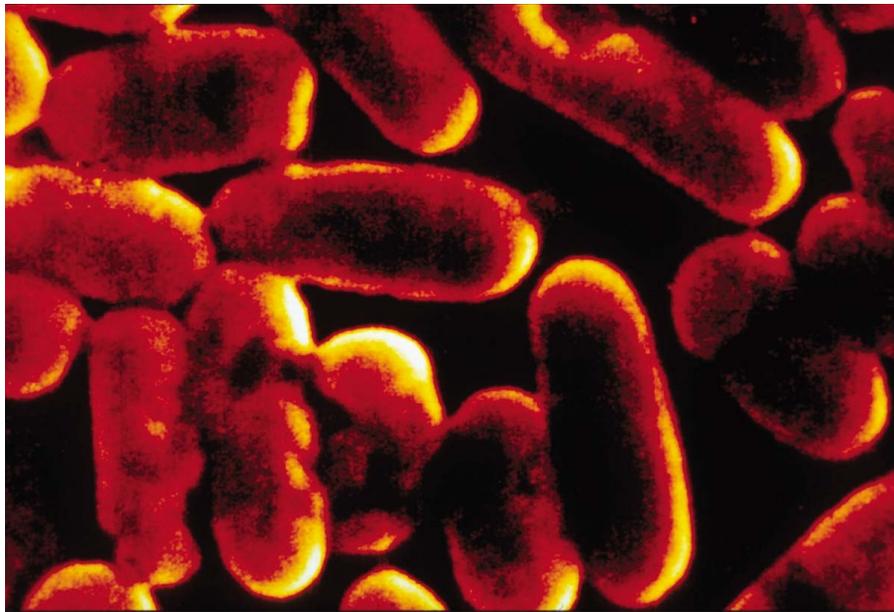


Orizzonti FC

ORGANO DELLA SOCIETA' ITALIANA FIBROSI CISTICA

Il ruolo del registro di patologia in fibrosi cistica

A. Bossi



Echi dal Congresso Nord Americano

D.Salvatore, V.Raia, G.Taccetti

Microbiologia della FC: concetti vecchi e nuovi

E.Fiscarelli

Macrodelezioni: le prossime 1000 mutazioni del gene CFTR?

R. Tomaiuolo, G.Castaldo

Il Registro Italiano FC

Registro Italiano Fibrosi Cistica: ieri, oggi e domani

Anna Bossi, Registro Italiano FC, Istituto di Statistica Medica e Biometria, Università di Milano

I Registri di Patologia (RP) su base di popolazione, con la continua raccolta, registrazione, archiviazione ed analisi dei dati relativi a soggetti affetti da una data malattia, forniscono informazioni utili per la collettività: pianificazione delle risorse, valutazione degli interventi per la diagnosi precoce, supporto a studi epidemiologici, possibilità di formulare ipotesi eziologiche, ed altro ancora.

Un RP altro non è che un database contenente informazioni relative a caratteristiche demografiche e cliniche (età, sesso, funzionalità respiratoria, frequenza di ospedalizzazioni, ...) di una popolazione di pazienti affetti da una specifica malattia. Per malattie relativamente rare, come nel caso della Fibrosi Cistica (FC), può accadere che il singolo ricercatore disponga solo di informazioni inerenti un limitato numero di pazienti. Un Registro, che censisce tutti i pazienti affetti da una data

Il presente

La FC è una malattia genetica autosomica recessiva con una incidenza, nei Paesi Mediterranei, di circa 1:3500 nati vivi. I costi per l'assistenza dei pazienti con FC sono elevati poiché sono necessarie frequenti visite ambulatoriali presso Centri specializzati e ospedalizzazioni periodiche sia per effettuare cicli terapeutici programmati, sia per terapie in fase di riacutizzazione della malattia. Per disporre di dati utili per l'organizzazione sanitaria e la programmazione assistenziale si è attivato, in data 1.1.1988, il *RIFC* che attualmente raccoglie le informazioni relative ad oltre 4000 pazienti. L'iniziativa è stata possibile grazie all'impegno di alcuni medici specializzati nella cura della FC e al supporto economico della Lega Italiana FC. Hanno preso parte a questa iniziativa, anche se in tempi diversi, i 29 Centri Regionali di Riferimento (CRR) o Servizi di Supporto (SS) per la FC presenti in tutte le regioni (istituiti con la legge 548/93). Fino al 2000, si sono rilevate, per ciascun paziente, solo alcune informazioni essenziali così da garantire la massima omogeneità tra le strutture coinvolte. I dati, raccolti con un breve questionario cartaceo compilato dal personale medico a partire dalla cartella clinica, riguardavano la regione e la data di nascita, il sesso, la regione di residenza, l'età, le modalità di diagnosi (screening neonatale positivo, presenza di sintomi tipici o familiarità di malattia), il peso del sudore e il suo contenuto in elettroliti (Sodio e Cloro), la tipizzazione genetica (dal 1990), la presenza di insufficienza pancreatica, l'eventuale data di morte e la causa o la data dell'ultima visita se il paziente non si rivolge ad alcun CRR/SS da più di un anno. Nei primi 14 anni di attività del *RIFC* i questionari raccolti presso ciascun CRR/SS erano inviati per posta, entro il 31 gennaio di ogni anno, all'Unità di Gestione Dati (Istituto di Statisti-

patologia, permette invece di disporre di un più consistente insieme di dati. Inoltre, se tali dati sono relativi a popolazioni di pazienti che provengono da diverse aree geografiche e sono in cura in differenti strutture specializzate, vi è lo stimolo ad effettuare confronti ed intraprendere ricerche in ambito clinico ed epidemiologico atte ad ottimizzare le cure.

L'attivazione e gestione di un RP comporta però alcuni problemi di carattere metodologico ed organizzativo ed un ingente impegno economico; è allora inevitabile la riflessione sull'opportunità della loro realizzazione e sulla scelta delle modalità da adottare per massimizzarne il rendimento.

Sono qui illustrati i principali problemi emersi in 17 anni (1988-2005) di attività del Registro Italiano per la Fibrosi Cistica (*RIFC*) e le procedure attivate per risolverli.

ca Medica e Biometria dell'Università degli Studi di Milano) che provvedeva all'archiviazione su supporto magnetico. L'archiviazione ed il controllo di congruenza dei dati erano effettuati da apposite procedure in linguaggio SAS che hanno permesso inoltre di verificare se un nuovo paziente segnalato da un CRR/SS fosse già incluso nel *RIFC* perché in cura anche presso un'altra struttura. Per quest'ultimo controllo è stato indispensabile conoscere il nome e cognome (in seguito sostituito da un codice identificativo) del paziente. Questa necessaria mancanza di anonimato non è in contrasto con quanto previsto dalla legge 675-676/96 "*Tutela delle Persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali*" ma rende indispensabile il consenso scritto del paziente (o dei genitori, se si tratta di un minore); in assenza di tale consenso la raccolta dei dati non potrà essere esaustiva.

La decisione, mantenuta sino al 2000, di riportare nel *RIFC* solo le informazioni essenziali, la maggior parte delle quali raccolte al momento della diagnosi, ha permesso di avere un buon livello di qualità e di completezza dei dati e di disporre, entro marzo, del database aggiornato al 31 dicembre dell'anno precedente. Tuttavia, per alcuni pazienti vi sono ancora informazioni incomplete e difficilmente reperibili; ad esempio, a volte non sono registrati né i risultati del test del sudore né quelli dell'analisi genetica, o non è indicato il motivo che ha portato alla diagnosi o la data del decesso. Inoltre, un registro così strutturato permette di stimare incidenza e prevalenza della malattia e di descrivere le caratteristiche dei pazienti al momento della diagnosi, ma non di valutare il decorso della malattia o l'efficacia dei trattamenti.

Il presente

Per quanto appena detto, nel 2000 si è provveduto ad aggiungere al questionario usato per la raccolta dei dati, alcune sezioni relative al follow-up clinico dei pazienti: dati antropometrici e di funzionalità respiratoria, informazioni relative ad eventuali complicanze o al trapianto d'organo. A seguito dell'aumento dei dati raccolti e della maggior diffusione dei PC, dal 2002 è in uso un questionario informatizzato che consente di archiviare direttamente su file i dati necessari all'aggiornamento del *RIFC*. Il questionario informatizzato consente un primo controllo di qualità e di congruenza delle informazioni già al momento del loro inserimento nel database da parte del personale che in ogni CRR/SS si dedica a tale compito, riduce gli errori di trascrizione dalla cartella clinica al questionario cartaceo e da questo al supporto magnetico e segnala quando i campi obbligatori non sono stati compilati.

I cambiamenti introdotti hanno, almeno inizialmente, prolungato i tempi necessari per la compilazione dei questionari e reso più complesse le operazioni di controllo e aggiornamento del *RIFC*.

Grazie al contributo della Fondazione per la Ricerca in Fibrosi Cistica, che ha finanziato il progetto "*Quality control and update of follow-up data in the Italian cystic fibrosis registry: a starting point for the analysis of clinical data and the dissemination of results*" della durata di un anno, è stato possibile eseguire un primo recupero delle informazioni mancanti. Data l'impossibilità di completare, in pochi mesi, le sezioni relative al follow-up clinico del periodo 2000-2004 ancora mancanti, si è deciso di procedere "per progetti". Si è cioè individuato un sottoinsieme

Il futuro

Un primo problema da affrontare è quello della revisione critica del questionario usato per la raccolta dei dati: dalla definizione di "caso", ai criteri per individuare eventuali complicanze.

Infatti, mentre sino a 15-20 anni orsono la diagnosi di FC si basava esclusivamente sulla positività del test del sudore ora, grazie all'analisi genetica, è possibile individuare soggetti affetti da FC anche se con concentrazioni di Cloro nel sudore normali (< 40 mEq/l) o borderline (40-60 mEq/l). Nei primi anni di attività del *RIFC* si sono però inclusi solo i soggetti con test del sudore positivo. Questa decisione può aver comportato l'esclusione di alcuni pazienti affetti da forme lievi o atipiche della malattia, con test del sudore non chiaramente patologico; così come l'aver considerato solo i pazienti che afferiscono ad un CRR/SS può aver escluso dal *RIFC* i pazienti in cura presso un qualunque ospedale in un reparto di pediatria, di pneumologia, di gastroenterologia o seguiti solo dal proprio medico curante. Occorre quindi valutare l'opportunità di prevedere nuovi punti di raccolta dati e di sensibilizzare maggiormente al problema FC pediatri e medici dell'adulto.

Resta infine da affrontare e risolvere il problema del calo nella tempestività dell'invio dati e nella loro attendibilità. Come è stato sottolineato dai partecipanti al 1° Meeting del *RIFC* che si è tenuto a Milano il 3 e 4 luglio scorso, i dati del *RIFC* possono aiutare a far luce su molteplici as-

petti della malattia e contribuire così ad individuare le migliori strategie da adottare per la diagnosi e la cura dei pazienti. Per questo è necessario disporre, possibilmente in "tempo reale", di tutte le informazioni che gli esperti, coinvolti nell'attività del *RIFC*, hanno ritenuto utile raccogliere e, soprattutto, che tali informazioni riguardino la totalità dei pazienti censiti.

Dunque, se è vero che la migliore informazione che si può raccogliere è quella utile per decidere (sia essa una decisione clinica o di programmazione sanitaria), l'unico modo per ridurre il calo di partecipazione ed aumentare la qualità dei dati è quello di far sì che le informazioni contenute nel *RIFC* diventino realmente un importante strumento decisionale per migliorare la qualità di vita dei pazienti. Ad esempio, i dati raccolti, una volta aggiornati e completi, permetterebbero di valutare, nella realtà italiana

- in che misura la diagnosi precoce migliora la prognosi della malattia;

- l'opportunità di istituire Centri FC per adulti;

- lo stato di salute dei pazienti sottoposti a trapianto;

- le differenze, in termini di diagnosi e terapia, tra le strutture preposte alla cura della FC;

- l'utilità della profilassi con Palivizumab nei piccoli pazienti affetti da FC (studio recentemente proposto).

In breve, i dati raccolti permetterebbero di valutare come migliorare l'efficacia delle cure e ridurre al minimo le dif-

Continua a pag. 4

ferenze nello stato di salute dei pazienti. Ma come fare perché tutto questo diventi realtà?

Innanzitutto, occorre formazione tecnica (alfabetizzazione informatica) e scientifica (elementi di base di statistica ed epidemiologia) del personale che nei diversi CRR/SS si dedica alla raccolta e all'invio dei dati per il RIFC. In secondo luogo, è necessario "mettere in rete" l'attuale questionario informatizzato usato per la raccolta dei dati, per permettere l'aggiornamento del RIFC al momento stesso di una nuova diagnosi o in occasione delle visite di controllo o delle eventuali ospedalizzazioni; anziché, come accade attualmente, a fine anno, con un aggravio del carico di lavoro. Infine, per colmare il consistente "vuoto" di dati relativo al follow-up clinico dei pazienti

già inclusi nel RIFC, sarà necessario istruire opportunamente il personale dei CRR/SS o affiancare ad esso un "monitor", per garantire un corretto e veloce completamento del database.

