. Vi verrà allora chiesto di attendere per 30 minuti finché il sudore non viene assorbito dalla carta da filtro, dalla garza o dal dispositivo a spirale. Durante questi 30 minuti Voi (o il Vostro bambino) siete liberi di leggere, giocare, o mangiare, sebbene i cibi salati come le patatine fritte dovrebbero essere evitate per minimizzare qualsiasi rischio di contaminazione. La carta da filtro, la garza o la spirale viene quindi rimossa dall'operatore e inviata al laboratorio per l'analisi del sudore.

Il test è doloroso?

Alcune persone provano una sensazione di prurito nella sede del braccio o della gamba dove il sudore viene raccolto. Nessun ago da iniezione viene impiegato.

I risultati

Nella maggior parte dei casi i risultati mostrano molto chiaramente o un livello elevato (anormale, patologico, definito anche come TEST DEL SUDORE POSITIVO) o normale (definito anche come TEST DEL SUDORE NEGATIVO) di sale nel sudore. Un risultato positivo può quindi significare che Voi o il Vostro/a bambino/a potete essere affetti da FC, ma la diagnosi finale dovrà tenere conto oltre che dei risultati del test, di altri sintomi e dati clinici o di laboratorio. Talvolta i risultati possono risultare in un intervallo dubbio che non permette la diagnosi o la esclusione della malattia e il test deve essere ripetuto. In pochi casi il test può avere necessità di essere ripetuto per ragioni tecniche, quali ad esempio una scarsa quantità di sudore raccolto. Molti medici preferiscono confermare un test del sudore anormale con un secondo test del sudore. In rari casi, in presenza di sintomi importanti e suggestivi di malattia, anche con un test del sudore NEGATIVO, il vostro medico può essere orientato verso una diagnosi di FC e inviarVi presso un Centro specialistico.

Quanto tempo passa prima di ricevere i risultati del test?

(inserire i dati relativi al servizio offerto).

Chi Vi informa dei risultati del test?

(inserire i dati relativi al servizio offerto). Dopo aver ricevuto il risultato del test riportatelo al medico che Ve lo ha prescritto e discutete con lui il risultato.

Altre domande

Se avete domande relative all'esecuzione del test, cortesemente contattate (inserire i dati relativi al servizio offerto). Se avete altre domande relative alla prescrizione del test del sudore nel Vostro caso (o in quello di Vostro/a figlio/a) parlatene con il medico di famiglia/specialista che Vi ha consigliato di eseguire questo test così che possa fornirVi ulteriori informazioni o potete rivolgerVi ad un medico del Centro specialistico per la FC di

Indicazioni al test del sudore (NCCLS, 2000)

Indicazioni delle alte e basse vie respiratorie	Indicazioni gastrointestinali	Altre indicazioni
<p>Tosse cronica/pertussioide</p> <p>Polmoniti croniche o ricorrenti</p> <p>Wheezing persistente o ricorrente</p> <p>Iperinflazione persistente o ricorrente</p> <p>Tachipnea persistente o ricorrente</p> <p>Rientramenti (al giugulo, intercostali) persistenti o ricorrenti</p> <p>Atelectasie (specie del lobo superiore destro)</p> <p>Bronchiectasie</p> <p>Emottisi</p> <p>Infezione da <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Polipi nasali/Mucocele</p> <p>Pansinusite</p> <p>Ippocratismo digitale</p>	<p>Ileo da meconio/peritonite meconiale/atresia ileale</p> <p>Riscontro ecografico prenatale di anse intestinali iperecogene</p> <p>Sindrome da tappo da meconio</p> <p>Ittero neonatale prolungato</p> <p>Steatorrea</p> <p>Prolasso rettale</p> <p>Mucocele appendicolare</p> <p>Sindrome da ostruzione distale ileale/stipsi ostinata</p> <p>Epatopatia di natura non definita</p> <p>Colestasi/ittero colestatico neonatale protratto</p> <p>Cirrosi</p> <p>Ipertensione portale</p> <p>Pancreatiti ricorrenti</p>	<p>Familiarità positiva per FC anche in assenza di sintomi</p> <p>Scarso accrescimento</p> <p>Sudore salato</p> <p>Cristalli di sale sulla pelle</p> <p>Sindrome da deplezione salina</p> <p>Alcalosi metabolica</p> <p>Ipoprotrombinemia – Sindrome emorragica da deficit di vitamina K</p> <p>Ipovitaminosi A e/o E</p> <p>Azoospermia - Oligospermia</p> <p>Assenza bilaterale (ma anche monolaterale) dei vasi deferenti</p> <p>Calcificazione scrotale</p> <p>Ipoproteinemia</p> <p>Edema</p> <p>Screening neonatale FC positivo</p>

10.1.2 Condizioni del paziente

Condizioni del paziente	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
Il test del sudore può essere eseguito dopo <u>2 settimane</u> di età nei bambini con peso superiore a <u>3 Kg</u> che sono normalmente idratati e senza malattia sistemica significativa. NOTE Il problema è la quantità di sudore raccolto: se è insufficiente si rimanda, ma non si rinuncia al test se il bambino ha meno di 15 giorni o pesa meno di 3Kg (fatto non raro nei bambini piccoli affetti da FC) (revisore esterno, 2007)	IV	C
Il test del sudore può essere tentato nei neonati a termine dopo 7 giorni di età, se ritenuto clinicamente necessario, ma deve essere ripetuto nel caso in cui la quantità di sudore risultasse insufficiente	III	C
Il test del sudore deve essere <u>rimandato</u> nei bambini <u>disidratati</u> , con <u>patologie sistemiche</u> , o affetti da <u>eczema</u> nel sito di stimolazione	IV	C
Il test del sudore dovrebbe essere <u>rimandato</u> nei bambini <u>edematosi</u> o in <u>trattamento corticosteroidico sistemico</u> NOTE E' preferibile eseguire il test del sudore dopo almeno 4 giorni dalla sospensione del trattamento corticosteroidico per via sistemica, in quanto i corticosteroidi riducono la concentrazione degli elettroliti nel sudore (GLTS, 2007)	IV	C
Il test del sudore non dovrebbe essere eseguito in soggetti in <u>O₂ terapia con dispositivo aperto</u> . Sono esclusi i bambini <u>con cappette solo testa</u> o con <u>cannule nasali</u>	IV	C
Il test del sudore può essere eseguito in soggetti in trattamento con flucloxacillina	IIb	C

Risultati Audit (2006)

Solo il 31,2% dei Centri FC intervistati rispetta la condizione del limite d'età di 2 settimane di vita; solo il 56,2% dei Centri FC intervistati rispetta la condizione di 3 Kg di peso corporeo. Il 90,6% dei Centri FC intervistati esegue il test a soggetti normoidratati, il 50% non lo esegue in soggetti con patologia sistemica, il 65,6% non lo esegue in soggetti con eczema, il 62,5% non lo esegue in soggetti edematosi, il 53,1% non lo esegue in soggetti in trattamento corticosteroidico, il 34,3% non lo esegue in soggetti in ossigenoterapia con dispositivo aperto.

