

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Palivizumab al paziente fibrocistico

R. Buzzetti



L'inflammatione respiratoria in fibrosi cistica

V. Raia

Nuovi orientamenti di terapia in fibrosi cistica

M.L. Furnari, M. Conese, F. Pardo

L'adulto affetto da fibrosi cistica: un paziente geriatrico in età adulta

V. Carnovale, V. De Crescenzo, S. del Vecchio, D. Voza, M. Varvella, M. d'Ippolito, G. Schiano di Cola, V. Iovino, F.M. Esposito, C. Rauchi, V. Coletta e G. Gerundo.

Riflessioni e spunti sul Congresso CFF 2005

B. Assael

Palivizumab al paziente fibrocistico. Riflessioni

Roberto Buzzetti

E' stata proposta di recente la possibilità di somministrare un trattamento profilattico con Palivizumab al paziente affetto da fibrosi cistica, nella speranza di rendere minimo il rischio che la sua situazione polmonare notoriamente precaria possa precipitare a causa di un'infezione da virus respiratorio sinciziale. Le riflessioni che seguono sono un tentativo di rivalutare le prove di efficacia di questo anticorpo .

Introduzione

Si stima che 25.000 bambini in Italia, dopo la nascita, debbano essere ricoverati in terapia intensiva. Il rischio di ospedalizzazione per infezione da Virus respiratorio sinciziale (RSV) è particolarmente elevato nei neonati con peso alla nascita inferiore ai 1500 gr e spesso l'infezione assume livelli di gravità tali da richiedere ricoveri ospedalieri anche in unità di terapia intensiva.

E' possibile oggi tentare una prevenzione con un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 – palivizumab; il legame con l'anticorpo monoclonale specifico

Gli studi randomizzati

E' abbastanza curioso notare come il farmaco si sia affermato nell'utilizzo pratico sulla base di un solo studio randomizzato, lo studio Impact (vedi scheda a parte)

Oltre allo studio IMPact, pochissimi altri studi randomizzati sono stati condotti. Va segnalato lo studio di Feltes et al. su bambini con cardiopatia importante: studio randomizzato, in doppio cieco, che ha confrontato la profilassi con 1 iniezione al mese di Palivizumab 15 mg/kg per 5 mesi con analogo trattamento con placebo. Esito primario l'ospedalizzazione per RSV (follow up di 5 mesi). I trattati hanno avuto riduzione del 45% dell'ospedalizzazione (5.3% versus 9.7%), del 56 % delle gg di degenza e del 73% dei gg di ossigeno-dipendenza (risultati sovrapponibili a quelli dello studio IMPACT). Effetti avversi simili nei due gruppi. 21 morti nel gruppo Palivizumab (3,3%) vs 27 morti nel gruppo placebo (4,2%), differenza non significativa.

Gli altri studi randomizzati sono di scarsa rilevanza. Due studi di Malley et al. (1998 e 2000) mostrano il miglioramento tra i trattati, ma su outcome surrogati come la concentrazione di RSV nelle secrezioni tracheali, e in pazienti affetti da infezione RSV in respirazione assistita.

Saez-Llorens et al. Nel 2004 hanno condotto uno studio di fase I/II multicentrico randomizzato, per saggiare l'utilità di 1 sola iniezione di Palivizumab 5 mg (8 sogg) vs placebo (8 sogg) vs 15 mg (22 sogg) vs placebo (21 sogg), in bambini ospedalizzati per RSV.

Infine Null et al (2005) hanno confermato la sicurezza e l'immunogenicità del palivizumab su 55 bambini dello studio IMPact, somministrando loro 15 mg/kg di

dovrebbe prevenire l'infezione impedendo al virus di penetrare nella cellula e di trasferirsi da una cellula all'altra diffondendo l'infezione, attraverso la formazione di sincizi.

Il palivizumab è stato registrato in Italia e classificato in classe H al fine di limitarne l'utilizzo solo attraverso la prescrizione mediante un piano terapeutico individualizzato con gestione del farmaco da parte delle strutture ospedaliere. Questo in considerazione dell'elevato costo della terapia.

palivizumab per cinque mesi durante il secondo anno di vita.

I maggiori studi osservazionali condotti in vari stati (Francia, Finlandia, Spagna, Svezia), sembrano stressare tutti lo stesso concetto: mentre si concorda sull'utilità del Palivizumab nelle classiche categorie (prematuro sotto la 32 settimana e cardiopatici), c'è molta incertezza sul suo utilizzo nei nati tra la 33esima e la 35esima settimana, in considerazione soprattutto della relativa utilità e dell'elevato costo. C'è generale accordo, nelle analisi economiche, a stimare il costo unitario della profilassi in 5-6.000 euro.

Secondo la rivista Prescribe, "i dati di follow-up sui bambini spagnoli prematuri e/o affetti da BDP (displasia broncopolmonare) tendono a convergere sul fatto che, pur con differenti livelli di evidenza, il palivizumab riduce il rischio di ospedalizzazione per infezione da RSV (3.95% nei trattati con palivizumab, 13.25% nei non trattati; NNT = circa 11), ma non ha impatto sulla necessità di cure intensive ne' sulla mortalità globale. Non si hanno dati sulla ospedalizzazione globale".

"Pochi effetti avversi riportati, in 5 anni di utilizzo. Reazioni anafilattiche in meno di 1 caso su 100.000".

"Il costo sarebbe di circa 5.000 euro per stagione per un bambino di 6 kg.

In pratica, il palivizumab sembra utile nelle seguenti categorie:

- bambini di età < 6 mesi nati prima delle 32 settimane di gestazione e con displasia broncopolmonare alla nascita;
- bambini nati prematuri, al di sotto dei 2 anni in terapia a lungo termine per sequele polmonari;
- bambini < 2 anni con cardiopatia emodinamicamente importante."

Le indicazioni delle principali linee guida

Il CDC di Atlanta, riprendendo le raccomandazioni dell'American Academy of Pediatrics (vedi oltre), dice testualmente:

“Utilizzo degli anticorpi monoclonali (palivizumab) per l'attenuazione dell'infezione da RSV - seguendo le raccomandazioni della American Academy of Pediatrics, considerare la somministrazione mensile di palivizumab, nei seguenti bambini di età <24 mesi:

1) nati di età gestazionale ≤ 32 settimane affetti da displasia broncopolmonare e nati di età gestazionale <32 settimane senza patologia polmonare cronica che hanno un'età inferiore ai 6 mesi all'inizio della stagione a rischio di RSV.

2) nati di età gestazionale 32-35 settimane in presenza di almeno due dei seguenti fattori di rischio: frequenza in comunità (child-care attendance), fratelli in età scolare, esposizione a inquinamento ambientale, anomalie congenite delle vie aeree, gravi malattie neuromuscolari (Categoria II - “Suggested for implementation and supported by suggestive clinical or epidemiologic studies or by strong theoretical rationale”).

L'American Academy of Pediatrics, nel dicembre 2003, oltre alle suddette categorie, consiglia di sottoporre a palivizumab anche i bambini con pneumopatia cronica indipendentemente dall'età gestazionale e quelli con seria cardiopatia.

Virus in generale e RSV in particolare in pazienti FC

Riprendiamo qui l'esito della revisione sistematica della letteratura recentemente condotta, le cui conclusioni sono le seguenti

Le infezioni virali possono associarsi a segni di progressione di malattia (peggioramento clinico, riduzione FEV1 e FVC, uso antibiotici, frequenza e durata delle ospedalizzazioni). Inoltre i virus respiratori

sono fortemente sospettati, senza peraltro una chiara dimostrazione di questo, della possibilità di predisporre i pazienti all'acquisizione di PA.

In particolare sembrano associarsi ad andamento clinico severo le infezioni da RSV da virus nfluenzali.

La tabella 1, tratta dalla citata revisione, riassume i principali lavori sul rapporto tra virus e prognosi nella FC

Studio	Disegno
Wang 1984	osserv - coorte prospettica 49 FC, 99 fratelli non FC come controllo. Confronto interno tra paz FC (correlazione con outcome)
Abman 1988	osserv - coorte prospettica 48 bambini FC, di cui 18 ospedalizzati per infezione da RSV
Ramsey 1989	osserv - coorte prospettica 19 FC in età scolare e loro fratelli come controllo
Pribble 1990	osserv - coorte prospettica studio avente come obiettivo osservare le differenze tra riacutizzazioni polmonari associate a infezioni non batteriche e altre riacutizzazioni. 54 pazienti
Smyth 1995	osserv - coorte prospettica 108 FC seguiti x 1 anno; 44 infezioni virali (25 da rhinovirus)
Johansen 1992	Osservazionale coorte storica
Ong 1989	Osservazionale coorte prospettica 36 adulti FC seguiti per 1 anno, 11 riacutizzazioni di natura virale
Armstrong 1998	osserv - coorte prospettica 80 bambini FC, 16 ricoverati per infezioni virali
Hiatt 1999	osserv - coorte prospettica 22 bambini FC e 27 controlli

Non si trovano in letteratura studi ad hoc condotti sull'utilità del palivizumab nel paziente FC; questo giustifica senz'altro la conduzione almeno di indagini osservazionali in prima battuta ed eventuali RCT in futuro per

valutarne l'effetto.

La rarità della fibrosi cistica e la gravità di infezioni polmonari potrebbe giustificare l'utilizzo profilattico dell'anticorpo monoclonale almeno nel primo anno di vita

Bibliografia

Studio Impact

The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics 1998;102(3):531-537

Altri RCT

– Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, Connor EM, Sondheimer HM; Cardiac Synagis Study Group. Palivizu-

Continua a pag. 4

mab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003 Oct;143(4):532-40.

- Malley R, DeVincenzo J, Ramilo O, Dennehy PH, Meissner HC, Gruber WC, Sanchez PJ, Jafri H, Balsley J, Carlin D, Buckingham S, Vernacchio L, Ambrosino DM. Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. *J Infect Dis*. 1998 Dec;178(6):1555-61.
- Malley R, Vernacchio L, DeVincenzo J, Ramilo O, Dennehy PH, Meissner HC, Gruber WC, Jafri HS, Sanchez PJ, Macdonald K, Montana JB, Thompson CM, Ambrosino DM. Enzyme-linked immunosorbent assay to assess respiratory syncytial virus concentration and correlate results with inflammatory mediators in tracheal secretions. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Jan;19(1):1-7.
- Saez-Llorens X, Moreno MT, Ramilo O, Sanchez PJ, Top FH Jr, Connor EM; MEDI-493 Study Group. Safety and pharmacokinetics of palivizumab therapy in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Aug;23(8):707-12.
- Null D, Pollara B, Dennehy PH, Steichen J, Sanchez PJ, Givner LB, Carlin D, Landry B, Top FH Jr, Connor E. Safety and immunogenicity of palivizumab (Synagis) administered for two seasons. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(11):1021-3.

– Studi osservazionali

- Grimaldi M, Gouyon B, Michaut F, Huet F, Gouyon JB; Burgundy Perinatal Network. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis: epidemiologic variations associated with the initiation of palivizumab in severely premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Dec;23(12):1081-5.
- Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, Vainionpaa R, Ruuskanen O. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implications for palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005 Jan;90(1):F64-8.
- Wegner S, Vann JJ, Liu G, Byrns P, Cypra C, Campbell W, Stiles A. Direct cost analyses of palivizumab treatment in a cohort of at-risk children: evidence from the North Carolina Medicaid Program. *Pediatrics*. 2004 Dec;114(6):1612-9.
- Naver L, Eriksson M, Ewald U, Linde A, Lindroth M, Schollin J. Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden. *Acta Paediatr*. 2004 Nov;93(11):1470-3.
- Palivizumab: new indication. Moderate reduction in hospitalisation rate. *Prescrire Int*. 2004 Dec;13(74):213-6.

Linee guida

- Centers for Disease Control and Prevention - Federal Government Agency [U.S.] - Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. – marzo 2004
- American Academy of Pediatrics - Medical Specialty Society Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. – dicembre 2003

Revisione italiana sul controllo delle infezioni nella FC:

- Buzzetti R, Braggion C, Festini F, Mastella G, Salvatore D, Taccetti G. Il controllo e la prevenzione delle infezioni respiratorie nel paziente affetto da fibrosi cistica. Perché e come attuarla. Analisi e revisione critica della letteratura. Ed a cura della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica, Verona, 2005

Articoli citati dalla Revisione italiana sul controllo delle infezioni nella FC:

- Wang EE, Prober CG, Manson B, et al. Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1984; 311: 1653-1658.
- Abman SH, Ogle JW, Butler-Simon N, et al. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988;113:826- 830.
- Ramsey BW, Gore EJ, Smith AL, et al. The effect of respiratory viral infections on patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1989; 143: 662-668.
- Pribble CG, Black PG, Bosso JA, Turner RB. Clinical manifestations of exacerbations of cystic fibrosis associated with nonbacterial infections. *J Pediatr* 1990;117:200-204.
- Armstrong D, Grimwood K, Carlin JB, et al. Severe viral respiratory infections in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:371-379.
- Smyth AR, Smyth RL, Tong CY, et al. Effect of respiratory virus infections including rhinovirus on clinical status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995;73:117-120.
- Johansen HK, Hoiby N. Seasonal onset of initial colonisation and chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis in Denmark. *Thorax* 1992;47:109-111.
- Ong EL, Ellis ME, Webb AK, et al. Infective respiratory exacerbations in young adults with cystic fibrosis: role of viruses and atypical microorganisms. *Thorax* 1989;44:739-742.

SCHEDA: lo studio Impact

Disegno:

Trial clinico multicentrico randomizzato, parallelo, in doppio cieco, controllato con placebo.

Obiettivi:

Determinare la sicurezza e l'efficacia della profilassi con palivizumab nel ridurre l'incidenza di ospedalizzazione per infezione da virus respiratorio sinciziale (RSV) in lattanti ad alto rischio.

Soggetti arruolati

1502 bambini prematuri (meno di 35 settimane) o affetti da displasia broncopulmonare (BPD)
Randomizzazione con rapporto 2:1 (trattamento:placebo) operata centralmente.
Tra i criteri di esclusione, alcune gravi malattie epatiche, renali, cardiache, disturbi convulsivi.

Intervento

5 iniezioni di palivizumab (15 mg/kg), 1 al mese per 5 mesi. Follow up nel 99%.

Confronto

Analogo trattamento con placebo. Questo desta qualche perplessità di natura etica; gli autori infatti dichiarano l'esistenza di una terapia di discreta efficacia (sia pur gravata da effetti collaterali) con immunoglobuline specifiche.

Esiti considerati

Esito primario: ospedalizzazione per infezione RSV. Per questi soggetti calcolo del numero di giornate di degenza, di fabbisogno di erogazione di ossigeno, di presenza di malattia respiratoria bassa medio-grave, e di ventilazione meccanica in terapia intensiva.

Esiti secondari: incidenza di ospedalizzazione per altre cause respiratorie e incidenza di otite media.

Analisi dei dati

Secondo il principio dell'intenzione al trattamento. Oltre al confronto tra rischi, si opera anche aggiustamento per sesso, età, peso, BDP, età gestazionale attraverso un modello di regressione logistica multipla.

Risultati

Nel gruppo profilassato con Palivizumab l'ospedalizzazione per RSV si è ridotta del 55% (10.6% con placebo vs 4.8% con palivizumab, riduzione assoluta del rischio 5,8% NNT= 17 circa).

Nei soggetti con prematurità ma senza BPD 78% di riduzione nell'ospedalizzazione per RSV (8.1% vs 1.8%; riduzione assoluta del rischio 6,3% NNT= 16 circa);

Nei soggetti con BPD 39% di riduzione nell'ospedalizzazione per RSV (12.8% vs 7.9%; riduzione assoluta del rischio 4,9% NNT= 20 circa).

Dopo aggiustamento per sesso, età, peso, BDP, età gestazionale, l'effetto rimane statisticamente significativo.

Nel gruppo palivizumab si sono avute meno giornate di degenza per RSV, meno giornate con aumentato fabbisogno di ossigeno, meno giornate con malattie respiratorie basse, minor incidenza di ricovero in terapia intensiva.

Effetti avversi: differenze non significative. Il principale effetto avverso era l'eritema locale transitorio. Modesto innalzamento delle transaminasi un poco superiore nel gruppo dei trattati.

Commenti

Il NNT di 17 per evitare un caso di ospedalizzazione appare abbastanza elevato

L'infiammazione respiratoria in Fibrosi Cistica

Valeria Raia, Centro FC della Campania, Unità Specialistica Pediatrica, Napoli

La Fibrosi Cistica (FC) è la più frequente malattia genetica ad esito infausto nella razza caucasica con una incidenza variabile nel mondo. Pur manifestando nella sua forma classica i caratteri di una malattia multistematica, la principale causa di morbilità e mortalità è rappresentata dalla malattia polmonare progressiva associata alla infezione cronica di batteri gram-negativi, in particolare *Pseudomonas Aeruginosa* e *Burkholderia Cepacia*, con persistenti infezioni respiratorie spesso intrattabili. La FC è una malattia monogenica determinata da mutazioni nel gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) ed è, a ragione, considerata il prototipo di terapia che potrebbe beneficiare della terapia genica per la correzione del difetto di base. Tuttavia, trials clinici in pazienti con FC non hanno dato i risultati attesi.

L'infiammazione è una caratteristica delle vie respiratorie FC (Fig. 1). Studi su BAL (lavaggio bronco-alveolare) in bambini con patologia polmonare lieve se-

condaria alla FC hanno permesso di evidenziare la presenza di uno stato di infiammazione documentato dall'elevato numero di neutrofili e dagli elevati livelli di citochine proinfiammatorie quali TNF α , IL-8, IL-6 e Leucotriene B4 (LTB4), con ridotti livelli di IL-10.

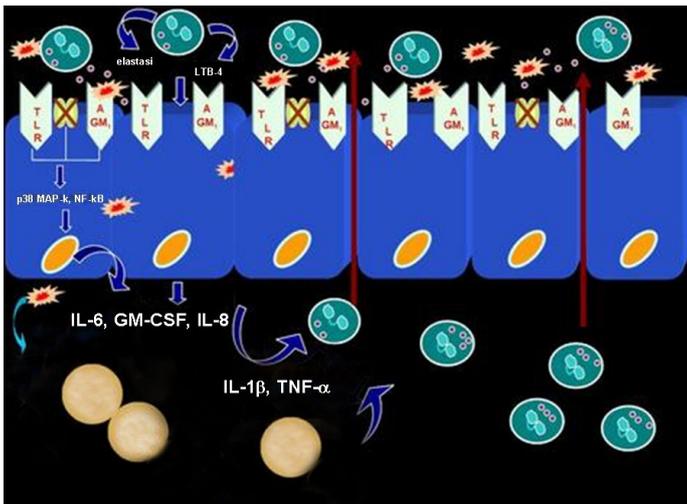
Sebbene le infezioni respiratorie recidivanti rappresentino la causa principale dell'induzione di un processo infiammatorio cronico e quindi del danno polmonare in FC, è anche ipotizzato il ruolo dell'infiammazione primitiva come caratteristica peculiare dei tessuti FC. Una abnorme predisposizione a montare una risposta infiammatoria sembra essere una caratteristica dei tessuti FC, indipendentemente dalla concomitanza di infezioni respiratorie.

