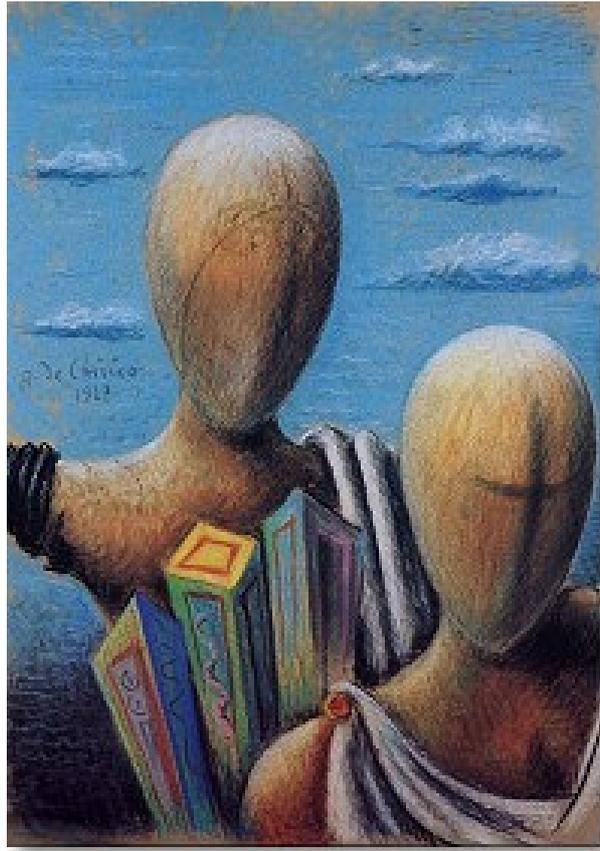


Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Fibrosi cistica ed algoritmi di diagnosi

C. Castellani



La terapia con soluzioni ipertoniche di NaCl per via aerosolica in Fibrosi Cistica

A. Manca, C. Braggion

Pillole di Evidence-based Medicine

R. Buzzetti

Malattia in fase terminale: un punto di partenza

M. A. Monti, F. Alatri, T. Repetto, F. Parisi, G. Zaninetta

Fibrosi cistica ed algoritmi di diagnosi

Carlo Castellani, Centro Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliera, Verona

Indirizzo per corrispondenza: carlo.castellani@azosp.vr.it

La grande eterogeneità delle mutazioni CFTR e numerosi altri fattori, come geni modificatori, regolazione epigenetica, ambiente, terapia, ed età, contribuiscono a rendere estremamente diversificato il fenotipo FC. Negli ultimi quindici anni lo spettro clinico della fibrosi cistica (FC) si è così allargato considerevolmente, venendo ad includere forme cliniche che si discostano anche significativamente dalle manifestazioni classiche di malattia polmonare suppurativa cronica e di insufficienza pancreatica. Tali forme sono spesso caratterizzate da espressione clinica respiratoria modesta, sufficienza pancreatica e concentrazione di elettroliti sudorali normale o comunque non francamente patologica. In alcuni casi l'eterogeneità di queste forme si può estendere fino al coinvolgimento di un solo organo. Tre situazioni emblematiche sono l'atresia congenita dei dotti deferenti (CAVD), le pancreatiti croniche ed acute ricorrenti idiopatiche e le ipertripsinemie in neonati con test del sudore negativo/borderline.

Come definire queste condizioni? Si tratta di fibrosi cistica, anche se ad espressione clinica parziale, o di condizioni diverse, che pur condividendo un meccanismo eziopatogenetico che coinvolge il gene CFTR, meritano una classificazione autonoma? Il problema è rilevante, perché una diagnosi di fibrosi cistica ha importanti implicazioni genetiche, prognostiche e sociali. Alcune definizioni sono state proposte.

La più universalmente utilizzata è stata elaborata alcuni anni fa' da un gruppo di studio promosso dalla Cystic Fibrosis Foundation nordamericana (Rosenstein e Cutting). Secondo la CFF la diagnosi di FC si basa sulla presenza di almeno una caratteristica fenotipica compatibile, e/o di un fratello/sorella affetti, e/o di un test di screening neonatale positivo, più un test del sudore positivo, e/o l'identificazione di due mutazioni note per causare FC, e/o una misurazione di differenza di potenziale elettrico transepiteliale nasale compatibile.

Un più recente consenso europeo, opera dell'European Cystic Fibrosis Diagnostic Network rivaluta l'aspetto nosologico (De Boeck et al). Anche riprendendo una precedente proposta di Boyle, il documento valorizza in particolare il test del sudore come criterio per distinguere tra FC classica e non. In particolare, propone di definire FC classica o tipica quella in cui vi siano almeno una caratteristica fenotipica compatibile ed un test del sudore positivo (Cl > 60 mmol/l). Viceversa si definisce FC non classica o atipica quella in cui vi siano almeno una caratteristica fenotipica compatibile, test del sudore normale o borderline, ed una mutazione che causi malattia in entrambi gli alleli (od in alternativa misura della differenza di potenziale

nasale compatibile con FC). FC "classica" o "tipica" sono quindi considerati sinonimi, così come FC "non classica" od "atipica". Nei soggetti con test del sudore borderline, una sola mutazione identificata e misura della differenza di potenziale nasale non conclusiva, una FC non classica non può allo stato attuale venire né confermata né smentita.

Il documento propone inoltre due algoritmi diagnostici, una con partenza dal test del sudore, l'altro con partenza dall'analisi genetica. La cascata dell'algoritmo è innescata da una storia clinica compatibile con FC. E' molto importante ricordare che la diagnosi di FC si può porre solo su un'adeguata base clinica: non è corretto diagnosticare FC se non è presente almeno una manifestazione clinica compatibile con la malattia. Alcune di queste manifestazioni sono altamente suggestive e caratteristiche della malattia, altre sono compatibili anche con altre patologie (tabella 1). In assenza di segni clinici di malattia, un test del sudore, un'analisi genetica o una misura della differenza di potenziale nasale positivi non sono sufficienti a fare diagnosi di FC. La regola "non c'è diagnosi senza clinica" consente due sole eccezioni: la positività allo screening neonatale, e la familiarità stretta (un fratello/sorella affetti).

La proposta diagnostica include sia soggetti con fenotipo multisistemico, sia soggetti con manifestazioni limitate ad un solo organo. Per questi ultimi può essere più appropriata una definizione diagnostica alternativa, secondo le raccomandazioni dell'OMS (tabella 2). Vale però la pena sottolineare che un quadro monorgano può cambiare con l'età, o con la disponibilità di analisi più sensibili: questi soggetti meritano un follow-up attento, e se il caso una ridefinizione della diagnosi.

La proposta degli algoritmi ha aperto un interessante dibattito nella comunità scientifica internazionale. Per alcuni infatti il fenotipo FC andrebbe considerato un continuum, difficilmente quantificabile e catalogabile secondo categorie nette. Si tratta di un'affermazione difficilmente contestabile, ma va anche ricordato che una distinzione tra FC classica e non classica, pur imperfetta, è necessaria per il medico e per il paziente.

L'European CF Diagnostic Network sta ora apprestandosi a validare la propria proposta, cioè a testare situazioni reali utilizzando gli algoritmi, ed a valutare se e quali modifiche possano essere necessarie. Per questo è stato preparato un questionario, qui riprodotto. Qualunque specialista in FC che volesse, con precisione e completezza, compilarlo con i dati di propri pazienti, può contribuire alla validazione. L'articolo originale (Thorax 2006; 61: 627-635) è consultabile gratuitamente sul sito web di Thorax (<http://thorax.bmjournals.com/>). I questionari

compilati vanno spediti a:

Els Aertgeerts

CF reference centre, University Hospital Gasthuisberg, Herestraat 49 , 3000 LEUVEN, BELGIUM

tel +32 16 34 38 31, fax +32 16 34 38 17 email: els.aertgeerts@uz.kuleuven.ac.be

BREVE BIBLIOGRAFIA

- Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 498-503.
- Castellani C, Benetazzo MG, Tamanini A, Beghini A, Mastella G, Pignatti PF. Analysis of the entire coding region of the cystic fibrosis transmembrane regulator gene in neonatal hypertrypsinemia with normal sweat test. *J Med Genet*, 2001; 38: 202-205.
- Chillon M et al: Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *New Engl J Med* 1995; 332: 1475-1480.
- Cohn J A, Friedman K J, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 635-8.
- Cystic Fibrosis Genetic Consortium. Cystic Fibrosis Genetic Data Base. URL: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>.
- De Boeck C, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61: 627-635.
- Farrell PM, Kosciak RE. Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1996; 97:524-8.
- Ravnik-Glavac M, Atkinson A, Glavac D, Dean M. DHPLC screening of cystic fibrosis gene mutations. *Hum Mut* 2002; 19: 374-383.
- Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidaka N, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989; 245:1059-65.
- Rosenstein BJ, Cutting GR, for the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998;132: 589-595.
- The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1308-1313.
- World Health Organization. Classification of cystic fibrosis and related disorders, Report of a Joint Working Group ofWHO/ICF(M)A/ECFS/ECFTN, 2001 (reprinted in *J Cyst Fibros* 2002;1:5–8).

Tabella 1

Manifestazioni cliniche di fibrosi cistica

Fortemente indicative della presenza di fibrosi cistica

1. Respiratorie

- a. Infezione respiratoria cronica da *Pseudomonas aeruginosa* mucoide o *Burkholderia cepacia*.
- b. Bronchiectasie bilaterali ai lobi superiori
- c. Polipi nasali in età pediatrica

2. Gastrointestinali

- a. Ileo da meconio
- b. Insufficienza pancreatica esocrina in età pediatrica

3. Altro

- a. Alcalosi ipocloremica in assenza di vomito
- b. Assenza bilaterale congenita dei dotti deferenti

Indicative della presenza di fibrosi cistica, ma meno specifiche

1. Respiratorie

- a. Infezione respiratoria cronica da *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. Xylosoxidans* o *H. influenzae*.
- b. Quadro radiologico con bronchiectasie, atelettasie, iperinflazione o addensamenti persistenti
- c. Emottisi con malattia polmonare (escluse TBC e vasculite)
- d. Tosse cronica e/o produttiva
- e. Aspergillosi broncopolmonare allergica
- f. Polipi nasali in età adulta
- g. Pansinusite cronica

2. Gastrointestinali

- a. Deficit staturale-ponderale
- b. Iipoproteinemia
- c. Deficit di vitamine liposolubili
- d. Ostruzione fecale del colon recidivante
- e. Prolasso rettale
- f. Cirrosi biliare
- g. Iperensione portale
- h. Colelitiasi in età pediatrica in assenza di malattia emolitica
- i. Colangite sclerosante
- j. Insufficienza pancreatica esocrina in età adulta
- k. Pancreatite ricorrente

3. Altro

- a. Ippocratismo digitale
- b. Osteopenia/osteoporosi sotto i 40 anni
- c. Diabete atipico

tratto da: De Boeck C, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61: 627-63