10.2 Fase Pre-Analitica

10.2.1 Raccolta del sudore

Raccolta del sudore	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
La superficie flessoria di entrambi gli avambracci è la sede preferita per la raccolta del sudore. Si devono prendere in considerazione altre sedi, nel caso in cui entrambe le braccia siano eczematose, troppo piccole o non idonee per altre ragioni. Altre sedi scelte con successo includono la parte alta delle braccia, le cosce e la schiena	IV	C
Grande attenzione va posta in tutte le fasi della procedura per impedire la contaminazione	IV	C
NOTE Usare guanti senza talco o pinze (NCCLS, 2000) In risposta ad una richiesta di test del sudore, è sufficiente un solo test	IV	Non classificata
NOTE Un singolo risultato di Laboratorio non è sufficiente a confermare o escludere la diagnosi di FC (NCCLS, 2000)		
NOTE Bisogna promuovere l'esecuzione del test in doppio. Stante i numerosi rischi metodologici del test del sudore è necessario assicurare un controllo di qualità immediato basato appunto su due test, possibilmente contemporanei (uno per braccio) (revisore esterno, 2007)		
NOTE Effettuare il test in entrambe le estremità costituisce garanzia di qualità (NCCLS, 2000)		
Il generatore deve essere alimentato a batteria e dovrebbe avere un salvavita: durante la iontoforesi si dovrebbe monitorare la corrente, dove possibile. I sistemi Wescor, dal modello 3600 in poi, non hanno un amperometro ma un appropriato dispositivo salvavita; il generatore e gli elettrodi dovrebbero essere periodicamente verificati, mantenuti e le registrazioni conservate; la sicurezza elettrica di tutti i generatori deve essere verificata annualmente	IV	C
Gli elettrodi dovrebbero essere di dimensione e curvatura tali da adattarsi comodamente all'arto del paziente: essi sono più comunemente di rame o di acciaio; gli elettrodi dovrebbero essere fermamente assicurati in posizione ai tamponi di supporto degli elettroliti o ai gel con delle fasce regolabili per adattarsi al paziente (Es: velcro o gomma); gli elettrodi devono essere regolarmente puliti e ispezionati e buttati se mostrano buchi o irregolarità	IV	C
La scelta di un nuovo equipaggiamento e il mantenimento dell'equipaggiamento esistente, deve essere conforme allo standard CPA (o standard equivalente)	IV	C

Riferimenti normativi

Direttiva 93/42/EEC - Official Journal of the EC N L169, 12/7/1993, p. 1 (http://www.mediconingegneria.it/cert_med_links.html: link a versioni in inglese ed in italiano)

10.2.2 Soluzioni di elettroliti

Il test del sudore può essere eseguito con due metodi:

- metodo Gibson-Cooke (vd. Appendice 2a delle LG inglesi) costituisce il metodo di riferimento raccomandato e consiste nella determinazione della concentrazione di ioni cloro o cloro e sodio nel sudore
- metodo Wescor o conduttivimetrico (vd. Appendice 2b delle LG inglesi) necessita di ulteriori studi; i risultati ottenuti con questo metodo devono sempre essere confermati con il metodo Gibson-Cooke

Ciascun metodo comporta la scelta di un determinato tipo di apparecchiature, di reagenti dedicati e impone di seguire una determinata procedura tecnica.

Soluzioni di elettroliti	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
<p>Le soluzioni acquose o i dischi di gel Wescor che contengono nitrato di pilocarpina a 2-5 g/L sono raccomandati per entrambi gli elettrodi. Soluzioni alternative (Es: solfato di magnesio) possono essere usate al catodo</p> <p>NOTE Il nitrato di pilocarpina deve avere una concentrazione compresa tra 7,4mmol/L e 18,4 mmol/L (NCCLS, 2000)</p> <p>NOTE Usare soluzioni USP grade o equivalenti; al catodo è possibile usare anche soluzioni alternative, quali MgSO4 0,05mol/L o dischi di pilogel (NCCLS, 2000)</p> <p>NOTE Usare solo dischi di pilogel integri (NCCLS, 2000)</p>	IIb	B
<p>Le soluzioni contenenti sodio o cloro dovrebbero essere evitate perché contaminerebbero la raccolta</p> <p>Soluzioni acide non tamponate non dovrebbero essere usate a causa dell'aumentato rischio di bruciature</p>	IV	C
<p>Gli elettroliti usati per la iontoforesi devono o essere parte di un dispositivo medico (Es: dischi di pilogel della Wescor) o forniti da un produttore riconosciuto di prodotti medici "senza licenza". Le soluzioni non devono essere prodotte da laboratori ospedalieri</p> <p>NOTE Le soluzioni di pilocarpina nitrato, se non presenti in commercio, possono essere fornite solo da Laboratori di Farmacia Ospedaliera in quanto rientrano nella categoria dei "Preparati Galenici Magistrali" (vd. Rif. Normativi)</p>	IIb	B
	IV	C

Riferimenti normativi

- Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, XI^a Edizione, 2002 Istituto Superiore di Sanità (D.M. 02.05.02)
- European Farmacopoeia 5^a Edition (15.06.04)

10.2.3 Supporti per gli elettroliti

Supporti per gli elettroliti	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
Usare per gli elettroliti dei tamponi spessi per minimizzare il rischio di ustioni con soluzioni acide.	IV	B
I tamponi della Hospital Lint BPC Plain da 500 gr ripiegati per avere uno spessore da 4 a 8 volte (spesso più di 1 cm) sono raccomandati come serbatoio di elettroliti per i sistemi di raccolta su carta da filtro. Il tampone dovrebbe essere almeno 1 cm più largo dell'elettrodo in tutte le direzioni per impedire il contatto dell'elettrodo con la cute. . Esso può essere inserito in sacchetti cuciti adatti a contenere l'elettrodo e prevenire il contatto con la cute. I tamponi devono essere saturati con gli elettroliti imbevendoli nelle soluzioni di elettroliti prima di metterli a contatto con la cute del paziente NOTE Le dimensioni dei supporti per elettroliti devono essere almeno di 1 cm più grandi delle dimensioni degli elettrodi in tutte le direzioni, quindi ø 4,8cm o 5,1x5,1cm (NCCLS, 2000)	IV	Non classificata
I sistemi ibridi, come gli elettrodi Wescor con soluzioni acquose di elettroliti, o dischi di gel Wescor con elettrodi non Wescor non dovrebbero essere usati	IV	Non classificata

10.2.4 Iontoforesi

Iontoforesi: durata, corrente	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
Quando le soluzioni di elettroliti sono applicate ai tamponi, si dovrebbe applicare una corrente di 0,5mA che viene poi aumentata gradualmente fino ad un massimo di 4mA. Raggiunti i 4mA, la corrente dovrebbe essere mantenuta per un minimo di 3 minuti fino ad un massimo di 5 minuti. Tempi di stimolazione più lunghi non dovrebbero essere necessari per aumentare la quantità di sudore, se si garantisce un buon contatto elettrico, dato da un'adeguata manutenzione degli elettrodi e da un'adeguata saturazione dei tamponi NOTE Se gli elettrodi e l'epidermide non vengono puliti accuratamente con acqua bidistillata prima di ogni stimolazione, si rischia di ridurre l'efficacia della iontoforesi (GLTS, 2007)	IIb	B
Quando si usano i sistemi Wescor bisogna seguire le raccomandazioni del costruttore riguardo i tempi di stimolazione e la corrente. Le raccomandazioni varieranno a seconda del modello usato NOTE E' importante garantire un fermo contatto tra epidermide e dischi di gel (GLTS, 2007)	IV	C
Per entrambi i sistemi il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione durante la stimolazione	IIb	C