Quindi, l'infiammazione è un evento relativamente precoce, e si verifica già in pazienti con danno polmonare lieve, o con stabilità nell'evoluzione della patologia.

Le cellule epiteliali delle vie aeree giocano un ruolo chiave nella genesi della risposta infiammatoria in FC.

Continua a pag. 6

CONTRIBUTI ORIGINALI



Dagli studi condotti su cellule dell'epitelio delle vie aeree, si osserva una massiva risposta infiammatoria, mentre studi su cellule del compartimento fagocitico e cellule infiammatorie mostrano una normale risposta agli stimoli nell'ambiente polmonare.

Alcuni dati riportati in letteratura dimostrano una correlazione tra l'anomala funzione della proteina CFTR, a livello delle cellule epiteliali delle vie aeree, e l'induzione della risposta infiammatoria. Diversi fattori, come lo ione calcio, svolgono un ruolo peculiare nell'ambito della anomala risposta infiammatoria. Sotto lo stimolo del calcio veicolato dal reticolo endoplasmatico, infatti, viene rilasciata la bradichinina, mediatore infiammatorio che promuove stimoli per infezioni croniche e ricorrenti. Alcuni dati recenti hanno evidenziato che l'epitelio bronchiale di soggetti omozigoti per la deltaF508, se posto in coltura, esprime un notevole incremento dell'IL-8, probabilmente indotta dalla bradichinina, nei primi dieci giorni di coltura; dopo 30-40 giorni di coltura l'infiammazione si riduce, evidenziando come l'evento sia indipendente dalla mutazione della proteina. A riprova di questo, dopo riesposizione in coltura a materiale di natura batterica, si osserva un aumento dell'IL-8 nei surnatanti delle colture cellulari; questo probabilmente avviene per effetto del calcio stimolato sull'incremento della sintesi proteica (in particolare citochine, e fattori antimicrobici).

Tra i fattori antimicrobici, vanno ricordate le defensine, peptidi cationici non enzimatici.

Le defensine hanno un ruolo peculiare nella difesa dagli agenti microbici; esse modulano la risposta infiammatoria, stimolano la risposta immunitaria adattativa, e contribuiscono al riparo del tessuto danneggiato. Nella FC alcune defensine "sotto-regolate" a livello del tessuto epiteliale respiratorio possono contribuire alla alterata risposta nei confronti degli stimoli batterici.

Generalmente, il sistema immunitario riconosce la presenza di un patogeno mediante "molecole di riconoscimento", che sono proteine in grado di legarsi a molecole prodotte dal patogeno o trasportate sulla sua superficie. Alcune molecole di riconoscimento sono allo stato libero nella circolazione sanguigna; altre sono, invece, dei veri e propri recettori esposti sulla superficie delle cellule del sistema immune che partecipano all'attivazione di una risposta immune inna-

ta (neutrofili, monociti/macrofagi e cellule dendritiche) e sulle cellule epiteliali. Le cellule epiteliali sono in grado di riconoscere molecole antigeniche conservate, denominate PAMP (pathogen - associate molecular pattern), che costituiscono parte del contenuto batterico quali il Liposaccaride (LPS), i triacil lipopeptidi o il DNA batterico.

I PAMP's, a loro volta, interagiscono con strutture recettoriali delle cellule epiteliali o del sistema immune, denominate PRR (recettori di riconoscimento dei "pattern"). Tra i PRR occupano un ruolo di primaria importanza i TLR (toll-like receptor). Sono noti più di dieci TLR nelle cellule di mammifero che hanno una funzione univoca ed essenziale nell'immunità, in quanto sono coinvolti nel modulare e coordinare la risposta immunitaria. Studi di immunocitochimica dimostrano aumentata espressione dei TLR2 e TLR4 a livello di espianti biotici bronchiali di pazienti con FC. La presenza di un microrganismo patogeno quale *Pseudomonas Aeruginosa* nei pazienti FC comporta il legame dei TLR ai componenti esposti sulla superficie del patogeno. L'attivazione del TLR accende delle vie di trasduzione di segnale che convergono nell'attivazione della p38 MAPk e del fattore nucleare KB. Il principale effetto dell'attivazione della p38 MAPk e NFkB è di modulare l'espressione di geni coinvolti nel processo infiammatorio quali molecole di adesione (ICAM, V-CAM e E-Selectina), mediatori dell'infiammazione (PG e LT), citochine (TNF, IL1, IL6, IL8, IL12) ed enzimi (iNOS, COX-2, cPLA2 e 5-LO).

Dunque, in seguito ad uno stimolo di natura microbica, le cellule epiteliali bronchiali producono i mediatori dell'infiammazione indispensabili per il reclutamento dei granulociti polimorfonucleati dal circolo sanguigno.

Le cellule epiteliali, in modo particolare quelle del tratto respiratorio, presentano, oltre alle molecole di riconoscimento (TLR), un meccanismo di difesa alquanto originale ed affascinante.

Esse sono capaci di internalizzare i patogeni attraverso la proteina CFTR, ed eliminarli dalla superficie mucosale mediante la desquamazione, ossia un processo basato sulla morte cellulare programmata delle cellule epiteliali (apoptosi). E' stato dimostrato che le cellule epiteliali che esprimono una proteina CFTR anomala siano meno sensibili all'apoptosi indotta dall'infezione di *Pseudomonas Aeruginosa*, lasciando ipotizzare come la ridotta clearance di germi patogeni possa essere, almeno in parte, responsabile delle manifestazioni polmonari della FC.

Oltre alla ridotta ingestione batterica, la alterata funzione della proteina CFTR porterebbe all'esposizione di nuovi siti recettoriali gangliolipidici asialilati (aGM1) responsabili dell'aumentata affinità dei batteri alle cellule epiteliali.

Il legame dei batteri (ad esempio *P.aeruginosa*) alla superficie delle vie aeree, reso più suscettibile sia per la presenza di aGM1 che per la stimolazione dei TLR, può innescare vie intracellulari trasduzionali che convergono sia nell'attivazione della p38 MAPk che del

fattore nucleare kB. La proteina NFkB è un fattore trascrizionale che, oltre a modulare la risposta infiammatoria, è anche coinvolto nel controllo della proliferazione cellulare attraverso l'attivazione della trascrizione di geni anti-apoptotici.

Studi recenti dimostrano come le cellule epiteliali bronchiali di pazienti FC siano caratterizzate da un' aumentata attivazione di NFkB.

Risulta così evidente che l'attivazione di NFkB può determinare la sopravvivenza delle cellule epiteliali che nei soggetti FC non eliminano eventuali germi patogeni ed attivare a livello epiteliale la trascrizione di geni coinvolti nel processo flogistico.

Tutti gli eventi della risposta infiammatoria possono rappresentare un relativo beneficio per l' epitelio delle vie aeree, in termini di adattamento alle infezioni da parte del compartimento luminale, ma il processo infiammatorio cronico nella FC di per sé aggrava il danno polmonare, in quanto non promuove una eradicazione dell' infezione stessa.

La conseguenza immediata dell' infezione è rappresentata dal marcato e persistente afflusso di neutrofili, all' interno del lume delle vie aeree, indotto da fattori chemiotattici, quali prodotti batterici, frazioni del complemento, in particolare C5a, prodotti cellulari quali IL-8 e LTB₄. La migrazione dei neutrofili dal sangue periferico al sito di infiammazione prevede l'adesione dei neutrofili stessi alle cellule endoteliali attivate. Essa è mediata dalla L-selectina, espressa sulla superficie delle cellule epiteliali, e dalla beta integrina MAC-1

Nuove strategie terapeutiche

Attualmente sono dunque sempre più numerose le evidenze sperimentali di una risposta infiammatoria esagerata nei pazienti FC. La risposta infiammatoria sembra instaurarsi precocemente e si può sviluppare nel polmone anche in assenza di alcun segno identificabile di infezione, suggerendo che l'incapacità di controllare l'infiammazione non dipende dal perdurare dell'infezione, ma da anomalie di meccanismi responsabili dello spegnimento della risposta infiammatoria.

Per tutti questi motivi, oltre all'uso di antibiotici, recentemente il trattamento della malattia polmonare prevede anche l'uso di farmaci antiinfiammatori steroidei e non steroidei (FANS). In particolare, è stato dimostrato che l'ibuprofene, derivato dell'acido propionico, svolge il suo effetto antinfiammatorio non solo come inibitore competitivo della PGH-sintasi (COX) ma anche come inibitore, ad alte dosi, della migrazione dei granulociti neutrofili verso il sito d'infiammazione attraverso il blocco contemporaneo di varie vie di trasduzione intracellulari implicate nella motilità cellulare. Pur avendone dimostrato l'efficacia nell'ambito di uno studio clinico controllato, l'ibuprofene non ha trovato largo impiego come trattamento della malattia polmonare FC nel timore di effetti collaterali dovuto ad un uso prolungato.

Recentemente, l'uso dei macrolidi è stato implementato in FC, sulla base di evidenze che

(CD-11/CD-18), contenuta in specifici granuli dei neutrofili, esposti, poi, sulla superficie degli stessi. I granulociti neutrofili possono quindi raggiungere il sito infetto, ossia la superficie epiteliale, ove rilasciano una serie di proteasi. Le proteasi sono enzimi proteolitici che hanno come bersaglio il collagene, la laminina, la fibronectina ed elastina. L'elastasi, in particolare, non essendo più inibita insieme ad altri mediatori, è in grado di reclutare, attraverso l'induzione della produzione di IL-8 da parte delle cellule epiteliali, altri neutrofili che contribuiscono all'ostruzione delle vie aeree, è in grado di promuovere il taglio di proteine strutturali delle vie aeree e di provocare l'eventuale induzione di bronchiectasie, contribuendo alla permanenza dei batteri a livello delle vie aeree. Il danno alla parete delle vie respiratorie comporta l'attivazione delle cellule epiteliali che prendono parte al mantenimento del processo flogistico liberando anch'esse citochine proinfiammatorie (IL1, IL6, IL8, GM-CSF), chemochine (MCP3-MCP4) e mediatori (PG-LT). Questa complessa rete di mediatori fornisce il continuo afflusso di cellule dal circolo nel tessuto, innescando un vero e proprio processo di ematopoiesi in situ, con conseguente autonomizzazione locale della crescita e della differenziazione delle cellule ematopoietiche, rendendo così possibile il perpetuarsi dell'infiltrazione cellulare tissutale che è alla base della flogosi cronica.

Questa cascata di eventi porta ad un automantenimento del processo infiammatorio con progressivo danno polmonare.

dimostrano come questi farmaci agiscono non in virtù della loro azione antibatterica, ma grazie a proprietà antiinfiammatorie non ancora completamente chiarite. Alcuni studi clinici recenti hanno dimostrato come i macrolidi somministrati a bassi dosaggi e per lungo termine migliorano la funzione polmonare rispetto a soggetti controllo, con significativa riduzione dei livelli di citochine pro-infiammatorie nello sputo.

In particolare, i macrolidi sono in grado di intervenire sul controllo della risposta infiammatoria locale, modulando l'espressione di integrine sui leucociti, inibendo l'espressione delle molecole di adesione P-selectina, E-selectina, ICAM1 e VCAM1 indotta da LPS, inibendo la chemiotassi dei leucociti sia attraverso la inibizione di produzione di IL-8 che direttamente attraverso l'inibizione della via delle chinasi (ERK 1/2). Recentemente, è stato dimostrato l'effetto benefico dell'azitromicina sulla malattia polmonare non diretto all'eradicazione batterica ma al controllo indiretto dell'immunostimolazione attraverso l'inibizione di esoprodotti batterici espressi nella fase tardiva di adattamento (prodotti del sistema "quorum-sensing").

Quindi, negli ultimi anni la ricerca si è orientata ad identificare e a saggiare nuovi farmaci che intervengono "a monte" della cascata di eventi, che ha origine dal

Continua a pag. 8

difetto della proteina CFTR e che prosegue con accumulo di sostanze (citochine) prodotte dalle cellule epiteliali e che hanno lo scopo di "richiamare" nei bronchi i granulociti neutrofili.

Molecole in grado di bloccare l'attività biologica della IL8, agendo da antagonisti, o in grado di inibirne la sintesi, sono più specifici per la malattia polmonare FC.

Lo sviluppo, per esempio, di un anticorpo monoclonale diretto contro IL8 potrebbe rappresentare una valida strategia terapeutica per la FC.

Se il BAL ha evidenziato l'aumentata produzione dell'IL8 la "down regulation" dell'IL10, una citochina antinfiammatoria, può contribuire ad aumentare la produzione di citochine proinfiammatorie.

L'IL10 sopprime la produzione di IL6, IL8, IL1 e TNF da parte dei macrofagi attivati e da cellule epiteliali in risposta ad antigeni di natura batterica quali il liposaccaride (LPS), come evidenziato recentemente in modelli animali.

In particolare, di recente è stato dimostrato che il challenge con IL10 può produrre nei granulociti neutrofili l'espressione di una proteina intracellulare (SOCSIII) che ha la funzione di inibire la produzione di citochine proinfiammatorie. Inoltre, l'IL10 stabilizza l'I κ B, inibitore specifico dell'NF κ B, limitando l'attivazione del fattore nucleare e l'abnorme risposta infiammatoria. Dunque, la somministrazione farmacologica di IL10, ottenuta mediante la tecnologia del DNA ricombinante, potrebbe contribuire allo spegnimento della risposta infiammatoria.

Recentemente, è stato proposto l'uso di Interferon gamma (INF γ) coinvolto nella modulazione della produzione di ossido nitrico, mediatore intercellulare i cui livelli ridotti nella FC contribuiscono alla regolazione della risposta infiammatoria. Sono in corso studi clinici utili a dimostrare la tollerabilità e l'efficacia dell'INF γ come possibile strategia terapeutica perseguibile per il trattamento della malattia polmonare FC.

Anche elevati livelli di eicosanoidi sono stati ritrovati nello sputo e liquido alveolare bronchiale di pazienti con fibrosi cistica. Gli eicosanoidi, in particolar modo il leucotriene B₄, sono mediatori dell'infiammazione che svolgono un ruolo chiave nel reclutamento dei neutrofili. Sebbene ancora non sia chiaro quale sostanza chemioattrattante sia responsabile dell'afflusso iniziale dei leucociti, una volta raggiunto il distretto bronchiale i granulociti neutrofili possono produrre e secernere, mediante degranolazione, il leucotriene B₄.

LTB₄ contribuisce al richiamo addizionale di neutrofili. È possibile abolire l'effetto chemiotattico del leucotriene B₄, riducendo la sintesi o l'azione del LTB₄ a livello dell'epitelio respiratorio FC.

Inibitori della 5-lipossigenasi come zileuton, già utilizzati per la profilassi dell'attacco acuto dell'asma, possono limitare la sintesi di LTB₄ ma non trovano un largo impiego nel trattamento della FC a causa di effetti indesiderati, come aumento delle transaminasi, e la necessità di un continuo monitoraggio della sua concentrazione

plasmatica.

Un target più specifico è inibire, tramite anticorpo monoclonale o antagonisti recettoriali, il recettore di membrana del LTB₄. È in corso uno studio di tollerabilità dell'antinfiammatorio BIL SB45B (anti-LTB₄) e già si prevede uno studio multicentrico di efficacia clinica in un largo numero di pazienti con FC.

Uno studio recente effettuato su espianti di polipo nasale ha dimostrato l'effetto di inibitori selettivi della p38 MAPKinasi sulla modulazione della cascata infiammatoria, che si instaura precocemente nelle vie aeree dei pazienti FC sotto lo stimolo batterico (LPS), quali attivazione epiteliale, espressione e produzione di IL8 da parte delle cellule epiteliali, "pattern" di distribuzione dei granulociti neutrofili a livello del compartimento epiteliale e la successiva degranolazione a livello della matrice extracellulare.

L'infiammazione polmonare rappresenta pertanto un "bersaglio" importante della terapia, al fine di controllare nel tempo la comparsa del danno polmonare e offrire migliori prospettive di vita.

La ricerca è oggi orientata ad identificare nuovi farmaci capaci di modulare la risposta infiammatoria: farmaci che bloccano la trasduzione di segnali intracellulari o che controllano la produzione di IL8 possono rappresentare una interessante opzione terapeutica futura nella FC.

Bibliografia

1. Di Mango E, Ratner AJ, Bryan R, Tabibi S, and Prince A. Activation of NF-kappaB by adherent Pseudomonas aeruginosa in normal and cystic fibrosis respiratory epithelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 2598-2605
2. Blackwell TS, Stecenko AA, and Christman JW. Dysregulated NF-kappaB activation in cystic fibrosis: evidence for a primary inflammation disorder. *AM J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281:1
3. Boucher RC. An overview of the pathogenesis of Cystic Fibrosis lung disease *Adv Drug Deliv. Rev* 2002; 54:1359-71
4. Konstan MW and Davis PB. Pharmacological approaches for the discovery and development of new anti-inflammatory agents for the treatment of cystic fibrosis. *ADV Drug Deliv Rev* 2002; 54: 1409-1423
5. Conese M, Copreni E et al. Neutrophil recruitment and airway epithelial cell involvement in chronic Cystic fibrosis lung disease. *Journal of Cystic fibrosis* 2003; 2: 129-135
6. Michael Dorwart, et al Cystic fibrosis: recent structural insights. *Journal of Cystic fibrosis* 2004; 3: 91-94
7. Raia V, Maiuri L, Ciacci C, Ricciarelli I, Vacca L, Auricchio S, Cimmino M, Cavaliere M, Nardone M, Cesaro A, Malcom J, Quarantino S, Londei M. Inhibition of p38 mitogen activated protein kinase controls airway inflammation in cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60: 773-780

Nuovi orientamenti di terapia in fibrosi cistica

Maria Lucia Furnari¹, Massimo Conese², Francesca Pardo¹

1-Centro fibrosi cistica della Sicilia - Palermo

*2 Institute for Experimental Treatment of Cystic Fibrosis H.S. Raffaele Milano
Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Foggia.*

La Fibrosi Cistica (FC) è una malattia genetica multiorganica che colpisce gli epitelii secernenti e/o assorbenti. Viene considerata la più diffusa malattia genetica a prognosi severa trasmessa per via autosomica recessiva.

L'incidenza della FC è di 1:2500 nella etnia bianca. In Italia, l'incidenza di tale patologia è 1:4.238 con notevoli differenze regionali; elevata è la frequenza di portatori sani che è di 1:25- 1:30.

Il miglioramento del trattamento e la diagnosi precoce, insieme con il riconoscimento di forme lievi e asintomatiche e di forme atipiche, hanno portato ad un aumento della vita media. In Italia, dai dati più recenti del Registro Italiano, il 43% del paziente ha più di 18 anni.

La FC, essendo una malattia multisistemica, richiede un approccio terapeutico complesso e polivalente.