Nonostante le difficoltà emerse, l'attività del RIFC ha consentito di fornire, ai ricercatori che ne hanno fatto richiesta, informazioni relative ad un consistente insieme di pazienti e di collaborare attivamente, grazie all'esperienza maturata, alla futura nascita di un Registro Europeo per la FC. Inoltre, i dati forniti dal RIFC sono stati, e continuano ad esserlo, di importanza fondamentale per l'assegnazione dei fondi alle regioni a seconda dei pazienti residenti (legge 548/93).



Il Gruppo Infermieri della SIFC

A metà degli anni 90 alcuni infermieri che si occupavano di fibrosi cistica, sentirono la necessità di ricercare una modalità organizzativa per progettare modelli assistenziali condivisi.

Questo sentire era in linea con la cultura che si andava diffondendo di ricerca della qualità assistenziale, oltre al fermento e l'orientamento che il mondo infermieristico attraversava a livello formativo- culturale- scientifico.

Nell'ottobre del 1997 si tenne a Verona il primo evento formativo rivolto a tutti gli infermieri italiani interessati: il numero dei partecipanti ed il coinvolgimento e l'interesse dimostrato verso i contenuti trattati, furono un chiaro segno di volontà e necessità di confronto e condivisione.

Nel 2000 a Cosenza, in occasione della riunione di studio del Gruppo Italiano di Fibrosi Cistica abbiamo ufficialmente dato vita al Gruppo Italiano Infermieri di Fibrosi cistica con i seguenti obiettivi:

- promuovere e diffondere cultura infermieristica fra gli infermieri ed altri operatori sanitari-
- progettare procedure assistenziali condivise
- promuovere studi multicentrici di ricerca infermieristica
- promuovere il miglioramento continuo della qualità nell'assistenza.

Dal 2000 ogni anno abbiamo strutturato, in ambito degli incontri di studio del GIFC, sessioni infermieristiche durante le quali sono stati sviluppati contenuti in linea con l'argomento generale dell'evento e che tenevano soprattutto conto dei bisogni formativi esplicitati dal gruppo stesso.

Sono anche state condotte due ricerche infermieristiche multicentriche in ordine all'importanza della sintomatologia dolorosa nel paziente con fibrosi cistica e le strategie messe in atto nei diversi centri di cura FC in tema di prevenzione ed controllo delle infezioni nei centri FC.

E' in corso un altro studio multicentrico (i risultati saranno presentati nella sessione infermieristica al convegno della SIFC che si terrà a Roma ai primi di dicembre c.a.) sul ruolo infermieristico nella gestione del dolore da procedura invasiva nel bambino affetto da FC (in questo studio sono stati da noi coinvolti anche i colleghi europei).

L'attività del gruppo ha sempre tenuto conto nel trattare la peculiarità della patologia in questione anche di una serie di variabili che indirizzano l'agire dell'infermiere, nella consapevolezza che solo la conoscenza profonda di normative che riguardano la professione, garantisce l'assistito sul livello e sulla competenza dell'operatore sanita-

rio.

Con una punta d'orgoglio, possiamo affermare che gli obiettivi prefissati sono stati costantemente considerati, governati e per molta parte raggiunti, prova ne sia anche la pubblicazione su diverse riviste scientifiche italiane ed internazionali di quanto prodotto.

I risultati raccolti, in termini anche di autorevolezza all'interno del GIFC prima e della SIFC poi, ci stimolano, pur se con molte difficoltà, a proseguire nella strada intrapresa per poter assistere le persone affette da fibrosi cistica nella maniera più qualificata e, al tempo stesso, raggiungere a livello professionale una performance al passo con l'attuale concezione dell'assistenza infermieristica globalmente intesa.

Silvana Ballarin (Verona)
ballarin.silvana@azosp.vr.it
infermieri-fc@iol.it

Il sito internet del Gruppo Infermieri di FC è
www.infermieri-fc.net

La Commissione Adulti

Sono stata incaricata dal Direttivo della SIFC di costituire la "COMMISSIONE PER GLI ADULTI" allo scopo di approfondire le tematiche assistenziali e di ricerca dei malati adulti con fibrosi cistica.

I dati epidemiologici confermano che in questi ultimi anni sta emergendo una nuova popolazione di giovani adulti FC e che questa popolazione è destinata a crescere nel tempo almeno per 3 motivi:

- l'impegno dei colleghi Pediatri ed i nuovi presidi terapeutici hanno permesso ai bambini, cronicamente malati, di raggiungere l'età adulta

- le sofisticate metodiche diagnostiche, sempre più sensibili, hanno aumentato il numero delle diagnosi di malattie genetiche un tempo misconosciute in età pediatrica

- la trasformazione in atto nella nostra società civile comporta una precoce maturazione delle nuove generazioni con il passaggio al medico dell'adulto in età più precoce rispetto al passato

A queste osservazioni si associa la constatazione che il numero della diagnosi formulate in età adulta è in continuo aumento.

La commissione che si sta costituendo è composta da figure professionali con differente specificità. Hanno accettato di farne parte:

Baroukh Assael, medico del Centro di Verona

Vincenzo Carnovale, medico del Centro Adulti di Napoli

Maria Lucia Furnari, medico del Centro di Palermo

Donatella Fogazza, assistente sociale del Centro di Palermo

Gabriella De Grandis, fisioterapista del Centro Adulti di Mila-

no

Barbara Messorè medico del Centro Adulti di Torino.

La Commissione intende avvalersi della collaborazione di altre figure professionali, sin qui non rappresentate, per trattare temi specifici.

Le problematiche che ritengo opportuno affrontare nel primo anno sono:

"mappare la popolazione FC Adulta" per conoscere la variegata realtà nazionale.

La popolazione Adulta FC ha superato la popolazione pediatrica ed il numero delle diagnosi formulate in età adulta è in continua crescita. Si rende perciò necessario, anche sulla scorta dei dati di letteratura, proporre che un medico dell'adulto (internista, pneumologo o gastroenterologo), adeguatamente formato sui temi specifici FC, si faccia carico di questi giovani e garantisca loro un'assistenza "globale" avvalendosi quando necessario della competenza specifica di altre figure professionali

"studiare un modello" che, sulla base dei dati storici di sopravvivenza, possa prevedere la variazione di età media della popolazione FC in Italia, per definire programmi assistenziali ed individuare ad esempio il numero di medici "adultologi" necessari

"avanzare proposte sulla riabilitazione respiratoria" con programmi di riallenamento allo sforzo fisico tanto importanti nell'adulto ancora attivo nella società civile ma con funzione respiratoria già compromessa

"favorire l'inserimento alle attività produttive di questi giovani adulti" con l'aiuto di esperti del settore, valorizzando le capacità lavorative residue. Sino ad

ora, a prescindere dalle tutele imposte dalla Legge, non è ancora stata posta la dovuta attenzione ai problemi lavorativi di questi pazienti talora affetti da deficit funzionali a carico di molti apparati. La Commissione deve innanzitutto mappare la realtà italiana e verificare se questo è un problema ugualmente sentito nelle diverse realtà territoriali

"approfondire il tema del paziente terminale" perché la comunità civile chiede alla scienza medica e all'organizzazione sanitaria di accompagnare questi pazienti nel lungo e faticoso percorso verso il trapianto d'organo o, se questa via non è percorribile per la scarsità degli organi disponibili, di assistere questi pazienti per rendere meno penoso l'ultimo periodo della loro vita.

Negli anni successivi, oltre a consolidare le problematiche appena citate, ritengo utile:

"sorvegliare l'insorgenza" di patologie non approfondite in altri gruppi di studio, quali: osteoporosi prefratturativa, malnutrizione, insufficienza renale, ipoacusia, artropatie, malattie endocrine

"confrontare le esperienze dei vari Centri FC adulti" ed avviare, in collaborazione con la Commissione Ricerca e Sviluppo, programmi per favorire la crescita culturale degli operatori che potrebbero concretizzarsi in suggerimenti, proposte operative, standard assistenziali, linee guida.

Maria Alice Monti (Milano, Centro Adulti)

Continua a pag. 6

Echi dal 19° Congresso CFF di Baltimora

La 19^a edizione della North American Cystic Fibrosis Conference si è tenuta a Baltimora dal 20 al 23 ottobre 2005. Abbiamo chiesto ad alcuni congressisti dei Centri FC italiani una sintesi di ciò che hanno potuto ascoltare per dare ai lettori un primo "assaggio" del congresso, necessariamente molto parziale, in vista di una più esauriente relazione in occasione del prossimo numero di Orizzonti FC.

Giovanni Taccetti (Firenze)

Nel corso della 19° Conferenza Nord Americana sulla Fibrosi Cistica si sono svolte interessanti sessioni riguardanti la microbiologia e le infezioni respiratorie in pazienti affetti da FC.

E' stato ribadito il concetto che le infezioni respiratorie batteriche condizionano la prognosi e la sopravvivenza dei pazienti. *P. aeruginosa* è da considerare, come prevalenza, il patogeno più importante e il nesso fra colonizzazione cronica da un lato e incremento della mortalità/decremento della funzione polmonare dall'altro è una delle maggiori evidenze emerse. Di fronte a tale evidenza è stata ribadita l'importanza del trattamento eradicante al momento della prima infezione da *P. aeruginosa*. L'attenzione al momento della prima colonizzazione e la pronta applicazione della terapia antibiotica consentono di guadagnare un significativo intervallo libero dal germe, riducendo la percentuale dei colonizzati cronici da *P. aeruginosa* e di conseguenza anche il costo globale della terapia, attribuibile principalmente all'ospedalizzazione del paziente e alla terapia parenterale.

Sono stati ribaditi gli effetti benefici della terapia con azitromicina, sia nei pazienti in giovane età prima della colonizzazione con *P. aeruginosa*, sia nei pazienti colonizzati cronicamente dal germe. L'efficacia e la sicurezza di trattamenti protratti con questo tipo di antibiotico è stata confermata.

E' stata sottolineata l'esistenza di ceppi epidemici di *P. aeruginosa*, responsabili di superinfezione e talora di incremento della morbilità. Non conosciamo ancora completamente la prevalenza dei ceppi epidemici, dobbiamo tuttavia saperne di più sulle loro caratteristiche di trasmissibilità e virulenza e sull'outcome clinico dei colonizzati con ceppi epidemici. Gli studi presentati hanno focalizzato gli ultimi progressi fatti sulla conoscenza dei ceppi trasmissibili di *P. aeruginosa*. In assenza di nuove molecole attive nei confronti di *P. aeruginosa* è stata sottolineata l'importanza di usare farmaci relativamente recenti, come l'aztreonam, in formulazioni

appositamente studiate per via aerosolica. Studi preliminari sono ancora in corso. Nuovi farmaci antivirali sono infine all'orizzonte per combattere le infezioni respiratorie da virus respiratorio sinciziale, il principale agente eziologico delle bronchioliti in pazienti fibrocistici in giovane età. La ricerca nei confronti dei virus respiratori ha portato a colmare alcune lacune culturali in questo settore e a capire meglio il ruolo delle infezioni virali in pazienti FC, troppo spesso ritenute marginali.

Negli ultimi anni sono stati fatti progressi sorprendenti su come si organizzano e comunicano tra loro i germi per creare il biofilm e sopravvivere in modo efficiente. Le modalità di comunicazione dei ceppi è sempre più sorprendente. La conoscenza di questi meccanismi ha portato anche a creare neologismi come ad esempio quello di sociomicrobiologia. Sono state forniti infine modelli sullo stile di sopravvivenza di *P. aeruginosa* e sull'organizzazione del suo biofilm.

Nuove e non tradizionali tecniche, alternative o complementari alle colture classiche, potrebbero offrire nuove prospettive per l'identificazione di batteri non comuni nelle vie aeree e aiutarci nei casi in cui le colture non evidenzino patogeni o nel caso che i pazienti soffrano esacerbazioni frequenti. Il clinico ha il compito di tradurre sul piano pratico i progressi fatti in laboratorio che derivano sempre più dallo studio sulle caratteristiche genetiche e molecolari del germe e condizionano il diverso comportamento biologico dei ceppi di *P. aeruginosa*.

Per chi si occupa principalmente di clinica probabilmente le novità emerse appaiono un po' lontane dalla pratica quotidiana. In realtà solo dalla conoscenza approfondita del comportamento biologico dei germi si potranno avere indicazioni su come curare meglio i pazienti. Tutto questo rappresenta uno stimolo per continuare a studiare in maniera approfondita nel settore della microbiologia.