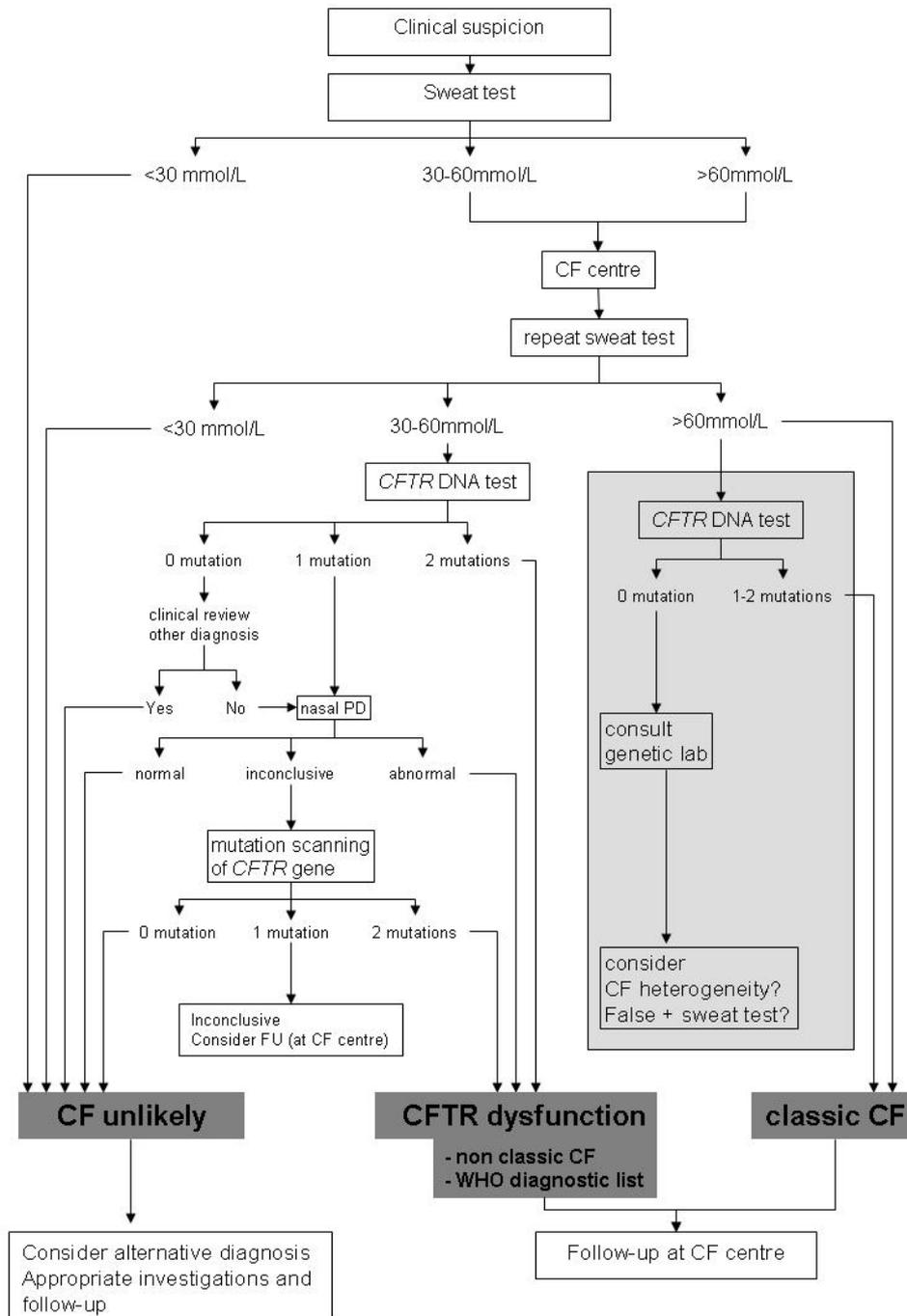
Tabella 2

Fenotipi ad espressione clinica localizzata associati a mutazioni CFTR (WHO)

- Azoospermia ostruttiva isolata *
- Pancreatite cronica *
- Aspergillosi broncopolmonare allergica *
- Bronchiectasie diffuse *
- Panbronchiolite diffusa *
- Colangite sclerosante *
- Ipertripsinogenemia neonatale *

* almeno una mutazione CFTR

ALGORITHM FOR THE DIAGNOSIS OF CYSTIC FIBROSIS



INTRODUCTION

In the algorithm we classify patients in 3 categories according to the result of the 'pilocarpine' sweat test: chloride < 30 mmol/L, 30-60 mmol/L and > 60 mmol/L

* >60 mmol/L is considered CF if symptoms are compatible with the diagnosis

* 30-60 mmol/L: the diagnosis CF or an item from the WHO diagnostic list is retained if that diagnosis is further supported by

- documenting 2 CFTR mutations
- an abnormal nasal PD

* <30 mmol/L is considered CF unlikely

We now want to document that these patient groups PHENOTYPICALLY differ from each other. We ask your co-operation for this evaluation.

60 mmol/L cut-off "justification"

Compare phenotype "age adjusted" in subjects with 2 CFTR mutations and

- sweat chloride > 60 mmol/L
- sweat chloride < 60 mmol/L

Compare phenotype 'age adjusted' in subjects with sweat chloride 30=60

- who meet criteria for diagnosis CF or WHO diagnostic list
- who do not meet criteria for diagnosis CF or WHO diagnostic list

WE NEED 10 TO 15 'COLLABORATORS'
DEADLINE FOR SENDING IN DATA NOVEMBER 1ST
FIRST REPORT OF ANALYSIS PLANNED FEBR 2007

INSTRUCTIONS FOR USE

The form below asks a few general questions about **your CF clinic** and about the **sweat tests** done at your clinic (if that information is available to you).

Then follows a sheet asking about the **phenotype** of subjects. One sheet should be filled out per subject.

We question about certain **symptoms and complications** (definitions are given in the addendum). In addition we ask you to report the **date when this symptom was first reported or recognised** (e.g. significant liver disease). That way we can look at 'age adjusted phenotypes'.

Please provide data on

A 20 subjects with CF and sweat chloride above 60 mmol/L who are pancreatic sufficient (PS) (because we aim at a milder phenotype)

B 20 subjects with sweat chloride 30-60 mmol/L

- 10 with a further 'proof' of CF (nasal PD or 2 CFTR mutations)
- 10 that do not fit criteria for diagnosis CF

C any number of subjects you have with sweat chloride above 60 mmol/L and clinically no diagnosis of CF or a phenotype that is not very supportive of the diagnosis CF

Continua a pag. 6

CONTRIBUTI ORIGINALI

Center: Patient nr

- Category:
- A (sweat Cl > 60 and PS)
 - B1 (sweat Cl 30-60 / CFTR dysfunction)
 - B2 (sweat Cl 30-60 / CF unlikely)
 - C (sweat Cl >60 / no CF)

DOB: / / Sex: M F Ethnicity : Caucasian specify
 African specify
 Asian specify

Neonatal screening Yes No

Was neonatal screening done
 Test result: CF suspected

Symptoms prompting investigations

Resp GI Resp + Gi Liver Salt loss syndrome Male infertility

Other:

Clinical status in 2005

From the results available in 2005 report the one with the largest sum of FEV1 plus FVC. Report FEV 1 and FVC from that same report. Make sure you report weight and height from that same date.

Date: / /

Weight (kg)	Height (cm)	FEV1 (L)	FVC (L)

Pa chronic colonisation Yes No
 Other chronic colonisation Specify:

Demographic and social info Yes No Unknown

Rural
 Urban
 Smoking:
 Excessive alcohol use:

PHENOTYPE (definitions in addendum)

<i>Respiratory</i>		Yes	No	date first established (MM/YYYY)
<i>Lower</i>	recurrent infections	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
	sputa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
	<i>S aureus</i> isolation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
	<i>P aeruginosa</i> isolation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
	Chronic <i>Pa</i> isolation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
	Other pathogens: /
	ABPA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
<i>Upper</i>	nasal polyps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
	nasal polyp surgery	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
	opaque sinuses on X-ray	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /

Gastro – Intestinal

Exocrine pancreatic function PS PI Unknown

Proof of pancreatic status: date of test (MM/YYYY)

Stool elastase : µg/g feces /
3d fat collection	fat excretion g/d /
	fat absorption % /

<i>Pancreatitis</i>	Yes	No	date first established (MM/YYYY)
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /

Intestine Yes No date first est. (MM/YYYY)

MI at birth	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
Meconium plug	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
Intestinal atresia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
Complete DIOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
Intussusception	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
Appendicitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
Appendiceal abscess	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
Rectal prolapse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /

Liver Yes No Unknown date first est. (MM/YYYY)

Clinically significant liver disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
Specify:.....				
Portal hypertension	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
Gall stones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /

Continua a pag. 8

Diabetes	Yes	No	Not done	date first est. (MM/YYYY)
Abnormal oral GTT (>11mmol/L 120 min)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
Insulin treatment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	 /
Oral antidiabetic drugs:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	 /
Salt loss syndrome	Yes	No		date first est. (MM/YYYY)
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	 /
	Yes	No		date first est. (MM/YYYY)
Clubbing:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	 /
Bone	Yes	No	Unknown	date first est. (MM/YYYY)
Osteopenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
osteoporosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
Severe osteoporosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
Osteoarthritis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	 /
Infertility	Yes	No	Unknown	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /
Other: /

LAB TESTS

SWEAT TEST *Report pilocarpine Gibson & Cooke only*
 Gauze Macroduct

Date (MM/YYYY)	Cl mmol/L	Na mmol/L	Weight (mg)
..... /			
..... /			
..... /			

CFTR MUTATION ANALYSIS

Screening test

Type	Mutations detected	Date (MM/YYYY)
OLA	 /
INNO-LiPA CFTR	 /
Elucigene CF assay	 /
.....		