Negli ultimi decenni, i capisaldi della terapia, che hanno mostrato sostanziali modifiche nella qualità e nella quantità della vita dei pazienti è stata la possibilità di controllare la flogosi iniziale e l'infezione respiratoria, il trattamento costante e aggressivo delle complicanze respiratorie, la fisioterapia e la riabilitazione respiratoria, l'uso di enzimi pancreatici ad alte dosi, gli estratti

Terapia Genica

Essa consiste nel trasferimento di copie di gene CFTR normale nelle cellule bersaglio malate attraverso vettori. Il trasferimento genico potrebbe avvenire attraverso vettori virali e non. I primi studiati furono i **vettori virali** nel cui genoma viene inserita la sequenza codificante per la proteina CFTR umana. I primi considerati furono gli Adenovirus che però hanno dato problemi per la loro immunogenicità infatti essi stimolavano la produzione anticorpale e una risposta citotossica da linfociti T da parte delle cellule ospitanti. Negli ultimi tempi ha riscontrato più successo l'utilizzazione di un virus, **ADENOVIRUS ASSOCIATO (AAV)**, un parvovirus a DNA a singola elica, naturalmente incapace di replicarsi e non responsabile di alcuna malattia nell'uomo ma che si integra con il DNA cromosomico. Alcuni recenti studi hanno dimostrato una buona efficienza ed anche una certa sicurezza nell'utilizzo di AAV, in quanto dosi ripetute venivano ben tollerate dai pazienti.

I **vettori non virali** sono rappresentati dai liposomi che non elicitano una risposta immunitaria ma hanno una scarsa efficacia a causa della difficoltà di penetrazione nel nucleo.

Va detto che parecchi **ostacoli** sono ancora da superare per ottenere una migliore efficienza di trasferimento genico: tra questi, la risposta immunitaria dell'ospite, la

vitaminici insieme ad un sostegno nutrizionale importante.

Dalla scoperta del gene, situato sul braccio lungo del cromosoma 7 che codifica per una proteina denominata CFTR che funziona da canale del cloro a livello delle cellule epiteliali si è cercato di individuare nuove terapie. Inoltre, la conoscenza della cascata di eventi che portano dal difetto della proteina alle alterazioni dei diversi organi ed infine la conoscenza di "geni modificatori" che contribuiscono all'evidenziarsi delle diverse manifestazioni cliniche rappresentano le più grosse novità in tema di fisiopatologia.

In definitiva a partire dal difetto di base si ha una disfunzione della proteina CFTR, cui seguono un difetto nella secrezione del cloro ed un eccessivo riassorbimento di sodio da parte degli epitelii, l'accumulo di secrezioni spesse nelle vie aeree che predispongono ad infezioni ed infiammazione polmonare.

Sono in continua evoluzione anche gli approcci terapeutici che si basano sulla correzione del difetto di base o ai meccanismi direttamente collegati ad esso come l'infiammazione.

barriera del muco, il punto di attacco alla superficie apicale delle cellule respiratorie e il trasporto del vettore e/o del DNA esogeno entro la cellula per raggiungere il nucleo, sede di trascrizione dei geni.

La risposta immunitaria dell'ospite è direttamente proporzionale alla dose dei vettori virali e limita anche la possibilità di successive somministrazioni. Inoltre la risposta anticorpale verso le proteine virali può neutralizzare il vettore prima che esso infetti le cellule, mentre la risposta dei T linfociti tende a rimuovere le cellule transfettate. Sono stati comunque tentati esperimenti per superare questi ostacoli come il rivestimento del vettore con glicole polietilenico o con altri mezzi.

Poi vi è la **difficoltà nel raggiungere la cellula bersaglio**. Prima di tutto bisogna superare il muco spesso che può bloccare ed imbrigliare il vettore prima che raggiunga la superficie cellulare; per far fronte a ciò si può utilizzare la alfa-dornasi. I vettori di trasferimento genico si legano a recettori di superficie e il legame può essere impedito dai glico-coniugati della membrana apicale. Per gli adenovirus i recettori di membrana sono scarsamente presenti a livello apicale ma molto a livello basocellulare; questo sito è difficile da raggiungere per la presenza delle giunzioni strette ("tight junction") tra le cellule che però non possono essere aperte perchè

Continua a pag. 10

l'utilizzo di mezzi chimici a tale scopo potrebbe essere tossico.

Ancora l'**efficacia del trasferimento genico** appare legata al numero di cellule respiratorie che si riescono ad infettare; la correzione dal 10 al 20% delle cellule epiteliali sembra sufficiente a riportare verso valori normali il trasporto del cloro (traguado ancora lontano con i correnti vettori).

Infine vi è il problema di **mantenere l'espressione del gene nel tempo** per ottenere il massimo del beneficio terapeutico. Il gene trasferito dai vettori nel nucleo delle cellule epiteliali respiratorie funziona come DNA extracromosomico (chiamato anche "episomico") e quindi non incorporato nel genoma replicante; per cui l'espressione dura quanto il turnover delle cellule epiteliali (circa 2 mesi); è necessario quindi ripetere la somministrazione.

Contro tutti questi ostacoli sono comunque in via di studio alcuni **interventi** come:

l'**impoverimento del genoma virale** delle sequenze codificanti per alcune proteine capsidiche;

interventi sul sistema immunitario dell'ospite con il fine di impedire l'attivazione del linfociti CD4+;

l'ingegneria genetica sta disegnando **adenovirus capaci di presentare diverse molecole d'attacco** ai re-

Terapie farmacologiche del difetto CFTR

Insieme alla terapia genica contemporaneamente si sta lavorando sulle terapie farmacologiche del difetto CFTR. Sono due i filoni da seguire: il primo consiste nell'**attivazione della proteina CFTR**, il secondo nell'**attivare canali del cloro alternativi**.

Attivazione della proteina CFTR mutata

E' ormai noto che le mutazioni della FC sono circa 200-0 e che esse vengono divise in 6 classi. Le prime tre (I, II,III) sono dette severe perché determinano una lieve o mancata regolazione del trasposto ionico mentre le altre tre (IV,V,VI) sono lievi perché sono associate a residua funzione della proteina e quindi ad una forma più lieve di malattia.

Da studi recenti si è visto che solo il 10% di proteina CFTR funzionante fa' sì che i sintomi in vivo migliorino; quindi è sufficiente anche recuperare la proteina almeno in parte.

Si utilizzano farmaci a seconda del tipo di difetto di base. Queste terapie possono essere diverse in base alla classe di mutazione

Nel caso di **mutazioni di I classe** si utilizza la *correzione della terminazione prematura di sintesi CFTR*. Tali mutazioni portano ad interruzione prematura della sintesi di proteina CFTR (presenti nel 10% della popolazione); si utilizzano gli aminoglicosidi ed in particolare la gentamicina per azione topica sulla mucosa nasale o intramuscolare. Un trial clinico ha mostrato un certo effetto nell'aumentare la proteina CFTR funzionante me-

ettori cellulari, al fine di essere riconosciuti da recettori alternativi;

sono in corso di studio nuovi vettori virali, denominati **lentivirus**, che dovrebbero permettere il mantenimento dell'espressione genica perché integranti nel genoma dell'ospite;

infine, i vettori non virali potrebbero veicolare **minicromosomi** che presentano quelle caratteristiche che permettono loro, quando trasferiti nel nucleo, di replicarsi autonomamente e quindi di essere passati alle cellule figlie.

Ovviamente sia i vettori lentivirali integranti che i minicromosomi potrebbero essere sfruttati al meglio se accoppiati ad una **terapia cellulare**. Recentemente, sono stati pubblicati alcuni studi che hanno dimostrato la possibilità di cellule staminali ematopoietiche o stromali di migrare in polmoni di animali riceventi e di diventare epitelio respiratorio. Poiché l'efficienza di tale processo è molto bassa, gli studi stanno proseguendo nel cercare di comprendere quali sono gli stimoli alla migrazione e come queste cellule possano "trasformarsi" in altre non appartenenti alla loro normale linea differenziativa. Comunque, già alcuni risultati promettenti sono stati ottenuti in vitro con cellule provenienti da midollo osseo di pazienti FC.

dante la differenza di potenziale nasale.

Sicuramente in futuro questa potrebbe essere comunque una strada da seguire per quanto riguarda queste mutazioni.

Altri studi invece si riferiscono alla **DF508** che è la mutazione più frequente (70% della popolazione) ed appartiene alla **II classe**. Questa mutazione consiste in una delezione di fenilalanina in posizione 508 e ciò comporta un difettoso ripiegamento della proteina CFTR, che non riesce a raggiungere la membrana apicale e viene degradata dal complesso proteolitico citoplasmatico.

Attraverso test di screening ad elevata capacità si cerca di identificare qualsiasi sostanza in grado di aumentare la funzione della CFTR. Sono stati identificati diversi composti e classificati in potenziatori, correttori, o molecole con entrambi gli effetti. Per "correttore" dobbiamo intendere una sostanza che permette un'adeguata interazione della CFTR nascente con le proteine chaperons del reticolo endoplasmico. Questo permetterebbe di essere indirizzata in maniera corretta alla superficie cellulare. Un "potenziatore" è invece una sostanza che aumenta la funzionalità della CFTR una volta che questa è esposta sulla membrana, ma che non funziona correttamente. Nel caso della DF508 sono probabilmente necessarie molecole con entrambe le attività, visto che questa forma mutata presenta entrambi i difetti.

Infine un ulteriore approccio relativo alle mutazioni di

classe III (difettoso trasporto di Cloro) consiste nella *stimolazione delle funzioni del canale del Cloro*. La genisteina ha mostrato la capacità di allungare i tempi di apertura dei canali del cloro. L'amiloride che inibisce il riassorbimento del sodio si è dimostrato correttivo della composizione del liquido superficiale epiteliale, grazie al suo effetto di segregazione del sodio a livello luminale. È stato dimostrato che l'amiloride, come anche l'UTP, migliora la clearance muco-ciliare.

Terapia antinfettiva

Il perno centrale della terapia antimicrobica rimane il trattamento dello *Pseudomonas* sia in corso di prima colonizzazione che poi durante l'infezione cronica.

Il trattamento della prima colonizzazione di effettua con la tobramicina per via aerosolica in associazione con un fluorochinolonico. Sono in corso numerosi trials sull'utilizzo della tobi in corso di prima colonizzazione da *Pseudomonas*.

Terapia antinfiammatoria

Ormai da tempo è notorio come l'infiammazione gioca un ruolo rilevante nella patogenesi del danno polmonare in FC per cui il suo trattamento è diventato indispensabile.

Inizialmente si è puntato molto sugli steroidi, il cui uso è comunque sempre limitato per la notevole presenza di effetti collaterali. Si sono utilizzati pure FANS, che in assenza di effetti collaterali, hanno però una minore efficacia degli steroidi. Allora per combattere la disregolazione dell'infiammazione in FC sono state attuate strategie più specifiche

Sono in corso numerosi trials con l'utilizzo di:

- 1) un inibitore di leucoproteasi secretoria ricombinante e di alfa-1 antitripsina che neutralizzano l'effetto dell'elastasi liberata dai neutrofili nei secreti bronchiali;
- 2) interleuchina 10 che riduce la risposta neutrofila;
- 3) il gamma interferone, che ristabilisce la sintesi di ossido nitrico, sostanza con elevato potere antibatterico

Trapianto

Un capitolo rilevante, da non sottovalutare, di grosso investimento per il futuro è rappresentato dal trapianto

Conclusioni

Da quanto detto si vede come sono diversi i campi sui quali la ricerca scientifica in FC è rivolta e deve ancora indirizzarsi. Le terapie finora attuate comunque sono sicuramente state efficaci per aumentare di molto la sopravvivenza. Il mondo scientifico tutto della FC, i laboratori di genetica e di biologia molecolare, i centri dove si effettua ricerca di base sono impegnati, oggi, nella

Attivazione di canali del cloro alternativi

Un'altra strategia per tentare di correggere il difetto di base consiste nell'utilizzare farmaci che stimolando altri canali del cloro compensino la CFTR anomala. Sono state utilizzate le sostanze note con i nomi MOLI 1901 e INS 37217 per via aerosolica; esse stimolano la secrezione di cloro a livello di membrana apicale delle cellule respiratorie.

Standardizzati sono invece i cicli antibiotici per os o endovenosa nel corso di infezioni croniche.

Da non dimenticare gli sforzi sempre in aumento riguardanti la prevenzione dell'infezione da *Pseudomonas*. Vi è in corso un studio randomizzato in doppio cieco che coinvolge 46 Centri in Europa e che darà i primi risultati dopo l'estate del 2006.

ed antinfiammatorio, che sembra sia ridotto in FC, e potrebbe indirizzare in maniera ottimale la risposta immunitaria linfocitaria allo *Pseudomonas*, che è disregolata nella FC.

Un'altra recente prospettiva riguarda l'utilizzo degli acidi grassi polinsaturi, in particolare l'**acido docosaesaenoico** (DHA) che sembra sia ridotto in FC a favore di in aumento di acido arachidonico che ha effetto favorente l'infiammazione attraverso aumento dei suoi metaboliti, i leucotrieni. Si sta quindi attivando uno studio con dosi elevate di DHA in pazienti FC.

Per finire ormai ha un ruolo cardine nel trattamento dell'infiammazione l'utilizzo dell'**azitromicina**, macrolide con un'elevata azione antinfiammatoria. Essa riduce la sintesi dei fattori di virulenza di *Pseudomonas* e di alginato, e riduce la produzione di citochine infiammatorie. Sono stati effettuati diversi trials clinici con l'utilizzo di azitromicina che hanno dato buoni risultati.

to polmonare ed epatico.

ricerca di nuove strategie che potrebbero correggere e modificare non solo il difetto di base della FC ma soprattutto la storia naturale della malattia; inoltre appare evidente come queste ricerche debbano essere sinergiche e sicuramente indispensabile sarà l'utilizzo di più farmaci che agiscono su bersagli diversi.

L'adulto affetto da fibrosi cistica: un paziente geriatrico in età adulta

V. Carnovale, V. De Crescenzo, S. del Vecchio, D. Voza, M. Varvella, M. d'Ippolito, G. Schiano di Cola, V. Iovino, F.M. Esposito, C. Rauchi, V. Coletta e G. Gerundo.

Centro fibrosi cistica della Campania, Unità Specialistica Fibrosi Cistica dell'Adulto - Napoli

“Fragile” viene definito l'anziano ultra-ottantenne affetto da multi-patologia, deficit cognitivo, riduzione dell'autonomia funzionale ed ad alto rischio di disabilità (1,2). La fragilità del soggetto anziano, infatti, viene considerata come un deterioramento globale dello stato di salute con interessamento di diversi sistemi fisiologici che portano ad una maggiore compromissione dei meccanismi omeostatici ed una maggiore suscettibilità verso lo sviluppo di malattie, con un associato elevato rischio iatrogeno e di disabilità. La fragilità, pertanto, è caratterizzata da una ridotta riserva funzionale, da un lento recupero dagli eventi acuti, da un elevato rischio di sviluppare le caratteristiche sindromi geriatriche e di ospedalizzazione con conseguente disabilità e/o morte (3).

L'allungamento dell'età media a causa soprattutto del miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie ha determinato un aumento sempre più evidente del numero di pazienti anziani “fragili” caratterizzati da multipatologia e disabilità (1-3).

Anche la sopravvivenza dei pazienti adulti affetti da Fibrosi Cistica (FC) è aumentata progressivamente grazie alla precocità della diagnosi, al migliorato apporto nutrizionale basato sulla disponibilità di nuove formulazioni di estratti pancreatici e di tecniche di nutrizione clinica, al trattamento sistematico ed aggressivo delle infezioni broncopolmonari dovuto all'ottimizzazione delle tecniche di fisioterapia respiratoria e all'introduzione di nuovi e più potenti antibiotici nonché all'istituzione di Centri di Riferimento per la cura ed il follow-up dei pazienti (14,15,16,17). Per tale motivo, con l'avanzare dell'età, emerge un numero sempre più elevato di aspetti clinici peculiari derivanti dalla progressione della malattia e dalla rilevanza “nuova” assunta da alcune complicanze tipiche dell'invecchiamento, in passato meno rilevanti per la ridotta sopravvivenza dei pazienti. Negli anni '70 si affermava, infatti, che la FC costituiva la sfida emergente per la Medicina Interna e che nei successivi 20 anni sarebbe diventata la sfida emergente per la Medicina Geriatrica (18,19,20,21,22).

Per tali motivi, al fine di verificare l'eventuale parallelismo clinico tra pazienti adulti con FC e pazienti anziani con le caratteristiche cliniche dell'anziano “fragile”, abbiamo comparato i dati dei pazienti adulti con FC afferenti alla nostra Unità Specialistica FC dell'Adulto e quelli derivanti dal “Systematic Assessment of Geriatric Drug Use via Epidemiology” (SAGE), database che raccoglie i dati dei pazienti anziani delle case di riposo degli Stati Uniti (23).

MATERIALI e METODI

Sono stati studiati 89 pazienti adulti (49 maschi e 40 femmine di età media 26.9±6.1) affetti da FC afferenti

all'Unità Specialistica dell'Adulto, facente parte del Centro di Riferimento della Regione Campania per la cura della FC, localizzata presso la Divisione di Geriatria del Policlinico Universitario Federico II di Napoli. Sono stati analizzati i seguenti parametri: il peso corporeo (Kg), l'altezza (m), l'indice di massa corporea (BMI: Kg/m²), la misurazione spirometrica del volume espiratorio forzato al primo secondo (FEV₁ % del predetto), il numero dei farmaci utilizzati, il numero di patologie correlate alla FC (comorbidità intrinseca), il numero di patologie non correlate alla FC (comorbidità estrinseca), il numero di patologie totali (comorbidità totale), il numero di ospedalizzazioni/anno per riacutizzazioni broncopolmonari per anno (inteso come numero di cicli di terapia antibiotica e.v.), la disabilità (grado di perdita di autonomia nelle attività di base e strumentali della vita quotidiana valutato mediante BADL e IADL perse) (5), lo stato di colonizzazione polmonare cronica (presenza nell'espettorato profondo per almeno 6 mesi, basata su almeno 3 colture positive con almeno 1 mese di intervallo tra di esse) di: *Stafilococco Aureo*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Burkholderia Cepacia*, *Stenotrophomonas Maltophilia*, *Achromobacter Species* (24).

E' stata inoltre utilizzata la banca dati SAGE che contiene i dati informatizzati di 329.520 residenze sanitarie assistite di pazienti ricoverati dal 1992 al 1995 (23). Tale banca dati è stata utilizzata per la raccolta di variabili cliniche quali: diagnosi, sintomi, stato funzionale, terapie ed informazioni demografiche da utilizzare nella gestione diagnostico-terapeutica del paziente. Tale banca dati è stata realizzata fondamentalmente per il monitoraggio del consumo farmaceutico e delle risorse terapeutiche utilizzate dai pazienti ricoverati presso queste residenze sanitarie. Da tale banca dati noi abbiamo estrapolato indici di disabilità valutati con le BADL e le IADL, l'indice di massa corporea (BMI), il numero di patologie, il numero di farmaci utilizzati ed il numero di ricoveri ospedalieri/anno.