10.2.5 Mezzo di raccolta

Mezzo di raccolta	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
Durante la raccolta il sudore dovrebbe essere protetto da contaminazione ed evaporazione	IV	C
Il sudore dovrebbe essere raccolto su carta prepesata priva di sodio e cloro, o su raccoglitori Wescor	IV	C
NOTE Il sudore può essere raccolto anche su garza, purché priva di cloro e sodio (NCCLS, 2000)		
La dimensione della carta da filtro dovrebbe essere approssimativamente uguale alla superficie dell'area stimolata, ovvero alla dimensione del tampone di supporto per gli elettroliti	IV	C
La carta da filtro dovrebbe essere ricoperta con materiale impermeabile almeno di 1 cm più largo in tutte le direzioni della carta da filtro	IV	C
Il materiale impermeabile dovrebbe essere sigillato alla cute del paziente usando un opportuno nastro adesivo	IV	C
La carta da filtro e il lato interno del materiale impermeabile non devono mai venire in contatto diretto con le mani dell'operatore	IV	C
I sistemi di raccolta Wescor dovrebbero essere usati in accordo con le istruzioni del costruttore, prendendo precauzioni per impedire il contatto diretto della superficie di raccolta del sudore con le mani dell'operatore	IV	C

10.2.6 Tempo di raccolta

Tempo di raccolta	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
Il sudore dovrebbe essere raccolto per non più di 30 minuti e non meno di 20 minuti	IIb	B
NOTE I tempi di raccolta dichiarati non valgono per il sistema Nanoduct, per il quale è necessario seguire le istruzioni del costruttore (GLTS, 2007)		
L'elettrodo Orion non dovrebbe essere usato	IIb	B

Risultati Audit (2006)

Il 75,7% dei Centri FC intervistati rispetta questi tempi di raccolta del sudore. Nessun Centro FC intervistato utilizza l'elettrodo Orion.

10.2.7 Conservazione prima dell'analisi

Conservazione prima dell'analisi	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
Durante la raccolta, il trasporto e l'analisi, si dovrebbe fare di tutto per minimizzare l'evaporazione del campione	IIb	C
Se fosse necessario conservare i campioni di sudore su carta da filtro prima dell'analisi, tenerli a 2-8°C per un massimo di 3 giorni in contenitori di dimensioni opportune e a tenuta stagna in modo da non consentire perdite o evaporazione del campione	IIb	B
Il sudore liquido raccolto con il sistema Wescor può essere conservato nei contenitori sigillati della Wescor fino a 72 ore a 2-8°C. Vanno bene anche i capillari in vetro da ematocrito sigillati con plastilina, stando attenti a mantenere un vuoto d'aria tra il sudore e la plastilina	IIb	B
Il sudore può essere raccolto in luoghi lontani e successivamente essere trasportato in Laboratorio per l'analisi, facendo attenzione ai dettagli relativi alla conservazione	IIb	B

Risultati Audit (2006)

Il 90,9% dei Centri FC intervistati conservano i campioni di sudore prima dell'analisi in accordo con le raccomandazioni internazionali.

10.2.8 Pesatura

Pesatura	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
Usare sempre la stessa bilancia NOTE Lo stesso personale dovrebbe eseguire le 2 pesature (NCCLS, 2000)	IV	C
Per pesare il sudore usare una bilancia con sensibilità pari a 0,0001 gr NOTE Possono essere usate bilance con sensibilità pari a 0,001 gr (GLTS, 2007)	IV	C
Il sudore raccolto su carta da filtro dovrebbe essere pesato ed analizzato prima possibile	IV	C

10.2.9 Definizione di campione adeguato

Definizione di campione adeguato	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
<p>La velocità di secrezione del sudore, intesa come velocità media calcolata durante il periodo di raccolta, non dovrebbe essere inferiore ad 1gr/m²/min (usando garza o carta, <u>quantità minima</u> = 71mg; usando microbore tubing, quantità minima = 15uL). Le raccolte con velocità di secrezione inferiore a questo valore non dovrebbero essere analizzate. I campioni insufficienti non dovrebbero essere raccolti in pool. Se <u>campione insufficiente</u>, ripetere il test da capo</p> <p>NOTE La quantità minima di sudore raccomandata è di 75mg (NCCLS, 2000)</p> <p>NOTE Se quantità di sudore >500mg, non procedere con l'analisi e ripetere il test del sudore in un altro momento (GLTS, 2007)</p>	<p>III</p>	<p>B</p>

Risultati Audit (2006)

Il 57,5% dei Centri FC intervistati rispetta le quantità minime di sudore raccomandate. Il 96,9% dei Centri FC intervistati a fronte di una campione insufficiente, ripete il test per intero in un altro momento.

10.3 Fase Analitica

10.3.1 Eluizione del sudore

Eluizione del sudore dalla carta da filtro	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
<p>Quando il sudore viene raccolto su carta da filtro, dovrebbe essere eluito per almeno 40 minuti a temperatura ambiente, senza agitare</p> <p>NOTE Se il sudore viene raccolto su garza, agitare 1 minuto e lasciare a temperatura ambiente per 15 minuti (NCCLS, 2000)</p> <p>NOTE Per l'eluizione del sudore da carta da filtro o garza è necessario usare acqua deionizzata (NCCLS, 2000)</p> <p>SCHEMA DI ELUZIONE Il volume di eluizione varia in base alla linearità e al limite di rilevamento del metodo analitico: ..."ci sono molte poche evidenze su cui basare la miglior pratica. Se i Laboratori che raccolgono il sudore su carta da filtro o garza trattano il CQI in maniera appropriata, (cioè applicano il materiale di controllo su carta da filtro o garza) i risultati sul CQI daranno evidenza di una soddisfacente eluizione"...(GLTS, 2007)</p> <p>NOTE Usare pipette tarate (GLTS, 2007)</p> <p>NOTE E' possibile evitare l'eluizione, impiegando o spirali Wescor o provette apposite per estrarre sudore da garza (GLTS, 2007)</p> <p>NOTE Il sudore raccolto su carta da filtro può essere agitato al vortex per 10' e poi essere immediatamente analizzato (GLTS, 2007)</p>	<p>IV</p>	<p>C</p>

Riferimenti bibliografici

Riportiamo gli articoli pubblicati su riviste scientifiche internazionali riguardanti gli studi sugli tempi di eluizione:

- Gilbert CJ, *et al.*, The sweat test: effect of elution time on chloride and sodium concentrations. Ann Clin Biochem 2005;42(5):400-401