Sequencing Not done Done Date /
 Mutations detected /

Search for large deletions
 Not done Done Date /
 Deletions detected /

Polymorphisms T_n status / Unknown
 TG_n=T_n status / Unknown

If not done provide DNA sample to H. Cuppens

CFTR BIO – ASSAY (please provide tracing in attachment)

Nasal PD Not done

Date	Baseline	Δ amiloride	Δ Cl ⁻ stim
..... /			

ICM Not done

Date	Baseline	Δ carbochol
..... /		

YOUR FINAL CLINICAL DIAGNOSIS FOR THIS PATIENT

CF unlikely CFTR dysfunction Classic CF

DEFINITIONS

PANCREATIC SUFFICIENCY

Fat absorption above 93% in 3 day faecal fat balance

Fat loss less than 7 g/day

Faecal elastase above 200 mcg/g faeces

PANCREATIC INSUFFICIENCY

Fat absorption below 93% in 3 day faecal fat balance

Fat loss more than 7 g/day

Faecal elastase below 100 mcg/g faeces

CHRONIC *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* COLONISATION/INFECTION

Presence of *P aeruginosa* in the bronchial tree for at least 6 months based on at least 3 positive cultures with at least one month interval between 2 samples

Or

Level of *P aeruginosa* specific antibodies consistent with a value indicating chronic infection by that laboratory

Consensus statement Eur REsp J 2000;16:749-67

ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS (ABPA)

Clinical deterioration

Immediate skin test positive or positive RAST

IGE > 1000 kU/L

A fumigatus positive precipitins or presence of anti-*A fumigatus* IGG

Altered chest X-ray

CFF consensus Clin Inf Dis 2003;37: S225-264

PANCREATITIS

Episode of acute abdominal pain associated with serum amylase levels more than 1.5 times the upper limit of normal established by the laboratory

DIOS

COMPLETE DIOS EPISODE

Episode of abdominal pain and distension with palpable right lower quadrant mass and signs of intestinal obstruction (vomiting or air fluid level on plain abdominal X-ray)

GI diagnostic working group for CF

CF LIVER DISEASE

CLINICALLY SIGNIFICANT CF LIVER DISEASE

- firm hepatomegaly (edge more than 2.5 cm below costal margin)

and

- persistent (more than 1 year) and significant (>1.5times the upper limit of normal values) increase of at least 2 liver enzymes (AST,ALT, GGT, ALP)

and

- suggestive ultrasound abnormalities (increased size, dishomogenous echogenicity, coarsely nodular liver, irregular margins, splenomegaly). **Colombo C J Pediatr 1994;124:393-9**

PORTAL HYPERTENSION

Splenomegaly on palpation

Reversed flow (hepatofugal) in portal vein on echo Doppler

Oesophageal varices or collateral veins on echo Doppler or history of hematemesis

Sokol R, Durie P. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis J Pediatr Gastroenterol and Nutrition 1999; 28 S1-S13

CF RELATED DIABETES MELLITUS

2h plasma glucose (PG) > 11 mmol/l (180 mg/dL) during OGTT

Fasting PG > 7 mmol /l (115 mg/dL) on 2 or more occasions

Fasting PG > 7 mmol /l (mg/dL) plus casual PG > 11.1 mmol/l regardless time or last meal

Casual PG > 11.1 mmol/l (200 mg/dL) on 2 or more occasions with symptoms

CFF consensus Diabetes Res Clin Pract 1999;45:61-73

LOW BONE MASS

Z score (femoral head or lumbar spine) more than 1. below the mean for sex and age matched controls

OSTEOPOROSIS

Z score (femoral head or lumbar spine) more than 2.5 below the mean for sex and age matched controls

SEVERE OSTEOPOROSIS

Z score (femoral head or lumbar spine) more than 2.5 below the mean for sex and age matched control and at least one pathologic fracture

WHO definitions

*Commissione Adulti***Indagine nazionale sull'attività lavorativa negli adulti FC**

La "Commissione per gli Adulti**", nata allo scopo di approfondire le tematiche assistenziali e di ricerca riguardanti le persone adulte affette da FC - grazie alla collaborazione dei Centri Regionali - sta portando a compimento uno studio conoscitivo relativo al perseguimento di uno degli obiettivi che si era posta all'atto della sua costituzione: "favorire l'inserimento nelle attività produttive dei Pazienti FC".

Le capacità lavorative e progettuali delle persone affette da Fibrosi Cistica, nella maggior parte dei casi, non sono diverse da quelle dei coetanei e molti Pazienti affermano di sentirsi maggiormente stimolati e motivati alle cure proprio grazie all'ingresso nel mondo del lavoro. Trovare un lavoro non è facile, lavorare e contemporaneamente curarsi risulta ancor più difficile. Soprattutto nella situazione odierna, dove la vita media sta progressivamente aumentando, conciliare la malattia con la legittima aspirazione a svolgere una regolare attività lavorativa rappresenta un'esigenza per i Pazienti ed una sfida per chi se ne prende cura.

Proprio per comprendere la realtà lavorativa dei nostri pazienti - le aspirazioni, le eventuali difficoltà incontrate nella ricerca di un lavoro o per usufruire delle agevolazioni previste per legge e le soluzioni adottate - e quanto tutto questo sia presente in egual misura nelle diverse realtà territoriali, è stato approntato un apposito questionario da distribuire - a livello nazionale - a tutti i maggiorenni in cura presso i Centri Regionali per la Fibrosi Cistica.

Il questionario si compone di due macro-aree: area "generale" ed area "attività lavorativa". Nella macro-area "generale" sono previsti, oltre ai dati anagrafici, domande attinenti lo stato di salute, le terapie praticate, il ricorso alle agevolazioni previste per legge per i portatori di handicap. Nel questionario, infatti, sono presenti domande che si riferiscono ad esempio alla fisioterapia respiratoria (modalità, tempi), all'utilizzo di antibiotici endovenosi che possono comportare assenze dal lavoro/scuola o riduzione degli orari lavorativi, alle difficoltà che sopravvengono con l'aggravarsi della situazione respiratoria (ossigenoterapia), alla comparsa di complicanze quali il diabete mellito insulinodipendente.

La macro-area "attività lavorativa" è articolata in sette sezioni: casalinga/o, disoccupata/o per

scelta, disoccupata/o in attesa di lavoro, studente, studente-lavoratore, occupata/o, non idonea/o al lavoro. Viene richiesta, ad esempio, la tipologia del contratto, le ore di lavoro, la soddisfazione lavorativa, l'integrazione con i colleghi, le difficoltà incontrate in un ambiente che non tiene conto delle esigenze di Pazienti portatori di handicap.

E' prevista infine una sezione comune a tutti dove ciascun soggetto può esprimere liberamente osservazioni e commenti.

La comunità scientifica FC si è dimostrata sensibile ed interessata all'iniziativa: sino ad ora (11 sett 2006) sono stati distribuiti più di 1300 questionari che saranno raccolti ed elaborati dall'Assistente Sociale del Centro di Palermo Donatella Fogazza.

I risultati del questionario potranno sicuramente essere utilizzati per sensibilizzare l'opinione pubblica, ma anche per fare pressione sulle Commissioni territoriali ed eventualmente sulle competenti Istituzioni Nazionali affinché si facciano realmente carico delle problematiche lavorative degli adulti affetti da FC.

Confidiamo di portare al prossimo congresso nazionale di Firenze alcuni dati preliminari dell'inchiesta.

Questo progetto è stato realizzato grazie alla collaborazione della Lega Italiana Fibrosi Cistica che si è accollata l'onere delle spese di stampa e spedizione dei questionari.

M.Alice Monti

Coordinatore della Commissione per gli Adulti

Donatella Fogazza

Assistente Sociale

La terapia con soluzioni ipertoniche di NaCl per via aerosolica in Fibrosi Cistica

PRO

Antonio Manca, Francesco De Robertis, Angela Polizzi, Teresa Santostasi

Centro Regionale Pugliese Fibrosi Cistica, U.O. "Salvatore Maggiore", Azienda Ospedale Policlinico, Bari

PREMESSE

La Clearance muco-ciliare è un importante meccanismo per la protezione dell'apparato respiratorio da agenti infettanti e/o inerti inalati. Il film mucoso è bipartito:

- fase *gel*, in superficie verso il lume delle vie aeree, finalizzato alla cattura delle particelle inalate e sfuggite al filtro delle prime vie aeree
- fase *sol*, a contatto con la superficie delle vie aeree, in cui si svolge il battito ciliare che, normalmente, smaltisce il film mucoso convogliandolo verso il faringe ove è inconsapevolmente deglutito.

Se il diametro delle vie aeree aumenta dalla periferia alla trachea (2-3 mm ai bronchioli, 4-5 mm ai bronchi segmentari, 15-22 mm alla trachea), il numero di questi segmenti (10^4 i primi, 50 i secondi e solo 1 trachea) fa sì che la superficie delle vie aeree subisca una drastica riduzione dalla periferia alla trachea. Questa riduzione impone, quindi, durante il suo movimento di clearance, un fisiologico riassorbimento del film mucoso che tappezza le vie aeree. L'omeostasi delle secrezioni delle cellule degli epitelii secernenti è affidato a molti regolatori di flusso transmembrana, i principali dei quali sono:

- 1) canale per il riassorbimento del Sodio (amiloride sensibile);
- 2) canale per la secrezione del Cloro cAMP regolato (CFTR);
- 3) canale per la secrezione del Cloro, Calcio dipendente.

L'attività principale di riassorbimento è a carico del canale del Sodio, che è modulato con meccanismo inibitorio dal CFTR. Solo a livello respiratorio il canale del Sodio non è sensibile a stimoli eccitatori esercitati da Aldosterone e corticosteroidi, come avviene in altri distretti (rene ed intestino); ciò preserva la clearance muco-ciliare polmonare da emergenze elettrolitiche che metterebbero a repentaglio la funzionalità delle vie respiratorie.

Nella Fibrosi Cistica (FC) il deficit funzionale di CFTR aggiunge alla mancata escrezione di Cloro, quindi, la scarsa attività inibitoria sul canale del Sodio col risultato di produrre secrezioni

povere di acqua. Ovviamente la parte di film mucoso che patisce di più è la fase sol che, riducendosi notevolmente, impedisce il corretto battito ciliare. Questo fenomeno, unito all'eccessiva densità del film mucoso rende conto della crisi della Clearance muco-ciliare che innesca il circolo vizioso ed è alla base della patologia polmonare della FC.

APPROCCIO TERAPEUTICO

La scoperta del gene della FC, e soprattutto la conoscenza del difetto di base, con la sua influenza sui meccanismi di omeostasi delle secrezioni, ha dato il via a nuove vie terapeutiche, che con alterne fortune, sono finalizzate alla correzione della reologia delle secrezioni:

1. correzione del difetto genetico (mediante vettori virali e non);
2. chiusura del canale del Sodio;
3. apertura canali del Cloro alternativi;
4. riparazione difetto proteina CFTR;
5. aerosol idratanti - soluzioni ipertoniche.

Su queste ultime si focalizza il nostro articolo.

SOLUZIONI IPERTONICHE PER VIA AEROSOLICA

L'osservazione di Robinson (Am.J Crit Care Med 153:1503,1996) sull'effetto della soluzione ipertonica per via aerosolica (in associazione con Amiloride) ha stimolato la nostra curiosità sull'effetto della soluzione ipertonica usata singolarmente, oltre al trattamento già seguito abitualmente, come idratante delle secrezioni delle vie aeree.

Presso il Centro Regionale Pugliese di Riferimento per la Fibrosi Cistica di Bari nel 1999 abbiamo arruolato 30 pazienti affetti da Fibrosi Cistica (17 femmine e 13 maschi) con età compresa fra 7 e 36 aa.. Si è considerato ogni paziente controllo di se stesso data la difficoltà di prendere in esame un gruppo di controllo omogeneo di pazienti..

Nella prima fase dello studio è stata valutata la funzionalità respiratoria del soggetto in corso di trattamento con terapie presenti in protocollo un anno prima l'inizio della somministrazione della soluzione ipertonica in condizioni "relativo

benessere”.