ANALISI STATISTICA

Dati categorici sono stati analizzati con l'analisi del χ^2 mentre i dati continui con il *t* test di Student per dati non appaiati. Una *p* < 0.05 era considerata significativa.

RISULTATI

Le caratteristiche cliniche dei pazienti con le peculiarità dell'anziano “fragile” e dei pazienti adulti con FC sono rappresentati nella tab. 1. L'età media dei pazienti anziani era 84.9±8.0 mentre quella dei pazienti adulti con FC di 26.87±6.1 (*p*<0.001) (Tab. 1). Anche la prevalenza del sesso femminile era statisticamente più alta nel gruppo di pazienti con le caratteristiche dell'anziano “fragile” (73.0%) rispetto al gruppo di pazienti adulti con

FC (44.9%) ($p < 0.01$) (Tab. 1).

L'indice di massa corporea (BMI), marker fedele dello stato nutrizionale, risultava simile nei due gruppi mostrando una percentuale di pazienti con un BMI < 21 sovrapponibile: nel gruppo dei pazienti con le caratteristiche dell'anziano "fragile" la percentuale era del 37% mentre quella dei pazienti adulti con FC del 41.3% ($n=37$) ($p=0.75$, NS) (Fig. 1A).

Il numero di ospedalizzazioni per anno era 1.4 ± 1.6 nei pazienti con le caratteristiche dell'anziano "fragile" e di 2.7 ± 2.3 nei pazienti adulti con FC ($p=0.08$,) (Fig. 1B).

La presenza contemporanea di più patologie (>4) (comorbidità) mostrava nei pazienti con le caratteristiche dell' "anziano fragile" e dei pazienti adulti con FC un dato molto simile nei due gruppi (73.7% vs 77.5%, $p=0.31$, NS) così come il contemporaneo utilizzo di farmaci (> 6) era del 71.3% nei pazienti con le caratteristiche dell'anziano "fragile" e del 85.4% ($n=76$) nei pazienti adulti con FC ($p=0.34$, NS) (Fig. 2A-B).

La disabilità, valutata in rapporto al numero di attività di base (>4 , BADL) e strumentali (>6 , IADL) perse della vita quotidiana indicava un'ulteriore similitudine nei due gruppi: il numero di pazienti con >4 BADL perse erano 86.6% nei pazienti con le caratteristiche dell'anziano "fragile" e di 75.3 ($n=67$) nei pazienti adulti con FC ($p=0.65$) così come il numero di pazienti con >6 IADL perse erano 87.4% nei pazienti con le caratteristiche dell'anziano "fragile" e di 95.4 ($n=85$) nei pazienti adulti con FC ($p=0.11$) (Fig. 3A-B).

DISCUSSIONE

L'analisi dei dati evidenzia che, ad eccezione dell'età e del sesso, le due popolazioni di studio - i pazienti con le caratteristiche dell'anziano "fragile" e i pazienti adulti con FC -, posseggono caratteristiche cliniche simili come messo in evidenza dal ridotto stato nutrizionale, dall'elevata prevalenza di comorbidità, polifarmacoterapia, disabilità ed ospedalizzazioni, presenti in misura simile nei due gruppi di studio.

Caratteristiche cliniche dell'anziano "fragile"

La precisazione dei tratti peculiari del paziente anziano "fragile" è sempre stata difficile e incerta.

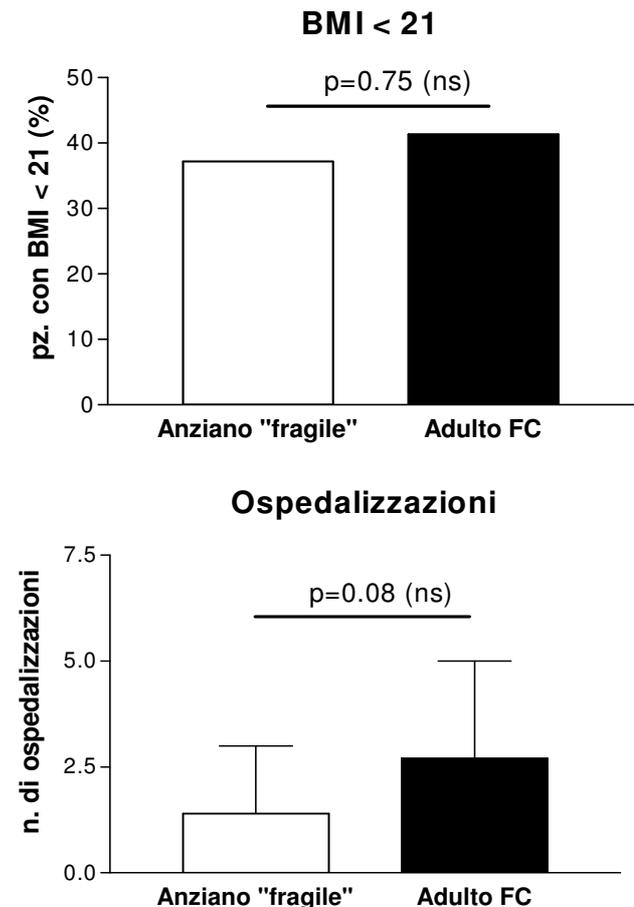
In primo luogo il paziente anziano fragile è caratterizzato dal fenomeno della vulnerabilità: con l'età, infatti, si assiste ad una progressiva perdita di funzione di molti organi ed apparati. Tale vulnerabilità va accrescendosi passando dall'età geriatrica più giovane a quella degli "oldest old". Alla luce di ciò, si comprende facilmente come il risultato sia differente quando una stessa malattia affligge anziani più giovani ("young old") rispetto a quelli più vecchi ("oldest old"), in cui le riserve funzionali si sono progressivamente ridotte. A differenza di quanto accade in età adulta, anche una monopatia, quando incide su un organismo invecchiato, può far precipitare il fenomeno della fragilità.

Un secondo aspetto da considerare è che nella definizione di anziano fragile, così come nella definizione dell'adulto con FC, non rientrano soltanto criteri puramente clinici (comorbidità, polifarmacoterapia), ma anche altri fattori quali lo stato socio-ambientale ed economico critico.

Tab.1. Caratteristiche dell'anziano fragile e degli adulti con FC

PARAMETRI	Anziano fragile (n=1640)	Adulto FC (n=89)	P
Età (anni)	84.9 \pm 8.0	26.8 \pm 6.1	0.001
Sesso femminile (%)	73.0	44.9	0.01
BMI < 21 (%)	37.2	41.3	(NS)
n. pazienti con > 4 patologie (%)	73.7	77.5	(NS)
n. pazienti con > 6 farmaci (%)	71.3	85.4	(NS)
n. pazienti con attività di base della vita quotidiana (BADL) perse > 4 (%)	86.6	75.3	(NS)
n. pazienti con attività strumentali della vita quotidiana perse (IADL) > 6 (%)	87.4	95.4	(NS)
Ospedalizzazioni/anno	1.4 \pm 1.6	2.7 \pm 2.3	(NS)

Fig. 1. BMI (A) ed Ospedalizzazioni (B) dell'anziano fragile e del paziente adulto con FC



Continua a pag. 14

Caratteristiche cliniche del paziente adulto con FC

Le caratteristiche cliniche dei pazienti adulti con FC, rappresentate dalla polipatologia, polifarmacoterapia, malnutrizione, dalle frequenti ospedalizzazioni, disabilità e dalla morte precoce, riflettendo la gravità della malattia, l'interessamento multi-organo e la riduzione della sopravvivenza, rendono il quadro clinico sovrapponibile a quello del paziente anziano "fragile" (4).

La presenza del gene CFTR mutato, in tutti gli epiteli esocritini dell'organismo, conduce alla comorbilità intrinseca tipica della patologia, rappresentata dalle patologie elencate in tabella 2 (5-7). Nell'ambito della comorbilità intrinseca alla malattia, è da notare che l'avanzare dell'età, e quindi la progressione della storia naturale della malattia, ha portato alla manifestazione di patologie che in passato non erano rilevanti per la ridotta sopravvivenza dei pazienti: le sindromi vasculitiche/artritiche, l'osteoporosi, l'evoluzione cirrotica dell'epatopatia cronica colestatica, le complicanze angio- e neuropatiche del diabete mellito, il cuore polmonare cronico, la degenerazione della aspergillosi broncopolmonare allergica ad aspergilloso invasiva, la sepsi da germi polmonari tipici dell'età adulta (*Burkholderia Cepacia*).

D'altra parte, l'incremento della sopravvivenza ha portato alla manifestazione di altre patologie estranee alla FC ed in parte collegate all'invecchiamento (tabella 3) quali l'ipertensione arteriosa sistemica, le aritmie cardiache, gli accidenti cerebrovascolari, l'ipertiroidismo e le tiroiditi, le dislipidemie, problemi genito-urinari, l'ansia e la depressione maggiore (comorbilità estrinseca) (11).

Nella tabella 4 sono elencati i farmaci utilizzati: l'interazione tra farmaci e i conseguenti effetti indesiderati rappresentano una caratteristica molto simile a quella del paziente anziano "fragile".

Le frequenti riacutizzazioni broncopolmonari, infine, rappresentano anche la causa della perdita di BADL e IADL dei pazienti adulti con FC attraverso la malnutrizione proteico-energetica, la terapia antibiotica e.v., il decadimento clinico generale e respiratorio (19-22).

Riduzione dei meccanismi di riserva omeostatici

La caratteristica comune del paziente anziano "fragile" e del paziente adulto con FC è sicuramente la ridotta riserva omeostatica, cioè la scarsissima capacità di risposta a stimoli nocivi esterni e la progressiva riduzione della capacità funzionale di organi ed apparati (25).

Il polmone non sfugge a questa regola: nella fig. 4A, infatti, è evidenziato come la capacità vitale e la massima capacità respiratoria, indici fedeli della funzionalità respiratoria, mostrino un declino età-dipendente. Tale fenomeno, nell'anziano, è molto spesso associato a un incremento età-correlato della prevalenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva (29). E' sorprendente come nei pazienti adulti con FC il declino della funzionalità polmonare sia anch'esso correlato non all'età biologica del paziente bensì al numero di riacutizzazioni respiratorie nel tempo: nella fig. 4B, infatti, è mostrato come il FEV₁, indice anch'esso fedele della funzionalità respiratoria ed in particolare delle piccole vie aeree, si riduca progressivamente con il numero di riacutizzazioni pol-

Fig. 2. Comorbilità e Polifarmacoterapia nell'anziano fragile e nel paziente adulto con FC

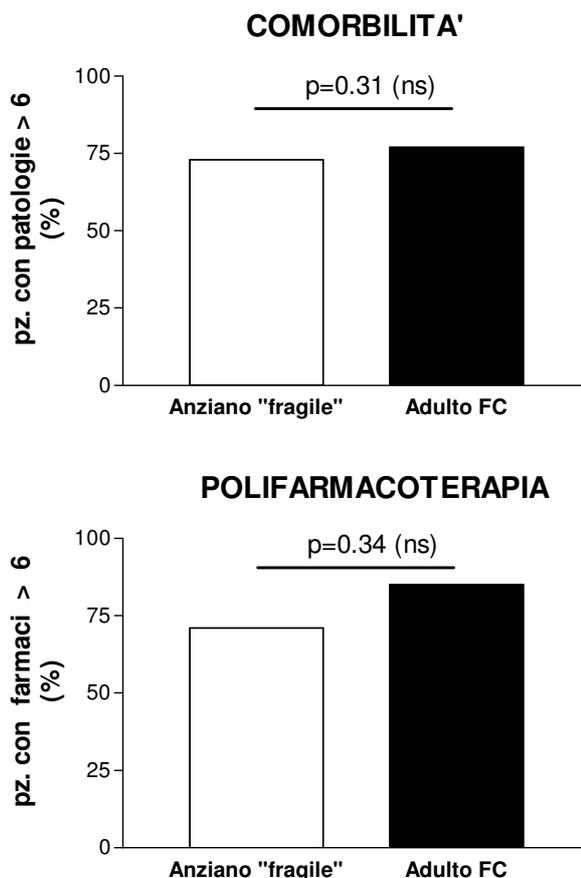


Fig. 3. Disabilità nell'anziano fragile e nel paziente adulto con FC

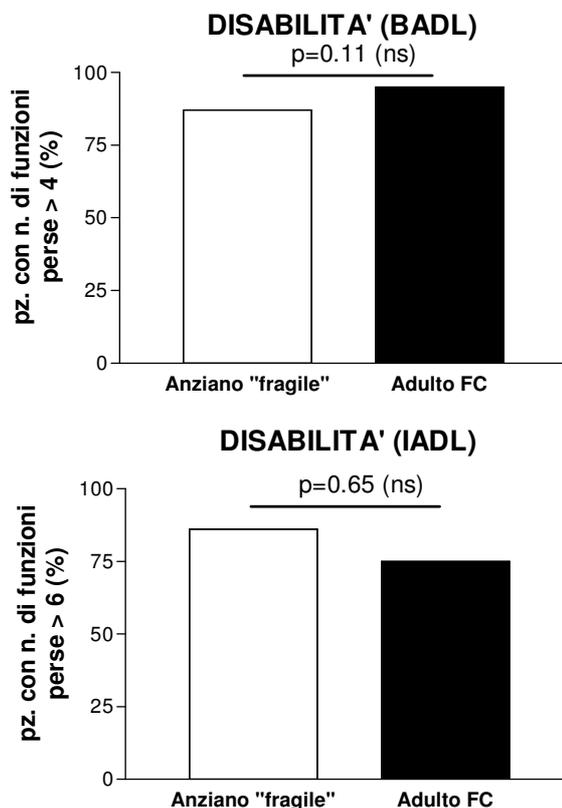


Tabella 2. Comorbidità intrinseca in pazienti adulti FC

Apparato respiratorio superiore
Poliposi nasale
Pansinusite
Apparato respiratorio inferiore
Broncopneumopatia cronica bronchiectasica
Insufficienza respiratoria cronica
Emottisi
Pneumotorace
Aspergilloso broncopolmonare allergica
Aspergilloso Broncopolmonare invasiva
Sepsi
Apparato cardiovascolare
Cuore polmonare cronico
Cardiomiopatia dilatativa
Apparato digerente
Insufficienza pancreatica esocrina
Epatopatia cronica col estatica
Steatosi epatica
Cirrosi epatica
Colelitiasi
Prolasso rettale
DIOS (equivalenti meconiali)
Pancreatiti ricorrenti
Sistema endocrino
Diabete mellito
Complicanze diabetiche angiopatiche
Complicanze diabetiche neuropatiche
Apparato riproduttivo
Azoospermia ostruttiva (maschio)
Muco cervicale denso (femmina)
Apparato osteo-articolare
Sindrome artritica e/o vasculitica
Osteoporosi
Ghiandole sudoripare
Sindrome da perdita di sali

Tabella 3. Comorbidità estrinseca in pazienti adulti FC

Apparato cardiovascolare
Iperensione arteriosa
Aritmie cardiache
Apparato digerente
Malattia da reflusso gastro-esofageo
Ulcera gastro-duodenale
Morbo di Crhon
Celiachia
Appendicite
Iperplasia nodulare focale
Cisti splenica
Sistema endocrino e metabolismo
Diabete mellito
Ipercortisolismo
Iperteroidismo, Tiroiditi
Dislipidemia
Iperuricemia
Apparato genito-urinario
Insufficienza renale cronica
Litiasi renale
Miomi uterini
Sistema nervoso e malattie psichiatriche
Epilessia
Miastenia Gravis
Ansia
Depressione
Disturbi del comportamento
Apparato osteo-articolare
Cifoscoliosi, Cifosi
Malattie immunologiche-reumatologiche
Asma bronchiale allergica, Orticaria
Lupus Eritematoso Sistemico
Amiloidosi sistemica
Tumori
Ependimoma cerebrale
Neurofibromatosi

Tabella 4. Farmaci utilizzati nei pazienti adulti FC

Apparato respiratorio	Antiemetici
Fluidificanti per aerosol	Procinetici
Ossigenoterapia	Fermenti lattici
Antibiotici per os/e.v./aerosol	Integratori salini
Corticosteroidi per os/e.v./aerosol	Integratori alimentari per os/e.v.
Broncodilatatori per os/e.v./aerosol	Sistema endocrino
Antifungini per os/e.v.	Antitiroidei
Antiemorragici per os/e.v.	Antidiabetici orali
FANS (ibuprofene)	Insulina
Inibitori del recettore dei leucotrieni	Ipouricemizzanti
Apparato cardiovascolare	Apparato osteo-articolare
Cardioattiva	Antiosteoporosi
Antiipertensivi	FANS
Diuretici	Altro
Apparato digerente	Antipiretici, Antidolorifici, Psicofarmaci
Estratti pancreatici	
Gastroprotettori	
Vitamine	
UDCA	
Lassativi	

Continua a pag. 16

monari e che dopo ogni riacutizzazione il parametro riparta da un livello sempre più spostato in basso.

La stretta analogia tra la riduzione della funzionalità respiratoria età-correlata nel paziente anziano "fragile" e quella riacutizzazione-correlata del paziente adulto con FC rende ancor più sovrapponibili i quadri clinici dei due gruppi di pazienti, resi uniformi da una progressiva riduzione dei meccanismi di riserva omeostatica di un organo fondamentale per l'organismo qual è il polmone.

fig.4A

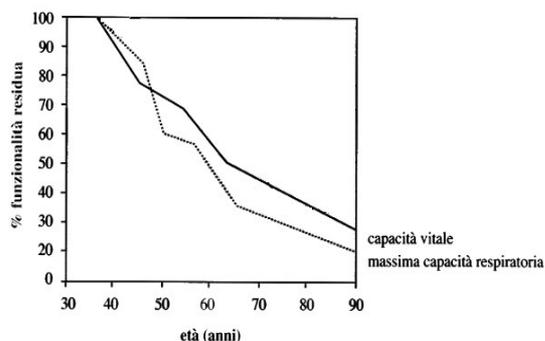
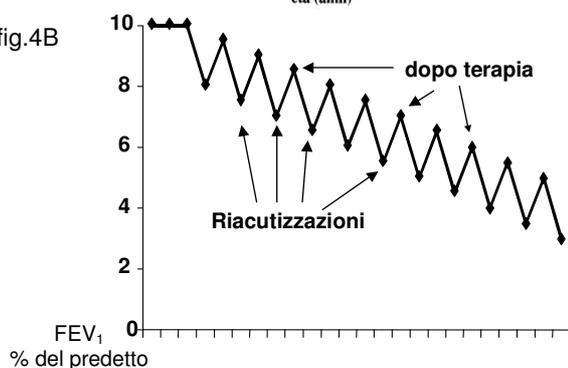


fig.4B



CONCLUSIONI

Da quanto esposto appare evidente che le caratteristiche cliniche dei pazienti appartenenti al gruppo degli anziani "fragili" e dei pazienti adulti con FC, fatta eccezione per l'età ed il sesso, siano molto simili in termini di ridotto stato nutrizionale, elevata prevalenza di comorbilità, polifarmacoterapia, disabilità, ospedalizzazioni e per una ridotta riserva funzionale, soprattutto per quanto riguarda l'apparato respiratorio.