Valeria Raia (Napoli)

Alcune segnalazioni nel corso del Congresso Nord-Americano identificano interventi essenziali per la prevenzione, diagnosi e cura della malattia

in parte già applicati in Italia e nel mondo.

In particolare, alcuni dati riportati stabiliscono la necessità di:

- Intervenire precocemente nella I infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, adottando tutte le strategie di controllo ambientale dell'infezione e dimostrando gli effetti positivi dell'uso di terapie specifiche per aerosol con risultati già consolidati quali il Tobi o di nuove formulazioni quali l'Amikacina e l'Aztreonam;
- Contribuire alla identificazione dei meccanismi patogenetici che sono alla base del processo infiammatorio a livello polmonare per la individuazione di nuovi farmaci anti-infiammatori;
- Confermare l'efficacia terapeutica di vecchi (Dornase Alfa e cortisonici – Fluticasone - per uso topico) e nuovi (Azitromicina) farmaci sul controllo della infiammazione polmonare mediante studi clinici controllati;
- confermare la possibile correlazione tra l'infezione da VRS e dello Stafilococco Aureo e la progressione della malattia polmonare e

definire interventi terapeutici per la loro eradicazione;

- Disegnare possibili strategie di intervento precoci, pratiche ed efficaci, utilizzando come modelli di studio in vivo pazienti diagnosticati mediante screening neonatale, che rappresentano una “ finestra “di opportunità dall'epoca della diagnosi, durante la quale si ipotizza che i meccanismi patogenetici sono reversibili .

Si segnala, inoltre, la disponibilità di una nuova formulazione a base di enzimi ad elevate concentrazioni di derivazione microbica che migliorano il coefficiente di assorbimento dei grassi, delle proteine e dei carboidrati nei soggetti con insufficienza pancreatica con possibili ricadute positive sullo stato nutrizionale e sulla prevenzione di effetti collaterali.

Donatello Salvatore (Potenza)

Nell'ambito del congresso, mi sembra giusto segnalare l'attenzione crescente nei confronti delle prime fasi della malattia polmonare.

- v Dal punto di vista diagnostico, si segnala il crescente numero di studi relativi alla valutazione tramite HRCT del torace, allo scopo di identificare precocemente i danni strutturali, tenendo comunque conto del carico di radiazioni che si possano cumulare nella vita del paziente.
- v Altro aspetto importante è la valutazione dei primi stadi di infiammazione ed infezione, anche in pazienti asintomatici. Gli studi con il BAL hanno oramai da tempo mostrato la presenza di infiammazione nelle vie aeree di pazienti CF, anche con colture negative per batteri patogeni, ovvero la comparsa anche molto precoce di *Pseudomonas Aeruginosa* (PA). Tali dati invitano quindi a valutare con attenzione da un lato il possibile ruolo di farmaci che possano agire

precocemente sul circolo vizioso infezione / infiammazione (rhDNase, glutatione) e dall'altro a identificare la comparsa di PA (colture ma anche dosaggi anticorpali o tecniche di biologia molecolare) onde eradicare il germe in quella che comunemente viene chiamata la “finestra di opportunità”, prima che esso si organizzi in biofilm.

- v Su quest'ultimo argomento sono in corso studi che cercano di valutare quale strategia possa essere più efficace per ottenere l'eradicazione (per es. lo studio EPIC che valuta la tobramicina inalatoria ± ciprofloxacina e per tempi variabili in base alla risposta delle colture ovvero a cicli programmati) oppure se nuove formulazioni di antibiotici per via inalatoria possano essere valide alternative alla tobramicina, anche per il trattamento della infezione cronica da PA (per es. aztreonam ovvero amikacina veicolata in un carrier liposomico).



cf Cystic
Fibrosis
Foundation
...adding tomorrows every day.

Microbiologia della FC: concetti vecchi e nuovi

Ersilia Fiscarelli, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Nel paziente con Fibrosi cistica (FC), le infezioni polmonari rappresentano una delle principali cause di morbilità e mortalità. In particolare, *Pseudomonas aeruginosa* (PA), bacillo Gram- non fermentante, ad elevata diffusione ambientale (è presente nel suolo, nelle acque, sulle piante) è uno dei patogeni più importante. La colonizzazione cronica dell'albero respiratorio con ceppi mucoidi di PA, caratterizzati dalla produzione di alginate, rappresenta un evento prognostico molto sfavorevole nel decorso clinico della malattia FC. Perché questa particolare suscettibilità del polmone FC alle infezioni da PA?

Perché ceppi mucoidi di PA?

Perché la persistenza del microrganismo nell'apparato respiratorio, nonostante trattamenti terapeutici aggressivi?

Sebbene restino ancora molti interrogativi, studi recenti hanno puntualizzato e chiarito alcuni aspetti del meccanismo di interazione PA-polmone FC, in particolare il ruolo del *biofilm* batterico e del *quorum sensing* nella colonizzazione cronica.

La vita dei microrganismi è prevalentemente sessile e solo una frazione minima, inferiore all' 0,1%, mantiene uno stato planctonico.

In effetti, singole cellule batteriche sono raramente osservabili se non in sistemi con ridotto apporto di nutrienti, come il fondo degli oceani, e nelle infezioni batteriche acute che hanno caratterizzato le epoche pre-antibiotiche e pre-vaccinazioni.

Studi diretti delle popolazioni batteriche presenti in sistemi sia naturali che patologici hanno mostrato che la maggior parte dei microrganismi si sviluppa in *biofilm*.

L'organizzazione in *biofilm*, che potremmo semplicemente definire come una "comunità batterica" adesa ad una superficie e circondata da materiale polisaccaridico, rappresenta per i microrganismi una superba strategia di sopravvivenza. (1)

I *biofilms* microbici realizzano un sistema biologico ad elevato grado di organizzazione dove i batteri, appartenenti ad una singola specie o a specie diverse, sono strutturati e organizzati in una comunità funzionale. Come dimostrato da indagini ultrastrutturali, i batteri rappresentano solo il 20% del volume totale del *biofilm*. Il costituente principale è l'acqua, che compenetra profondamente la matrice polisaccaridica a formare una fitta rete anastomotica di canalicoli simile a un primitivo sistema

circolatorio. Dalla superficie del *biofilm*, si staccano cellule "figlie" planctoniche, che rapidamente vanno a colonizzare nuovi siti e il volume finale risulta dall'equilibrio dinamico tra formazione e distacco della biomassa.

Sia la formazione di nuovo *biofilm* che il distacco di cellule planctoniche sono controllati da segnali di natura chimica, molecole "regolatrici" che intervengono anche nella formazione delle microcolonie e dei "canali di acqua"

Nello spessore del *biofilm*, si realizzano aree distinte per accumulo di prodotti catabolici, per apporto di sostanze nutritive, per tensione di ossigeno, vere e proprie "nicchie chimiche" all'interno delle quali le attività metaboliche dei microrganismi possono differire profondamente.

Inoltre i batteri, all'interno del *biofilm*, evadono le difese dell'ospite sottraendosi alla fagocitosi macrofagica e resistono all'azione degli agenti antimicrobici. Questo ultimo aspetto, in particolare, è oggetto di particolare attenzione da parte dei ricercatori, che hanno osservato che la resistenza nel *biofilm* non è genotipica, cioè portata da plasmidi, trasposoni o legata ad eventi mutazionali. Bisogna, invece, invocare meccanismi di resistenza diversi e verosimilmente concorrenti. (2)

E' stato riportato che, nei paesi sviluppati, una percentuale compresa tra il 65% e l'80% delle infezioni in ambito umano è causata da batteri che crescono in *biofilm*. Osteomieliti, otiti medie, endocarditi batteriche e micotiche e tutti i processi infettivi associati all'uso di dispositivi medici impiantabili riconoscono nella loro etiopatogenesi la formazione di *biofilm* microbici. Nei pazienti con fibrosi cistica, in particolare, cellule di PA immerse in una abbondante matrice polisaccaridica sono state dimostrate sia nelle secrezioni bronchiali che nel polmone.

Alcune evidenze sperimentali sostengono l'ipotesi che, nel polmone FC la formazione di *biofilm* di PA sia favorita dalla particolare viscosità del muco che rende inefficace la clearance muco-ciliare e promuove l'adesione del microrganismo alla superficie delle cellule epiteliali.

Il processo di adesione, che rappresenta il primum evento nella formazione del *biofilm*, è mediato da strutture specializzate della superficie di PA, quali il flagello e strutture tipo Cup (*chaperone usher pathway*) descritte recentemente. L'adesione è reversibile entro le prime 2 ore; successivamente

diventa irreversibile.

Altre osservazioni sostengono il ruolo svolto dai pili di tipo IV, coinvolti in un tipo particolare di motilità definito *twitching motility*, oltre che nel processo di adesione, nella colonizzazione del substrato e la formazione di micro-colonie.

Nelle fasi successive, la strutturazione delle micro-colonie in *biofilm* maturo implica l'intervento di determinanti diversi per l'espressione di alcuni geni legati al *quorum sensing*.

Il sistema regolatore *quorum sensing*, che corrisponde a una modalità di comunicazione tra i batteri, è basato nei microrganismi Gram- sulla produzione di sostanze diffusibili (ferormoni) che correlano direttamente con la densità cellulare in un determinato ambiente.

Nel polmone FC, nel *quorum sensing* di PA, la molecola segnale (detta anche autoinduttore) **omoserina lattone**, a livelli di concentrazione "critica" che corrispondono a un "quorum" di cellule batteriche presenti, interagisce con attivatori trascrizionali (*LasR* e *RhlR*) che coordinano l'espressione di un pool di geni correlati alla virulenza e che codificano per fattori come alginato, proteasi, esotossina A, emolisine e pigmenti che facilitano la persistenza del microrganismo nel polmone.

E' stato anche descritto che ceppi di PA mutati per alcuni fattori del sistema *quorum sensing* formano *biofilm* piatti e indifferenziati, mentre ceppi selvaggi formano *biofilm* con strutture più complesse. (3)

Questa osservazione supporta l'idea che il *quorum sensing* giochi un ruolo molto importante negli stadi di maturazione del *biofilm* e delle sue architetture e questo lo rende un obiettivo molto attraente per lo sviluppo di nuovi agenti antimicrobici.

Abbastanza recentemente, è stato dimostrato in modelli animali che una sostanza sintetica, un sale di furanone, è capace di agire sul sistema regolatore *quorum sensing* di PA, inibendo la produzione di fattori di virulenza e lo sviluppo del *biofilm*, riducendo in tal modo la persistenza dei batteri infettanti nell'organismo animale. Si intravede, pertanto, una nuova strategia di cura della infezione broncopolmonare nella FC, prevenendo la formazione di *biofilm* dannoso e quindi alterando il delicato equilibrio batterio-ospite a favore dei delicati meccanismi di difesa e rimozione, di cui è comunque ricco anche l'organismo FC.

Bibliografia

- 1) W. Costerton, R. Veeh, M. Shirtliff, M. Pasmore, C. Post and G. Ehrlich. *The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections*. *J. Clin. Invest.* 2003; 112:1466-1477
- 2) P. S. Stewart, J. W. Costerton. *Antibiotic resistance of bacteria in biofilms*. *Lancet* 2001; 358:135-138
- 3) Davies, D. G. et al. *The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm*. *Science*. 1998; 280:295-298



Cerchiamo collaboratori !

La redazione di ORIZZONTI FC vuole allargare il gruppo delle persone che collaborano. Chiunque sia interessato a partecipare alla redazione della Newsletter è pregato di contattare Donatello Salvatore all'indirizzo di email saverdon@tiscali.it



Commenti, proposte, proteste....?

Vorremmo riservare in "Orizzonti FC" uno spazio alle lettere, le email, i commenti dei nostri lettori. Vi invitiamo quindi a mandarci le vostre impressioni, le vostre proposte per migliorare questa pubblicazione, i vostri interventi su qualsiasi argomento riteniate interessante. Inviateci a saverdon@tiscali.it oppure a sifc@sifc.it

Macrodelezioni: le prossime 1000 mutazioni del gene CFTR?

Rossella Tomaiuolo, Giuseppe Castaldo
CEINGE-Biotecnologie avanzate, Napoli e Università del Molise, Isernia

In questa breve nota si tratterà delle **macrodelezioni** del gene CFTR, sia dal punto di vista metodologico che diagnostico. La trattazione sarà necessariamente incompleta, poiché soltanto da un paio d'anni è iniziato lo studio sistematico di queste mutazioni nei pazienti con Fibrosi Cistica (CF) in alcuni centri di diagnostica molecolare, e, tra questi, alcuni centri italiani (Napoli, Verona, Roma, Firenze, Cagliari ed altri), anche grazie al contributo della Fondazione per la ricerca sulla CF.