Sono stati valutati, pertanto, i principali indici spirometrici quali FVC, FEV1, MEF25, MEF50, MEF75 e PEF

E' stata somministrata, per via aerosolica, con nebulizzatore ad ultrasuoni, soluzione ipertonica (NaCl 6,75%), 10 ml, preparata diluendo a metà le fiale n.7 (NaCl 11,5%) con fiale di acqua sterile per uso iniettabile ed è stata valutata la risposta attraverso le prove spirometriche.

I pazienti in trattamento con soluzione ipertonica sono stati seguiti nel corso del primo anno di somministrazione per poter valutare l'efficacia terapeutica mediante l'obiettività toracica e la valutazione dei principali indici spirometrici.

Le medie dei risultati ottenuti dai pazienti dopo la somministrazione della soluzione ipertonica per via aerosolica, per un anno, hanno mostrato per tutta la casistica un lieve decremento della FVC (2%), del FEV1 (1%) e del MEF25 (4%) verso un sensibile incremento del MEF50 (4%) e MEF75 (5%). Tali differenze, per altro statisticamente significative, indicano che i risultati, per tutta la casistica considerata sono maggiormente apprezzabili per le piccole e medie vie respiratorie. Suddividendo i pazienti per coorti che tengano conto della genetica, i risultati diventano maggiormente significativi; in particolare si sottolinea il discreto miglioramento ottenuto dai pazienti eterozigoti $\Delta F508$ che hanno un'età media di 18 anni contro una stazionarietà dei pazienti non $\Delta F508$ che peraltro hanno un'età media di 23 anni. Il lieve peggioramento dei pazienti omozigoti $\Delta F508$ è senz'altro spiegato sia dalla maggiore espressività del genotipo sia dalla maggiore età media di questi pazienti (25 anni) che si differenzia sia dagli eterozigoti $\Delta F508$ sia dai non $\Delta F508$.

La suddivisione della casistica in due coorti che tenga conto dell'infezione da Burkolderia Cepacia (BC) distingue nettamente i pazienti BC positivi dai pazienti BC negativi. Questi ultimi dalla somministrazione della soluzione ipertonica ottengono un significativo aumento di tutti gli indici spirometrici, nonostante l'età media sia di 24 anni contro l'età media dei pazienti BC positivi di 15 anni. Importante è anche il risultato ottenuto dai 17 pazienti con un migliore stato nutrizionale (peso $>5^{\circ}$ centile.) e con età media 23 anni che al controllo hanno ottenuto un miglioramento della funzionalità respiratoria mostrando un aumento di tutti i parametri spirometrici considerati, a differenza del gruppo di tredici pazienti con peso $<5^{\circ}$ centile. e con età media 18 anni che hanno registrato un peggioramento dei parametri.

In conclusione l'introduzione in terapia

della soluzione salina ipertonica per via aerosolica ha ottenuto i migliori risultati nei pazienti eterozigoti $\Delta F508$, BC negativi e con valutazione auxologica $>5^{\circ}$ centile. . Questi dati ottenuti confermano la multifattorialità della patologia da FC e la difficoltà nell'esprimere la prognosi di questi pazienti. Sicuramente l'espressività genetica della malattia gioca un ruolo importante nella prognosi di questi pazienti, ma lo stato nutrizionale e la eventuale infezione da BC sembrano incidere pesantemente sia sulla prognosi sia sui risultati ottenibili dalle nuove terapie.

Tale studio si è concluso nel 2001 e da allora la soluzione salina ipertonica è correntemente usata nei nostri pazienti. La sua somministrazione è preceduta da una premedicazione con beta2 stimolanti e la 1^a somministrazione è stata sempre effettuata durante un ricovero per poter valutare attentamente e per più tempo ogni eventuale risposta. Non si è mai verificato alcun effetto collaterale. Pochi pazienti hanno riferito di non sopportare l'eccessiva salinità percepita in gola e per questi pazienti si è provveduto a ridurre la concentrazione a 2,87% (si procede per concentrazioni dimezzate, facilmente preparabili a domicilio, per la scarsità di farmacie disponibili a preparare soluzioni ad “hoc”) che ha permesso di continuare la terapia. La maggior parte dei pazienti preferisce l'uso di nebulizzatori ad ultrasuoni sia per intuitibili problemi di tempo sia per la possibilità di riscaldare il nebulizzato. Il trattamento ha sempre incontrato una buona compliance, per la verificata efficacia nel rendere più facile l'espettorazione, nonostante la maggiore quantità di tempo da dedicare agli aerosol (premedicazione + Soluzione Iperonica + Tobramicina inalatoria).

Nel corso del 2006 è stato pubblicato (NEJM 354:229, 2006) un interessante studio, caso controllo in doppio cieco, usando 4 ml di soluzione NaCl 7% nel gruppo di studio ed una soluzione NaCl 0,9% (opportunamente corretta nel gusto per rispettare il doppio cieco) nel gruppo di controllo, somministrate con nebulizzatore Jet, 2 volte al dì per 48 settimane. I risultati ottenuti hanno dimostrato un maggior incremento dei Valori di FEV1 e FVC per il gruppo in soluzione ipertonica rispettivamente del 3,2 % e 2,8%. Tali vantaggi risultavano più favorevoli per i soggetti con età > 18 anni, mentre risultavano non significativi per i pazienti < 18 anni. Ancora più rimarchevole è il calo nel numero di riacutizzazioni (0,39 vs 0,89), dei giorni con riacutizzazione in corso (6 vs 17) e l'aumento dei giorni liberi da riacutizzazioni (76% vs 62%). Anche considerando esclusivamente i

Continua a pag. 14

sintomi, senza valutarne il trattamento, il risultato è ancora favorevole per il gruppo in soluzione ipertonica. Considerando i giorni di terapia antibiotica per le riacutizzazioni, questi risultavano ancora inferiori nel gruppo di studio (11 vs 50), come pure i giorni persi da scuola o da lavoro (7 vs 24). La differenza fra tutti i parametri fin qui citati era valutata statisticamente significativa. Inoltre, vi era una minore incidenza di eventi avversi nel gruppo della soluzione ipertonica (2,89 vs 5,17). Non risultava alcuna differenza nel numero di nuove infezioni, se si eccettuano i Coliformi che hanno colpito esclusivamente il gruppo di controllo; nessuna differenza invece nella prevalenza di *Stafilococco Aureus* e *Pseudomonas Aeruginosa* (PA), mentre una strana maggior concentrazione di PA si registrava nei minori di 18 anni del gruppo di studio alla 4^a settimana. Nessuna differenza si registrava nella concentrazione di IL 6, IL8, IL 10 e TNF α tra i due gruppi.

Gli autori enfatizzano i risultati in termini di vantaggio sulla qualità di vita: meno

riacutizzazioni, meno terapia, meno giorni persi. Questi vantaggi sarebbero tutti da ascrivere al miglioramento della Clearance muco-ciliare, valutate opportunamente le componenti microbiologica e degli indici infiammatori. D'altro canto, la mancanza di differenze nell'attività infiammatoria fra i due gruppi testimonia la sicurezza a tal proposito della soluzione ipertonica.

Le riacutizzazioni lasciano il segno ed un minor numero di riacutizzazioni su un più lungo periodo potrà senz'altro preservare maggiormente l'integrità dell'apparato respiratorio e, quindi, la funzione respiratoria. Da segnalare, infine, è l'osservazione del basso costo di questa terapia, specie se paragonata al costo di altri interventi di pari finalità.

La compliance che i pazienti pugliesi dimostrano, dopo 6 anni di follow-up, è, a nostro avviso, l'ultima prova che la valutazione soggettiva di tale terapia è in linea con i risultati ottenuti sperimentalmente.

CONTRO

Cesare Braggion

Centro Regionale Toscano Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

Gli organi di stampa hanno dato rilievo alla pubblicazione su una rivista medica prestigiosa dei risultati di una ricerca clinica che ha utilizzato l'inalazione di una soluzione ipersalina (SI). La ricerca sulla SI si inserisce nel filone delle terapie che modificano il volume del liquido periciliare (LPC): le anomalie di scambio ionico attraverso la membrana apicale dell'epitelio respiratorio potrebbero ridurre il volume di LPC, rendendo inefficace la clearance muco-ciliare nel suo meccanismo di allontanamento di germi e corpi estranei dalle vie aeree. Dopo l'esperienza con l'amiloride, diversi farmaci che agiscono sugli scambi ionici della membrana apicale sono oggetto di studio. Anche sostanze osmotiche, come la SI ed il mannitolo, richiamando acqua dalle cellule, possono aumentare il LPC. A partire da questa breve premessa, mi sembra più pratico esporre gli argomenti cercando di rispondere a quesiti semplici e consequenziali.

-Vi sono evidenze che l'inalazione di SI può aumentare la clearance muco-ciliare (CMC)?

Occorre considerare alcune limitazioni negli studi che utilizzano i radioisotopi per misurare la CMC: è difficile tener conto del ruolo della tosse nel potenziamento della CMC ed in tutti questi studi

l'inalazione del farmaco attivo è stata preceduta dall'inalazione di un broncodilatatore a breve durata d'azione (1-4). Le soluzioni ipertoniche possono indurre tosse e questa potrebbe essere responsabile almeno di parte del risultato ottenuto. E' ancora controverso, ma possibile che i broncodilatatori agiscano favorendo la CMC nella fibrosi cistica (FC). Solo in un studio è stato valutato un gruppo di controllo: in questo caso la CMC basale nei primi 60 minuti era simile nei pazienti con FC e nei controlli sani, venendo perciò a mancare la premessa per una terapia di potenziamento della CMC (4). In assenza di controlli sani non è possibile quantificare l'entità del difetto di CMC nei pazienti con FC ed il guadagno ottenuto con la somministrazione di un farmaco (1-4).

Tenendo conto delle differenze metodologiche tra gli studi, l'inalazione di SI aumentava la CMC anche di 2 e 3 volte entro i primi 60-90 minuti, con un effetto che era dose dipendente e massimo con SI al 12% (1-3). Lo studio "in vitro" di Donaldson ha mostrato che il LPC aumentava per l'effetto osmotico prodotto da SI (4). Sempre in questo studio i dati indicano che l'inalazione contemporanea di amiloride, che ha l'effetto di

Continua a pag. 15

bloccare il canale del sodio, impedendo la riduzione del LPC, non potenziava l'effetto dell'inalazione di SI, anzi paradossalmente ne riduceva l'efficacia sulla CMC (4). Dall'insieme dei dati ricavati da questi studi possiamo perciò concludere che l'inalazione di SI ha un certo effetto di potenziamento della CMC, anche se non conosciamo l'entità precisa e soprattutto il significato clinico di questo effetto positivo.

-Secondo una ipotesi fisiopatologica della pneumopatia, l'ipersalinità del LPC potrebbe inattivare le defensine, che sono antibiotici naturali. Potrebbe ciò essere responsabile di un aumento della carica batterica nelle vie aeree o di una più facile acquisizione di germi (5-6)?