La complessità di tali quadri clinici necessita di una professionalità sia medica che infermieristica "multidisciplinare", in grado di gestire la "fragilità" che accompagna tanto il paziente di interesse geriatrico quanto il paziente adulto con FC.

BIBLIOGRAFIA

1. Senin U. Il Paziente Geriatrico. In: Senin U (Ed). Paziente anziano e paziente geriatrico. Edises: Napoli, 1999, pp.221-262.
2. Fried LP. Frailty. In: Hazzard W.R., Bierman E.L., Blass J. P., Ettinger Jr. W.H., Halter J.B., Ouslander J.G. (eds). Principles of geriatric medicine and gerontology., 4th edition, McGraw-Hill: 1999, pp.1149-1156.
3. Hogan DB, MacKnight C, Bergman H, on behalf of the Steering Committee, Canadian Initiative on Frailty and Aging: Aging clinical and experimental research Vol. 15 n° 3 (suppl.) Giugno 2003.
4. Collins PS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. Science 1992; 256: 774-9.
5. Riordan JR. The cystic fibrosis transmembrane conductan-

6. Schwiebert EM, Egan ME, Hwang TH, et al. CFTR regulates outwardly rectifying chloride channels through an autocrine mechanism involving APT. Cell 1995; 81: 1063-73.
7. Stutts MJ, Canessa CM, Olsen JC, et al. CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels. Science 1995; 269: 847-50.
8. Quinton PM. Cystic fibrosis: a disease of electrolyte transport. FASEB J 1990; 4: 2709-17.
9. Oppenheimer EH, Esterly JR. Pathology of cystic fibrosis: review of the literature and comparison with 146 autopsied cases. Perspect Pediatr Pathol 1975; 2: 241-78.
10. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso FJ, Cutting GR. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 5121-88.
11. Noone PG, Knowles MR. 'CFTR-opathies': disease phenotypes associated with cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations. Respir Res 2001; 332: 1475-80.
12. Chillon M, Casals T, Mercier B, et al: Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferents. N Engl J Med 1995; 302:1475-80.
13. Noone PG, Zhou Z, Silverman LM, Jowell PS, Knowles MR, Cohn JA. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. Gastroenterology 2001; 121: 1310-9.
14. Registro Italiano per la Fibrosi Cistica. Anno 2001.
15. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry Annual Data Report 2001.
16. Viviani L, Padoan R, Giglio L, Bossi A. The Italian registry for cystic fibrosis: what has changed in the last decade. Epidemiol Prev 2003;27:91-6.
17. Monti MA, Pizzamiglio G, Gervasini N, Secchi GC. Cystic fibrosis in adults. Ann Ital Med Int 2002;17:229-41.
18. Pogue RE, Warwick WJ. Cystic fibrosis. A new challenge to internal medicine. Minn Med. 1969;52:1551-5.
19. Warwick WJ, Pogue RE, Gerber HU, Nesbitt CJ. Survival patterns in cystic fibrosis. J Chronic Dis 1975;28:609-22.
20. Warwick WJ, Pogue RE. Cystic fibrosis. An expanding challenge for internal medicine. JAMA 1977;14:238:2159-62.
21. Ninkovic M, Milla CE, Warwick WJ. Cystic Fibrosis: soon to be a geriatric problem. 25° Congresso Europeo di Fibrosi Cistica. Genova, 20-23 giugno 2002.
22. Warwick WJ, Milla CE, Dodge JA. Aging with Cystic Fibrosis: organization of an international project. 26° Congresso Europeo di Fibrosi Cistica. Belfast, 4-8 giugno 2003.
23. Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, et al. Characteristics of the SAGE database : a new resource for research on outcomes in long-term care. J Gerontol 1998;53A:M1-M9.
24. CONSENSUS STATEMENT EUROP RESP J 200-0;16:749-767.
25. Bortz WM. A conceptual framework of frailty. J Gerontol Biol Sci Med Sci 2000;57:M283-M288.
26. F. Cacciatore, P. Abete, C. Calabrese, V; Carnovale, D. De Santis, G. Luchetti, N; Ferrara, M. Varricchio, F. Rengo. Ruolo del supporto sociale sulla mortalità nella popolazione anziana: esperienza dell'Osservatorio Geriatrico Campano. Giornale di Gerontologia 2000;48:20-29.
27. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study (MRC CFAS) and Resource Implication Study (RIS MRC CFAS). Profile and disability in elderly people: estimates from a longitudinal study. Br Med J 1999;318:1108-1119.
28. Cacciatore C, Gallo C, Ferrara N et al. Morbidity patterns in aged population in southern Italy. A survey sampling. Arch. Geront. Geriatr 1998;26:201-212.
29. Bellia V. Quality of life in chronic airway disease of the elderly: the SARA study. Salute respiratoria nell'anziano. Aging 1998;10:175-185.

Assegnato ad una infermiera italiana il premio "Best Care Scholarship" dell' International Nurse Specialist Group-Cystic Fibrosis.

Ogni 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. Quest'anno il premio è stato assegnato all'Infermiera Stella Neri, del Dipartimento di Pediatria dell'Università di Firenze, Sezione di Scienze delle professioni sanitarie, la quale ha presentato un progetto dal titolo "Perception and management of procedural pain and fear in the child with Cystic Fibrosis"

Scopo del premio 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.

www.cfnurses.net/italiano.html

Elezione di tre consiglieri nel Board della ECFS

Scade il 30 aprile il termine per presentare le candidature al Consiglio Direttivo della European CF Society. Dovranno essere rinnovate le cariche di Tesoriere, Segretario, ed un posto di consigliere. Le candidature, accompagnate da un CV del candidato vanno inviate a info@ecfsoc.org

Due italiani nel comitato organizzatore del Congresso ECFS 2007

Anche il prossimo anno l'Italia sarà

rappresentata nel Comitato Organizzatore del Congresso Europeo FC da due persone. Si tratta del Prof. Massimo Conese (Foggia) e del Prof. Filippo Festini (Firenze). Il Congresso si terrà a Belek, in Turchia.

Call for Abstract del Congresso USA

Scade il 26 maggio alle ore 18 italiane il termine per la presentazione degli abstracts scientifici per il 2006 North American Cystic Fibrosis Conference. Il Congresso si terrà quest'anno a Denver, Colorado. Il sito per la presentazione online degli abstracts è

<http://nacfc.abstractcentral.com>

La coordinatrice del Gruppo Infermieri della SIFC lascia il Centro FC di Verona.

La coordinatrice del Gruppo Infermieri della SIFC, Silvana Ballarin, lascia il Centro FC di Verona, spostata ad altro incarico non assistenziale. Co-fondatrice e coordinatrice del Gruppo Infermieri, Ballarin era caposala del Centro di Verona da oltre venti anni. Il Consigliere Regionale del Veneto Carlo Covi (Gruppo Misto) ha presentato un'interpellanza a risposta scritta alla Giunta Regionale del Veneto (n.131/2006) per conoscere "le motivazioni che hanno portato a rimuovere dall'incarico una persona capace e valida con la conseguente perdita

di un patrimonio di esperienza e umanità per i pazienti affetti da Fibrosi Cistica".

IV Seminario di Primavera della Fondazione Italiana FC

Il 20 maggio 2006 si terrà a Verona il consueto appuntamento primaverile organizzato dalla Fondazione. I temi di quest'anno saranno: il Diabete in FC, la Nutrizione, la Comunicazione via Internet. Per informazioni e per scaricare programma e scheda di adesione:

www.fibrosicistica.com

Convegno sul ricondizionamento all'esercizio fisico.

L'ARIR, Associazione Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria organizza il Corso "Il Ricondizionamento all'esercizio fisico nel paziente respiratorio". Il corso si tiene a Verona dal 24 febbraio al 13 maggio. Per informazioni www.arirassociazione.org

"L'assistenza in Fibrosi Cistica dal Centro al Territorio ...e ritorno"

Il Corso, organizzato dal Servizio FC di Cerignola si svolgerà nell'arco di cinque giornate dal 22 aprile al 7 ottobre di quest'anno. Gli argomenti trattati saranno: la diagnosi, la nutrizione e la patologia digestiva, la patologia respiratoria, le complicanze, la terapia, Per informazioni:

f.cistica@libero.it

Rinnovo dell'iscrizione alla SIFC 2006

E' aperta la campagna per il rinnovo dell'iscrizione alla Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica per il 2006. Una SIFC numerosa avrà sempre più forza per far sentire la voce degli operatori del mondo Fc nelle sedi istituzionali. Il CD ringrazia tutti i soci per il loro contributo di idee e di proposte e li invita a rinnovare l'iscrizione per il 2006 (Euro 30). Come fare:

per chi ha già compilato una prima volta la scheda di iscrizione alla SIFC 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 2006)

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 2006) 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 online oppure scaricarla in formato word, compilarla ed inviarla per posta elettronica a sifc@sifc.it per fax allo 055/570380 o anche per posta tradizionale a "Prof. Filippo Festini Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze Ospedale Meyer, via L. Giordano 13, 50132 Firenze"

Riflessioni e spunti sul Congresso CFF 2005

B. Assael, Centro Fibrosi Cistica del Veneto - Verona

L'avvertenza, necessaria, è che questa nota sul congresso della CF Foundation riguarda solamente gli studi di interesse clinico. In secondo luogo, essa non si basa su una revisione dell'enorme mole di lavori presentati sotto forma di poster, ma sulle relazioni presentate oralmente.

L'impressione, molto generale, è che le grandi novità siano mancate, come in tutte le ultimissime edizioni della CF conference e, soprattutto, che stiamo attraversando, da oramai diversi anni, un momento di pausa per quanto riguarda la possibilità della terapia genica, grande assente, se non per comparse marginali e molto sperimentali. Come pure, le promesse della proteomica e delle staminali non sono ancora realizzate. Altro grande assente da congresso è il trapianto polmonare, per ora unica speranza per il paziente grave, al quale gli organizzatori hanno pensato che fosse superfluo dedicare un'intera seduta. Visione che contrasta con il grande spazio dedicato al trapianto dalla European Respiratory Society e dall'American Thoracic Society.

Detto questo, la mia personale impressione non è pessimistica. Forse erano stati eccessivi gli entusiasmi degli anni 1990. Arrivano a maturazione gli studi sui geni modificatori, pur fra non poche difficoltà e contraddizioni, compaiono i primi farmaci attivi risultati degli screening farmacologici e maturano gli studi su farmaci che hanno avuto un quasi decennale sviluppo in laboratorio e in fase 1/2. Infine, si compiono passi in avanti sulla strada della terapia antibiotica aerosolica e si approfondiscono i metodi in grado di individuare precocemente il paziente a rischio.

Modificatori: fra speranze e contraddizioni.

La ricerca sui geni modificatori ha compiuto un deciso passo avanti e si apre alle prospettive del genome scanning e della farmacogenomica. Le implicazioni sono importanti, non solo da un punto di vista conoscitivo, ma anche perché oggi disponiamo di farmaci in grado di agire su proteine prodotte da potenziali geni modificatori come le statine, le PPARg, o farmaci antagonisti del TNF, inibitori delle proteasi e sostituti dell'alfa1 antitripsina.

Non si tratta di una ricerca semplice, come dimostrato dal fatto che gruppi diversi sono giunti a risultati conflittuali. Per quanto riguarda l'identificazione di geni che possono influenzare la comparsa di ileo da meconio, per esempio, il gruppo di Zielinski, a Toronto e il CF Twin and Sibling Study hanno rispettivamente confermato e escluso un'associazione con un locus nel cromosoma 19q13 come possibile gene modificatore.

Alcune varianti del TGFb1 individuate come peggiorative dallo studio condotto a Chapel Hill sono state confermate in un ampio studio canadese. Ma la variante TGFb1 TT è un modificatore protettivo (Drumm et al, presentato a Baltimora e pubblicato su NEJM) o peggiorativo dell'andamento della fibrosi cistica?

(Corvol et al presentato a Baltimora?). Varianti del gene alfa1 anti-proteasi sono state associate con forme meno gravi di malattia polmonare (Henry, 2001), ma poi l'ipotesi è stata negata (Fargolias, 2003). L'allele A a -308 del TNFa è stato associato a una malattia più grave, (Hulle Thompson, 1998), ma poi questa associazione è stata negata. Dati contraddittori sono anche emersi per quanto riguarda la glutatione-s-transferasi (Hull e Thompson, 1998 vs Flamant 2004). E non è ancora chiaro se la mannose binding lectin sia o meno un gene modificatore per la fibrosi cistica.

A livello epatico probabilmente il gene modificatore più importante è l'alfa1 antitripsina, ma uno studio internazionale sta ancora reclutando pazienti per arrivare a una conferma del dato.

Antibiotici

Sono state presentate conferme sull'utilità della azitromicina a 12 mesi nel bambino e soprattutto sulla tollerabilità. Non compaiono eventi avversi gastrointestinali, non sembra aumentare la frequenza di micobatteri non tubercolari e di stafilococco aureo meticillino resistente.

Vi sono diversi nuovi antibiotici per via aerosolica: aztreonam, amikacina liposomiale.

Interessante la presentazione della formulazione di amikacina SLIT. Si tratta di una nuova tecnologia per la somministrazione aerosolica di liposomi. L'amikacina possiede un'elevata attività contro la *Pseudomonas aeruginosa*, viene incapsulata in uno strato doppio di lipidi neutri, nebulizzata in goccioline di circa 3 micron contenenti oltre 300 liposomi per goccia. Le concentrazioni raggiunte nello sputo di pazienti colonizzati da *Pseudomonas* sono elevate per il fatto che l'escreato infetto contiene un ramnolipide, prodotto dallo stesso batterio, che favorisce il rilascio del farmaco dall'involucro lipidico (la formulazione viene denominata a release facilitato). Bonnie Ramsey ha presentato i dati sulla persistenza dell'eradicazione della *Pseudomonas aeruginosa* dopo il primo isolamento in una casistica pediatrica, confermando sia l'elevata capacità di TOBI di eradicare il germe sia la persistenza dell'eradicazione dopo un singolo trattamento di un mese.

Felix Ratjen, ora a Toronto, ha portato dati sull'effetto antinfiammatorio del DNase nelle vie aeree (incidentalmente Ratjen ha anche presentato dati sulla riduzione di surfattante correlata al peggioramento della funzione respiratoria in un arco di 3 anni di follow up e sulle metalloproteinasi nello sputo FC). L'introduzione precoce del DNase in pazienti pediatriche con normale funzione respiratoria ritarda lo sviluppo di infiammazione documentata con la presenza di neutrofili nel BAL.

L'uso del Palivizumab ha un ruolo nei pazienti con fibrosi cistica per prevenire infezioni da virus respiratorio sinciziale? Sono stati presentati dati

negativi.

Sistema endocrino

Un trattamento continuativo di sei mesi con calcitriolo non migliora la densità ossea, ma i pazienti reclutati in questo lavoro condotto a Chapel Hill erano pochi (40). Tuttavia il trattamento sembra sicuro: in due anni di studio il numero di episodi di ipercalciuria non è stato superiore nel gruppo calcitriolo rispetto a quello trattato con placebo.

Screening neonatale

Sono stati presentati dati limitati all'esperienza americana, senza confronti fra esperienze in atto nel mondo. L'atteggiamento è cambiato e la raccomandazione attuale è ampiamente favorevole allo screening neonatale. Vari Stati degli USA hanno in corso programmi anche se con caratteristiche diverse. Si tratta del risultato della martellante azione a favore dello screening sostenuta dal gruppo del Wisconsin. Le relazioni confermano il vantaggio nutrizionale nei primi mesi di vita, ma resta difficile dimostrare un vantaggio sulla funzione polmonare, specie a lungo termine. Per lunghi anni ancora, le certezze sull'efficacia dei programmi di screening dovranno basarsi sull'unico studio controllato disponibile (Wisconsin) che non sarà facilmente ripetibile, mentre è ormai da tutti riconosciuto che i confronti storici e geografici non permettono di risolvere le questioni cruciali sui vantaggi dello screening.

Infiammazione

Resta uno dei principali problemi della fibrosi cistica, anche se le strategie terapeutiche disponibili sono limitate e rischiose. Alcuni LTB₄-inibitori possono provocare gravi eventi avversi. Non vi sono state presentazioni per quanto riguarda farmaci che potrebbero agire su aspetti specifici dell'infiammazione come antagonisti TNF, come inibitori di specifiche citochine. Segno che queste strade aperte per altre patologie come Crohn o artrite reumatoide non hanno un ruolo nella FC? Oppure le prime esperienze hanno condotto a risultati negativi? Restiamo, dunque, fermi a steroidi, ibuprofene e, forse, alla azitromicina.

PPAR

Questa classe di recettori sta destando molto interesse per la possibilità di un suo coinvolgimento nella patogenesi del danno nella FC. Si sono segnalate anomalie funzionali e di espressione (bassi livelli di espressione nella FC, mancato aumento in risposta a uno stimolo batterico). E' anche ipotizzato un loro legame con il metabolismo del DHA

Terapie sperimentali

Lo sviluppo delle terapie farmacologiche rappresenta forse l'aspetto più interessante degli ultimi anni nella fibrosi cistica, dato che la terapia genica richiederà altri anni per ricomparire a livello clinico.

A mio parere, i farmaci con potenziale uso nella fibrosi cistica hanno un punto forte nel fatto di rappresentare

lo sviluppo consequenziale di un modello patogenetico della malattia polmonare. Quello oggi più accreditato è stato sviluppato prevalentemente nei laboratori di Ric Boucher a Chapel Hill. Questi ricercatori sono giunti alla conclusione che il liquido che ricopre la superficie delle vie aeree è ridotto di volume e isotonic, risultato di una disidratazione isosmotica da eccessivo riassorbimento di sodio. La ridotta clearance mucociliare ne è la conseguenza. Sembra banale e scontato, ma i dati empirici e definitivi a supporto di questa ipotesi sono stati ottenuti solo in anni recenti grazie allo sviluppo di sofisticati modelli sperimentali dovuti al gruppo di Chapel Hill.

Dove siamo dal punto di vista farmacologico? Ha fatto il punto della situazione una bella relazione plenaria di Christopher H Goss dal titolo: 50 years of CF clinical trias research: accelerating the progress. Egli ha parlato dello sviluppo di un nuovo derivato dell'UTP, prodotto dalla Inspire (INSP37217- denufosol tetrasodio) più stabile e attivo rispetto al composto parentale e dimostratosi in grado di aumentare la clearance mucociliare nel paziente. Molte speranze desta anche il composto dalla sigla 552-02, inibitore del canale del sodio sviluppato dalla Parion Sciences in grado di aumentare, nel volontario sano e in pazienti FC, la clearance mucociliare.