10.3.2 Analiti

Analiti	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
<p>Si deve misurare la concentrazione di <u>cloro</u> nel sudore</p>	IIb	B
<p>Il <u>sodio</u> non deve essere il solo o principale analita misurato</p>	IIb	B
<p>NOTE Bisogna promuovere la determinazione sia di cloro che di sodio: le due misure servono a validarsi a vicenda (una eccessiva differenza rende problematica l'attendibilità del test) Poi il rapporto Cl⁻/Na⁺ può essere un parametro utile: in FC questo è prevalentemente >1. Negli adulti il rapporto ha una elevata sensibilità e una buona specificità (dati personali su numerosissima casistica, non pubblicati) (revisore esterno, 2007)</p>		
<p>Non è raccomandata la misura del <u>potassio</u></p>	IIb	B
<p>Le misure conduttivimetriche su sudore per indagini in FC richiedono ulteriore studio. Se si misura la <u>conduttività</u>, anche il cloro su sudore dovrebbe essere misurato fino a quando non vengano stabiliti i relativi meriti delle misure conduttivimetriche</p>	IIb	B
<p>NOTE La conduttività è la proprietà di una soluzione di condurre corrente e dipende dalla concentrazione e mobilità di tutti gli ioni presenti nel sudore (~ 15 mmol/L > [Cl⁻]). Essa rappresenta una misura non selettiva degli ioni presenti in una soluzione (NCCLS, 2000)</p>		
<p>La misura dell'<u>osmolalità</u> del sudore non è raccomandata</p>	IIb	B
<p>NOTE L'osmolalità misura tutti i soluti presenti nel sudore (NCCLS, 2000)</p>		

Risultati Audit (2006)

Il 75,7% dei Centri FC intervistati dosano il cloro; il 100% dei Centri FC che dosano il sodio (27,2%) non lo dosano come unico analita. Il 39,3% dei Centri FC intervistati misurano la conduttività. Nessun Centro FC intervistato misura l'osmolalità.

10.3.3 Metodologia

Metodologia	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
La colorimetria, la coulometria e i moduli ISE sono metodi soddisfacenti per il dosaggio del <u>cloro</u> nel sudore	III	B
NOTE La <u>misura del cloro</u> è validata come TEST DI CONFERMA (NCCLS, 2000)		
La fotometria di fiamma o i moduli ISE sono metodi soddisfacenti per il dosaggio del <u>sodio</u> nel sudore	III	B
NOTE Per i moduli ISE, l'utilizzatore deve validare tale metodica per il dosaggio degli elettroliti su sudore (NCCLS, 2000)		
La misura della <u>conduttività</u> usando il sistema Wescor è un metodo analitico soddisfacente	III	B
NOTE La <u>misura della conduttività</u> eseguita solo con apparecchiature Wescor è approvata come TEST DI SCREENING dalla CFF solo all'esterno dei Centri di cura FC accreditati (NCCLS; 2000)		
NOTE Non usare vecchi strumenti per misurare la conduttività (NCCLS, 2000)		
NOTE Non usare test di lettura diretta in situ (elettrodo Orion) (NCCLS, 2000)		

Risultati Audit (2006)

Il 100% dei Centri FC intervistati utilizzano per il dosaggio del cloro, del sodio e per la misura della conduttività i metodi raccomandati

Riferimenti bibliografici

Riportiamo gli articoli pubblicati su riviste scientifiche internazionali riguardanti gli studi sui metodi di analisi:

- Losty HC, *et al.*, The evaluation of a novel conductometric device for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem* 2006;43(5):375-381
- Barben J, *et al.*, Conductivity determined by a new sweat analyzer compared with chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005;146(2):183-188
- Desax MC, *et al.*, Nanoduct(R) sweat testing for rapid diagnosis in newborns, infants and children with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2007 [Epub ahead of print]
- Lezana JL, *et al.*, Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *J Cyst Fibros* 2003;2(1):1-7

10.3.4 Modello di referto

Modello di referto	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
Il referto dovrebbe riportare: 1) Identificazione completa del paziente 2) Data e ora del test, data e ora del referto 3) Peso/volume del sudore raccolto e peso/volume minimo accettabile secondo i parametri locali 4) Risultati analitici (mmol/L) 5) Dovrebbe essere indicato in modo esplicito nel referto quale analita(i) è stato misurato(i) cioè: cloro, sodio, equivalenti di cloruro di sodio 6) Intervalli di riferimento 7) Interpretazione dei risultati 8) Raccomandazioni per ripetere il test ove appropriato	IV	C

Risultati Audit (2006)

Il 100% dei Centri FC intervistati riporta nel referto l'identificazione completa del paziente; il 55,1% la data e l'ora del test; il 48,2% la data e l'ora del referto; il 58,6% il peso/volume di sudore raccolto; il 20,6% il peso/volume minimo accettabile; il 100% l'analita misurato; l'82,7% gli intervalli di riferimento analitici; il 58,6% l'interpretazione dei risultati

Riferimenti normativi

- Standards for the Medical Laboratory (CPA-UK, 2004)(<http://www.cpa-uk.co.uk/>)
- ISO 15189:2003 Medical Laboratories – Particular Requirements for Quality and Competence
- ISO 9001:2000 Quality Management Systems Requirements
- European Communities Confederation of Clinical Chemistry: Essential Criteria for Quality Systems of Medical Laboratories. Eur J of Clin Chem Clin Biochem 1997;35:121-132
- European Communities Confederation of Clinical Chemistry: Additional Essential Criteria for Quality Systems of Medical Laboratories. Eur J of Clin Chem Clin Biochem 1998;36:249-252

Allegato

Contenuti minimi del referto

Allegato

Form referto test del sudore

Contenuti minimi del referto

- identificazione completa del paziente
- dichiarare se si tratta di un test di screening (NaCl) o di un test di conferma (cloro o cloro + sodio)
- data test
- data analisi
- data referto
- peso/volume sudore raccolto
- peso/volume minimo accettabile (75mg o 15uL)
- metodo stimolazione (iontoforesi pilocarpinica)
- analita misurato (cloro o cloro + sodio; conduttività)
- principio analitico (CLORO: coulometria, colorimetria, moduli ISE; SODIO: fotometro a fiamma, moduli ISE; equivalenti di NaCl: conduttività elettrica)
- intervalli di riferimento analitici suddivisi per fasce d'età (per CLORO e SODIO spostare il cut-off di normalità sotto i 6 mesi a 30mEq/L; per gli equivalenti di NaCl fissare a 50mmol/L il livello decisionale)• interpretazione risultati (per CLORO e SODIO: concentrazione normale (<30 o 40mEq/L) con bassa probabilità di FC, concentrazione intermedia (compresa tra 40 e 60mEq/L), suggestiva ma non diagnostica per FC, concentrazione elevata (>60mEq/L) che supporta la diagnosi di FC; per gli EQUIVALENTI DI NaCl: oltre 50mmol/L richiedere il dosaggio del cloro)
- raccomandazioni per ripetere il test o indirizzare il paziente al Centro Specializzato in Fibrosi Cistica (in caso di valori borderline, patologici o negativi con persistenza dei sintomi suggestivi per fibrosi cistica indirizzare il paziente ad un Centro specializzato in FC)
- firma Responsabile di Laboratorio o Responsabile dell'analisi

Form Referto Test del Sudore

Logo Azienda/Laboratorio

Dati identificativi completi dal paziente:
COGNOME NOME SESSO DATA DI NASCITA CODICE IDENTIFICATIVO
PROVENIENZA RICHIESTA

Dati relativi al test:
TEST DI SCREENING/TEST DI CONFERMA DATA PRELIEVO DATA ANALISI DATA REFERTO