Lo studio di Donaldson, sopra citato, porta elementi a favore della teoria alternativa, che sostiene che il LPC è isotonico e che il movimento dell'acqua verso l'esterno delle cellule epiteliali è conseguenza di un aumento della osmolarità del LPC (4). Anche la ricerca controllata e randomizzata di Elkins porta elementi a sfavore di un possibile ruolo negativo della SI sull'equilibrio infettivo-infiammatorio polmonare: con l'inalazione di SI per 48 settimane si riducevano le esacerbazioni respiratorie, non variava la carica batterica di *Pseudomonas aeruginosa* e *Stafilococco aureo*, né la loro acquisizione durante il periodo di studio, non variavano le concentrazioni nell'espettorato di interleuchina-6, -8 e -10 e tumor necrosis factor- α rispetto al gruppo di controllo (7). Occorre peraltro sottolineare che una verifica di questi effetti potenzialmente negativi della somministrazione di SI andrebbe verificata in una fase ben più precoce della malattia. Attualmente è in corso di studio un altro farmaco, il mannitolo, che agirebbe con effetto osmotico allo stesso modo della SI, ma che non interferirebbe con le defensine (3). Il mannitolo avrebbe anche il vantaggio di una somministrazione più rapida e semplice, essendo formulato in polvere da inalare (3).

- Se consideriamo l'effetto di "mucolisi" e di potenziamento della clearance del muco bronchiale prodotti dalla SI, è questo effetto superiore a quello dell'Rh-DNase o la combinazione dei due farmaci potrebbe avere un'efficacia maggiore rispetto all'uso dei singoli farmaci?

Gli interventi farmacologici finalizzati alla mucolisi sono strettamente congiunti alle tecniche fisioterapiche di clearance del muco bronchiale. Questa terapia combinata è applicata diffusamente e precocemente nei pazienti con FC,

seppur con modalità diverse. La spirometria ma anche la quantità di muco espettorato non si sono dimostrati nel breve periodo sufficientemente sensibili dell'efficacia di un trattamento fisioterapico di mobilizzazione delle secrezioni bronchiali, che combini mucolisi e tecniche di drenaggio del muco bronchiale (8). L'efficacia nell'applicazione precoce di un regime fisioterapico dovrebbe essere valutata considerando misure di esito più sensibili e specifiche, come ad esempio la misura dell'omogeneità della distribuzione della ventilazione nel polmone o l'air trapping, l'impatto mucoide endo-bronchiale, l'ispessimento e la deformazione della parete bronchiale. Questi aspetti sono tutti evidenziabili e quantificabili anche dalla TAC ad alta risoluzione del torace (9-11). Quest'ultima metodica si è dimostrata molto utile nel dimostrare gli effetti positivi dell'inalazione di Rh-DNase sulla evoluzione precoce della malattia polmonare (12-15). Non vi sono al momento studi che valutano l'efficacia della SI, considerando queste misure di esito. Ciò rappresenterebbe un supporto fisiopatologico rilevante all'uso nel lungo termine della SI.

Due studi, inclusi in una recente revisione sistematica Cochrane, hanno comparato l'efficacia della somministrazione di SI in confronto a Rh-DNase sulla funzione polmonare (16). Mentre quello di durata più breve (3 settimane), evidenziava un aumento del FEV₁ simile per i due farmaci, lo studio di Suri, della durata di 3 mesi, ha mostrato un incremento del FEV₁ del 3% rispetto al valore basale con l'inalazione di SI, del 16% con l'inalazione quotidiana di Rh-DNase e del 14% nel caso di una inalazione di Rh-DNase a giorni alterni (17, 18). Anche considerando i pazienti individuali che avevano un guadagno nel FEV₁ maggiore del 10%, vi era una superiorità dell'Rh-DNase rispetto alla SI (17, 18). Non vi sono studi che valutano l'efficacia della terapia combinata con i due farmaci.

- Quali sono i risultati ottenuti nella ricerca controllata e randomizzata australiana che ha valutato l'efficacia della inalazione di SI per un periodo di circa 1 anno (7)? Sono estrapolabili questi risultati ai pazienti che abbiamo in cura?

Lo studio di Elkins ha confrontato il trattamento con SI al 7%, inalata due volte al giorno, con il trattamento di controllo, eseguito con soluzione salina fisiologica (SF), durante un periodo di 48 settimane (7). L'inalazione di entrambe le soluzioni saline è stata sempre preceduta dall'inalazione di un broncodilatatore a breve durata d'azione. Due

Continua a pag. 16

gruppi di 82 ed 80 pazienti con FC sono stati assegnati random rispettivamente al trattamento con SI e SF. Il trattamento con SI non ha modificato l'andamento della funzione polmonare durante le 48 settimane, analogamente all'inalazione di SF. Occorre sottolineare che questo aspetto era ritenuto dagli sperimentatori quello più rilevante per dimostrare l'efficacia di SI. Il FEV₁ era significativamente maggiore nel gruppo trattato con SI rispetto al controllo, ma questa differenza era mediamente modesta (circa 70 mL) e di scarso significato clinico (ad es. una risposta al broncodilatatore è ritenuta significativa se è superiore a 200 mL). Un modesto effetto sul FEV₁, anche se superiore (5-6 %), ha caratterizzato anche gli studi con Rh-DNase (15). Un fattore confondente di questo studio è rappresentato dall'inalazione regolare di broncodilatatori in entrambi i gruppi: specie nei pazienti FC con iperresponsività delle vie aeree i broncodilatatori sia a breve che lunga durata d'azione hanno un effetto positivo sulla funzione polmonare (19).

Questo studio australiano ha invece dimostrato i benefici più significativi dell'inalazione regolare di SI su altri aspetti: una riduzione significativa e di circa il 50% nel numero di esacerbazioni che richiedevano un trattamento antibiotico per via endovenosa, una riduzione significativa dei giorni in cui veniva somministrato un qualsiasi antibiotico per sintomi di esacerbazione e dei giorni di assenza da scuola o dal lavoro rispetto ai pazienti che inalavano SF (7). Non vi erano differenze significative tra i due trattamenti nel numero di ospedalizzazioni (7).

E' rilevante sottolineare un altro aspetto dello studio di Elkins (7). Il campione di pazienti in studio aveva una malattia polmonare di grado lieve-moderata: il valore medio del FEV₁ era circa al 75% rispetto al predetto, l'età media era di circa 18 anni. Inoltre, pur essendo il 78% dei pazienti colonizzato da *Pseudomonas aeruginosa*, solo il 15-20% dei pazienti assumeva antibiotico per via aerosolica, quasi nessuno assumeva azitromicina ed un terzo dei pazienti assumeva Rh-DNase. La strategia di cura è abbastanza diversa in Italia, dove vi è un uso più diffuso di antibiotici per via aerosolica e di azitromicina. Le conclusioni dello studio di Elkins sono valide per pazienti con le caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio australiano e non possono essere "trasferite" a pazienti in età pediatrica o a pazienti con malattia polmonare più impegnativa. Ciò vale anche, come vedremo oltre, per gli effetti collaterali registrati.

- E' sicura l'inalazione di SI nel breve e lungo

periodo?

L'inalazione di soluzione salina dal 3 al 7% viene comunemente utilizzata come test di provocazione bronchiale di tipo indiretto: a differenza della metacolina ed istamina, l'inalazione di SI produce contrazione del muscolo liscio bronchiale indirettamente, attraverso mediatori prodotti dalle cellule bronchiali o stimolo delle terminazioni nervose (20). Esistono protocolli diversi (concentrazione unica e durata crescente dell'inalazione – concentrazioni crescenti), che utilizzano il nebulizzatore ultrasonico con output di 1-2 ml/min (20). Il meccanismo di broncoostruzione della SI è sovrapponibile a quello dell'esercizio fisico: l'aumento di osmolarità nel LPC induce i mastociti a rilasciare istamina ed altri mediatori, come la prostaglandina D₂ e leucotrieni, che agiscono facendo contrarre il muscolo liscio (20). Vi potrebbe essere anche un aumento nella produzione di interleuchina-8 (21). La stimolazione di fibre nervose sensoriali può contribuire, oltre che alla broncoostruzione, alla tosse, che spesso caratterizza il challenge con SI (22). Per questa ragione la somministrazione di SI a scopo diagnostico (induzione di espettorazione) o terapeutico è preceduta dall'inalazione di un broncodilatatore. Lo studio di Elkins non misura le concentrazioni nello sputo dei mediatori direttamente coinvolti nel meccanismo "broncoirritante" descritto: non sappiamo perciò cosa comporti la somministrazione prolungata di SI per i meccanismi descritti (7).

Nel caso dell'asma un challenge bronchiale positivo dopo inalazione di SI è correlato ad una malattia sintomatica, con presenza di marcatori sierologici di infiammazione, responsiva al trattamento con steroidi per via inalatoria ed alla presenza di asma da sforzo (20). Per questi aspetti questo challenge è più sensibile dei test di provocazione con istamina e metacolina (20). Negli studi epidemiologici i test di provocazione bronchiale diretti sono molto sensibili, ma poco specifici, mentre i test indiretti, come quello con inalazione di SI, sono più specifici (20). Anche nei pazienti con FC il challenge bronchiale con SI potrebbe identificare quei pazienti "iperresponsivi", che potrebbero avere una risposta bronco-costrittiva all'inalazione di diversi farmaci o allo sforzo (23, 24). E' peraltro ben noto che l'incidenza di iperresponsività bronchiale è piuttosto elevata (25 - 70%) nella FC, ma molto variabile nel decorso della malattia e più accentuata se la malattia polmonare è moderata-severa (25). Ciò implica che anche se l'inalazione di SI non dà sintomi, né broncoostruzione ad un

Continua a pag. 17

challenge iniziale, questi si possono presentare a variabile distanza di tempo, quando la situazione polmonare si è modificata. Di questa possibilità occorre tener conto anche per le informazioni da dare ai pazienti.

Dopo le prime esperienze di applicazione nell'asma, l'induzione di espettorato con l'inalazione di SI è stata applicata anche alla FC (26, 27). La procedura è sovrapponibile al challenge con l'eccezione della somministrazione di una premeditazione con broncodilatatore. In questa situazione l'incidenza riportata di evidente broncoostruzione (riduzione del FEV₁ > 20% rispetto al valore iniziale) nell'asma o nella broncopatia cronica ostruttiva varia da un 5 ad un 15% (28). Occorre peraltro registrare che l'incidenza è circa doppia se consideriamo una soglia del FEV₁ del 10% e che la riduzione media del FEV₁ specie nei pazienti con COPD può essere di circa il 10% (28, 29). Per queste ragioni il test di induzione dell'espettorato con SI è stato perciò ben standardizzato per i criteri di sospensione e per le norme di sicurezza (28). Se consideriamo lo studio di Elkins, dopo la randomizzazione è stata registrata una riduzione media del FEV₁ di 94 ml dopo inalazione di SI, rispetto alla riduzione di 16 ml dopo l'inalazione di SF (p<0.01)(7). Come è stato detto precedentemente, i pazienti in questo studio erano caratterizzati da una broncoostruzione lieve-moderata.

I pazienti, che nello studio australiano segnalavano effetti collaterali attribuibili all'inalazione di SI (soprattutto tosse e senso di costrizione al torace), erano 14 (17%): di questi 6 (7%) interrompevano lo studio, mentre 8 (10%) continuavano la somministrazione di SI (7). Questa incidenza di effetti collaterali non è elevata, ma occorre tener conto della popolazione in studio.