I ricercatori australiani hanno portato a termine studi clinici controllati sull'uso della soluzione salina ipertonica (7%) dimostrandone i benefici clinici sulla funzione respiratoria e sulla riduzione degli episodi di esacerbazione. In linea con questi dati sono i risultati relativi all'inalazione del mannitolo, sostanza finora nota come diuretico osmotico che ha già ottenuto risultati interessanti in pazienti con bronchiectasie (Daviskas et al AJRCCM) e che viene ora sviluppata dalla Pharmaxis in uno studio di fase due, che coinvolge 8 centri. Sembra già dimostrato un aumento di FEV₁ di 120 ml in pazienti FC. Davvero meritevole di ulteriore studio!

Vi sono altre molecole promettenti dal punto di vista sperimentale. Luis Galietta ha presentato esperimenti che dimostrano la possibilità di attivare CFTR con i calcio antagonisti (diidropiridine). Altri dati interessanti sono emersi per quanto riguarda nuovi composti in grado di aumentare il *readthrough* delle mutazioni stop che possono essere somministrati per via orale. Essi sono strutturalmente diversi dagli aminoglicosidi. E' in corso uno studio di fase due in due centri statunitensi e in Israele si baserà sulla misurazione dei potenziali nasali.

I dati relativi alla riduzione dei livelli di glutazione nella FC sono ormai consolidati. Ne sono derivati studi con somministrazione orale di N acetil cisterna (da 600 a 1000 mg x3 al giorno) Questa terapia aumenta i livelli di glutazione nei neutrofili, diminuisce i livelli di IL8 e di elastasi neutrofili essa potrebbe, quindi, avere effetto benefico nella fibrosi cistica, ma sono necessari ora studi clinici controllati.

Vaccinazione anti-Pseudomonas

Dopo avere ottenuti risultati positivi in un primo studio controllato, i ricercatori della Berna proseguono uno studio europeo (prevalentemente in Francia, ma sei centri italiani vi stanno anche partecipando) e programmano uno studio analogo negli Stati Uniti. I dati preliminari, già pubblicati indicano una certa efficacia clinica nella riduzione delle infezioni croniche da Pseudomonas.

Nutrizione

La decisione di nutrire i pazienti FC on diete ipercaloriche non ristrette in grassi ha rappresentato, per unanime consenso, uno dei maggiori miglioramenti nelle cure. I dati del registro americano mostrano chiaramente il miglioramento medio dei parametri nutrizionali nella popolazione pediatrica FC avvenuto dal 1988 all'ultimo quinquennio. La nutrizione è stato uno degli argomenti più battuti nel corso del congresso di Baltimora con numerose relazioni ad essa dedicate (Milla, Quinton, Borowitz, Moran). Tutti i dati disponibili portano a concludere che il miglioramento della crescita somatica nei primi anni di vita è possibile e che garantirebbe un miglioramento della crescita polmonare (come sostenuto da dati sperimentali presentati da Carlos Milla). Ne risulterebbero migliori parametri funzionali respiratori a lungo termine. A dar credito allo studio sullo screening neonatale del Wisconsin, la migliore nutrizione del bambino nel primo anno di vita rappresenterebbe il principale vantaggio dello screening neonatale. Il problema aperto è se si tratta solo di dare un migliore supporto nutrizionale, di introdurre un maggior facilità tecniche nutrizionali invasive, oppure quello di modificare la dieta in maniera da arricchirla di sostanze con potenziale effetto antinfiammatorio (es omega-3). Quest'ultimo aspetto è stato discusso dalla Moran, diabetologa di Minneapolis.

Introdurre tecniche per il riconoscimento precoce dei casi a rischio

Abbiamo già parlato della nutrizione. E' possibile che i parametri antropometrici siano già significativamente alterati a 3-4 anni di vita nel paziente a rischio di malattia respiratoria grave. Ciò permetterebbe di instaurare presto trattamenti aggressivi.

La radiografia del torace non è un indice precoce, la TAC ad alta risoluzione lo è di più, ma impone una forte irradiazione (anche se vi è discussione su quanto forte essa effettivamente sia). Per individuare danni precoci (air trapping, disomogeneità) la TAC dovrebbe essere condotta in inspirio/espriro e questo è più difficile da fare nel bambino piccolo. Le prove di funzionalità

respiratoria nel piccolo si fanno solo in pochi centri, anche se sembrano essere molto sensibili.

Alla ricerca di tecniche sempre più sensibili e semplici da applicare nel bambino piccolo, il gruppo di Great Ormond Street (Colin Wallis) ha presentato dati ottenuti con la tecnica del washout con gas inerti (multiple breath inert gas wash-out test) tecnica facilmente applicabile anche nel lattante in grado di dare importanti informazioni funzionali.

Quindi, combinando una serie di metodi che vanno dalla valutazione nutrizionale, alla TAC, a prove funzionali respiratorie che danno informazioni sullo stato delle piccole vie dovremmo essere facilmente in grado di individuare il piccolo paziente ad alto rischio e di concentrare su di esso una serie di sforzi per migliorarne la prognosi.

Forse a questo bisognerebbe essere in grado di aggiungere un test in grado di rivelare lo stato infiammatorio. Di questo, invece, si è poco parlato, malgrado il fatto che negli ultimi due-tre anni siano apparsi in letteratura vari lavori sulla misurazione di mediatori dell'infiammazione nel condensato dell'aria esalata. Questa tecnica potrebbe rivelarsi molto utile nell'individuare i piccoli pazienti a maggior rischio, ma la maggior parte degli esperti preferisce concentrarsi su tecniche come la misura delle molecole infiammatorie nello sputo indotto o nel BAL.

Conclusioni

La North American CF Conference non è un convegno riassumibile in poche pagine, specie se non vi è un evento cruciale che focalizzi l'attenzione.

Come abbiamo visto, quello del 2005 è stato un convegno ricco di conferme, ma con scarse novità. Tuttavia, alcuni filoni di ricerca, specie quelli farmacologici, portano a risultati promettenti. Una delle difficoltà ora sarà di riuscire a condurre gli studi clinici necessari. Anche se nel corso del congresso qualcuno ha sottolineato che, nel 2003, il 7% dei pazienti compresi nel registro americano hanno partecipato a studi clinici, il numero di molecole disponibili per studi di fase 3 mi sembra superiore alla capacità di testarle. Questo mi pare particolarmente grave per l'Europa che non ha sviluppato, contrariamente agli Stati Uniti, un network per gli studi clinici che ha ampiamente dimostrato le proprie potenzialità emergendo in diverse presentazioni. Anche se nessuno dei farmaci in arrivo rappresenta la terapia della fibrosi cistica, alcuni potranno offrire buoni vantaggi. Ma, è chiaro, il cambiamento della prognosi nella fibrosi cistica deve contare ancora su tempi lunghi.

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)

Martin SL, Downey D, Bilton D, Keogan MT, Edgar J, Elborn JS. Safety and efficacy of recombinant alpha1-antitrypsin (rAAT) therapy in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006 Feb;41(2):177-83.

Studio controllato in doppio cieco, che ha arruolato 39 paz FC di età > 16 aa (media 28 aa) con capacità vitale (VC) > 40% del predetto, randomizzati in 4 gruppi: trattati per via aerosolica con rAAT 500mg, 250 mg, 125 mg e con *placebo* una volta al dì per 4 settimane.

Outcome primario: variazione, rispetto al basale, di attività dell'elastasi neutrofila (NE) libera su escreato; outcomes secondari: variazioni, rispetto ai valori basali, di complessi NE/AAT su escreato e siero, di interleuchina 8 (IL8), mieloperossidasi (MPO) e recettori TNFp55 su escreato, di VC, FVC e FEV1.

Si è osservata un differenza statisticamente significativa solo per i complessi NE/AAT su escreato tra il gruppo *placebo* ed il gruppo trattato con rAAT 125 mg/die (ma non con i dosaggi superiori) e per MPO tra il gruppo *placebo* ed il gruppo trattato con rAAT 500 mg/die.

Gli autori concludono che tali risultati, contraddittori e in parziale disaccordo con dati precedenti, sono da imputare alla brevità dello studio, all'esito della randomizzazione che ha attribuito al gruppo *placebo* i pazienti più anziani e con peggior funzione respiratoria ed al gruppo AAT 500mg i soggetti con i valori basali più bassi di attività NE libera, alla difficoltà del farmaco a diffondere uniformemente nell'albero bronchiale.

Serisier DJ, Shute JK, Hockey PM, Higgins B, Conway J, Carroll MP. Inhaled heparin in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2006 Feb;27(2):354-8.

Studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, crossover che ha arruolato 18 pazienti FC adulti (età media 23 anni), media FEV1 52%, con lo scopo di valutare la sicurezza, l'attività antinfiammatoria e mucolitica dell'eparina per via aerosolica. I pazienti sono stati trattati con eparina 50.000 UI due volte al dì per via aerosolica o con placebo per 2 settimane; seguiva washout di una settimana e quindi crossover.

Outcome primario: variazioni di FEV1 dopo trattamento con eparina e placebo.

Outcome secondari: variazioni di attività di elastasi neutrofila, interleuchina 8, terminal complement complex e mieloperossidasi su escreato; variazioni di PCR su siero, peso corporeo, sintomi, qualità di vita e capacità di esercizio.

14 pazienti hanno terminato lo studio. La terapia con eparina non ha mostrato effetti collaterali. Non si è osservata variazione significativa di FEV1 nel corso dello studio. Non si sono osservate differenze significative in nessuno degli outcome secondari considerati.

Gli autori concludono che la terapia con eparina per via inalatoria è ben tollerata, non causa sanguinamento nè altre reazioni avverse; occorrono studi più lunghi, con dosi più alte o su pazienti con patologia polmonare iniziale per valutare l'efficacia.

Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med.* 2006 Jan 19;354(3):241-50.

Studio randomizzato, controllato, in doppio cieco che ha valutato l'efficacia della soluzione salina ipertonica (SI), preceduta o meno da amiloride, su diversi parametri, sia in vivo che in vitro.

Sono stati arruolati 24 pazienti FC età > 14 aa (media 26 aa), FEV1_≥ 50%, in fase di stabilità clinica, senza evidenza di ipereattività bronchiale. I pazienti erano osservati per 14 giorni, quindi randomizzati per ricevere dal 15° al 28° giorno 5 ml di soluzione di cloruro di sodio al 7% preceduta da Amiloride (1 mg/ml in 4.5 ml di soluzione di cloruro di sodio allo 0.12%) oppure da *placebo* per via aerosolica, quattro volte al dì.

Tutti i pazienti erano pretrattati con salbutamolo.

Outcome primario era la variazione percentuale di FEV1 e FVC rispetto al basale, outcomes secondari erano la variazione di clearance mucocilare (MC), FEF 25-75, RV/TLC, e qualità di vita.

La funzionalità respiratoria era valutata al giorno 1° (arruolamento), 13° (basale), 15° (prima e 2 ore dopo la 1° somministrazione del farmaco), 26° (almeno 8 ore dopo la somministrazione del farmaco) e 28° (prima e 2 ore dopo l'ultima somministrazione del farmaco)

La MC era misurata al 13° giorno (basale), al 15° (subito dopo la prima dose del farmaco), al 26° (almeno otto ore dopo l'ultima somministrazione, per valutare l'efficacia protratta), al 28° (subito dopo l'ultima dose).

La MC era sempre valutata sia come velocità in un'ora, espressione della clearance delle grandi vie aeree, sovrapponibile tra pazienti FC e controlli, sia a distanza di 24 ore come clearance cumulativa, significativamente ridotta nei pazienti FC. La MC oraria subito dopo la prima dose aumentava significativamente in entrambi i gruppi e tale aumento si manteneva anche nella misurazione al 28° giorno, subito dopo l'ultima somministrazione.

La MC misurata al 26° giorno, otto ore dopo la somministrazione del farmaco, risultava aumentata significativamente solo nel gruppo pretrattato con *placebo*

Analogamente, FEV1, FVC e FEF25-75 sono risultati significativamente aumentati al 28° giorno solo nel gruppo

pretrattato con *placebo* (aumento medio FEV1 147 ± 39 ml), ma non nel gruppo pretrattato con amiloride. In vitro l'aggiunta di SI ha aumentato il volume del fluido periciliare significativamente di più in colture cellulari FC rispetto a colture cellulari non FC, le quali peraltro rispondono con marcato aumento quando pretrattate con blocco del canale CFTR.

L'amiloride riduce il flusso di acqua transepiteliale in colture cellulari sia FC che non FC e tale effetto sembra indipendente dall'azione bloccante sul canale del sodio.

Gli autori concludono che l'inalazione di SI 4 volte al dì determina un modesto incremento della funzionalità respiratoria e che tale effetto sembra imputabile all'idratazione della superficie delle vie aeree, la quale causa un protratto aumento della MC.

Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, Belousova EG, Xuan W, Bye PT; National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 2006 Jan 19;354(3):229-40.

Studio randomizzato, controllato in doppio cieco su 164 paz FC di età > 6 aa (media 18 aa), FEV1 > 40%, in fase di stabilità clinica, che ha paragonato la somministrazione per via aerosolica di 4 ml soluzione salina ipertonica (SI) 7% due volte al dì vs soluzione fisiologica 0.9% per 48 settimane, previa broncodilatazione con salbutamolo.

Outcome primario: andamento della funzionalità respiratoria: FEV1, FVC, FEF25-75.

Outcomes secondari: qualità di vita, numero di riacutizzazioni, numero di ospedalizzazioni, analisi microbiologica su escreato, concentrazione di citochine su escreato.

Non si è osservata differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda l'andamento di FVC, FEV1 e FEF25-75. Gli autori però osservano che, considerando la media dei valori assoluti di FEV1 misurati tra la 4° e la 48° settimana, nel gruppo trattato con SI essa risulta superiore di 68 ml (valori corretti per età, altezza e sesso) rispetto al gruppo trattato con *placebo*.

Il gruppo trattato con SI ha presentato un minore numero di riacutizzazioni e tale differenza è risultata statisticamente significativa: il numero di riacutizzazioni, che hanno richiesto trattamento antibiotico, per ciascun paziente è stato 0.39 nel gruppo SI, 0.89 nel gruppo *placebo*, il numero di giorni di riacutizzazione è stato di 22 nel gruppo SI, 69 nel gruppo *placebo*, il 41% dei pazienti nel gruppo SI è rimasto libero da riacutizzazioni per tutte le 48 settimane mentre nel gruppo *placebo* solo il 16%.

Nessuna differenza si è osservata tra i due gruppi per quanto riguarda l'analisi microbiologica ed il dosaggio delle citochine su escreato (interleuchine 6, 8 e 10, TNFalfa). I principali parametri riguardanti la qualità di vita sono risultati significativamente superiori nel gruppo SI.

Gli effetti collaterali (tosse, costrizione toracica, faringite) sono risultati significativamente più frequenti nel gruppo SI, ed in 6 casi è stato necessario interrompere in modo definitivo la somministrazione.

Gli autori concludono che, seppur non è stata evidenziata una efficacia sull'andamento della funzionalità respiratoria (outcome primario), la somministrazione di SI può essere raccomandata in quanto riduce nettamente le riacutizzazioni, principale causa di peggioramento respiratorio, presenta pochi effetti collaterali e costa poco.

Ratjen F. Restoring Airway Surface Liquid in Cystic Fibrosis. N Engl J Med. 2006 Jan 19;354(3):291-3.

L'editoriale dello stesso numero del New England riporta il commento di F Ratjen ai due studi, che puntualizza alcuni aspetti:

- lo studio di Donaldson, in contrasto con precedenti osservazioni, dimostra che la somministrazione di soluzione salina ipertonica *in vitro* ha un effetto prolungato sul fluido periciliare, mentre *in vivo* determina un aumento della clearance mucociliare che perdura nel tempo.

- nello studio di Elkins non si osserva declino della funzione respiratoria nel gruppo di controllo: la soluzione fisiologica associata a broncodilatatore ha effetto terapeutico? (o lo studio è troppo breve?)

Inoltre l'80% dei pazienti di entrambi i gruppi ha infezione da *P. aeruginosa*, ma solo il 15% è trattata con tobramicina per via inalatoria. I risultati ottenuti sono applicabili ad una popolazione di pazienti trattata con protocolli diversi, come avviene negli USA (o in Italia)?

Wood D, Smyth A. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD004197.

Revisione sistematica della Cochrane: sono stati ricercati tutti i trials randomizzati e controllati (RCT) sull'esito clinico e microbiologico del trattamento antibiotico precoce dell'isolamento di *P. aeruginosa* su secrezioni bronchiali in pazienti FC e ne sono stati trovati 15; di questi 3 rispondevano ai requisiti richiesti, comprendendo in totale 69 soggetti.

2 RCT (tot 43 pazienti) paragonano tobramicina inalatoria vs *placebo* per un mese; si è osservata una significativa riduzione di positività per *P. aeruginosa* tra i pazienti trattati, ma la mancanza di diversi dati non ha permesso una analisi accurata.

1 RCT (tot 26 pazienti) paragona colistina inalatoria + ciprofloxacina per os vs terapia usuale per 3 settimane; si è osservata a 24 mesi una riduzione significativa del rischio di infezione cronica da *P. aeruginosa* tra i pazienti trattati (Odds ratio 0.12).

Gli autori concludono che c'è qualche evidenza che la terapia antibiotica precoce anti *P. aeruginosa* ottiene l'eradicazione ma occorrono ulteriori RCT anche per valutare il vantaggio clinico.

Continua a pag. 22

Texereau J, Jamal D, Choukroun G, Burgel PR, Diehl JL, Rabbat A, Loirat P, Parrot A, Duguet A, Coste J, Dusser D, Hubert D, Mira JP. Determinants of mortality for adults with cystic fibrosis admitted in Intensive Care Unit: a multicenter study. *Respir Res.* 2006 Jan 26;7(1):14

Studio multicentrico, retrospettivo, effettuato per valutare l'esito a lungo termine del ricovero in unità intensiva (UI) di pazienti FC, ed identificare i fattori prognostici.

Sono stati inclusi 42 pazienti FC adulti (età media 28 anni, range 18-54) con FEV1 medio in fase stabile di $28 \pm 12\%$, con un totale di 60 ricoveri in UI avvenuti per: riacutizzazione infettiva 40, emoftoe 9, pneumotorace 5, coma 4 (epilessia, intossicazione da benzodiazepine), follow up di trattamento chirurgico per pneumotorace 2.

Tra i 60 episodi considerati: 18 non hanno richiesto ventilazione, in 8 è stata eseguita dall'inizio ventilazione invasiva (IV) previa intubazione orotracheale, in 34 si è imposta ventilazione non invasiva (NIV). Tra questi ultimi, per insuccesso, in 11 casi si è proceduto successivamente a IV.

In totale, quindi, la IV è stata praticata in 19 episodi su 60, con una durata media di 7.3 ± 8.8 giorni.

La mortalità tra i pazienti trattati con IV è stata di 11/19 (58%), ma tra i pazienti pervenuti alla IV per insuccesso della NIV la mortalità è stata 8/11 (73%).