Dati relativi alla procedura:
 1) **METODO QUANTITATIVO DI Gibson e Cooke (iontoforesi pilocarpinica)**
 2) **METODO CONDUTTIVIMETRICO (iontoforesi pilocarpinica)**

Dati relativi all'analita misurato:
CLORO CLORO e SODIO EQUIVALENTI DI NaCl

Dati relativi al principio analitico:
 1) dosaggio CLORO mediante: COULOMETRIA, COLORIMETRIA, MODULI ISE
 2) dosaggio SODIO mediante: FOTOMETRO A FIAMMA, MODULI ISE
 3) dosaggio EQUIVALENTI DI NaCl mediante: CONDUTTIVITA' ELETTRICA

Dati relativi al campione:
QUANTITA' DI SUDORE RACCOLTA QUANTITA' DI SUDORE MINIMA ACCETTABILE

Risultati:
 CLORO e SODIO: concentrazione espressa in mEq/L
 EQUIVALENTI DI NaCl: concentrazione espressa in mmol/L

Intervalli di riferimento analitici:

		<u>Età</u>	<u>Intervallo</u>	<u>Interpretazione</u>
CLORO e SODIO	fino a 6 mesi		<30 mEq/L	normale, bassa probabilità di FC
			30-60 mEq/L	intermedia, suggestiva ma non diagnostica per FC
	oltre i 6 mesi		>60 mEq/L	elevata, supporta la diagnosi di FC
			<40 mEq/L	normale, con bassa probabilità di FC
		40-60 mEq/L	intermedia, suggestiva ma non diagnostica per FC	
		>60 mEq/L	elevata, supporta la diagnosi di FC	
EQUIVALENTI DI NaCl			<50 mmol/L	normale, bassa probabilità di FC
			>50 mmol/L	elevata, confermare con dosaggio del cloro

Raccomandazioni:
 indicare i motivi che spingono a richiedere un ulteriore test (campione insufficiente, valore intermedio o elevato, ecc.) o ad indirizzare il paziente presso un Centro specializzato in FC (per inquadramento clinico globale e/o dosaggio cloro e/o approfondimento diagnostico)

Firma:
 del Responsabile di Laboratorio o Responsabile dell'analisi

10.3.5 Qualità

Qualità	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
Il sudore che è stato soggetto a contaminazione o evaporazione non deve essere analizzato	IV	C
Il range analitico dei metodi impiegati deve coprire gli intervalli di concentrazione dei soggetti normali e dei soggetti con fibrosi cistica	IV	C
I metodi analitici devono essere ampiamente documentati come procedure operative standard (SOP) per uniformarsi allo standard CPA (Clinical Pathology Accreditation)(o standard equivalente). La SOP deve includere il metodo(i) analitico(i), le procedure di controllo di qualità, la refertazione, gli aspetti relativi all'interpretazione dei risultati e alla sicurezza	IV	C
Ci deve essere una procedura di controllo di qualità interno (diversa dalla procedura di calibrazione) a 2 concentrazioni (normale e intermedia o patologica) per ciascuna analisi	IV	C
NOTE		
La concentrazione del livello normale del materiale di controllo deve essere compresa tra 10 e 30mmol/L; la concentrazione del livello patologico del materiale di controllo deve essere di 100mmol/L (NCCLS, 2000)		
NOTE		
E' necessario analizzare campioni e controlli nella stessa maniera (NCCLS, 2000)		
I metodi analitici dovrebbero ciascuno avere un CV tra batch del 5% (o meno) alla concentrazione di 40-50mmol/L	III	B
Il laboratorio deve partecipare ad uno schema di valutazione esterna di qualità appropriato	IV	C
NOTE		
Attualmente esistono 3 programmi di VEQ: NEQAS inglese, CAP americano, RCPA australiano. Le raccomandazioni internazionali incoraggiano i laboratori a partecipare a programmi di verifica esterna non approvati o a programmi pilota, laddove non esistano degli schemi di VEQ accreditati (LG UK, 2003)		
Se le concentrazioni di sodio e cloro sono molto discrepanti, il test dovrebbe essere ripetuto	III	B
NOTE		
La differenza tra la concentrazione di sodio e di cloro misurate sullo stesso campione di sudore deve essere <15mmol/L (NCCLS, 2000)		
Risultati non fisiologici, cioè con cloro e sodio >150mmol/L, dovrebbero essere messi in discussione	IIb	B
NOTE		
I risultati non fisiologici da mettere in discussione sono anche quelli in cui cloro e/o sodio sono <10mmol/L (GLTS, 2007)		

Qualità	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
Per la conduttività, si può usare un limite fisiologico superiore provvisorio di 170 mmol/L, in attesa di ulteriori evidenze	I	C
Campioni di sudore non idonei (cioè, con peso o volume insufficiente) non dovrebbero superare il 10% dell'intera popolazione testata (escludendo i campioni ripetuti e quelli eseguiti su pazienti con patologia acuta/peso<3Kg/età<2 settimane). Il target dovrebbe essere fissato al 5%	IV	C
La performance dell'intera procedura del test del sudore dovrebbe essere rivista con regolarità. Questo dovrebbe includere: 1) campioni insufficienti, registrati come % dei campioni totali e per operatore; 2) dati fuori controllo (% dei valori fuori dal range definito per il CQI); 3) performance nella verifica esterna di qualità	IV	C
Il laboratorio dovrebbe collaborare con i medici per verificare con regolarità i risultati del test del sudore, in particolare, i campioni ripetuti, le diagnosi e l'esito dei risultati positivi e intermedi.	IV	C

Risultati Audit (2006)

Il 45,4% dei Centri FC intervistati dichiara di eseguire il controllo di qualità interno (CQI) in accordo con le raccomandazioni internazionali. Nessun Centro FC intervistato partecipa ad un programma di valutazione esterna di qualità (VEQ).

Riferimenti normativi

Linee Guida sul Controllo di Qualità Interno, 2006 (<http://www.sibioc.it/>)