Come è noto, fino ad oggi sono state identificate oltre 1300 mutazioni nel gene CFTR, responsabili della CF o di forme atipiche della malattia. La maggior parte di queste mutazioni sono puntiformi, oppure piccole delezioni o inserzioni. Una decina di queste mutazioni tra cui la F508del, la G542X, la N1303K sono frequenti in tutti gli ambiti etnico-geografici. Altre 20-30 mutazioni si riscontrano in alcuni gruppi etnici, per esempio la T338I in Sardegna o la 2183AA>G nel nord est d'Italia (Rendine S, et al. Genetic history of cystic fibrosis mutations in Italy. I. Regional distribution. *Annals of Human Genetics* 1997; 61:411-24). Quasi tutte le altre mutazioni sono "private", cioè confinate ad aree geografiche ristrettissime o a singoli nuclei familiari.

Per la diagnostica molecolare della CF la maggior parte dei laboratori utilizza kit del commercio oppure kit "home-made" che testano 30-40 mutazioni, tra cui quelle più frequenti e quelle più diffuse nella propria area etnico-geografica. Questi pannelli permettono di identificare mutazioni in circa il 70-80% degli alleli da pazienti CF (Tomaiuolo R., et al. Molecular diagnosis of Cystic Fibrosis: comparison of four analytical procedures. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2003; 41:26-32), ma questa ridotta "detection rate" non costituisce un grosso limite diagnostico, giacché la diagnosi della malattia nei pazienti affetti non è basata sull'analisi molecolare, ma poggia piuttosto su criteri clinici e sul test del sudore e, più di recente, sullo screening neonatale. Viceversa, l'analisi molecolare ha un ruolo importante nella diagnosi dei portatori e nella diagnosi prenatale della malattia, ma anche se una o entrambe le mutazioni del gene CFTR nella famiglia non sono note, è comun-

que possibile analizzare alcuni polimorfismi associati al gene (diagnosi di linkage) e completare la diagnosi di portatore o prenatale in oltre il 95% dei casi.

Tuttavia, la conoscenza più ampia delle mutazioni del gene CFTR che si riscontrano nei pazienti CF o con CF atipica ha importanti implicazioni:

- sicuramente contribuisce a migliorare le conoscenze sulla patogenesi della malattia;
- in alcuni casi permette la previsione dell'espressione clinica della malattia (correlazione genotipo-fenotipo);
- infine può contribuire alla diagnosi delle forme "atipiche" di CF (in cui l'espressione clinica è sfumata e il test del sudore è spesso negativo o "borderline").

In quest'ultimo caso, le mutazioni responsabili sono spesso diverse da quelle che si riscontrano nei pazienti con la forma classica della malattia, e quindi, l'analisi molecolare delle forme "atipiche" di CF utilizzando gli stessi pannelli di mutazioni che si impiegano per la diagnostica della forma classica di CF permette di individuare mutazioni in una percentuale esigua (< 50%) degli alleli da pazienti con CF atipiche.

Da alcuni anni nei laboratori di diagnostica molecolare avanzati può essere eseguita l'analisi dell'intera regione codificante del gene CFTR (ossia tutte le regioni del gene che sono trascritte per formare la proteina) e cioè tutti gli esoni e le aree di confine tra esoni ed introni (scanning genomico). In alcuni casi queste analisi hanno valenza di ricerca, in altri casi vengono effettuate su vasta scala ed applicate alla diagnostica nei casi negativi all'analisi di mutazioni di I livello. Per l'analisi di scanning del gene CFTR vengono utilizzate diverse procedure, come il DGGE (denaturing gradient gel electrophoresis), l'SSCP (single strand conformation polymorphism), il DHPLC (denaturing high-performance liquid chromatography), il sequenziamento diretto.

Tuttavia, anche l'utilizzo dell'analisi di scanning non identifica mutazioni in tutti gli alleli da pazienti CF: in media, nel 10% degli alleli CF non vengono identificate mutazioni anche dopo l'analisi dell'intera regione codificante del gene CFTR indi-

pendentemente dalla metodologia di scanning impiegata (Castaldo G., et al. Comprehensive cystic fibrosis mutation epidemiology and haplotype characterization in southern Italy population. *Annals of Human Genetics* 2005; 69:15-24). In altri termini, in alcuni pazienti CF (con forma classica della malattia), anche ricorrendo alle tecniche analitiche più avanzate, l'analisi molecolare del gene CFTR permette di identificare solo una mutazione; in una minoranza di pazienti, non viene identificata nessuna mutazione. E se si considerano i pazienti con forme atipiche di CF, la percentuale di pazienti con mutazioni non identificate aumenta.

A questo punto è possibile formulare varie ipotesi:

- a) nei pazienti CF con mutazioni non identificate potrebbero essere presenti mutazioni nelle regioni non codificanti (introni) oppure al di fuori del gene CFTR in regioni regolatorie, e queste mutazioni potrebbero interferire con i meccanismi di regolazione dell'espressione del gene stesso (cioè provocare una riduzione nella sintesi di proteina funzionante). E' molto difficile ricercare queste mutazioni, perché gli introni sono molto ampi e le regioni di regolazione al di fuori del gene potrebbero anche essere localizzate a grande distanza dal gene stesso;
- b) nei pazienti CF con mutazioni non identificate potrebbero essere presenti mutazioni in altri geni, che codificano per proteine diverse da CFTR, ma che in qualche maniera interagiscono con la funzione del canale CFTR; per ora non vi sono studi effettuati in questo senso;
- c) nei pazienti CF con mutazioni non identificate potrebbero essere presenti grosse delezioni del gene CFTR che, quando presenti in eterozigosi, non vengono identificate dai correnti metodi di analisi molecolare, ivi incluso il sequenziamento.

Negli ultimi 5 anni, diversi studi hanno descritto pazienti CF con macrodelezioni del gene CFTR in omozigosi (che, a differenza delle macrodelezioni in eterozigosi, sono più facilmente evidenziabili dalle tecniche di analisi molecolare); inoltre, alcune macrodelezioni sono state riportate con elevata frequenza in pazienti CF di specifiche popolazioni come palestinesi e bulgari.

Nel 2004, il gruppo francese di Audrezet (Audrezet MP., et al. Genomic rearrangements in the CFTR gene: extensive allelic heterogeneity and diverse mutational mechanisms. *Human Mutation* 2004; 23:343-357) ha effettuato il primo studio sistematico dell'intero gene CFTR volto a ricercare macrodelezioni, studiando 39 pazienti CF con una mutazione non nota. Lo studio impiegava una tecnica

di PCR quantitativa, che ha permesso di identificare 5 nuove macrodelezioni nel 20% circa degli alleli studiati. Successivamente, uno studio analogo del gruppo francese di Chevalier-Porst basato anch'esso sull'impiego di una tecnica di PCR quantitativa (Chevalier-Porst F, et al. Identification and characterization of three large deletions and a deletion/polymorphism in the CFTR gene. *Human Mutation* 2005) condotto su 37 pazienti CF con una mutazione non nota, identificava quattro nuove macrodelezioni presenti nel 24% degli alleli CF portatori di mutazioni non note. Infine, il primo studio condotto in Italia (Bombieri C. et al. Frequency of large CFTR gene rearrangements in Italian CF patients. *European Journal of Human Genetics* 2005) ha confermato la presenza di grosse delezioni del gene CFTR in circa il 20% dei pazienti CF portatori di mutazioni non note. I dati preliminari degli altri centri italiani oggi impegnati nello studio hanno prodotto risultati analoghi: il 20-25% degli alleli CF portatori di mutazioni non note, presentano una macrodelezione del gene CFTR, il che corrisponde a circa il 2% del totale degli alleli CF.

Le macrodelezioni sono mutazioni presenti anche in geni-malattia responsabili di altre malattie genetiche ereditarie, nonché di alcuni tumori. Nel caso del CFTR le macrodelezioni sinora identificate consistono nella mancanza di uno o più esoni del gene; le più diffuse macrodelezioni sinora identificate coinvolgono da uno a 5 esoni (ad esempio: esone 2 e 3; esoni dal 14b al 17b; esoni dal 17a al 18; esoni 22 e 23; esoni dal 22 al 24). La conseguenza di questo tipo di mutazione è la sintesi di una proteina tronca o incompleta e quindi priva di attività biologica, pertanto questo tipo di mutazioni vanno classificate come mutazioni "severe", e presumibilmente hanno lo stesso effetto fenotipico delle mutazioni di classe 1 e 2, come la F508del.

Le macrodelezioni possono dipendere da fenomeni di ricombinazione omologa o non omologa. Durante la meiosi, si verifica uno scambio di tratti di DNA tra i cromatidi, che può esitare nell'assenza di tratti più o meno estesi di DNA in uno di essi. In diversi casi, oltre alla delezione di un tratto più o meno ampio di DNA può essere anche presente la contemporanea inserzione di un altro tratto. Nel caso della CF e di numerose altre malattie ereditarie le macrodelezioni sono a tutti gli effetti mutazioni germinali, ereditate da un genitore e trasmissibili alla progenie. Le macrodelezioni sono più frequenti in alcune regioni del DNA, dove sono presenti specifiche sequenze di DNA (ad esempio ripetizioni di brevi sequenze uguali) che facilitano la

rottura e quindi i fenomeni di ricombinazione genica che determinano la delezione. I punti di rottura vengono anche definiti "breakpoint". E' oggi disponibile un database, continuamente aggiornato, di tutti i breakpoint del genoma umano (Abeysinghe SS., et al. Gross rearrangements breakpoint database. Human Mutation 2004;23:219-221).

Per diverse delezioni sinora identificate nel gene CFTR, i breakpoint sono situati in regioni del DNA dove sono frequentemente localizzate "repeats" nucleotidiche, come ad esempio quelle localizzate nell'introne 17b. Ciascuna delle più frequenti macrodelezioni sinora identificate nel gene CFTR ha gli stessi breakpoints.

La nomenclatura delle macrodelezioni è piuttosto complessa: quella ufficiale fa riferimento ai due nucleotidi a livello dei quali avvengono i due breakpoint (frequentemente localizzati negli introni): + o - indica se il breakpoint è localizzato nella prima o nella seconda metà dell'introne; quindi è indicato il numero del nucleotide del I breakpoint; poi è indicato il numero del nucleotide del II breakpoint (a sua volta preceduto dal + o dal -), ed infine il numero dei nucleotidi deleti. Le più frequenti delezioni del gene CFTR possono anche essere correntemente definite dalla sigla "dele" (delezione esoni) seguita dal numero del primo e dell'ultimo esone deleti (esempio dele14b-17b).

Dal punto di vista metodologico, l'analisi delle macrodelezioni è basata sul principio della PCR quantitativa, cioè si effettua l'amplificazione di un tratto di DNA (adottando condizioni stringenti che garantiscano la linearità tra numero di cicli e quantità di DNA amplificato) e si confronta la "quantità" dell'amplificato con altri tratti amplificati contestualmente che fungono da "standard". In presenza di una macrodelezione in eterozigosi, l'amplificato ottenuto darà un segnale inferiore del 50% rispetto al normale. Ovviamente se si vuole effettuare la ricerca di macrodelezioni in tutto il gene CFTR, è necessario effettuare una serie di amplificazioni che includano tutti gli esoni del gene. I vari studi sinora pubblicati utilizzano metodi diversi, tutti basati sul principio della PCR quantitativa; uno dei metodi più usati è il QMPSF (quantitative multiplex PCR of short fragments). E' anche disponibile una procedura commerciale che permette di ricercare macrodelezioni nell'intero gene CFTR. Una stima accurata dei tempi analitici e dei costi non è per ora possibile perché dipende dalla procedura adottata e dal numero di campioni che vengono analizzati contestualmente; naturalmente per ora si

tratta di analisi riservate a laboratori di riferimento, anche perché è necessario impiegare una serie di controlli positivi e negativi, e dopo aver identificato una macrodelezione (in particolare se nuova) è opportuno confermarla attraverso l'analisi dei breakpoints. Se la macrodelezione è già nota, l'analisi dei due breakpoint può essere effettuata mediante una semplice PCR con primers adatti; se viceversa la macrodelezione è nuova, è necessario ricercare i breakpoints mediante il "walking" sequencing, ossia una serie sequenziale di sequenziamenti. E' prevedibile, però, che se l'analisi epidemiologica permetterà di identificare un gruppo di macrodelezioni più frequenti, esse potranno essere individuate direttamente attraverso l'analisi mediante PCR dei breakpoints.