Le incertezze sulla sicurezza della somministrazione prolungata di SI rappresentano l'aspetto più critico di questa terapia. La ricerca dovrebbe essere inoltre finalizzata ad identificare lo spazio di questo trattamento in alternativa o in combinazione con l'Rh-DNase, dimostrando degli effetti positivi su quelle anomalie anatomiche e funzionali precoci nell'evoluzione della malattia polmonare, come air trapping ed impatto mucoide endobronchiale. Al momento, credo che sia giustificato utilizzare l'inalazione di SI nel breve periodo (2-6 settimane) in quei pazienti, nei quali l'Rh-DNase non è efficace o poco tollerato e vi sono evidenze cliniche e radiologiche di un difetto di clearance del muco bronchiale. Se la terapia è individualizzata secondo questi principi, si

possono programmare verifiche dell'efficacia della SI, da considerare in un rapporto costi-benefici anche nell'ipotesi di un trattamento più prolungato, da effettuarsi, come per la tobramicina aerosol, preferibilmente con modalità intermittente. E' utile inoltre sottolineare che nella pratica clinica i dati soggettivi ed obiettivi, che si valutano, si riferiscono alla clearance del muco bronchiale, che è il prodotto di una terapia complessa e combinata, che include tecniche di drenaggio bronchiale, somministrazione di farmaci ("mucolitici", broncodilatatori) e la loro precisa modulazione durante la giornata.

Bibliografia

1. Robinson M, Regnis JA, Bailey DL et al. Effect of hypertonic saline, amiloride, and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1503-1509
2. Robinson M, Hemming AL, Regnis JA et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52:900-903
3. Robinson M, Daviskas E, Eberl S et al. The effect of inhaled mannitol on bronchial mucus clearance in cystic fibrosis: a pilot study. *Eur Respir J* 1999; 14:678-685
4. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med* 2006; 354:241-250
5. Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP et al. Cystic fibrosis epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 1996; 85:229-236
6. Goldman MJ, Anderson GM, Stolzenberg ED et al. Human beta-defensin-1 is a salt sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis. *Cell* 1997; 88:553-560
7. Elkins MR, Robinson M, Rose BR et al. for the 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; 354:229-240
8. Braggion C, Cappelletti LM, Cornacchia M et al. Short-term effects of three chest physiotherapy regimens in patients hospitalized for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis: a cross-over randomized study. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19:16-22.
9. Fallat RJ, Snow MG. Distribution of ventilation. In: Wilson AF, ed. *Pulmonary function testing. Indications and interpretations.* Orlando: Grune & Stratton, Inc., 1985; 87-107.
10. Pavia D, Bateman JRM, Clarke SW. Deposition and clearance of inhaled particles. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980; 16:335-366
11. Robinson TE, Leung AN, Northway WH et al. Spirometry-triggered high-resolution computed tomography and pulmonary function measurements during an acute exacerbation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 138:553-559
12. Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW et al. Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fibrosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:377-382
13. Robinson TE, Leung AN, Northway WH et al. Composite spirometric-computed tomography outcome measure in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:588-593
14. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest* 2005; 128:2327-2335
15. Jones AP, Wallis CE, Kearney CE. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3:CD001127
16. Wark PAB, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3:CD001506
17. Ballman M, van der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2002; 1:35-37
18. Suri R, Metcalfe C, Lees B et al. Comparison of hypertonic saline and alternate day or daily recombinant deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:1316-1321.
19. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4:CD003428

20.Joss GF, O'Connor B on behalf of the ERS Task Force. Co-authors of the Task Force Report: Joss GF (Chairman), O'Connor B (Co-Chairman), Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlen B, DiMaria G, Foresi A, Hargreave FE, Holgate ST, Inman M, Lotvall J, Magnussen H, Polosa R, Postma DS, Riedler J. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003; 21:1050-1068
21.Hashimoto S, Matsumoto K, Yasuhiro G et al. Hyperosmolarity-induced IL-8 expression in human bronchial epithelial cells through p38 mitogen-activated kinase. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 159:634-640
22.Banner AS, Green J, O'Connor M. Relation of respiratory water loss to coughing after exercise. *N Engl J Med* 1984; 311:883-886
23.Chua HL, Collis GG, LeSouef PN. Bronchial response to nebulized antibiotics in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1990; 3:1114-

1116
24.Godfrey S, Springer C, Noviski N et al. Exercise but not methacoline differentiates asthma from chronic lung disease in children. *Thorax* 1991; 46:488-492
25.Hordvik NL, Koenig P, Morris D et al. A longitudinal study of bronchodilator responsiveness in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:889-893
26.Sagel SD, Kapsner R, Osberg I et al. Airway inflammation in children with cystic fibrosis and healthy children assessed by sputum induction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1425-1431
27.Henig NR, Tonelli MR, Pier MV et al. Sputum induction as a research tool for sampling the airways of subjects with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56:306-311

I gruppi di lavoro della SIFC finora attivati

- *Regolamento per il Registro di Patologia*

Coordinatore: **Carla Colombo (MI)**
carla.colombo@unimi.it

- *Telemedicina*

Coordinatore: **Rolando Gagliardini (AN)**
rolando.gagliardini@ao-salesi.marche.it

- *Diabete*

Coordinatore: **Rosaria Casciaro (GE)**
casciaroros@libero.it

- *Prevenzione delle Infezioni da VSR*

Coordinatore: **Angelo Miano (CE)**
amiano@ausl-cesena.emr.it

- *Test del sudore*

Coordinatore: **Natalia Cirilli (AN)**
fibrosicistica@ao-salesi.marche.it

- *Prevenzione e controllo delle infezioni associate agli ambienti di cura*

Coordinatore: **Filippo Festini (FI)** filippo.festini@unifi.it

- *Nuove terapie*

Coordinatore: **Massimo Conese (MI)**
conese.massimo@hsr.it

- *End of life Care*

Coordinatore: **Francesca Alatri (RM)**
fralatri@libero.it

- *Intestino iperecogeno fetale*

Coordinatore: **Maria Angela Rustico (MI)**
m.rustico@icp.mi.it

- *Complicanze ORL*

Coordinatore: **Dr. Maurizio Di Cicco (MI)**
maurimdc@yahoo.com

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"

PILLOLE DI EVIDENCE-BASED MEDICINE (EBM)

Roberto Buzzetti, Pediatra, Epidemiologo

La Evidence-based Medicine (EBM) propone un tentativo di dare ai problemi dei pazienti delle risposte che, tenendo in considerazione sia le preferenze dei pazienti stessi che l'esperienza clinica dei medici, siano al tempo stesso fondate sulle migliori prove tratte dalla letteratura scientifica: tutti gli studi (esaustività), i migliori studi sull'argomento (qualità) concorrono a dare risposte ai vari quesiti di natura eziologica, diagnostica, terapeutica, prognostica, ecc.

Le classiche quattro fasi dell'EBM sono:

1. La formulazione del quesito clinico in termini chiari e razionali;
2. La ricerca delle prove nella letteratura scientifica
3. L'interpretazione critica, con un processo di valutazione della validità (aderenza alla verità), dell'utilità (rilevanza, generalizzabilità ed applicabilità ai pazienti) delle prove, che vengono classificate in diversi livelli (levels of evidence) in base sia alla validità intrinseca del disegno di studio che alla loro qualità metodologica
4. L'integrazione delle prove nelle decisioni cliniche.

Bibliografia minima:

Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992;268:2420-5.

Sackett DL, Rosemberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71-2.

PILLOLA N.1

La trasformazione dei problemi in quesiti clinici

Un buon quesito, per l'EBM, è quello che lega una

- ◆ **popolazione** (o gruppo) ben individuato, a un
- ◆ **intervento** (che può essere positivo, come una terapia, una dieta, un test diagnostico, oppure negativo, come l'esposizione a un fattore di rischio o a un effetto avverso di un farmaco), studiando l'effetto sottoforma di un
- ◆ **esito** (traduzione di **outcome**, unica iniziale differente in italiano). Non dimenticando mai che l'efficacia di un intervento si misura sempre facendo un
- ◆ **confronto** (con un altro farmaco, con il nulla, con la storia naturale della malattia, con l'assenza di rischio, o con altri test diagnostici, ecc)

Un paio di esempi....

Efficacia delle misure preventive nella prevenzione della infezione respiratoria in FC

- **Disinfezione** periodica degli scarichi e delle acque stagnanti degli ambienti di cura
- **Segregazione** ("coortizzazione") dei pazienti con il germe in questione - eventuale sottogruppo per classi di età

quesito	Popolazione	intervento	Outcome 1	Outcome 2	Outcome 3
▪ Disinfezione periodica degli scarichi e delle acque stagnanti degli ambienti di cura	soggetto con FC senza infezione	disinfezione periodica degli scarichi e delle acque stagnanti degli ambienti di cura	acquisizione infezione	prognosi (riduzione FEV1; mortalità)	effetti dannosi (eccesso costi, problemi psicologici, ecc)
▪ Segregazione ("coortizzazione") dei pazienti con il germe in questione - eventuale sottogruppo per classi di età	soggetto con FC senza infezione	Segregazione ("coortizzazione") dei pazienti	acquisizione infezione	prognosi (riduzione FEV1; mortalità)	effetti dannosi (eccesso costi, problemi psicologici, ecc)

Malattia in fase terminale: un punto di partenza

a cura di Maria Alice Monti e Francesca Alatri

L'esperienza maturata negli ultimi 10 anni nei confronti del malato terminale, ha favorito la diffusione della cultura delle cure palliative. Quando la medicina "non può più guarire, può ancora curare" e, come recita l'articolo 37 del nuovo codice di deontologia medica, "deve fornire al malato trattamenti appropriati a tutelare, per quanto possibile, la qualità della vita".

Linee guida di recente pubblicazione, ATS/ERS, NICE e Canadian, dedicano al problema di fine vita spazi sempre più ampi e l'"End of live care and outcomes" (collana Evidence Report/Technology Assessment - dicembre 2004) sottolinea inoltre che dispnea e depressione/ansia sono problemi da affrontare nel paziente a fine vita.

In questo dibattito abbiamo riunito esperti in FC, esperti in rianimazione, esperti in terapia palliativa perché la FC rimane, nonostante gli sforzi di tutti gli operatori, una malattia che conduce a morte prematura. La fase terminale può presentarsi in qualsiasi momento della storia naturale della malattia, ma più frequentemente è preannunciata da un aumento di frequenza e di severità delle riacutizzazioni broncopolmonari, dalla necessità di O2 terapia, di ventilazione non invasiva e, con l'avvento del trapianto polmonare, in alcuni casi anche di ventilazione invasiva.

Per sapere come in Italia vengono affrontati i problemi di fine vita dei pazienti FC abbiamo inviato, ai 33 Centri e Servizi di Supporto FC presenti nel territorio nazionale, un breve questionario conoscitivo sulla gestione del paziente terminale.