La mortalità totale alla dimissione è stata 14 %, a 6 mesi 26%, a 1 anno 33%. Fattori associati con una elevata mortalità sono stati, oltre alla necessità di VI, bassi livelli di PaO₂ e rapido declino del FEV1 prima dell'evento acuto. Non emerge dallo studio l'esito, in termini di sopravvivenza, in funzione della causa che ha reso necessario l'accesso in UI e del tipo di intervento ventilatorio praticato.

de Jong PA, Mayo JR, Golmohammadi K, Nakano Y, Lequin MH, Tiddens HA, Aldrich J, Coxson HO, Sin DD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jan 15;173(2):199-203. Estimation of cancer mortality associated with repetitive computed tomography scanning.

Negli ultimi anni la TC del torace ha assunto un ruolo di primo piano nel follow up del danno polmonare nella FC.

Gli autori hanno calcolato, con un modello computerizzato, il rischio di riduzione della sopravvivenza per cancro associato alle ripetute TC, assumendo però che tale indagine non apporti un vantaggio alla sopravvivenza.

La dose media di radiazioni per TC è stata stimata 1 mSv.

Considerando una TC all'anno dall'età di 2 anni fino alla morte, la mediana di sopravvivenza viene ridotta dall'indagine radiologica in funzione della mediana di sopravvivenza dei pazienti:

se la mediana di sopravvivenza è 26 anni si ha una riduzione mediana di 1 mese, se la mediana è 32 anni la riduzione sale a 2 mesi, quando la mediana è 50 anni la riduzione diventa di 2 anni.

Con una mediana di sopravvivenza di 50 anni, l'esecuzione di una TC all'anno dall'età di 2 anni all'età di 18 anni riduce la sopravvivenza di 1 anno.

Se la dose di radiazioni per ogni TC viene dimezzata, si dimezza anche la mediana di riduzione della sopravvivenza; lo stesso risultato si ottiene se la TC viene eseguita ogni 2 anni.

Il rischio cumulativo di morte per cancro, solido o ematologico, eseguendo una TC all'anno dall'età di 2 anni alla morte, con l'attuale mediana di sopravvivenza (32 anni), è del 2%, con una mediana di sopravvivenza di 50 anni sale al 13%.

de Gonzalez AB, Samet JM. What are the cancer risks from using chest computed tomography to manage cystic fibrosis? *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jan 15;173(2):139-40.

Editoriale, sullo stesso numero della rivista, che commenta lo studio precedente, sottolineando in particolare due aspetti:

1. poiché la TC del torace non espone tutto l'organismo alla stessa dose di radiazioni, e poiché non tutti gli organi hanno la stessa radiosensibilità, occorrerebbe calcolare separatamente il rischio per i diversi tumori;

2. non ci sono studi che valutino l'effettivo vantaggio sulla sopravvivenza che deriva dall'utilizzo della TC del torace nel follow up della FC, occorrono perciò RCT per valutare questo aspetto; poiché il rischio è maggiore quando l'esposizione avviene in giovane età, occorre valutare in particolare il vantaggio in questi pazienti.

Traczewski MM, Brown SD. In vitro activity of doripenem against *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* isolates from both cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Feb;50(2):819-21.

È stata valutata in vitro l'attività del doripenem, un nuovo antibiotico carbapenemico, su 160 ceppi di *P aeruginosa* (82 da pazienti con FC) e su 34 ceppi di *B cepacia*, vs imipenem, levofloxacina, piperacillina, ceftazidime, aztreonam, tobramicina e cefepime. Sui ceppi di *P aeruginosa* il doripenem ha mostrato una MIC₉₀ più bassa rispetto a tutti gli altri antibiotici testati e una MIC₅₀ da 4 a 32 volte più bassa degli altri antibiotici testati. Su *B cepacia* il doripenem ha mostrato una MIC₉₀ pari alla levofloxacina e da 8 a 32 volte più bassa degli altri antibiotici valutati mentre la MIC₅₀ è risultata doppia rispetto alla levofloxacina ma da 2 a 32 volte più bassa rispetto agli altri antibiotici in studio.

Davies J, Wang H, Taylor T, Warabi K, Huang XH, Andersen RJ. Uncialamycin, a new enediyne antibiotic. *Org Lett.* 2005 Nov 10;7(23):5233-6.

È stato recentemente identificato un antibiotico, denominato Uncialamycin, che ha una spiccata attività *in vitro* contro *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Burkholderia cepacia*. La Uncialamycin appartiene alla famiglia

delle Eneidyne, una classe di potenti agenti antitumorali che agiscono danneggiando il DNA. Non sono ancora noti gli effetti della Uncialamycin sul DNA umano e nessun agente di questa classe è stato mai studiato come antibatterico.

Lipuma JJ. Update on the *Burkholderia cepacia* complex. Curr Opin Pulm Med. 2005 Nov;11(6):528-33.

Sintetica e completa review su *Burkholderia cepacia* complex.

Yang JH, Spilker T, Lipuma JJ. Simultaneous coinfection by multiple strains during *Burkholderia cepacia* complex infection in cystic fibrosis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2006 Jan 6.

Sono state genotipizzate 912 colture di *B cepacia* isolate da 137 pazienti FC allo scopo di valutare se nello stesso paziente sono presenti ceppi diversi. Si è osservato che generalmente ogni paziente presenta infezione cronica da parte di un solo ceppo, la transitoria infezione con più di un ceppo non è frequente ed è più comune nelle prime fasi dell'infezione cronica.

Hayes D Jr. Obstructive sleep apnea syndrome: A potential cause of lower airway obstruction in cystic fibrosis. Sleep Med. 2006 Jan;7(1):73-5. Epub 2005 Nov 23

Case report. Bambina di 6 anni affetta da FC diagnosticata per screening, con normale funzione polmonare e pancreas sufficiente; per la comparsa di calo ponderale (50° a 25° percentile), riduzione della funzionalità respiratoria (FEV1 107 a 90%) e tosse viene sottoposta a plurimi accertamenti (rx torace, colturale escreato, pHmetria esofagea) e terapie (azitromicina, tobramicina inalatoria, DNasi inalatoria) senza esito. Il rilievo anamnestico di russamento, episodi di apnee notturne, sonno non riposante e calo nel rendimento scolastico, accanto al riscontro di ipertrofia tonsillare ed ugola eritematosa, hanno suggerito l'esecuzione di polisonnografia, con evidenza di indice di apnea-ipopnea di 10 eventi/ora. Dopo tonsillectomia si è osservata regressione della sintomatologia clinica, recupero ponderale e dei precedenti valori di funzionalità respiratoria.

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

Bishop MD, Freedman SD, Zielenski J, Ahmed N, Dupuis A, Martin S, Ellis L, Shea, J, Hopper I, Corey M, Kortan P, Haber G, Ross C, Tzountzouris J, Steele L, Ray PN, Tsui LC, Durie PR. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel function in patients with idiopathic pancreatitis. Hum Genet. 2005 Dec;118(3-4):372-81. Epub 2005 Sep 29.

Studio osservazionale che valuta la presenza di mutazioni del gene CFTR e la funzionalità della proteina (con test del sudore e potenziali nasali) in pazienti con Pancreatite Idiopatica (sia in forma "cronica idiopatica", sia in forma "acuta ricorrente idiopatica"). Lo studio è interessante nell'ambito della problematica delle diagnosi di FC atipiche.

Plant BJ, Gallagher CG, Bucala R, Baugh JA, Chappell S, Morgan L, O'Connor CM, Morgan K, Donnelly SC. Cystic fibrosis, disease severity, and a macrophage migration inhibitory factor polymorphism. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Dec 1;172(11):1412-5. Epub 2005 Sep 22.

Il Fattore di inibizione della migrazione (MIF) dei macrofagi è un importante mediatore della cascata pro - infiammatoria, contribuendo a modulare la risposta flogistica alle infezioni da batteri gram negativi. Gli autori hanno eseguito questo studio osservazionale su 167 pazienti FC, mettendo in relazione alcuni parametri clinici con polimorfismi funzionali del promotore del gene MIF. Segnaliamo lo studio come un ulteriore possibile segnale dell'importanza di geni modulatori sull'espressione clinica della FC.

Sloane AJ, Lindner RA, Prasad SS, Sebastian LT, Pedersen SK, Robinson M, Bye PT, Nielson DW, Harry JL. Proteomic analysis of sputum from adults and children with cystic fibrosis and from control subjects. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Dec 1;172(11):1416-26. Epub 2005 Sep 15.

Studio osservazionale che descrive l'analisi proteomica delle proteine presenti nell'espettorato di pazienti FC di varie età ed in relazione al quadro clinico di esacerbazione polmonare e di remissione dell'esacerbazione, allo scopo di identificare bio - marcatori dell'infezione acuta in FC.

Diabete, osteoporosi, riproduzione - a cura di Giovanna Pizzamiglio (Milano)

Hadjiiladis D, Madill J, Chaparro C, Tsang A, Waddell TK, Singer LG, Hutcheon MA, Keshavjee S, Tullis DE. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation before and after lung transplantation. Clin Transplant 2005 Dec;19(6):773-8.

Si tratta di uno studio retrospettivo condotto a Toronto che ha come obiettivo valutare la prevalenza e l'incidenza di diabete mellito (DM) in pazienti FC pre- e post-trapianto polmonare. Sono stati raccolti dati riguardanti pazienti adulti sottoposti a trapianto dal 1988 al 2002; i dati anamnestici sono spesso incompleti, non per tutti la diagnosi di DM è stata posta con OGTT, ma semplicemente dedotta dal fatto che fosse riportata una terapia con insulina o con ipoglicemizzanti orali. Pazienti con sufficiente funzionalità pancreatica (la minoranza) sono stati valutati, ma esclusi dallo studio sulla base della minor incidenza riportata in letteratura di diabete associata ad un pancreas esocrino funzionante. Dei 105 pazienti trapiantati in quel periodo, 86 sono stati inclusi nello studio. Circa il 50% dei pazienti risulta essere diabetico dopo il trapianto; la comparsa di DM nel post-trapianto non è prevedibile e HbA1C non è

Continua a pag. 24

affidabile a questo scopo. La scarsa numerosità della casistica non consente di valutare la complicità a distanza, anche per la brevità del follow up (mortalità ancora elevata nel periodo post-trapianto). Il trapianto di isole pancreatiche, per quanto promettente, non è ancora praticabile per la difficoltà a reperire e purificare le isole. Oltre ai limiti già evidenti di questo studio, c'è anche quello di non aver riportato dati di riferimento riguardanti il DM in pazienti non FC.

Fridell JA, Vianna R, Kwo PY, Sannuti A, Molleston JP, Pescovitz MD, and Tector AJ. Simultaneous Liver and Pancreas Transplantation in Patients With Cystic Fibrosis. *Transplant Proc.* 2005 Oct;37(8):3567-9.

In questo lavoro sono descritti due casi di fibrosi cistica con cirrosi, CFRD e insufficienza pancreatica, sottoposti a trapianto combinato di fegato e pancreas. Dopo due anni di follow up entrambi i pazienti non hanno più necessità di terapia insulinica, conservano una normale funzione epatica, presentano un miglior stato nutrizionale e uno dei due anche un miglioramento della funzione respiratoria (FEV1). E' riportata una buona correlazione tra HbA1C e valore medio di glicemia.

Sihanidou T, Mandyla H, Doudounakis S, Anagnostakis D. Hyperglycaemia and insulinopenia in a neonate with cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 2005 Dec;94(12):1837-40.

Il DM FC-correlato è concordemente considerato una complicanza dell'età adulta; rara è la sua insorgenza nell'età infantile ed eccezionale la sua comparsa nel primo anno di vita.

Dalla Clinica Pediatrica dell'Università di Atene è segnalato il caso di un neonato di 26 giorni di vita che, giunto in ospedale per un grave quadro di malassorbimento e malaccrescimento, presentava valori iperglicemici di tipo diabetico senza chetoacidosi, in associazione a insulinopenia. La diagnosi di fibrosi cistica non ha presentato problemi, mentre difficoltà ci sono state nell'inquadrare il diabete: storia familiare negativa, Ab anti-insulina negativi, assenza di HLA compatibile, assenza di altre malattie metaboliche. Si sono osservati un miglioramento del quadro gastrointestinale e ripresa della crescita con sola reidratazione senza necessità di terapia insulinica. Dopo 9 mesi l'OGTT è risultata positiva per IGT, con persistenza dell'insulinopenia, ma aumento della sensibilità all'insulina. Questo caso sostiene la peculiarità e il carattere transitorio del CFRD soprattutto nelle sue fasi iniziali.

Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, Hodson ME, Geddes DM, Baker EH. Relationship between glycosylated haemoglobin and mean plasma glucose concentration in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006 Jan;5(1):27-31

Non essendo ancora chiara la relazione tra HbA1C e andamento glicemico, mentre pare assodata la mancanza di utilità del valore di HbA1C ai fini della diagnosi di DM, questo studio effettuato c/o Brompton Hospital di Londra, si propone di studiare la relazione tra valore medio di glicemia e HbA1C e di stabilire se questa relazione è la stessa esistente nel DM di tipo 1.

Secondo lo studio, osservazionale, longitudinale, di coorte, esiste una buona correlazione tra HbA1C e glicemia media per quanto vi sia un'influenza, ancora da quantificare, di altri fattori (p.e. anemia sideropenica, patologie con ridotta sopravvivenza dei globuli rossi). Il confronto è dato dai dati della letteratura a proposito dei pazienti affetti da DM di tipo 1. Si conclude affermando che pazienti FC con HbA1C < 7% hanno valori medi di glicemia che in pazienti con DM di tipo 1 sono associati a basso rischi di complicanze.

I limiti, riconosciuti dagli stessi Autori, sono la scarsa numerosità dei pazienti e la mancanza di pazienti con valori di HbA1C elevata.

Derbel S, Doumaguet C, Hubert D, Mosnier-Pudar H, Grabar S, Chelly J, Bienvenu T. Calpain 10 and development of diabetes mellitus in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006 Jan;5(1):47-51.

Fattori diversi dalla genetica del CFTR sono stati presi in considerazione per giustificare l'eziologia del diabete FC-correlato che compare in un'alta percentuale di pazienti con insufficienza pancreatica: altri geni, citochine pro-infiammatorie in grado di determinare insulino-resistenza. Di questo problema si sono occupati ricercatori di Parigi che si sono proposti di indagare l'influenza di alcuni polimorfismi in sei geni diversi, sull'incidenza di IGT e DM; per questo hanno condotto uno studio (osservazionale sperimentale) su 163 pazienti adulti con insufficienza pancreatica che sono stati sottoposti a OGTT: il 33% dei pazienti è risultato non diabetico, il 20% affetto da IGT, il 47% ha presentato una curva di tipo diabetico. Il genotipo relativo al CFTR non ha mostrato differenze significative.

E' stata osservata una evidenza di associazione tra CFRD e polimorfismo UCSNP-19 nel gene CAPN10 (già studiato per il diabete tipo 2): la distribuzione di questo genotipo differisce in modo significativo in pazienti con NGT, IGT e CFRD; in particolare il polimorfismo 22 sembra predisporre i pazienti FC a sviluppare diabete. La distribuzione degli altri genotipi studiati è risultata simile nei tre diversi gruppi di pazienti.

Reali MF, Festini F, Neri AS, Taccetti G, Repetto T, Chiarelli F, Toni S. Use of continuous subcutaneous insulin infusion in cystic fibrosis patients with cystic fibrosis-related diabetes awaiting transplantation. *J Cyst Fibros.* 2006 Jan;5(1):67-8.

Da menzionare la lettera del gruppo FC di Firenze che riguarda l'infusione sottocutanea continua di insulina, già utilizzata in pazienti con DM di tipo 1 nei quali è in grado di mantenere livelli di glicemia più vicini alla normalità e consente maggior flessibilità negli orari dei pasti e degli spuntini. Nella lettera si descrive il caso di una paziente di 23 anni, malnutrita e inappetente, con CFRD in lista d'attesa per trapianto di fegato e polmoni per 5 anni: l'infusione continua di insulina ha sostenuto un miglioramento dello stato nutrizionale senza causare episodi di ipo né di iperglicemia.

Schulz S, Jakubiczka S, Kropf S, Nickel I, Muschke P, Kleinstejn J. Increased frequency of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations in infertile males. Fertil Steril. 2006 Jan;85(1):135-8.

Si tratta di uno studio tedesco condotto da un gruppo di ricercatori specialisti in Medicina della Riproduzione che hanno valutato 597 pazienti con alterazioni dello spermogramma senza CBAVD. La presenza di eterozigoti per mutazioni FC è risultata essere pari al 6,94%, circa il doppio rispetto alla prevalenza nella popolazione generale. Un grosso limite di questo studio è rappresentato dal fatto che il pannello di mutazioni ricercate è estremamente ristretto e copre solo l'82% delle mutazioni possibili.

Larriba S, Bonache S, Sarquella J, Ramos MD, Gimenez J, Bassas L, Casals T. Molecular evaluation of CFTR sequence variants in male infertility of testicular origin. Int J Androl. 2005 Oct;28(5):284-90.

Uno studio condotto a Barcellona tenta di valutare la possibilità che esista una relazione tra infertilità maschile a genesi non ostruttiva e presenza di mutazioni a carico del gene CFTR. E' uno studio ben condotto che considera 83 pazienti sterili (49 dei quali con infertilità ad eziologia non ostruttiva) e 87 controlli. La frequenza di mutazioni, prevalentemente mild, del gene CFTR (30/83) nei pazienti studiati è solo leggermente superiore, ma non in modo significativo, rispetto ai controlli. La prevalenza del polimorfismo 5T e in particolare dell'aplotipo TG12, è risultata simile nei due gruppi. Si conclude affermando che le mutazioni del gene CFTR non sono comunemente implicate nel processo di spermatogenesi, mentre il polimorfismo 5T potrebbe influenzare l'efficienza della spermatogenesi.

Bianchi ML. How to manage osteoporosis in children. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005 Dec;19(6):991-1005

Non ci sono ancora linee guida o strategie di consenso per la diagnosi e il trattamento dell'osteoporosi nell'età pediatrica e troppo pochi sono gli studi controllati sull'efficacia della prevenzione. Una review è stata pubblicata da una ricercatrice italiana su questo argomento; la fibrosi cistica è solo una delle cause di osteoporosi nell'età infantile, ma di una certa rilevanza. Si auspicano studi, particolarmente indirizzati sulla casistica pediatrica e di tipo multicentrico, per chiarire i punti oscuri, ancora troppo numerosi, a proposito di questa patologia così invalidante.

Cawood TJ, McKenna MJ, Gallagher CG, Smith D, Wen YC, Gibney J, Dodd JD, O'Shea D. Oral bisphosphonates improve Bone Mineral Density in adults with cystic fibrosis. Ir Med J. 2005 Oct;98(9):270-3

Si tratta di uno studio retrospettivo sull'impiego di bifosfonati per via orale in pazienti FC adulti che ne suggerisce l'efficacia. La casistica è però piuttosto limitata.