L'ultimo punto di discussione riguarda le condizioni in cui può essere utile effettuare la ricerca delle macrodelezioni. Per ora, è utilissimo che l'analisi venga effettuata presso laboratori avanzati di diagnostica molecolare, anche attraverso studi multicentrici che coinvolgano più strutture, allo scopo di: a) confrontare le procedure metodologiche ed individuare le metodiche più efficienti; b) poter disporre di campioni di controllo incrociato; c) definire l'epidemiologia, ossia le macrodelezioni più frequenti nei pazienti CF delle diverse regioni italiane; d) definire il fenotipo (presumibilmente severo) associato alle macrodelezioni stesse.

E' prevedibile che l'analisi routinaria, con finalità diagnostica delle macrodelezioni del gene CFTR venga applicata in alcune condizioni particolari dove è necessaria una elevata detection rate, ad esempio nei partner di soggetti portatori di una mutazione CFTR: in tal caso è necessario escludere la presenza di mutazioni con la massima certezza possibile. Viceversa, l'analisi potrà essere meno utile nella fase diagnostica di malattia che, come già ricordato è basata sulla clinica e sul test del sudore, e, più di recente sullo screening neonatale. Sicuramente le applicazioni dell'analisi dipenderanno anche dai costi, e dalla possibilità (da valutare su ampie serie di pazienti) di testare un buon gruppo di macrodelezioni attraverso l'analisi in PCR dei breakpoint piuttosto che ricorrere a tecniche di PCR quantitative. Comunque, la ricerca delle macrodelezioni del gene CFTR andrà effettuata come indagine di terzo livello, dopo aver testato le mutazioni più frequenti nell'ambito etnico-geografico e dopo aver effettuato una procedura di scanning genomico per evidenziare eventuali altre mutazioni nel gene.

Eletta la nuova Presidente della Società Europea di Fibrosi Cistica



Nel corso dell'assemblea generale, tenutasi durante il Congresso Europeo FC di Creta (giugno 2005) è stato eletto a grande maggioranza il nuovo presidente della European CF Society. Si tratta di **Anna Marie Lisbeth Johannesson**, medico pediatra, 47 anni, svedese, Direttore del Dipartimento di Pediatria dell'Ospedale Universitario di Uppsala e attuale Tesoriere della ECFS. La Prof. Johannesson subentrerà nella carica al Prof. Doring dal giugno 2006. www.ecfsoc.org

Linee Guida Britanniche sul test del Sudore.

La traduzione in italiano delle LINEE GUIDA UK sul TEST DEL SUDORE sono disponibili nell'area riservata di www.fibrosicistica.it

Le Linee guida sono state tradotte in italiano da Natalia Cirilli di Ancona e Carlo Corbetta di Milano

Eletto il nuovo presidente della CF Worldwide, l'organizzazione Mondiale dei pazienti e delle famiglie FC



Mitch Messer è il nuovo presidente della CFWW, l'organizzazione nata dalla fusione di ICFA e IACFA. Messer, australiano, affetto da FC, è da molti anni impegnato nel movimento che sostiene le famiglie ed i pazienti affetti dalla malattia. www.cfw.org

Borsa di Studio per Infermieri di FC dell'International Nurse Specialist Group - CF: deadline a dicembre

Anche quest'anno il Gruppo Internazionale degli Infermieri di Fibrosi Cistica, con la sponsorship di Chiron, mette a disposizione una borsa di studio per infermieri di FC. Scopo del premio, consistente in un assegno di 2500 €, è quello di promuovere la ricerca infermieristica per il miglioramento dell'assistenza ai pazienti FC, attraverso uno stage presso un centro FC di un'altra nazione europea.

Per informazioni su come partecipare:

www.cfnurses.net/italiano.html
filippo.festini@unifi.it



cf the international nurse specialist group

La scomparsa del Prof. Paolo Emilio Artom di Sant'Agnese

Paolo di Sant'Agnese è stato una figura di grandissimo rilievo nella diagnosi e nella cura della



FC. Italiano, fuggito negli USA a causa delle persecuzioni razziali, lavorò con Dorothy Andersen e fu il primo ad individuare la perdita di sali con il sudore come uno dei segni della fibrosi cistica. La sua scoperta portò allo sviluppo del test del sudore come esame diagnostico per la FC. E' morto la scorsa estate a 81 anni.

CONVOCAZIONE DELL'ASSEMBLEA ANNUALE DELLA SIFC

L'Assemblea dei Soci della SIFC è convocata per il giorno **1 Dicembre 2005**, presso il Jolly Hotel Villa Carpegna, via Pio IV n° 6, alle **ore 17.30-19.30** con il seguente ordine del giorno:

- Aggiornamento sulle iniziative intraprese dalla società nel 2005 e proposte per l'attività futura (C. Braggion);
- Proposta di modifica dello statuto per rendere il Registro Italiano Fibrosi Cistica una struttura della società e presentazione del membro del Consiglio Direttivo e della Commissione Sviluppo e Ricerca, che entreranno a far parte del Comitato Scientifico del RIFC (V. Raia);
- Proposta per il Congresso 2006 (G. Taccetti, F. Festini);
- Proposta per il Meeting di Primavera (E. Provenzano);
- Votazioni;
- Varie;

Il Presidente della SIFC
 Dr. Cesare Braggion

In questa rubrica alcuni operatori sanitari FC segnaleranno in ogni numero alcuni articoli recenti nei diversi campi di interesse della FC che ritengono di particolare interesse, accompagnandoli con un breve commento

Pneumologia - a cura di Bianca Grosso (Torino)

Wark P, McDonald V, Jones A. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3):CD001506.

Revisione sistematica della Cochrane: sono stati ricercati tutti i trials controllati sull'efficacia dell'inalazione di soluzione ipertonica vs placebo e vs altri mucolitici nella FC e ne sono stati trovati 14; di questi 9 rispondevano ai requisiti richiesti, comprendendo in totale 235 soggetti tra i 6 e i 46 anni.

Tre studi dimostravano che la soluzione salina ipertonica in singola somministrazione aumentava la clearance mucociliare rispetto al controllo. Tre studi (di durata da 2 giorni a 2 settimane) dimostravano che la soluzione ipertonica al 3-7% aumentava significativamente il FEV1 rispetto al placebo. Due studi paragonavano la soluzione salina ipertonica con la DNasi: uno studio a 3 settimane non evidenziava differenze significative tra i due trattamenti, uno studio a 12 settimane rilevava invece un maggior incremento del FEV1 tra i pazienti trattati con DNasi.

Uno studio di 8 settimane paragonava la soluzione salina ipertonica con il Mistabron con risultati non conclusivi.

Gli autori concludono che, al momento attuale, non ci sono sufficienti evidenze di efficacia per introdurre l'inalazione di soluzione ipertonica nella terapia convenzionale della FC.

Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. Chest. 2005 Aug;128(2):729-38.

Si tratta di uno studio retrospettivo osservazionale di coorte, basato sul registro nazionale americano tra il 1990 e il 1999, che comprende i dati di 28.858 pazienti osservati per 10 anni, con lo scopo di individuare i fattori di rischio per emoftoe massiva e le successive ripercussioni prognostiche.

L'emoftoe massiva si verifica con una incidenza media annuale dello 0.87% e complessivamente nel 4.1 % dei pazienti. E' più frequente nei pazienti più vecchi, con funzione polmonare più compromessa (FEV1 < 40%); costituiscono fattore di rischio il riscontro di *S. aureus* su escreato e il diabete mellito. E' segnalato un aumento di morbilità e di mortalità nei due anni successivi l'emoftoe massiva.

Flume PA, Strange C, Ye X, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Pneumothorax in cystic fibrosis. Chest. 2005 Aug;128(2):720-8.

Si tratta di uno studio retrospettivo osservazionale di coorte, basato sul registro nazionale americano tra il 1990 e il 1999, che comprende i dati di 28.858 pazienti osservati per 10 anni, con lo scopo di individuare i fattori di rischio per pneumotorace e le successive ripercussioni prognostiche.

Lo pneumotorace si verifica con una incidenza media annuale dello 0.64 % e complessivamente nel 3.4 % dei pazienti. E' più frequente nei pazienti più vecchi, con funzione polmonare più compromessa, costituiscono fattore di rischio il riscontro su escreato di *P. aeruginosa*, *B. cepacia* e *A. fumigatus*, il FEV1 < 30 %, la nutrizione entrale, l'insufficienza pancreatica, l'aspergillosi broncopolmonare allergica e l'emoftoe massiva. E' segnalato un aumento di morbilità e di mortalità nei due anni successivi lo pneumotorace.

Ritz N, Ammann RA, Casaulta Aebischer C, Schoeni-Affolter F, Schoeni MH. Risk factors for allergic bronchopulmonary aspergillosis and sensitisation to *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis. Eur J Pediatr. 2005 Sep;164(9):577-82. Epub 2005 May 31.

Si tratta di uno studio retrospettivo caso-controllo che ha lo scopo di identificare i fattori di rischio per aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA) e per sensibilizzazione all'*A. fumigatus* (AFS). Tra i 160 pazienti inclusi nello studio, il 7% presentava ABPA, il 13 % AFS. I pazienti con AFS avevano ricevuto una più alta dose di steroidi inalatori.

La colonizzazione bronchiale da *S. maltophilia* era fortemente correlata, in modo indipendente, con ABPA, una prolungata colonizzazione da *P. aeruginosa* era invece fortemente correlata, in modo indipendente, con AFS.

Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Allergy. 2005 Aug;60(8):1004-13.

Zander DS. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: an overview. Arch Pathol Lab Med. 2005;129:924-8.

Esaurienti reviews che trattano l'ABPA in generale, non solo come complicanza della FC.

Brouard J, Knauer N, Boelle PY, Corvol H, et al. Influence of interleukin-10 on *Aspergillus fumigatus* infection in patients with cystic fibrosis. J Infect Dis. 2005 Jun 1;191(11):1988-91. Epub 2005 Apr 25.

Sembra che polimorfismi nella regione del promotore del gene dell'Interleukina 10 possano influenzare la risposta dell'ospite all'*A. fumigatus*.

Parmar JS, Nasser S. Antibiotic allergy in cystic fibrosis. Thorax. 2005 Jun;60(6):517-20.

Sintetica review sulle reazioni allergiche agli antibiotici (ATB) nella FC.

E' segnalata un'incidenza di reazioni allergiche agli ATB 3 volte superiore nella FC rispetto alla popolazione generale; a seconda degli studi l'incidenza varia dall'1.9% (tutti i pazienti, solo le reazioni immediate) al 25% (solo pazienti adulti, tutti i tipi di reazione). L'incidenza aumenta con l'età ed in particolare con l'aumento del numero di cicli di antibiototerapia.

L'ATB più spesso in causa è la piperacillina (30-50%), segue la mezlocillina (17%), la carbenicillina (7%) e l'imipenem (3%). Più rara l'allergia a chinolonici e aminoglicosidi. L'aver avuto una reazione allergica ad una penicillina aumenta il rischio di 6 volte di avere una reazione ad altra penicillina. La desensibilizzazione ha successo nel 50-75% dei casi.

VanDevanter DR, Van Dalfsen JM. How much do Pseudomonas biofilms contribute to symptoms of pulmonary exacerbation in cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol.* 2005 Jun;39(6):504-6.

E' ormai noto che nella FC lo *P. aeruginosa* forma un biofilm anaerobico che costituisce una barriera metabolica e fisica per gli antibiotici; gli autori sostengono, alla luce dei più recenti dati della letteratura, che tale biofilm è la causa dell'impossibilità ad eradicare il germe nonostante la terapia con antibiotici che risultano *in vitro* attivi. Peraltro la sensibilità *in vivo* attualmente si saggia solo sulle forme planctoniche del germe, in assenza quindi di biofilm.

Gli autori sostengono che le riacutizzazioni infettive sono dovute solo alle forme planctoniche, mentre i batteri indovati nel biofilm sono responsabili della cronicità dell'infezione.

Le riacutizzazioni infettive infatti rispondono anche alla terapia con soli β -lattamici, che non sono attivi sui germi nel biofilm. La MIC dei diversi β -lattamici per i batteri che crescono nel biofilm risulta mediamente aumentata di 30-60 volte rispetto alle forme planctoniche, superando ampiamente la dose massima che è possibile mantenere in circolo senza danni. La selezione dei ceppi resistenti, in corso di terapia antibiotica, avverrebbe durante le riacutizzazioni, a partire dalle forme planctoniche.

Pierre-Audigier C, Ferroni A, Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois M, et al. Age-related prevalence and distribution of nontuberculous mycobacterial species among patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2005 Jul;43(7):3467-70.

E' stata studiata la prevalenza dei micobatteri atipici (NTM), per specie ed in funzione dell'età, in 385 pazienti FC, età media 12 anni, range 1-24 anni.

La prevalenza totale è risultata 8.1% (31 su 385), così distribuita: *M. abscessus* 39%, *M. avium complex* 21%, *M. goodii* 18%, altri 21%. In base ai criteri ATS, 16 pazienti risultavano avere una infezione da micobatteri. La prevalenza di NTM risultava significativamente più bassa nei pazienti con meno di 15 anni, in particolare *M. avium complex* non è stato isolato in nessun paziente sotto i 15 anni.

Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Doring G. Early eradication therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J.* 2005 Sep;26(3):458-61.

Lo studio valuta, in 47 pazienti FC, il trattamento eradicante precoce, instaurato tra il 1992 e il 2001, della prima infezione da *P. aeruginosa* con ciprofloxacina per via orale (30 mg/kg/die) e colistina (1-2 MUI x 2) per via inalatoria per 3 settimane, prolungato a 3 mesi in caso di insuccesso.

Si è osservata l'eradicazione nell'81% dei casi, tra questi il 51% ha presentato una reinfezione, la mediana del tempo libero da reinfezione è stata 18 mesi (range 4-80), *P. aeruginosa* di nuovo isolamento è risultato di diverso genotipo nel 73% dei casi. Non si è evidenziata differenza significativa per quanto riguarda la frequenza di altri patogeni prima e dopo il trattamento eradicante. L'impatto della terapia eradicante sulla funzione polmonare, sulle resistenze microbiche e sui costi, è stato valutato rispetto ad un gruppo di controllo costituito da pazienti infetti cronicamente da *P. aeruginosa* appaiati per età e sesso, (non differenze statisticamente significative tra i due gruppi per genotipo CF, situazione pancreatica e nutrizionale, FEV1, compliance, esposizione ambientale, terapia, stato socioeconomico).

Il calo di FEV1/anno è risultato significativamente minore nei pazienti sottoposti a terapia eradicante rispetto ai controlli (-1.63% vs -4.69%), la sensibilità agli antibiotici è risultata significativamente maggiore nel gruppo in esame rispetto ai controlli ed il costo annuale per ciascun paziente per la terapia antibiotica è risultato superiore di oltre 50 volte nei pazienti cronicamente infetti rispetto al gruppo sottoposto a terapia eradicante.

Martinez TM, Llapur CJ, Williams TH, Coates C, et al. High Resolution Computed Tomography Imaging of Airway Disease in Infants with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Jul 28; [Epub ahead of print]

Sono stati sottoposti 13 bambini con FC (8-33 mesi) e 13 controlli (7-25 mesi) a TC torace, misurando la parete ed il lume delle vie aeree (con polmoni espansi mediante una pressione di 20 cmH2O) e la densità parenchimale alla capacità funzionale residua, inoltre sono stati valutati i flussi espiratori forzati mediante la tecnica della compressione toracica rapida. Nei pazienti FC lo spessore delle vie aeree aumentava di più, con l'aumentare di calibro, rispetto ai controlli, mentre il lume aumentava di meno e la densità polmonare era più bassa nei pazienti FC rispetto ai controlli. Nei pazienti FC un maggior rapporto parete/lume correlava con una minor funzionalità respiratoria.

Gli autori concludono che i pazienti FC hanno pareti bronchiali più spesse, lume bronchiale più stretto, airtrapping e che la misura delle vie aeree correla con la funzionalità respiratoria.

Long FR, Williams RS, Adler BH, Castile RG. Comparison of quiet breathing and controlled ventilation in the high-resolution CT assessment of airway disease in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol.* 2005 Jul 23; [Epub ahead of print]

Sono state ottenute immagini TC del torace in 16 bambini FC (età media 2.4 anni), in corso di ventilazione controllata, previa sedazione, alla massima espansione, al termine dell'espirazione ed in corso di respirazione tranquilla.

E' stato osservato che nell'inspirazione massimale aumenta significativamente la sensibilità per la diagnosi di bronchiectasie mentre al termine dell'espirazione aumenta significativamente la sensibilità diagnostica per l'air trapping.

Continua a pag. 16

Le immagini ottenute in corso di respirazione tranquilla hanno una sensibilità significativamente minore sia per le bronchiectasie, sia per l'air trapping. La diagnosi di ispessimento delle pareti bronchiali non è influenzata dalla respirazione tranquilla o dal grado di espansione toracica.

Brody AS, Sucharew H, Campbell JD, et al. Computed Tomography Correlates with Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Aug 11; [Epub ahead of print]

Allo scopo di valutare la correlazione tra l'HRTC del torace e le prove di funzionalità respiratorie (PFR) vs un outcome clinico quale il numero di riacutizzazioni respiratorie infettive (RRI), sono stati eseguiti gli score TC e le PFR in 61 bambini FC di 6-10 anni all'inizio dello studio e dopo 2 anni, durante i quali sono stati registrati gli episodi di RRI.

Le PFR e 4 score TC basali mostravano una relazione con il numero di RRI, ma nessuna variabile era in sé in grado di predire il numero di RRI. Al termine dei 2 anni, 3 score TC correlavano con il numero di riacutizzazioni mentre le PFR non correlavano con gli episodi di RRI.

Gli autori concludono che l'HRTC potrebbe essere un outcome surrogato più appropriato per gli studi longitudinali nei pazienti FC giovani, rispetto alle PFR.

Brody AS, Tiddens HA, Castile RG, Coxson HO, de Jong PA, et al. Computed Tomography in the Evaluation of Cystic Fibrosis Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Aug 11; [Epub ahead of print]

Partendo dall'osservazione che le prove di funzionalità respiratoria (PFR) sottostimano il danno polmonare in fase precoce, gli autori presentano lo "stato dell'arte" sulla TC torace nella FC.

Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, Smith L. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. Pediatrics. 2005 Oct;116(4):e549-54. Epub 2005 Sep 1.

Si tratta di uno studio randomizzato e controllato, che paragona l'efficacia della somministrazione di Dnasi 30 minuti prima rispetto a 30 minuti dopo l'utilizzo della PEP mask in 52 bambini affetti da FC in fase stabile, con malattia da moderata a severa. Lo studio è stato suddiviso in due fasi:

fase 1: DNasi → 30' → PEP mask → 30' → placebo per 2 settimane

2 settimane di pausa

placebo → 30' → PEP mask → 30' → DNasi per 2 settimane

fase 2: placebo → 30' → PEP mask → 30' → DNasi per 2 settimane

2 settimane di pausa

DNasi → 30' → PEP mask → 30' → placebo per 2 settimane

Sono stati valutati come outcome le variazioni di FEV1, di uno score di "benessere" e del consumo massimo di O2 determinato mediante lo shuttle test.

Considerando l'insieme di tutti i pazienti arruolati, non si è osservata differenza di efficacia in funzione dell'ordine di somministrazione, ma considerando solo i pazienti con infezione bronchiale cronica da *P. aeruginosa* si è osservato un maggiore aumento di FEV1 quando la DNasi era somministrata dopo l'utilizzo della PEP mask.

Genetica ed Epidemiologia - a cura di Donatello Salvatore (Potenza)

Mei-Zahav M, Durie P, Zielenski J, Solomon M, et al. The prevalence and clinical characteristics of cystic fibrosis in South Asian Canadian immigrants. Arch Dis Child. 2005 Jul;90(7):675-9.

Neter E, Wolowelsky Y, Borochowitz ZU. Attitudes of Israeli Muslims at risk of genetic disorders towards pregnancy termination. Community Genet. 2005;8(2):88-93.

Schrijver I, Ramalingam S, Sankaran R, Swanson S, et al. Diagnostic testing by CFTR gene mutation analysis in a large group of Hispanics: novel mutations and assessment of a population-specific mutation spectrum. J Mol Diagn. 2005 May;7(2):289-99.

Questi 3 lavori vengono segnalati nell'ambito della necessità di una maggiore conoscenza di problematiche di diagnostica e di consiglio genetico in popolazioni con una etnia diversa da quella caucasica, con cui sempre più ci si confronta nella società ed anche quindi all'interno delle strutture sanitarie.

De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. Pediatrics. 2005 Apr;115(4):e463-9. Epub 2005 Mar 16.

Scopo di questo studio è la valutazione della incidenza di pancreatite acuta in una grande ed eterogenea coorte di pazienti CF, allo scopo di determinare la relazione con la funzione pancreatica e di stabilire un'eventuale relazione con specifiche mutazioni del gene CFTR. E' uno studio osservazionale in cui è stato utilizzato un questionario, col quale sono stati raccolti dati da 29 diversi paesi (non c'è l'Italia!) con relativi 125 casi di pancreatite (con una sorveglianza su oltre 10000 pazienti). Purtroppo, per problemi di qualità dei dati raccolti, un'analisi dettagliata è stata ristretta a un totale di 61 casi di pancreatite da 26 centri di 15 paesi (con una sorveglianza su 3306 pazienti in follow up). Nel complesso la prevalenza viene calcolata fra 1.2 e 1.8% dei pazienti, con maggiore frequenza fra i pazienti con sufficienza pancreatica (10.3%) rispetto a quelli insufficienti (0.5%). Talvolta la pancreatite è la 1^a manifestazione della CF. Un ampio range di mutazioni si associa alla diagnosi di pancreatite.

Da segnalare che la definizione di pancreatite usata per selezionare i pazienti è abbastanza generica, anche se si deduce che nel questionario erano richiesti i dati sia dell'amilasi sierica che della lipasi. Il fatto poi che solo circa 1/2

dei pazienti segnalati siano stati utilizzati per l'analisi dei dati rende conto della difficoltà di questo tipo di studi e la necessità di valutare bene la presenza di bias.

Dugueperoux I, De Braekeleer M. The CFTR 3849+10kbC->T and 2789+5G->A alleles are associated with a mild CF phenotype. Eur Respir J. 2005 Mar;25(3):468-73.

Uno studio osservazionale, che descrive (dai dati del Registro Francese) il fenotipo (mediamente lieve) di pazienti che portano le mutazioni CFTR 3849+10kbC->T and 2789+5G->A.

de Gracia J, Mata F, Alvarez A, Casals T, Gatner S, et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. Thorax. 2005 Jul;60(7):558-63.

Studio spagnolo, osservazionale, su 74 pazienti, distinti per genotipo in base alla classificazione funzionale delle mutazioni. Si osserva che i pazienti con mutazioni di classe funzionale I e II su entrambi gli alleli hanno una pneumopatia più severa ed una sopravvivenza peggiore.

Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, Handler A, Pace R, et al. Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. N Engl J Med. 2005 Oct 6;353(14):1443-53.

Scopo del lavoro è valutare se polimorfismi di geni diversi da CFTR possano essere associati a fenotipi respiratori di variabile gravità. Gli autori hanno compiuto due distinti studi: un 1° su 808 pazienti omozigoti per *F508del*, distinti in fenotipo polmonare lieve (545 pazienti) o severo (263 pazienti) in base ai valori di FEV₁ (attestati nel quartile più alto ed in quello più basso) per l'età. Questi individui venivano testati per 16 polimorfismi di 10 diversi geni, in precedenza candidati come geni modificatori in CF. Questa parte dello studio considerava come probabile modificatore il gene per *TGFβ1* (*Transforming growth factor beta 1*), un cui specifico genotipo si associava ad un fenotipo polmonare severo con un odds ratio di 2.2. Nel 2° studio, 498 pazienti con diversi genotipi e diversi valori di FEV₁ venivano testati per un'associazione con il genotipo "severo" di *TGFβ1*. Anche questo 2° studio mostrava un'associazione, statisticamente significativa, fra una funzionalità respiratoria scadente ed il genotipo "severo" di *TGFβ1*. Gli autori concludono che il gene *TGFβ1* può essere un modulatore del fenotipo polmonare in CF. Tale dato assume un notevole interesse teorico, dal momento che questo gene sembrerebbe implicato, anche se con diverse modalità, tanto nell'espressione clinica dell'asma quanto in quella della BPCO, nel senso che uno stesso polimorfismo sembrerebbe avere effetto deleterio nella prima (ed in CF) ed un effetto protettivo nella seconda. In definitiva, lo studio, a nostro avviso ben costruito nella sua metodologia, apre un capitolo interessante per una maggiore comprensione dei fenomeni che stanno dietro l'espressione multiforme della CF

Diabete - a cura di Giovanna Pizzamiglio (Milano)

Il diabete è una patologia frequentemente associata alla fibrosi cistica, la cui rilevanza, anche nel condizionare l'evoluzione del quadro respiratorio è da anni riconosciuta. A dispetto di questo sono pochi in letteratura gli studi veramente rilevanti e mancano lavori adeguati atti a dimostrare quali siano i fattori di rischio, quale sia l'impatto a lungo termine sulla malattia di base e sulla sopravvivenza, quale sia il miglior trattamento e quale il miglior tempo di intervento terapeutico. Da maggio ad oggi è stato pubblicato un numero sorprendentemente alto di lavori scientifici sul DM in FC, alcuni dei quali, a mio giudizio, di un certo spessore.

Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. J Pediatr. 2005 May;146(5):681-7.