Le risposte dei 24 i Centri che hanno partecipato all'indagine (72,7%) mettono in luce che:

- non vi è, nelle varie strutture, un omogeneo ricorso alla rianimazione,
- è presente un'ambiguità sull'esistenza di liste d'urgenza per i trapianti di polmone,
- esiste un discreto utilizzo di cure palliative farmacologiche,
- vi è un modesto utilizzo di cure palliative non farmacologiche,
- generalmente non vengono sospese le cure antibiotiche perché, a differenza di quanto accade nel malato neoplastico, alcune terapie per così dire "etiologiche" possono probabilmente migliorare la qualità di vita nei malati FC,
- si assiste ad una mancata richiesta da parte del pz/famiglia di morire presso il proprio domicilio.

Il punto di vista dello specialista FC

Teresa Repetto Centro Regionale Toscano Fibrosi Cistica - Firenze

Nel cercare di individuare le problematiche con cui si confronta oggi il medico che si occupa di Fibrosi Cistica nell'affrontare la fase terminale, penso sia importante contestualizzare relativamente alla malattia, poiché credo che l'approccio alla fase terminale e alle cure di fine vita, debba essere diverso a seconda della malattia che porta a morire, per il vissuto che questa comporta, sia nel paziente e nella sua famiglia, che nell'equipe curante.

Quello che infatti oggi diciamo e sappiamo su questo tema, deriva per la maggior parte dal mondo dell'oncologia, poiché è in questo settore che si sono maturate le maggiori esperienze e riflessioni, ma ritengo che non sia corretto trasporre questo in altre situazioni che presentano diverse peculiarità.

Nel caso della Fibrosi Cistica, la lenta progressione del danno polmonare che avanza nel corso anche di molti anni, determina una consuetudine con terapie quotidiane, anche invasive, che sono sperimentate come efficaci, in

quanto riescono a superare gli episodi ricorrenti di infezione polmonare: lo sperimentare la possibilità di superare le ricadute infettive, sebbene la progressione del danno polmonare continui, fa sì che quella fase di accettazione della morte, che ha un tempo abbastanza definito per potersi instaurare nel malato oncologico, non trova qui un limite preciso.

Nel paziente oncologico esiste un tempo ben identificato per le cure di tipo eziologico e quando queste falliscono, esiste un tempo per continuare con altre cure ed esiste un tempo perché possa delinearsi nel paziente, nella famiglia e nell'equipe curante, l'accettazione della morte.

Nel caso della Fibrosi Cistica, per le caratteristiche di cui si è detto, la fase terminale è scarsamente predicibile; spesso la consapevolezza nell'equipe curante della non possibilità di superamento dell'episodio di riacutizzazione respiratoria avviene a pochi giorni dalla morte.

A questo si è aggiunta negli ultimi anni, la possibilità del trapianto polmonare, divenuto ormai

una valida opzione terapeutica, vissuto dal paziente il lista di attesa come una possibilità di guarigione, un'ultima estrema speranza che allontana ulteriormente la consapevolezza della morte imminente.

Ogni episodio , per quanto grave, può essere superato e la richiesta di cure, anche molto intensive, è la costante in questi pazienti.

Due studi (Pediatrics 1997;100:205 e Chest 2000 ; 118:80) pubblicati qualche anno fa riferiti a una casistica in due ospedali statunitensi, mostravano che la quasi totalità dei pazienti (82%) moriva in ospedale che con meno della metà di questi (40%) nemmeno veniva discussa la terapia palliativa , e il 75% continuava le cure eziologiche fino alla fine. Gli ospedali in questione erano due grandi ospedali dove esisteva consuetudine con le terapia per il dolore e le terapie palliative, a dimostrare che quanto descritto per i pazienti FC non era dovuto a scarsa sensibilità al problema da parte della istituzione.

Questo rende conto del perché , anche quando si arriva alla convinzione di essere davvero nella fase terminale , le cure eziologiche non vengono mai completamente abbandonate , nella necessità di trovare un equilibrio fra accanimento terapeutico e messaggi di abbandono. Per la Fibrosi Cistica è stato così proposto un modello che vede una fusione di cure palliative e cure eziologiche e che dovrebbe mirare ad assicurare il massimo comfort fisico emotivo al paziente e alla famiglia, coniugando il più aggressivo livello di cure con il minimo disagio del paziente.

Ma anche nel campo delle cure palliative, non possiamo mutuare quanto stabilito dai protocolli usati per il malato oncologico, dove il problema del controllo del dolore è il problema principale; avremmo bisogno di discutere di protocolli con un diverso uso di tecniche farmacologiche e non , nei quali poter inserire anche l'uso della sedazione terminale.

Adattare le cure agli obiettivi ai principi e al vissuto di ogni singolo paziente e della sua famiglia, cercando di garantire comfort e dignità, è un lavoro complesso che prevederebbe la presenza di una struttura organizzativa , di linee guida e di una equipe curante capace di ruotare intorno al paziente in maniera coordinata , alla quale siano concessi tempi e luoghi adatti.

In troppi sappiamo quanto ancora questo sia poco possibile nei nostri luoghi di cura.

In questo panorama già tanto sfumato e spesso incerto, si è aggiunto, in tempi recenti, un nuovo elemento che costringe a rivalutare sotto una diversa luce l'approccio alla fase terminale: esperienze degli ultimi anni hanno infatti

rivalutato la possibilità di ricorrere alla terapia intensiva nei pazienti in lista di trapianto polmonare.

Fino agli anni 80 l'ammissione dei pazienti con Fibrosi Cistica in terapia intensiva era sconsigliata, per l'alta mortalità (>81%) che questa comportava.

Negli anni 90 , per miglioramenti tecnologici assistenziali, c'è stata una riduzione di mortalità, ma il grosso cambiamento è avvenuto negli ultimi 10 anni, da quando , con la possibilità del trapianto , si è verificata una maggior propensione a mettere in terapia intensiva i pazienti in lista .

Si comincia ora ad avere quindi qualche casistica dalla quale si può trarre qualche riflessione.

La più recente (Respiratory Research 2006; 7:14) riguarda uno studio europeo nella regione parigina dove la mortalità dei pazienti FC in ventilazione meccanica invasiva fu del 27%, ma dato ancora più importante, fra i sopravvissuti ci furono pazienti trapiantati con successo nel corso del primo anno dalla dimissione.

Questi dati sono ancora assai scarsi per poterne trarre delle conclusioni o delle linee guida , ma è chiaro che questa è ormai una prospettiva che va proposta e discussa col paziente , sebbene allo stato attuale non esista un consenso sui criteri di ammissibilità in terapia intensiva e i Centri di trapianto adottino ancora comportamenti diversi , ampiamente giustificati all'attuale scarsità di dati.

In sintesi, sono ancora aperti 3 interrogativi fondamentali per poter gestire diversamente da quanto fino ad ora è stata la prassi, la fase terminale nella FC

- ◆ Quando comincia la fase terminale ?
- ◆ Quali terapie palliative ?
- ◆ Quali le indicazioni alla rianimazione ? Quali i limiti che i centri trapianto mettono alla rianimazione?

L'unica cosa chiara in questi panorama è che il clinico ha bisogno di nuovi orientamenti per discutere correttamente con la famiglia e il paziente la conduzione della fase terminale, senza mandare messaggi contraddittori e senza agire in maniera contraddittoria (non ci sono più speranze, vediamo come morire con la minor sofferenza o c'è fino alla fine la speranza della possibilità di un trapianto, lottiamo fino alla fine per non lasciare nulla di intentato ?) tenendo conto del fatto che oggi questo non compete più al singolo medico, ma a una equipe formata da professionalità diverse che deve operare con altre strutture organizzative con le quali dovrebbero interagire in maniera integrata.

Continua a pag. 22

Il punto di vista dell'intensivista

Francesco Parisi - Trapiantologia Toracica - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

1 - L'accanimento terapeutico

Intendiamo per accanimento terapeutico il prolungamento del processo del morire per mezzo di trattamenti che non hanno altro scopo che quello di prolungare la vita biologica del paziente. Esiste un dovere etico nell'utilizzo dei mezzi ordinari per conservare la vita e la salute, mentre non c'è obbligo nell'utilizzo di quelli definibili come straordinari: ma è assai difficile stabilire un'oggettiva linea divisoria tra l'ordinario e lo straordinario.

Mentre la quotidiana individuazione di questa linea è precisa responsabilità di chi opera in terreni di frontiera quali le rianimazioni e la trapiantologia, punto focale nello stabilire il passaggio tra assistenza al malato e accanimento terapeutico è costituito dal rapporto medico-paziente che si è precedentemente stabilito.

Tale rapporto è caratterizzato in maniera assai specifica nell'età adolescenziale quando alla necessità di compiere scelte fondamentali si associano insofferenza, dipendenza, ricerca dell'assoluto, contrasti familiari, ricerca di nuovi punti di riferimento.

2 - Il trapianto polmonare

I risultati complessivi del trapianto polmonare in età pediatrica (0-18 anni) non sono soddisfacenti: dal 2000 ad oggi se ne fanno circa 60 l'anno nel mondo, il 70% dei quali per fibrosi cistica in pazienti di età > 10 anni. Ma la sopravvivenza attesa di questi pazienti è inferiore al 40% a 10 anni dal trapianto e questo dato non si è modificato dagli anni '80 ad oggi.

Nell'aprile del 2006, al Congresso annuale dell'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) era presente una sessione dal titolo: *"Are there ethical contraindications to pediatric thoracic transplantation?"*, caratterizzata dal dibattito: *"Children with Cystic Fibrosis should be offered lung transplantation?"*. In questo quadro molti

centri di trapianto hanno ristretto sia le indicazioni che i criteri di selezione dei candidati.

Numerosi centri ritengono che solo i pazienti che siano stati pienamente valutati e inseriti in lista prima della necessità di ventilazione meccanica possano essere considerati candidati appropriati per trapianto polmonare.

Ripetuti ricoveri o la necessità di cure intensive e ventilazione meccanica invasiva sono associati con peggiori risultati a 1 e 5 anni. I dati dei pazienti con supporti respiratori non invasivi sono scarsi, ma sembrano comunque dimostrare che questa condizione di attesa al trapianto sia preferibile.

Occorre infine considerare che molti dati suggeriscono che, persino tra i medici curanti, che comunque per la maggior parte sono convinti dei benefici che il paziente ricaverebbe dal trapianto, l'indicazione al trapianto stesso avviene molto in ritardo.

3 - Conclusioni

Sulla base di quanto esposto, all'Ospedale Bambino Gesù i pazienti con FC in attesa di trapianto polmonare non vengono ventilati meccanicamente né trasferiti in rianimazione quando le loro condizioni tendono a precipitare irreversibilmente.

Questo non vuol dire che non vengono "curati". C'è sempre uno spazio di cura e la possibilità di migliorare comunque il percorso assistenziale. Il trapianto è parte di tale tentativo, ma con evidenti limiti, tali forse da non giustificare una sorta di "accanimento" per raggiungerlo.

La discussione è comunque aperta: con certezze assolute sul nostro operato difficilmente possiamo assistere adeguatamente tali pazienti.