10.4 Fase Post-Analitica

10.4.1 Interpretazione degli elettroliti nel sudore

Interpretazione degli elettroliti nel sudore	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
Per l'interpretazione sono raccomandate le seguenti definizioni:		
<ul style="list-style-type: none"> una concentrazione di <u>cloro</u> nel sudore > 60 mmol/L supporta la diagnosi di FC 	IIb	B
<ul style="list-style-type: none"> una concentrazione di <u>cloro</u> nel sudore intermedia, tra 40 e 60 mmol/L, è suggestiva, ma non diagnostica per FC 	IIb	B
<ul style="list-style-type: none"> una concentrazione di <u>cloro</u> nel sudore < 40 mmol/L è normale e c'è una bassa probabilità di FC 	IIb	B
NOTE		
<p>Fino a 6 mesi d'età abbassare il cut-off di normalità per cloro e sodio a 30 mEq/L (GLTS, 2007)</p>		
NOTE		
<p>Valutare sempre i risultati del cloro tenendo conto di andamento clinico ed età del paziente (NCCLS, 2000)</p>		
<p>Il <u>sodio</u> non dovrebbe essere interpretato senza il valore del cloro</p>	IIb	B
<p>Mancando ulteriori dati sulle misure di <u>conduttività</u>, un valore < 60 mmol/L (equivalenti di NaCl) è improbabile che sia associato con FC. Valori > 90 mmol/L supportano una diagnosi di FC</p>	IIb	B
NOTE		
<p>Per la <u>conduttività</u> assumere 50 mmol/L = livello decisionale, oltre il quale è necessario procedere al dosaggio del cloro (NCCLS, 2000)</p>		
<p>La fibrosi cistica non dovrebbe essere diagnostica basandosi solamente sulla misura della <u>conduttività</u></p>	IIb	B
NOTE		
<p>La diagnosi di FC non dovrebbe mai essere basata su un singolo test del sudore positivo (NCCLS, 2000)</p>		
NOTE		
<p>Un singolo risultato di Laboratorio non è sufficiente a confermare o ad escludere la diagnosi di FC (NCCLS, 2000)</p>		
SORGENTI DI ERRORE		
<p>La maggior parte degli errori alla base di risultati falsi positivi e falsi negativi è causata dall'uso di metodi non affidabili, da quantità di sudore inadeguate, da problemi tecnici, da una non corretta interpretazione dei risultati, da personale di Laboratorio senza esperienza e dall'assenza di garanzia di qualità (NCCLS, 2000)</p>		
<p><u>osmolalità</u>: normale: 50-150 mmol/Kg; borderline: 150-200 mmol/Kg; patologico: > 200 mmol/Kg</p>		

Risultati Audit (2006)

Il 56% dei Centri FC intervistati che dosano il cloro utilizzano gli intervalli di riferimento raccomandati; il 44,4% dei Centri FC intervistati che dosano il sodio utilizzano gli intervalli di riferimento raccomandati; il 30,7% dei Centri FC intervistati che dosano gli equivalenti di NaCl utilizzano gli intervalli di riferimento raccomandati. Per il cloro sono in uso nei Centri FC intervistati 10 intervalli di riferimento differenti; per il sodio sono in uso nei Centri FC intervistati 4 intervalli di riferimento differenti; per gli equivalenti di NaCl sono in uso nei Centri FC intervistati 7 intervalli di riferimento differenti. Il 18,7% dei Centri FC intervistati dosano gli equivalenti di NaCl come unico analita. Tutti i Centri FC che dosano il sodio non lo dosano come unico analita.

Riferimenti bibliografici

Riportiamo gli articoli pubblicati su riviste scientifiche internazionali riguardanti gli studi sugli intervalli di riferimento analitici in età pediatrica, sulla diagnosi in età adulta e sulla correlazione valore test del sudore e severità della patologia polmonare:

- Massie J, *et al.*, Sweat Testing Following Newborn Screening for Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:452-456
- Padoan R., *et al.*, Negative Sweat Test in Hypertripsinaemic infants with cystic fibrosis carrying rare CFTR mutations. *Eur J Pediatr* 2002;161:212-215
- Taccetti G., *et al.*, Sweat Testing in Newborns Positive to Neonatal Screening for Cystic Fibrosis, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2004;89:463-464Parad RB, *et al.*, Sweat testing infants detected by cystic fibrosis newborn screening. *J Pediatr* 2005;147(3 Suppl):S69-72Parad RB, *et al.*, Diagnostic dilemmas resulting from the immunoreactive trypsinogen/DNA cystic fibrosis newborn screening algorithm. *J Pediatr* 2005;147(3 Suppl):S78-82Gilljam , *et al.*, Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest* 2004;126(4):1215-1224Davis PB, *et al.*, Relation of sweat chloride concentration to severity of lung disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004;38(4):203-209

Allegato

Elenco delle patologie con elettroliti nel sudore elevati (NCCLS, 2000)

Elenco delle patologie con elettroliti nel sudore elevati (NCCLS, 2000)

Anoressia nervosa Dermatite atopica Displasia ectodermica Privazione ambientale Colestasi familiare (malattia di Byler) Fucosidosi Deficit di G6PDH Malattia da accumulo di glicogeno Tipo I Ipogammaglobulinemia Sindrome di Klinefelter	Infusione a lungo termine di prostagladina E1 Sindrome di Mauriac (malnutrizione di) Mucopolisaccaridosi Tipo I Diabete insipido nefrogenico Nefrosi Malnutrizione calorico-proteica Pseudoipoadosteronismo Ritardo della crescita (psico-sociale) Insufficienza surrenalica non trattata Ipotiroidismo non trattato
--	---

10.4.2 Quando ripetere il test del sudore

Quando ripetere il test del sudore	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
Si raccomanda di ripetere un test del sudore quando il risultato non correla con il fenotipo clinico e/o il genotipo NOTE Tutti i valori di cloro positivi dovrebbero essere ripetuti e/o confermati con l'indagine genetica (NCCLS, 2000) NOTE Tutti i valori di cloro intermedi dovrebbero essere ripetuti; se viene confermato un valore intermedio è opportuno eseguire ulteriori indagini (NCCLS, 2000)	IV	C

10.4.3 Ulteriori indagini

Ulteriori indagini	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
L' <u>analisi delle mutazioni</u> può essere un test diagnostico utile, particolarmente nei pazienti con fenotipo lieve o atipico, dove la concentrazione del cloro nel sudore può essere intermedia	III	B
La <u>differenza di potenziale nasale (NPD)</u> può essere utile come indagine di conferma per la diagnosi	III	B
<p>NOTE</p> <p>Riservare la misura NPD a casi rigorosamente selezionati con test del sudore e genetica non conclusivi. Questa indagine deve essere eseguita solo in Centri di riferimento riconosciuti e possibilmente accreditati per eseguire la misura NPD a scopo diagnostico (GLTS, 2007)</p> <p>NOTE</p> <p>Altre indagini utili sono: valutazione della funzionalità pancreatiche esocrina; valutazione dell'azoospermia; isolamento nell'escreato di ceppo mucoide di <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; evidenza radiografica di pansinusite (NCCLS, 2000)</p>		
<p>NOTE</p> <p>In presenza di valori del test del sudore borderline, positivi o negativi con persistenza dei sintomi che hanno portato all'esecuzione del test invio al Centro specializzato in FC per inquadramento generale ed ulteriori approfondimenti diagnostici (GLTS, 2007)</p> <p>Non ci sono ragioni per eseguire routinariamente il test del sudore con soppressione a base di mineral corticoidi</p> <p>NOTE</p> <p>"...Negli individui sani, ma non nei pazienti FC, la somministrazione orale di fludrocortisone (5 mg) causa una riduzione nella concentrazione di sodio nel sudore. Non ci sono dati relativi all'effetto sulle concentrazioni di cloro. Questo test non è ampiamente usato..."(LG UK, 2003)</p>	IV	B