Screening - a cura di Maria Lucia Furnari (Palermo)

Cheillan D, Vercherat M, Chevalier-Porst F, Charcosset M, Rolland MO, Dorche C. False-positive results in neonatal screening for cystic fibrosis based on a three-stage protocol (IRT/DNA/IRT): Should we adjust IRT cut-off to ethnic origin? J Inherit Metab Dis. 2005;28(6):813-8.

Studio retrospettivo su 35141 neonati sottoposti a screening divisi in due gruppi etnici: europei e Nord Africani. Conclude sulla necessità di adattare il cut-off dell'IRT in base all'origine dei neonati.

Trapianto - a cura di Maria Lucia Furnari (Palermo)

Belkin RA, Henig NR, Singer LG, Chaparro C, Rubenstein RC, Xie SX, Yee JY, Kotloff RM, Lipson DA, Bunin GR. Risk Factors for Death in Cystic Fibrosis Patients Awaiting Lung Transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Jan 19

E' un'analisi retrospettiva di coorte di 343 pazienti in lista d'attesa per trapianto polmonare in 4 Centri americani al fine di identificare eventuali fattori di rischio di morte durante l'attesa di trapianto. Sono stati considerati il tempo intercorso tra la data di inserimento in lista d'attesa e l'eventuale data di morte; i fattori di rischio di morte durante questo periodo. Come analisi statistica hanno utilizzata l'analisi di regressione di COX (univariata e multivariata).

Il FEV1 \leq 30 e PaCO2 \geq 50 furono associati con un aumentato rischio di morte. Mentre essere associati presso un Centro FC accreditato era associato con una riduzione del rischio.

Pazienti con FEV1 \geq 30 avevano un rischio maggiore di morte solo se la PaCO2 era \geq 50. mentre l'aumentato rischio di morte nei pazienti in lista d'attesa con FEV1 \leq 30 non era influenzato dall'ipercapnia.

In conclusione la riduzione del FEV1 e l'aumento della PaCO2 insieme al follow-up in Centri accreditati sono rispettivamente fattori prognostici negativi e positivi per i pz in lista d'attesa di trapianto.

Crowley S, Egan JJ. Macrolide antibiotics and bronchiolitis obliterans following lung transplantation. Expert Rev Anti Infect Ther. 2005 Dec;3(6):923-30.

Questa è una review sull'utilizzo dei macrolidi nella bronchiolite obliterante post-trapianto. Rafforza l'evidenza dell'utilizzo dei macrolidi come antinfiammatorio; il meccanismo di immunomodulazione associata con la terapia con macrolidi ed infine chiarisce la etiologia della bronchiolite obliterante

Nutrizione - a cura di Maria Lucia Furnari (Palermo)

Powers SW, Jones JS, Ferguson KS, Piazza-Waggoner C, Daines C, Acton JD. Randomized clinical trial of behavioral and nutrition treatment to improve energy intake and growth in toddlers and preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):1442-50.

Trial clinico randomizzato sul trattamento nutrizionale che migliora l'intake energetico e la crescita. Sono stati messi a confronto un gruppo di pazienti trattati secondo schemi normali con un gruppo sottoposto ad intervento nutrizionale che comprendeva oltre al consiglio di aumentare l'intake calorico, consigli sul tipo di alimenti da assumere; e insegnare ai genitori l'attenzione differenziata ed il conseguente cambio di comportamento nei confronti della nutrizione.

Si è visto che questo comportamento e l'intervento nutrizionale è stato utile; basato sull'evidenza scientifica e con un miglioramento dello stato nutrizionale.

Fisioterapia - a cura di Michele D'Andria (Potenza)

McCarren B, Alison JA. Physiological effects of vibration in subjects with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2006 Feb 2; [Epub ahead of print]

Questo studio fornisce alcune evidenze fisiologiche nell'uso della Vibrazione manuale applicata alla parete toracica nella clearance delle secrezioni in fibrosi cistica e confronta questa tecnica all'Acapella, al Flutter, alla Pep e alle Percussioni. Gli autori concludono che la frazione di flusso espiratorio osservato nella Vibrazione è maggiore rispetto alle altre tecniche facilitando quindi la rimozione delle secrezioni, mentre la frequenza dell'oscillazione del flusso aereo, essendo più bassa nella Vibrazione e nelle Percussioni rispetto alle altre, entra nel range adeguato che facilita il trasporto delle secrezioni.

Gli autori avevano già pubblicato uno studio simile condotto su soggetti sani, per ricercare le basi fisiologiche di questa tecnica, in cui la magnitudine, la forza e la frequenza della vibrazione esercitata dai fisioterapisti era misurata da sensori applicati al letto. Questa tecnica, per la sua complessità, mi sembra poco ripetibile e quindi la sua efficacia difficilmente comparabile alle altre tecniche prese in esame.

Falk B, Nini A, Zigel L, Yahav Y, Aviram M, Rivlin J, Bentur L, Avital A, Dotan R, Blau H. Effect of low altitude at the Dead Sea on exercise capacity and cardiopulmonary response to exercise in cystic fibrosis patients with moderate to severe lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2006 Mar;41(3):234-41

Questo lavoro crossover randomizzato condotto su 6 femmine ed 8 maschi tra i 14 e 45 anni affetti da fibrosi cistica con FEV1 del 50%+/- 11.2% del predetto, valuta l'effetto di una maggiore disponibilità naturale di ossigeno a pressioni barometriche superiori a quelle presenti a livello del mare durante l'esercizio.

In questo studio sono stati testati intensità di lavoro submassimale e massimale, 6-min WT, treadmill e valutazioni spirometriche effettuati sia a livello del mare che in una zona sotto il livello del mare ad una quota di -396 metri. Gli autori hanno concluso che il picco di consumo di ossigeno e la saturazione di ossigeno nel sangue sono più alte a quote inferiori a quelle del mare a tutte le intensità di esercizio mentre la funzionalità polmonare resta uguale nei due siti.

Keochkerian D, Chlif M, Delanaud S, Gauthier R, Maingourd Y, Ahmaidi S. Timing and driving components of the breathing strategy in children with cystic fibrosis during exercise. *Pediatr Pulmonol*. 2005 Nov;40(5):449-56

In questo studio francese viene confrontato l'indice tensione-tempo dei muscoli inspiratori di 9 pazienti giovani cf con altrettanti soggetti sani di pari età. A tale proposito vengono considerati P0.1, la Pimax, ed il Ti/Ttot e le prove di funzionalità respiratorie oltre che capacità polmonare, volume residuo e capacità funzionale residua. Nonostante tutti i parametri fossero più bassi nei pazienti con cf essi mostrarono, durante l'esercizio massimale, un più alto indice tensione-tempo rispetto ai soggetti sani. Gli autori concludono che durante l'esercizio massimale i soggetti cf adottano un respiro strategico per limitare l'aumento del rapporto Ti/Ttot ed alla base di questa strategia vi sono il grado di ostruzione e di iperinflazione.

2° Meeting di lavoro della SIFC
“A tu per tu con”: il mondo italiano della Fibrosi Cistica si confronta

29-31 Maggio 2006
Hotel Calaghenà, Montepaone Lido (Catanzaro)

Questo incontro di lavoro della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica (SIFC) si propone di dare una opportunità agli organi della società scientifica, le Commissioni, Gruppi Professionali, Gruppi di Lavoro e Registro Italiano Fibrosi Cistica per un loro incontro e per presentare, discutere e condividere i propri progetti. Si propongono inoltre brevi corsi di aggiornamento allargati a tutte le figure professionali. Ci ospiterà e contribuirà all'organizzazione dell'evento il Centro Regionale della Calabria di Soverato.

Programma preliminare

Lunedì 29 Maggio

- 14.00-14.30** Ritrovo ed iscrizioni
Introduzione: E. Provenzano, C. Braggion
- 14.30-16.30** **Registro Italiano Fibrosi Cistica: attività nel 2006**
Modera: A. Bossi
Il passaggio dell'archivio dei dati dal Registro alla Ibis-Informatica: vantaggi e svantaggi
Anna Bossi, Milano
La gestione statistica del Registro Europeo
Laura Viviani, Milano
Progetto in corso: la diagnosi in età adulta
Serena Quattrucci, Roma
Progetto in corso: l'infezione da virus sinciziale respiratorio e profilassi con Palivizumab
Angelo Miano, Cesena
- 16.30-17.00** Break
- 17.00-18.30** **Tavola rotonda: “Malattia in fase terminale: un punto di partenza”**
Moderano: A. Monti, F. Alatri
Il punto di vista dello specialista in FC
T. Repetto, Firenze
Il punto di vista dell'intensivista
F. Parisi, Roma
Il punto di vista dello specialista in cure palliative
F. Zucco, Milano
- 18.30-20.00** **Speaker's Corner**
spazio dedicato a Comunicazioni che possono essere ripetute anche più volte nel corso del meeting
Modera: Valeria Raia

Consiglio Direttivo Allargato della SIFC

Martedì 30 Maggio

- 9.00-10.30** **Progetti in corso: facciamo il punto**
Moderano: C. Colombo e S. Quattrucci
Test del sudore
Natalia Cirilli, Ancona
Prevenzione delle infezioni crociate
Filippo Festini, Firenze
Post-marketing surveillance sul Tobì: bilanci e futuro
Federico Marchetti, Trieste
- 10.30-11.00** Break

Continua a pag. 28

-
- 11.00-13.00** **Progetti in corso: facciamo il punto**
Moderano: F. Pardo e A.M. Giunta
Diabete
R. Casciaro, Genova
Formazione per il pediatra
G. Magazzù, Messina
Il trattamento delle infezioni da multiresistenti: maggiore attenzione per gli studi in vitro ed i trial clinici.
P. Cocchi, Firenze
Analisi molecolare del gene CFTR mediante screening mutazionale di ultima generazione e analisi del trascritto nei genotipi non definiti
C. Rosatelli, Cagliari
- 13.00-14.30** **Speaker's Corner**
spazio dedicato a Comunicazioni che possono essere ripetute anche più volte nel corso del meeting)
Modera: Valeria Raia

Pranzo
- 14.30-15.30** **Carta d'identità di un Laboratorio**
laboratori di diagnostica e/o di ricerca presentano l'organigramma, le risorse tecnologiche, le linee di ricerca e/o i percorsi diagnostici, i progetti per il futuro
Moderano: F. Ascenzioni e F. Torricelli
Medicina Molecolare, Dip. Scienze Biomediche, Università Chieti
M. Romano
Citogenetica e Genetica Molecolare, Az. Osped. Careggi, Firenze
F. Torricelli
- 15.30-16.00** Break
- 16.00-20.00** **Incontri paralleli dei Gruppi professionali, Gruppi di lavoro, Commissioni**

Mercoledì 31 maggio

- 9.00-11.00** **La gestione del diabete associato a FC.**
Modera: L. Minicucci
Eziopatogenesi, la diagnosi ed l'impatto sulla prognosi
L. Minicucci, Genova
Farmaci, alimentazione e sport
F. Cardella, Palermo
Monitoraggio e complicanze
C. Bizzarri, Roma
Gestione infermieristica
C. Reborà, Genova
- 11.00-11.30** Break
- 11.30-13.00** **L'infiammazione nella pneumopatia FC**
Moderano: V. De Rose e M. Conese
Meccanismi e ruolo del processo infiammatorio nella FC
M. Romano, Chieti
Il controllo del processo infiammatorio: nuove terapie e prospettive
B. Messori, Torino
- 13.00-14.00** Questionario ECM
Conclusioni (E. Provenzano)

-
- Comitato Scientifico** C. Braggion, F. Alatri, M. Conese, F. Festini, R. Gagliardini, G. Taccetti, M. Seia, V. Raia, E. Provenzano
- Comitato Organizzatore** E. Provenzano, T. Ciambrone, G. Tuccio, L. Marinelli, G. Laface, A. Celia, M. Dicosmo, T. Codamo, F. Giofrè, D. Scuteri, L. Fontanella, M. Furriolo
- Sede del Meeting** Hotel Calaghena, loc. Calaghena, 88060 Montepaone Lido (Catanzaro)
(Tel. 0967 21398; Fax 0967 21578)
Saranno organizzati trasporti dalla stazione ferroviaria di Lamezia Terme per l'Hotel Calaghena.
- Segreteria organizzativa** Sign.ra Lucrezia Francavilla (lucrezia@organizzazionechronos.it)
Chronos – Via scesa Gradoni, 1 (ospedale vecchio) – 88100 Catanzaro
(Tel.: 0961-744565/707833/792566; Fax: 0961 – 709250)
(www.organizzazionechronos.it)
- Iscrizioni** La quota di iscrizione, pari a Euro 120 per i medici ed Euro 60 per gli altri professionisti sanitari, include:
a) sistemazione alberghiera in pensione completa dal pranzo del 29/5/06 alla cena e pernottamento del 30/5/06;
b) kit congressuale;
c) coffee break;
d) crediti ECM;
e) attestato di partecipazione.
Ogni giorno supplementare in pensione completa è al costo di Euro 65 + Euro 7.45 per diritti di agenzia.
Il modulo per l'iscrizione può essere scaricato sul sito www.sifc.it

per scaricare il programma e la scheda di iscrizione:

www.sifc.it



i numeri precedenti di **Orizzonti FC** possono essere scaricati dal sito

www.sifc.it/orizzontifc.html

Il Gruppo Professionale dei Fisioterapisti organizza un Corso di Aggiornamento rivolto ai fisioterapisti e medici:

L'aerosolterapia nella fibrosi cistica

Con il supporto educativo di Dompè Farmaceutici

L'aerosolterapia rappresenta una parte importante del trattamento nella fibrosi cistica e la modalità di somministrazione per terapie innovative. Gli obiettivi di questo corso di formazione sono di aggiornare su:

- *caratteristiche principali degli strumenti di erogazione attualmente in commercio e le innovazioni in questo ambito;*
- *evidenze di efficacia e sicurezza sui farmaci più comunemente utilizzati;*
- *fattori che influenzano l'aderenza al trattamento aerosolico*

Domenica 28 maggio

Moderano: M. Cornacchia e G. Tuccio

14.30 *Principi generali dell'aerosolterapia. Vantaggi e svantaggi degli strumenti a disposizione*
A. Brivio, Milano

La penetrazione polmonare di un aerosol: quali fattori sono in gioco?

15.15 **G. Grzincich e G. Pisi, Parma**

16.00 **Break**

16.30 *Farmaci aerosol nella bronchiolite in FC e lattanti non-FC.*

E. Bignamini e A. Grandis, Torino

17.10 *Monitoraggio delle modalità d'uso, dell'efficienza e della disinfezione degli strumenti aerosol*

L. M. Cappelletti, Verona

17.50 *Antibiotici per aerosol: colimicina e tobramicina a confronto*

D. Costantini, Milano e D. Salvatore, Potenza

Lunedì 29 Maggio

Moderano: C. Guenza e U. Pradal

9.00 *Farmaci aerosol ed effetti collaterali: quali proposte per la pratica clinica?*

F. Poli e R. Sartori, Trieste

9,45 *Farmaci aerosol per la mucolisi: quali evidenze vengono dalla letteratura?*

D. Salvatore e M. D'Andria, Potenza

10.30 **Break**

10.45 *Aerosolterapia e compliance: cosa mettere in atto per facilitare una maggiore regolarità nella somministrazione?*

V. Raia e P. Bonpensiero, Napoli

11.30 *Nuovi dispositivi per l'aerosol e loro impiego*

P. Colombo, Parma

12.30 **Questionario ECM**

Per iscrizioni e pernottamento fare riferimento alla Segreteria organizzativa:

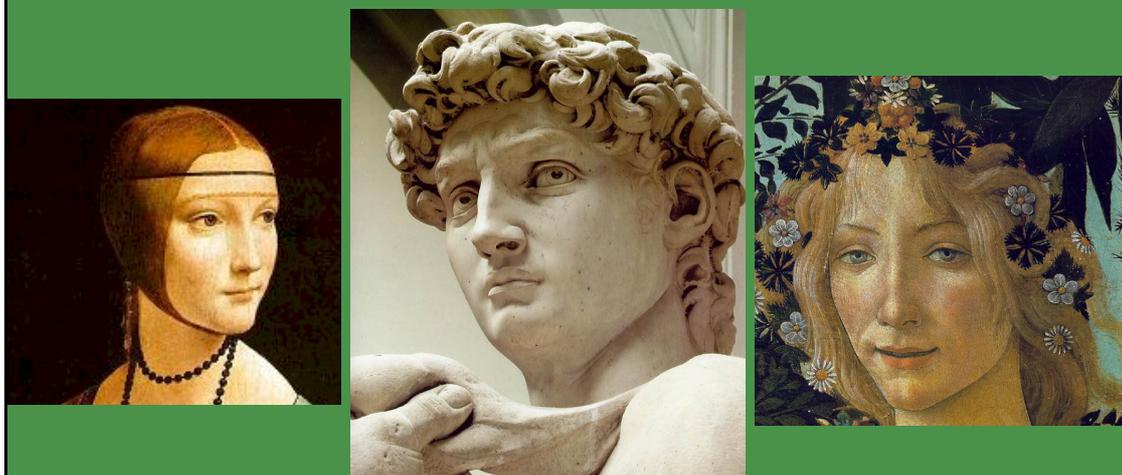
Agenzia Collage Congressi (Sign. Piero Sola)

Via Umberto Giordano 37 – 90144 Palermo

Tel. 091 6814222 – Fax 091 6818309

XII Congresso Italiano della Fibrosi Cistica

Il Congresso Nazionale SIFC



Firenze, 23 - 25 novembre 2006

PRIMO ANNUNCIO



per scaricare il programma:

www.congressofibrosicistica.it

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Palivizumab for CF Infants. <i>R. Buzzetti</i>	p. 2
Respiratory inflammation in CF. <i>V. Raia</i>	p. 5
Current directions in the treatment of CF. <i>ML Furnari, M Conese, F Pardo.</i>	p. 9
The adult with CF: a geriatric patient in adulthood. <i>V. Carnovale, V. De Crescenzo, S. del Vecchio et al.</i>	p. 12
Comments and cues from the 2005 CFF Conference. <i>BM. Assael.</i>	p. 18
Reviews of recent CF scientific papers. <i>B. Grosso, G. Pizzamiglio, D. Salvatore, ML Furnari, M. D'Andria.</i>	p. 21

Published by the Editorial Committee of the Italian CF Society

Editor-in-Chief

Donatello Salvatore

Editorial Board

Michele D'Andria

Filippo Festini

Bianca Grosso

Maria Lucia Furnari

Giovanna Pizzamiglio

Sergio Zuffo

Graphic project and editing

Filippo Festini

The Italian Cystic Fibrosis Society

President: Cesare Braggion

Vice-President: Massimo Conese

Secretary: Valeria Raia

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

Via del Bene 4, 37131 Verona

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

Postal account n. 63 40 64 25 in the name of SIFC, PO Box 7039 - 00100 Roma Nomentano

Administrative seat: via Forlì 23, 00161 Roma. CF 97367700586

www.fibrosicistica.it



Volume 2, Issue 1 - April 11, 2006