Pur essendo uno studio solo osservazionale, indaga i fattori di rischio per la comparsa di diabete in FC in un ampio numero di pazienti (8247) conducendo una valida analisi statistica. Per quanto non fornisca risultati particolarmente sorprendenti, conferma i risultati di precedenti lavori minori: l'età più avanzata, il sesso femminile, l'insufficienza pancreatica, l'omozigosi per deltaF508 costituiscono i maggiori fattori di rischio. Inoltre pazienti con DM FC-correlato hanno un FEV₁ più basso, un numero più alto di riacutizzazioni broncopolmonari con infezione da patogeni più rilevanti, un peggior stato nutrizionale e, dato nuovo, sono più frequentemente affetti da epatopatia; l'assunzione di integratori calorici e di corticosteroidi non sembra influenzare significativamente la comparsa di diabete. Una piccola pecca, peraltro ammessa dagli stessi Autori, è la definizione stessa di diabete come criterio di inclusione nello studio, che considera diabetici solo i pazienti in trattamento (insulina o ipoglicemizzanti orali).

Onady G, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. Cochrane Database Syst. Rev. 2005 Jul 20; (3): CD004730

Questa Revisione Cochrane riguardante l'impiego di insulina e ipoglicemizzanti orali nel DM FC-correlato purtroppo non arriva a nessuna conclusione per mancanza di studi RCT: questo dato, senz'altro inaspettato, rappresenta un monito e un incoraggiamento ad intraprendere studi in tal senso.

Sims EJ, Green MW, Mehta A. Decreased lung function in female but not male subjects with established cystic fibrosis-related diabetes. Diabetes Care. 2005 Jul;28(7):1581-7.

L'analisi di sopravvivenza eseguita su una coorte di pazienti seguiti in modo prospettico presso il Minnesota CF Center (3) ha fornito risultati non del tutto attesi. Che il diabete nel sesso femminile fosse associato ad una minor sopravvivenza era già ufficialmente noto, ma che la differenza di sopravvivenza tra maschi con e senza diabete +

Continua a pag. 18

femmine senza diabete da una parte e femmine diabetiche dall'altra fosse così altamente significativa, induce a valutare con molta più attenzione questo aspetto, non solo al fine di arrivare ad una diagnosi il più precocemente possibile, ma anche a indagare meglio i fattori di rischio (ormoni femminili come possibili sostenitori di uno stato pro-infiammatorio e/o ormoni maschili come protettori dallo stato ipercatabolico sostenuto dal deficit insulinico?) e le concause e a definire il trattamento più efficace.

Sims EJ, Green MW, Mehta A.. Decreased lung function in female but not male subjects with established cystic fibrosis-related diabetes. Diabetes Care. 2005 Jul;28(7):1581-7.

Una differenza significativa nel FEV1 in pazienti diabetici e non diabetici suddivisi per sesso è stata rilevata da ricercatori scozzesi (4), sempre a sfavore del sesso femminile; è stato osservato che i 12 mesi successivi alla diagnosi costituiscono un intervallo libero da peggioramento respiratorio offrendo una favorevole finestra di intervento terapeutico.

Osteoporosi - a cura di Giovanna Pizzamiglio (Milano)

Giron RM, Sanchez Molini P, Garcia Vadillo A, Quintana ML, et al. Protocol for prevention and treatment of osteoporosis in patients with cystic fibrosis. Med Clin (Barc). 2005 Sep 17;125(9):325-8.

Questo studio spagnolo mette a confronto, purtroppo in un numero limitato di pazienti, il trattamento tradizionale con calcio + vitamina D con il trattamento con alendronato + calcio e vitamina D in pazienti osteoporotici e osteopenici. L'alendronato sembra essere in grado di aumentare nel corso di tre anni il BMD.

Hardin DS, Ahn C, Prestidge C, Seilheimer DK, Ellis KJ. Growth hormone improves bone mineral content in children with cystic fibrosis. J Pediatr Endocrinol Metab. 2005 Jun;18(6):589-95

Questo studio descrive la comparsa di valori di BMD ridotti rispetto a controlli sani già in adolescenti FC malnutriti e segnala il miglioramento dei parametri di crescita e del BMD dopo somministrazione di GH.

Riproduzione - a cura di Giovanna Pizzamiglio (Milano)

Morea A, Cameran M, Rebuffi AG, Marzenta D, et al. Gender-sensitive association of CFTR gene mutations and 5T allele emerging from a large survey on infertility. Mol Hum Reprod. 2005 Aug;11(8):607-14. Epub 2005 Aug 26.

Stuppia L, Antonucci I, Binni F, Brandi A, Grifone N, Colosimo A, et al. Screening of mutations in the CFTR gene in 1195 couples entering assisted reproduction technique programs. Eur J Hum Genet. 2005 Aug;13(8):959-64.

Questi due lavori italiani indagano la prevalenza di mutazioni del CFTR e del polimorfismo poliT in un vasto numero di coppie con problemi di sterilità. I lavori, entrambi interessanti lasciano ancora aperti alcuni punti da chiarire, particolarmente sul differente ruolo del polimorfismo 5T nei due sessi e sulla sequenza 12TG del poli 5T.

Hardin DS, Rice J, Cohen RC, Ellis KJ, Nick JA. The metabolic effects of pregnancy in cystic fibrosis. Obstet Gynecol. 2005 Aug;106(2):367-75.

Questo lavoro è un'interessante valutazione della incidenza di diabete in gravidanza che confronta 8 donne FC gravide con donne FC non gravide e con controlli non-FC gravide studiandone le differenze nelle sensibilità all'insulina, nella produzione epatica di glucosio e nel turn-over proteico.

Screening - a cura di Maria Lucia Furnari (Palermo)

Il supplemento 3 al volume 147 del Journal of Pediatrics è interamente dedicato allo screening e la maggior parte degli articoli sono sulla FC. Tutti ormai sono concordi nell'evidenza dell'efficacia degli screening e sulla migliore sopravvivenza dei bambini screenati. In particolare:

Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States cystic fibrosis foundation registry data. J Pediatr. 2005 Sep;147(3 Suppl):S67-73.

Studio retrospettivo caso-controllo per determinare l'impatto della modalità e dell'età di diagnosi sulla sopravvivenza. Sono stati rivisti 27.692 pazienti del Registro della CF Foundation e divisi in pazienti screenati e pazienti diagnosticati per sintomi. Si conclude che la diagnosi precoce per screening è associata con una sopravvivenza aumentata in rapporto alla diagnosi ritardata per sintomi.

Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A; Steering Committee of the UK Cystic Fibrosis Database. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. J Pediatr. 2005 Sep;147(3 Suppl):S42-6.

Questo studio caso controllo retrospettivo dimostra che i pazienti screenati hanno una migliore situazione nutrizionale dei pazienti non screenati.

Farrell PM, Lai HJ, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, et al. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! J Pediatr. 2005 Sep;147(3 Suppl):S30-6
 Questo è un trial randomizzato controllato che dimostra che la diagnosi precoce per screening trattata con terapia nutrizionale ipercalorica può prevenire la malnutrizione e lo scarso accrescimento.

Dankert-Roelse JE, Merelle ME. Review of outcomes of neonatal screening for cystic fibrosis versus non-screening in Europe. J Pediatr. 2005 Sep;147(3 Suppl):S15-20.
 Anche in questo studio randomizzato controllato si conferma l'importanza dello screening sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza.

Fisioterapia - a cura di Sergio Zuffo (Firenze)

Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, Smaldone GC and Guyatt G. Device Selection and Outcomes of Aerosol Therapy: Evidence-Based Guidelines. Chest 2005;127:335-371.

Questa revisione sistematica si pone gli obiettivi di analizzare le differenze di efficacia tra vari dispositivi per somministrare l'aerosol (MDIs, DPIs, nebulizers) con β_2 agonisti, anticolinergici e corticosteroidi, e di fornire raccomandazioni ai clinici per scegliere quali dispositivi utilizzare nei vari settings. La revisione ha incluso 131 studi su 394 trials individuati attraverso una ricerca bibliografica sulle varie banche dati (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library). Gli autori concludono che nessuna delle metanalisi ha dimostrato una significativa differenza di efficacia tra i dispositivi in un qualsiasi outcome, in un qualsiasi gruppo (anche pediatrico) per ognuno dei settings che sono stati investigati. I vari dispositivi possono essere efficaci allo stesso modo. Quando bisogna scegliere un dispositivo per i pazienti con asma e COPD bisognerebbe considerare: disponibilità dispositivo/farmaco, setting clinico, età del paziente, abilità nell'uso corretto del dispositivo, possibilità di utilizzo del dispositivo con più farmaci, costo e rimborso, tempo di somministrazione del farmaco, possibilità di utilizzo dei dispositivi in diversi settings – ospedale e ambulatorio – e preferenza del medico e del paziente. Gli autori sono noti da anni per il loro lavoro scientifico sull'aerosolterapia, hanno collegamenti con le varie ditte produttrici di farmaci e dispositivi, tutti comunque dettagliatamente dichiarati nell'articolo.

Lanefors L, Button BM, McIlwaine M. Physiotherapy in infants and young children with cystic fibrosis: current practice and future developments. J Royal Soc Med 2004; 97 (Suppl. 44):8-25.

L'articolo è un'ampia revisione narrativa stilata da parte di tre fisioterapiste componenti di spicco dell'International Physiotherapy Group of Cystic Fibrosis – IPG/CF - che hanno svolto in questi anni un ruolo significativo per lo studio e la diffusione delle conoscenze relative alla fisioterapia nella FC, con particolare attenzione ai neonati-lattanti. I suggerimenti e le considerazioni riportate possono non trovare unanime consenso, ma forniscono sicuramente spunti di riflessione e idee per il prossimo futuro. Le autrici affermano che non esistono ancora conoscenze per l'identificazione dei fattori di rischio individuali nei lattanti e nei bambini piccoli che ci possano indirizzare ad un trattamento più o meno intenso fin dall'inizio. Consigliano un trattamento quotidiano fin dalla diagnosi con attenzione alla famiglia poiché essa viene caricata di una responsabilità non indifferente. Sottolineano perciò l'importanza dell'insegnamento di un programma ben definito che miri a ritardare la malattia polmonare e che preservi la capacità di prestazione fisica. Il trattamento prescritto da svolgere a casa dovrebbe essere tale da caricare il meno possibile i familiari e il paziente sia dal punto di vista fisico che psicologico e tale da favorire l'aderenza al programma. *“Un trattamento ottimale non è sinonimo di massimo trattamento”*. Consigliano di *“...adattare la tecnica tenendo conto degli aspetti di differenza dei bambini rispetto agli adulti”*. *“La fisioterapia moderna è un concetto più allargato rispetto alle sole tecniche di clearance delle vie aeree”*. I fisioterapisti dovrebbero occuparsi delle terapie inalatorie, della clearance delle vie aeree, degli aspetti relativi all'attività fisica, della postura e della consapevolezza del proprio corpo. Vanno tenuti in conto per una formulazione del programma: età, “maturità motoria”, grado ed elementi di compromissione dell'apparato respiratorio, capacità di apprendere, personalità, qualità del trattamento ottenuta, preferenze, aderenza al trattamento, risultati a lungo termine, comprensione della malattia e del suo trattamento, aspirazioni personali del paziente e della famiglia, considerazioni socio economiche, culturali ed altro. Insomma argomenti per discutere per i prossimi dieci anni.....

Prevenzione delle infezioni respiratorie - a cura di Filippo Festini (Firenze)

Reychler G, Aarab K, Van Ossel C, Gigi J, Simon A, Leal T, Lebecque P. In vitro evaluation of efficacy of 5 methods of disinfection on mouthpieces and facemasks contaminated by strains of cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros. 2005 Sep;4(3):183-7

Questo studio porta un contributo per chiarire quali metodi di disinfezione siano più efficaci verso i patogeni più comuni in fibrosi cistica presenti sulle superfici dei dispositivi medicali. Sono stati confrontati cinque metodi di disinfezione utilizzati per ridurre la carica batterica sui dispositivi per nebulizzazione utilizzati da persone con FC. Dopo essere stati contaminati artificialmente con 8 tipi di batteri respiratori diversi, 160 maschere e 160 boccagli per aerosol sono stati sottoposti a decontaminazione con uno dei seguenti metodi: acqua e sapone, hexanios 0.5%,

Continua a pag. 20

Segnalazioni e commenti dalla letteratura FC

ipoclorito (candeggina) allo 0.02%, acido acetico al 3.5%, lavastoviglie. Metà dei dispositivi sono stati asciugati dopo la decontaminazione con getto d'aria e l'altra metà no. Successivamente sono stati prelevati dai dispositivi dei campioni per coltura batterica.