10.5 Responsabilità

10.5.1 Responsabilità dell'esecuzione del test e della formazione

Responsabilità dell'esecuzione del test e della formazione	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
Il test del sudore deve essere eseguito da personale pienamente formato: la formazione dovrebbe essere pienamente documentata; la procedura dovrebbe essere documentata come una SOP (Standard Operating Procedure); dovrebbero essere attive appropriate procedure di rivalidazione	IV	C
La raccolta del sudore può essere eseguita da varie figure professionali sanitarie	IV	C
L'analisi del sudore dovrebbe essere eseguita da personale biomedico qualificato e esperto o da clinici pienamente formati con regolare validazione	IV	C
La formazione dovrebbe essere pienamente documentata	IV	C
Un chimico clinico (o funzione equivalente) dovrebbe avere la responsabilità della formazione e verifica della competenza e della rivalidazione di tutto lo staff che esegue i test del sudore	IV	C
Ogni centro dovrebbe eseguire un numero minimo di 50 test/anno	IV	C
<p>NOTE</p> <p>Ogni Centro di Riferimento o Servizio di Supporto FC dovrebbe eseguire almeno 200 test/anno. Nelle Regioni in cui non sia raggiungibile tale numerosità campionaria, il numero minimo di test/anno corrisponderà a quello del Centro di Riferimento Regionale (GLTS, 2007)</p>	IV	C
Ogni operatore dovrebbe eseguire un minimo di 10 test/anno	IV	C
<p>NOTE</p> <p>Ogni operatore dovrebbe eseguire almeno 50 test/anno. Nelle Regioni in cui non sia raggiungibile tale numerosità campionaria, il numero minimo di test/operatore/anno corrisponderà a quello del Centro di Riferimento Regionale (GLTS, 2007)</p>	IV	C
La responsabilità del test del sudore, sia le fasi di stimolazione e raccolta, sia la fase analitica, dovrebbe essere di un chimico clinico (o funzione equivalente) e dovrebbe essere chiaramente compresa da tutti gli operatori e utilizzatori; dovrebbe essere attivato e compreso da tutti gli operatori un meccanismo per riferire qualsiasi dubbio sulla performance del test	IV	C

Risultati Audit (2006)

Nel 51,6% dei Centri FC intervistati le fasi di stimolazione e raccolta sono affidate a medici ed infermieri; nel 48,4% a tecnici e laureati di laboratorio. Solo nel 42,4% dei Centri FC intervistati la responsabilità dell'intero processo è a carico del Laboratorio. Nel 90,9% dei Centri FC intervistati si eseguono più di 50 test/anno e nel 78,7% ogni operatore esegue più di 10 test/anno.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Beauchamp M, *et al.*, Sweat Testing: a review of current technical requirements. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:507-511
2. Mishra a, *et al.*, The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Biochem Rev* 2005; 26:135-153
3. Beauchamp M, *et al.*, Sweat collection for testing in Canadian cystic fibrosis centers: is it optimal? *Clin Biochem* 2005;38:934-937
4. Jakobsson BM, *et al.*, Sweat tests in Sweden 2002 - a cross sectional study, *J Cyst Fibros* 2004;Suppl 1:E441
5. Naehrlich L, Sweat testing practices in German cystic fibrosis centers. *J Cyst Fibros* 2004;Suppl 1:E444
6. Naehrlich L, Sweat testing practices in German cystic fibrosis centers. *Klin Padiatr* 2007;219(2):70-73
7. Mackay R, *et al.*, Sweat testing for cystic fibrosis: a review of New Zealand laboratories. *J Ped Child Health* 2006;42:160-164
8. North Thames Sweat Test Audit – January 2004
<http://www.acbsouth.org.uk/science/documents/200401sweat.pdf>
9. Barben J, *et al.*, Sweat testing practice in Swiss hospitals. *Swiss Med Wkly* 2007;137:192-198
10. Cirilli N., *et al.*, Il test del sudore in Italia: risultati del I° Audit italiano. *Minerva Medica*, 2006;97 (Suppl.1, N.5):118
11. De Boeck K, *et al.*, Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;61(7):627-635

12. ALLEGATI

12.1 Elenco dei Centri di Riferimento Regionale/Servizi di Supporto per la Fibrosi Cistica e Centri di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale in Italia dove si esegue il Test del Sudore

Elenco dei Centri di Riferimento Regionale/Servizi di Supporto per la Fibrosi Cistica e Centri di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale in Italia dove si esegue il Test del Sudore

ABRUZZO

C.R.R. CENTRO FIBROSI CISTICA
OSPEDALE CIVILE "MAZZINI" DIVISIONE DI PEDIATRIA
PIAZZA ITALIA - VILLA MOSCA
64100 TERAMO

BASILICATA

C.R.R. PER LA FIBROSI CISTICA
A.O." S. CARLO" DIVISIONE PEDIATRIA
VIA POTITO PETRONE
85100 POTENZA

S.S. PER LA FIBROSI CISTICA
OSPEDALE DI MATERA
DIVISIONE DI PEDIATRIA
75100 MATERA

CALABRIA

C.R.R. CENTRO FIBROSI CISTICA
OSPEDALE DI SOVERATO DIVISIONE PEDIATRICA
VIA DE CARDONA
88068 SOVERATO (CZ)

CAMPANIA

C.R.R. CENTRO FIBROSI CISTICA
AZIENDA UNIVERSITARIA POLICLINICO FEDERICO II°
CLINICA PEDIATRICA EDIFICIO N° 11
VIA S. PANSINI, 5
80131 NAPOLI

C.R.R. CENTRO FIBROSI CISTICA ADULTI (*)

AZIENDA UNIVERSITARIA
POLICLINICO FEDERICO II°
CATTEDRA DI GERIATRIA EDIFICIO N° 2
VIA S. PANSINI 5
80131 NAPOLI

CENTRO REGIONALE SCREENING DELLE MALATTIE METABOLICHE

P.O. SS ANNUNZIATA
VIA EGIZIACA A FORCELLA, 18
80139 NAPOLI

EMILIA ROMAGNA

C.R.R. CENTRO FIBROSI CISTICA
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
CLINICA PEDIATRICA
VIA GRAMSCI, 14
43100 PARMA

C.R.R. CENTRO FIBROSI CISTICA
OSPEDALE M. BUFALINI - AUSL CESENA
PEDIATRIA E PATOLOGIA NEONATALE
VIALE GHIROTTI, 286
47023 CESENA (FO)

S.S. SERVIZIO DI SUPPORTO FIBROSI CISTICA (*)
OSPEDALE S. ANNA PRESIDIO OSP. AUSILIARIO
AUSL REGGIO EMILIA
VIA ROMA, 2
42035 CASTELNOVO MONTI (RE)

S.S. SERVIZIO DI SUPPORTO FIBROSI CISTICA
OSPEDALE DEL DELTA
PEDIATRIA
VIA VALLE OPPIO
44023 LAGOSANTO (FE)

FRIULI VENEZIA GIULIA

C.R.R. CENTRO FIBROSI CISTICA
ISTITUTO PER L'INFANZIA BURLO GAROFOLO
PEDIATRIA
VIA DELL'ISTRIA, 65
34100 TRIESTE

LAZIO

C.R.R. CENTRO FIBROSI CISTICA
UNIVERSITÀ LA SAPIENZA POLICLINICO UMBERTO I°
CLINICA PEDIATRICA
VIALE REGINA ELENA, 324
00161 ROMA

S.S. SERVIZIO DI SUPPORTO FIBROSI CISTICA
OSPEDALE BAMBIN GESÙ
DIVISIONE PEDIATRICA DI GASTROENTEROLOGIA
PIAZZA S. ONOFRIO, 4
00165 ROMA

LIGURIA

C.R.R. CENTRO FIBROSI CISTICA
ISTITUTO G. GASLINI CLINICA PEDIATRICA I
LARGO G. GASLINI, 5
16100 GENOVA

LOMBARDIA

C.R.R. CENTRO FIBROSI CISTICA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO MANGIAGALLI- REGINA ELENA
U.O. PEDIATRIA 3
VIA DELLA COMMENDA, 9
20122 MILANO

C.R.R. CENTRO FIBROSI CISTICA ADULTI (*)
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO MANGIAGALLI- REGINA ELENA
PADIGLIONE SACCO – U.O. BRONCOPNEUMOLOGIA
VIA F. SFORZA, 35
20122 MILANO

S.S. SERVIZIO DI SUPPORTO FIBROSI CISTICA
SPEDALI CIVILI DI BRESCIA UNIVERSITÀ DI BRESCIA
DIVISIONE CLINICA PEDIATRICA
PIAZZA SPEDALI RIUNITI, 1
50123 BRESCIA

LABORATORIO DI RIFERIMENTO REGIONALE PER LO SCREENING NEONATALE
OSPEDALE DEI BAMBINI "V.BUZZI" - A.O. ISTITUTI CLINICI DI PERFEZIONAMENTO
VIA CASTELVETRO N° 24
20154 MILANO

MARCHE

C.R.R. CENTRO FIBROSI CISTICA
A.O.U. OSPEDALI RIUNITI - "G. SALESÌ"
U.O. PEDIATRIA
VIA CORRIDONI, 11
60123 ANCONA

PIEMONTE-VALLE D'AOSTA

C.R.R. CENTRO FIBROSI CISTICA
OSPEDALE REGINA MARGHERITA
PNEUMOLOGIA PEDIATRICA
PIAZZA POLONIA, 94
10100 TORINO

C.R.R. CENTRO FIBROSI CISTICA ADULTI (*)
OSPEDALE "S. LUIGI"
CLINICA UNIVERSITARIA TISIOLOGICA
DIVISIONE DI PNEUMOLOGIA
REGIONE GONZOLE, 10
10043 ORBASSANO (TO)

PUGLIA

C.R.R. CENTRO FIBROSI CISTICA
POLICLINICO
CLINICA PEDIATRICA II
PIAZZA GIULIO CESARE
70124 BARI

S.S. SERVIZIO DI SUPPORTO FIBROSI CISTICA
OSPEDALE "G. TATARELLA", ASL FG/2
DIVISIONE DI PEDIATRIA
VIA TRINITAPOLI
71042 CERIGNOLA (FG)

S.S. SERVIZIO DI SUPPORTO FIBROSI CISTICA
OSPEDALE SS ANNUNZIATA
DIVISIONE NEONATOLOGIA
VIA BRUNO
74100 TARANTO

S.S. SERVIZIO DI SUPPORTO FIBROSI CISTICA
OSPEDALE DI SUMMA
PEDIATRIA
VIA A. PERRINO
72100 BRINDISI

S.S. SERVIZIO DI SUPPORTO FIBROSI CISTICA
OSPEDALE VITO FAZZI
PEDIATRIA
PIAZZA F. MURATORE
73100 LECCE

S.S. SERVIZIO DI SUPPORTO FIBROSI CISTICA
OSPEDALI RIUNITI
PEDIATRIA
VIALE L. PINTO
71100 FOGGIA

S.S. SERVIZIO DI SUPPORTO FIBROSI CISTICA
OSPEDALE "MIULLI"
DIVISIONE DI PEDIATRIA
70021 ACQUAVIVA DELLE FONTI (BA)

SARDEGNA

C.R.R. CENTRO FIBROSI CISTICA
OSPEDALE G.BROTZU ULSS N° 21
DIVISIONE DI PEDIATRIA
VIA PERETTI
09100 CAGLIARI

S.S. SERVIZIO DI SUPPORTO FIBROSI CISTICA
OSPEDALE DI ALGHERO
PEDIATRIA
VIA DON MINZONI, 159
07041 ALGHERO (SS)

SICILIA

C.R.R. SERVIZIO PER LA DIAGNOSI E LA CURA
DELLA FIBROSI CISTICA
OSPEDALE DEI BAMBINI "G. DI CRISTINA"
SECONDA PEDIATRIA
PIAZZA MONTALTO, 8
90134 PALERMO

S.S. SERVIZIO DI SUPPORTO
POLICLINICO UNIVERSITARIO
UNITÀ OPERATIVA DI FC E GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA
ISTITUTO CLINICA PEDIATRICA
VIA CONSOLARE VALERIA, 1
98100 MESSINA

S.S.SERVIZIO DI SUPPORTO FIBROSI CISTICA
POLICLINICO UNIVERSITARIO
ISTITUTO DI CLINICA PEDIATRICA
VIA S. SOFIA, 78
95123 CATANIA

TOSCANA

C.R.R. CENTRO FIBROSI CISTICA
OSPEDALE PEDIATRICO MEYER
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA
VIA L. GIORDANO, 13
50132 FIRENZE

S.S. SERVIZIO DI SUPPORTO FIBROSI CISTICA
OSPEDALE DELLA MISERICORDIA
DIVISIONE PEDIATRICA
VIA SENESE, 161
58100 GROSSETO

S.S. SERVIZIO DI SUPPORTO FIBROSI CISTICA (*)
OSPEDALE DI LIVORNO
PEDIATRIA
VIALE ALFIERI, 36
57124 LIVORNO

TRENTINO-ALTO ADIGE

S.S. SERVIZIO DI SUPPORTO FIBROSI CISTICA
OSPEDALE CIVILE
U.O. PEDIATRIA
CORSO VERONA, 4
38068 ROVERETO (TN)

S.S. SERVIZIO DI SUPPORTO FIBROSI CISTICA
OSPEDALE CIVILE
DIVISIONE PEDIATRIA
VIA L. BOHLER, 5
39100 BOLZANO

S.S. SERVIZIO DI SUPPORTO FIBROSI CISTICA
OSPEDALE CIVILE
DIVISIONE PEDIATRIA
VIA OSPEDALE, 11
39031 BRUNICO (BZ)

UMBRIA

C.R.R. CENTRO FIBROSI CISTICA
OSPEDALE "CALAI"
PEDIATRIA
PIAZZALE DEI GIARDINI, 13
06023 GUALDO TADINO (PG)

VENETO

C.R.R. CENTRO REGIONALE VENETO
DI RICERCA, PREVENZIONE, RIABILITAZIONE
ED INSEGNAMENTO PER LA FIBROSI CISTICA
OSPEDALE CIVILE MAGGIORE
PIAZZALE STEFANI, 1
37126 VERONA

S.S. SERVIZIO DI SUPPORTO FIBROSI CISTICA (*)
ULSS 9
DIVISIONE PATOLOGIA NEONATALE
PIAZZALE OSPEDALE, 1
31100 TREVISO

(*) TUTTI I CENTRI FC CHE RIPORTANO QUESTO ASTERISCO NON ESEGUONO IL TEST DEL SUDORE NELLA LORO SEDE, MA PRESSO IL CENTRO REGIONALE FIBROSI CISTICA DI COMPETENZA TERRITORIALE