I risultati confermano che l'asciugatura dei dispositivi per aerosol dopo la decontaminazione è preferibile perché riduce ulteriormente la carica batterica. L'efficacia dei vari sistemi utilizzati sembra sovrapponibile, ad eccezione dell'acido acetico che è risultato l'unico sistema non in grado di produrre una riduzione sufficiente della carica batterica di *S. aureus*, MRSA e *B. cepacia*, ed una minore capacità di ridurre la carica batterica di *P.aeruginosa*.

Barben J, Hafen G, Schmid J; Swiss Paediatric Respiratory Research Group. Pseudomonas aeruginosa in public swimming pools and bathroom water of patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2005 Aug 1; [Epub ahead of print]

Questo studio condotto in Svizzera ha valutato la presenza di *P.aeruginosa* nelle piscine pubbliche di una certa area geografica e nei rubinetti dell'acqua corrente domestica di 50 pazienti FC. La percentuale di campioni contaminati è risultata bassa (dal 4 al 7% per le piscine e non superiore al 4% nei rubinetti di casa) Lo studio non chiarisce però il ruolo che in questo risultato hanno avuto i protocolli utilizzati per la clorazione dell'acqua esaminata.

Infermieristica - a cura di Filippo Festini (Firenze)

Festini F, Beneventi R, Vignoli N, Allegretti N, et al. Factors that influence the duration of peripheral venous catheters used to antibiotic therapy in Cystic Fibrosis patients: results of a study. Assist Inferm Ric. 2005 Apr-Jun;24(2):91-6.

Il vostro revisore si scusa se segnala un proprio studio. Osservazionale in parte prospettico ed in parte retrospettivo, condotto su una intera coorte di 56 cicli antibiotici ev con agocannula in un periodo di 8 mesi, ha studiato i fattori che influenzano la durata delle agocannule in situ. Nei cicli con somministrazione 3 volte al giorno la durata delle cannule è risultata maggiore rispetto ai cicli con somministrazione 2 volte al giorno (10,3 giorni vs 6,5 giorni, p=0.001). Le cannule con calibro G22 hanno una durata maggiore delle cannule calibro G24 (9,6 giorni vs. 7,2 giorni, p=0.03). Nessuna associazione statisticamente significativa è stata rilevata tra la durata delle agocannule e, rispettivamente, il luogo di somministrazione (in ospedale o a domicilio), il braccio (dominante o non dominante), la marca dell'agocannula, lo stato clinico del paziente e l'uso concomitante di antinfiammatori steroidei o FANS.

Rinnovo dell'iscrizione alla SIFC 2005

Come fare:

Per chi ha già compilato la scheda di iscrizione alla SIFC (in occasione del Congresso di Palermo) è sufficiente versare la quota annua di **30 Euro** sul **Conto corrente postale n. 63 40 64 25** intestato a **Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC)**, Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano (causale: iscrizione 2005)

Per chi non si è ancora iscritto formalmente alla SIFC occorre versare la quota di **30 Euro** sul **Conto corrente postale n. 63 40 64 25** intestato a **Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC)**, Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano (causale: "iscrizione 2005") e contestualmente inviare la **scheda di iscrizione**.

La scheda di iscrizione si trova alla pagina web http://www.fibrosicistica.it/pagina.jsp?id=iscrizioni_gifc
Potete compilarla direttamente on-line oppure scaricarla in formato word, compilarla ed inviarla per posta elettronica a sifc@libero.it, per fax allo 055/5662474 oppure per posta a tradizionale "Filippo Festini c/o Centro Fibrosi Cistica della Toscana, Ospedale Meyer, via L. Giordano 13, 50132 Firenze"

Chi si è iscritto o ha pagato la quota in occasione del Meeting di Caserta del marzo scorso, è già in regola con l'iscrizione per il 2005 e non deve fare nulla.

Se volete comunicare **variazioni di indirizzo, di posta elettronica e di numero telefonico**, oppure desiderate la **cancellazione** dal database della SIFC, inviate una mail a sifc@sifc.it

c/c postale n.

63 40 64 25

Intestato a: Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC),
Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano



1° Congresso Nazionale della SIFC

11° Congresso Italiano della Fibrosi Cistica

Roma 1 - 3 Dicembre 2005

Cara collega, caro collega
siamo lieti di presentarTi il primo congresso della SIFC, che è l'undicesimo congresso nazionale sulla fibrosi cistica.

I progressi della ricerca e della diagnostica nel campo della genetica rappresenteranno il filo conduttore di questo congresso. I genetisti, che costituiscono un gruppo già molto attivo nella società, hanno dato un contributo stimolante per la realizzazione di questo evento. Abbiamo voluto proporre un momento di incontro ed aggiornamento con lo spirito multidisciplinare e multiprofessionale, che caratterizza la nuova società scientifica:

- i ricercatori avranno un incontro di lavoro di una giornata per fare il punto sui progetti di ricerca in corso, lanciare nuovi progetti ed essere propositivi per lo sviluppo della ricerca in Italia;
- i corsi di formazione consentiranno alle diverse figure professionali di interagire ed integrarsi su temi molto concreti e quotidiani;
- i temi della gastroenterologia e della pneumologia saranno proposti con il contributo di colleghi di due società scientifiche, la SIGENP e la SIMRI, che sentiamo molto affini e con le quali intendiamo collaborare attivamente. La cornice di questo appuntamento sarà la città di Roma, sempre ricca di sorprese e generosa nell'ospitalità. In attesa di incontrarTi a Roma, ti inviamo i nostri più cordiali saluti ed un augurio di un proficuo lavoro.

Programma scientifico in sintesi

Giovedì 1 Dicembre 2005
Giornata pregressuale

- 9.00-17.00 **2° Incontro dei ricercatori di base della fibrosi cistica**
Coordinano: M. Conese, V. De Rose, F. Ascenzioni,
- 9.00 Simposio:
La Patogenesi Batterica nella Fibrosi Cistica: aspetti emergenti della ricerca microbiologica
14.00 Simposio:
Toward Stem Cell Therapy
16.00
Tavola rotonda:
La Ricerca Italiana in Fibrosi Cistica: finanziamenti, ruoli e prospettive.
-
- 9.00-17.00 **Corso di formazione teorico-pratico rivolto a medici e fisioterapisti**
Il laboratorio di Fisiopatologia Respiratoria: l'essenziale per il medico ed il fisioterapista
Coordinatore: C. Braggion
-
- 10.00-17.00 **Corso di formazione teorico-pratico rivolto agli operatori addetti ai test genetici di laboratorio ed alla consulenza genetica**
La consulenza genetica nella fibrosi cistica: teoria e pratica
Coordinatore: M. Seia
-
- 9.00-17.00 **Corso di formazione teorico pratico rivolto a medici, infermieri e dietisti**
La gastroenterologia in fibrosi cistica: teoria e pratica
Coordinatore: V. Raia
-
- 17.30-19.30 **Assemblea Generale dei Soci SIFC**
- 20.00 **Cena di Lavoro del Gruppo Pediatri**
Coordina V. Lucidi

Venerdì 2 Dicembre 2005

- 9.00-9.30 **Inaugurazione del Congresso**
Saluto delle Autorità
G. Novelli, *Presidente del Congresso*
C. Braggion, *Presidente SIFC*
- 9.30-10.00 **The cystic fibrosis gene: from discovery to therapy.**
R. Williamson, Melbourne
-
- 10.00-13.00 **LA SIFC INCONTRA LA SIGENP**
Moderano: C. Braggion e L. Maiuri
-
- 13.00-14.30 **Lunch con brevi comunicazioni su poster selezionati**
Coordinano G. Mastella e F. Pardo
- 14.30-16.00 **Sessione poster: presentazione orale di poster selezionati su ricerca clinica e di base**
Moderano: M. Conese e G. Doering
-
- 16.30-18.00 **Simposio - ANTIBIOTICI PER AEROSOL:
TOBRAMICINA E COLISTINA A CONFRONTO**
(con il supporto educativo di Dompè – Milano)
Moderano: C. Braggion e G. Taccetti
-
- 18.00-19.30 **Riunione Registro Italiano Fibrosi Cistica**
- 18.00-19.30 **Sessioni Parallele dei Gruppi Professionali:**
Fisioterapisti. Coordina M. Cornacchia
Infermieri ed Infermieri Pediatrici. Coordina S. Ballarin
Dietisti. Coordina M. Coruzzo
Microbiologi. Coordina S. Campana
Laboratori di Genetica. Coordina F. Torricelli
Psicologi. Coordina P. Tabarini
Assistenti Sociali. Coordina D. Fogazza
Tecnici di Laboratorio

Sabato 3 Dicembre 2005

-
- 8.30-11.45 **LA SIFC INCONTRA LA SIMRI**
Moderano: V. Raia e A. Barbato
-
- 12.00-13.30 **Simposio - GENOTIPO E FENOTIPO NELLA FIBROSI CISTICA**
Moderano: G. Novelli e F. Torricelli
- 13.30 **Chiusura dei Lavori**
- 14.00-16.00 **Incontro operativo sul progetto:**
"Valutazione di un servizio di telemonitoraggio a distanza di pazienti affetti da Fibrosi Cistica"
R. Gagliardini
- 14.00-16.00 **Incontro operativo sul progetto:**
"Efficacia della somministrazione di insulina a lento rilascio nei pazienti affetti da Fibrosi Cistica e intolleranza glucidica con decadimento clinico"
L. Minicucci
- 14.00-16.00 **Riunione della Lega Italiana Fibrosi Cistica**

Sede del Congresso:

Jolly Hotel Villa Carpegna – Via Pio IV n° 6 - Roma
Tel. +39 06 39373 - Fax +39 06 636856
E-mail: roma_villacarpegna@jollyhotels.com

Presidente del Congresso:

Prof. Giuseppe Novelli
Dipartimento di Medicina di Laboratorio
Azienda Ospedaliera Universitaria – Policlinico Tor Vergata - Roma
www.geneticaumana.com

Comitato Scientifico:

Giuseppe Novelli	Cesare Braggion
Serena Quattrucci	Valeria Raia
Vincenzina Lucidi	Massimo Conese
Fiorentina Ascenzioni	Francesca Alatri
Roberto Strom	Filippo Festini
	Rolando Gagliardini
	Manuela Seia
	Giovanni Taccetti

Comitato organizzatore:

Francesca Alatri
Sergio Bella
Serenella Bertasi
M. Rosaria D'Apice
Federica Sangiuolo

Segreteria organizzativa:

iDea Congress s.r.l.
<http://www.ideacpa.com/homeita.html>
(Sig.ra Pamela Massimi)
Via della Farnesina 224, 00194 Roma
Tel.: 06 36381573
Fax: 06 36307682
E-mail: p.massimi@ideacpa.com

Crediti ECM:

Medici: **13 crediti ECM**
Biologi: **13 crediti ECM**
Infermieri: **11 crediti ECM**
Dietisti: **14 crediti ECM**
Fisioterapisti: **11 crediti ECM**
Tecnici sanitari di laboratorio biomedico: **11 crediti ECM**
Psicologi: **13 crediti**

Rif. Organizzatore 6776 - 214332 / 214333 / 214334 / 214335 / 214336 / 214337

www.congressofibrosicistica.it

Orizzonti FC

A. Bossi. Il ruolo del registro di patologia in fibrosi cistica	pag. 2
<i>Notizie dai Gruppi e dalle commissioni</i>	pag. 4
D.Salvatore, V.Raia, G.Taccetti. Echi dal Congresso Nord Americano	pag. 6
E.Fiscarelli. Microbiologia della FC: concetti vecchi e nuovi	pag. 8
R. Tomaiuolo, G.Castaldo. Macrodelezioni: le prossime 1000 mutazioni del gene CFTR?	pag.10
Brevi	pag.13
Segnalazioni e commenti dalla letteratura scientifica	pag.14
Il 1° Congresso della SIFC	pag.20

Edito a cura della Commissione Editoria e Web della SIFC

Editor-in-Chief

Donatello Salvatore

Editorial Board

Michele D'Andria

Filippo Festini

Bianca Grosso

Maria Lucia Furnari

Giovanna Pizzamiglio

Sergio Zuffo

Grafica e editing

Filippo Festini

Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Cesare Braggion

Vice Presidente: Massimo Conese

Segretario: Valeria Raia

Consiglieri: Francesca Alatri, Filippo Festini, Rolando Gagliardini, Manuela Seia, Giovanni Taccetti

Sede Legale: Via del Bene 4, 37131 Verona

tel. 339 8829843, email: sifc@sifc.it

c/c postale n. 63 40 64 25 intestato a SIFC, Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano

Sede Fiscale: via Forlì 23, 00161 Roma. CF 97367700586

Segreteria: Centro Fibrosi Cistica della Campania, Università Federico II di Napoli,
via S. Pansini 5 80131 Napoli, tel. 081 7463273, email segreteria@sifc.it

www.fibrosicistica.it



Anno 1, Numero 2 - 25 novembre 2005