Per concludere, riteniamo che: l'equilibrio nel trattamento proposto implica aver presente da un lato l'inesistenza di mali incurabili, ma solo inguaribili, e dall'altro che non esistono malattie ma persone malate.

Il punto di vista dello specialista in cure palliative

Giovanni Zaninetta, Hospice Domus Salutis, Brescia

Nell'evoluzione delle diverse malattie croniche possiamo individuare una molteplicità di percorsi che possono però essere ricondotti a pochi schemi generali. Riferendoci, ad esempio, alla patologia neoplastica si riscontra di solito una discreta e stabile qualità di vita (grazie anche alle terapie di supporto prima ed alle cure palliative e

di fine vita poi) che declina infine rapidamente nelle ultime settimane; diversamente nelle patologie croniche non neoplastiche si assiste di norma alla ricomparsa di riacutizzazioni della malattia, con corrispondenti peggioramenti della qualità di vita che tende ad un non completo

Continua a pag. 23

recupero alla fine della crisi, con un declino progressivo e protratto nel tempo.

La fibrosi cistica rientra a pieno titolo tra queste ultime: i problemi che essa pone sono aumentati, paradossalmente, grazie ai successi terapeutici degli ultimi decenni ed alla possibilità del trapianto polmonare, con il presentarsi di una fase terminale sempre più difficile da individuare. La fibrosi cistica rimane, nonostante i progressi, inevitabilmente fatale e forse non si è ancora abbastanza considerata l'importanza delle cure palliative per i malati e per le loro famiglie. Rifacendoci a Yankaskas, Marshall et al. , possiamo riassumere gli ostacoli ad una ottimale cura di fine vita in:

- difficoltà prognostica della fase terminale, anche utilizzando i migliori strumenti a disposizione
- influenza sulle aspettative di malato e familiari della prospettiva, reale o illusoria, di trapianto polmonare
- timori e mancanza di esperienza da parte di molti medici nel confrontarsi con il morire, con la necessità di comunicare cattive notizie, individuando contemporaneamente, insieme al malato e, se è il caso con i suoi familiari, obiettivi chiari e condivisi di cura
- paura della dipendenza da oppioidi e dei loro effetti collaterali, con un conseguente cattivo trattamento dei sintomi della fase terminale.

I primi due aspetti sono specificamente legati al mutare del trattamento della fibrosi cistica e dei relativi miglioramenti terapeutici e dovranno essere approfonditi da parte degli specialisti sia per affinare gli strumenti prognostici sia per individuare con maggior precisione i pazienti eligibili per il trapianto limitandosi, per contro, alle cure palliative dopo averne esclusa l'appropriatezza o la praticabilità.

Gli ultimi due punti, sia in termini etici sia negli aspetti tecnici, sono invece già stati ampiamente affrontati dalle cure palliative e ad esse si può fare sicuro riferimento.

Le cure palliative sono state definite dall'OMS come "... un approccio che migliora la qualità della vita dei malati e delle loro famiglie che si trovano ad affrontare i problemi associati a malattie inguaribili, attraverso la prevenzione ed il sollievo della sofferenza, per mezzo di una identificazione precoce e di un ottimale trattamento del dolore e degli altri problemi di natura fisica, psicosociale e spirituale."

Un programma così ampio ed impegnativo richiama subito alcuni interrogativi ineludibili e complessi:

- Quale setting assicura la migliore qualità di vita?

- Quale schema organizzativo assicura una adeguata continuità assistenziale?
- Quali terapie migliorano la qualità di vita della fase terminale?

Risulta impossibile sintetizzare in poco spazio una risposta esauriente, tuttavia si può suggerire innanzitutto la necessaria integrazione dell'assistenza della fase terminale dei malati di fibrosi cistica dentro la rete di cure palliative già esistente ed in ulteriore sviluppo per consentire una reale libertà di scelta del setting, ma, soprattutto, una continuità di cura ed un efficace trattamento dei sintomi.

Analogamente si devono valorizzare gli aspetti relazionali, iniziando o continuando una apertura al dialogo sulla fase terminale, nei tempi e nei modi adeguati, con il malato e la famiglia per concordare, per quanto possibile, le scelte cliniche della fase terminale

È necessario conoscere, non solo in linea teorica, le principali tecniche proprie della medicina palliativa volte sia al trattamento dei sintomi caratteristici della fibrosi cistica in fase terminale, sia, più in generale, della fase terminale di una malattia cronica evolutiva.

Bisogna di conseguenza essere in grado di trattare adeguatamente la dispnea sia con strumenti farmacologici che non farmacologici, senza trascurare una eventuale sintomatologia dolorosa, ma soprattutto fare proprio un atteggiamento olistico nei confronti del malato e della sua famiglia.

Il trattamento palliativo della dispnea dipende dalle cause, che possono essere multiple. Il processo decisionale circa le indagini diagnostiche e gli interventi terapeutici deve tenere in considerazione:

- condizioni generali del pz.
- presenza e severità del sintomo
- sopravvivenza attesa

Si devono determinare e trattare le cause della dispnea quando possibile e ragionevole, considerando l'utilità del trattamento per il paziente e per la sua famiglia e discutendo collegialmente tutte le possibili opzioni (compresa quella di non fare nulla).

Nel trattamento della dispnea gli oppioidi rivestono un ruolo importante; benchè il meccanismo d'azione, relativo agli effetti antidispnoici, non sia ancora del tutto chiarito, è possibile che:

- riducano la sensibilità dei chemiocettori periferici all'ipossiemia
- riducano la sensibilità dell'area chemosensibile all'ipercapnia

Continua a pag. 24

· producano vasodilatazione periferica (riduzione delle resistenze).

L'uso degli oppioidi non è certo l'unico strumento nel trattamento palliativo di questi malati ma rappresenta spesso il cardine della terapia, senza escludere, quando ne esista l'indicazione, la sedazione palliativa. Più importante ancora degli strumenti terapeutici è però l'acquisizione di una sensibilità palliativa, la capacità cioè di cogliere con tempestività il mutare della condizione clinica ed esistenziale dei nostri pazienti, quando gli orizzonti si restringono e il nostro compito diventa di accettare ed accompagnare il morire di chi, magari per molti anni, abbiamo curato perché visse. Dobbiamo cioè renderci conto che non possiamo, purtroppo, impedire a questi malati di morire ma dobbiamo continuare a prenderci cura di loro aiutandoli a vivere, senza overtreatment ma senza abbandono, perché l'ultimo tratto del loro percorso esistenziale, per loro e per la loro famiglia, sia almeno sopportabile.

Segnalazioni e commenti dalla letteratura FC

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

La recensione - a cura di Michele D'Andria e Giovanni Marsicovetere (Potenza)

LA RIABILITAZIONE POLMONARE: STATEMENT DELLA AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) E DELL'EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS)

Am J Respir Crit Care Med Vol 173. pp 1390–1413, 2006

La ATS e la ERS hanno recentemente pubblicato uno "statement" congiunto sulla riabilitazione polmonare. L'articolo tratta anzitutto della riabilitazione nel paziente affetto da COPD ma, nelle note introduttive, si sottolinea che tali indicazioni sono da considerarsi valide per tutti i pazienti con patologia respiratoria cronica che ne alteri le capacità funzionali e la qualità di vita, come nel caso dei pazienti con Fibrosi Cistica.

LE LIMITAZIONI DELL'ESERCIZIO FISICO

Le prime indicazioni sull'intervento riabilitativo sono mirate alla limitazione delle attività di vita quotidiana ed individuano come principali responsabili di tale limitazione la dispnea e la fatica muscolare.

Questi sintomi possono dipendere da vari fattori, presenti singolarmente o combinati tra loro, che caratterizzano il paziente con danno respiratorio:

Limitazione ventilatoria: la ventilazione tende ad aumentare durante lo sforzo a causa di un aumento dello spazio morto, di un aumento della domanda ventilatoria, di una riduzione dello scambio gassoso e del decondizionamento della muscolatura periferica.

Limitazione dello scambio gassoso: l'ipossia può limitare direttamente o indirettamente l'esercizio. Direttamente aumenta la ventilazione attraverso la stimolazione dei chemiorecettori periferici. Indirettamente attraverso la produzione di acido lattico che conduce ad un aumento di anidride carbonica.

Disfunzione cardiaca: l'ipossia determina una vasocostrizione con aumento delle resistenze vascolari polmonari dovute ad eritrocitosi. Da qui un sovraccarico per il ventricolo destro, il quale, se non trattato, compromette il riempimento del ventricolo sinistro attraverso uno shift settale e quindi la riduzione della capacità del cuore di rispondere alla maggiore richiesta durante lo sforzo. Inoltre, l'inattività conduce ad un decondizionamento vascolare che a sua volta limita ulteriormente la tolleranza allo sforzo.

Disfunzione dei muscoli scheletrici: attribuibile a decondizionamento, infiammazione sistemica, stress ossidativo, alterazione dei gas ematici, uso di corticosteroidi. A sua volta una ridotta capacità aerobica del muscolo aumenta la produzione di acido lattico e la necessità ventilatoria per contrastare l'aumentata ritenzione di CO₂. In tutte le malattie respiratorie vi è probabilmente una anomalia nella composizione corporea. Il BMI ci permette di categorizzare gli individui in sottopeso, normopeso, soprappeso ed obesi. Esso però non riflette accuratamente i cambi della composizione corporea cioè non ci permette di fare una distinzione tra la massa grassa e la massa non grassa (FFM). Quest'ultima si riferisce alla massa cellulare (organi, muscoli, ossa, ecc.) e all'acqua, il cui valore può essere calcolato con un misuratore di pieghe cutanee, con un esame bioimpedenziometrico, o la DEXA. Una riduzione della FFM è generalmente associata a perdita di peso per la riduzione in particolare delle fibre muscolari di tipo II. Poiché la potenza musco-

Continua a pag. 25

lare è direttamente proporzionale alla sezione dell'area trasversa del muscolo stessa, una riduzione della FFM, anche nel normopeso, si traduce in una ridotta forza muscolare e quindi in una più bassa tolleranza all'esercizio e di riflesso ad una ridotta qualità della vita. Essa inoltre è un importante indice predittivo di morbilità e mortalità, migliore del BMI.

Disfunzione dei muscoli respiratori: nonostante il diaframma sovraccaricato mostra una grande resistenza alla fatica, nei pazienti che mostrano iperinflazione si ha uno svantaggio meccanico a carico del diaframma, che contribuisce alla ipercapnia, alla dispnea, alla desaturazione notturna e alla riduzione della capacità di eseguire uno sforzo.

Ansia e/o scarsa motivazione: anche se non sono ben chiare le dirette associazioni che intercorrono tra stati emotivi e tolleranza allo sforzo, è comunemente accettato che esse hanno un impatto sulla percezione dei sintomi e per questo contribuiscono alla riduzione della capacità di eseguire uno sforzo.

INTERVENTI

L'allenamento all'esercizio è considerato una pietra miliare della riabilitazione polmonare ed è il migliore sistema disponibile per incrementare la funzione muscolare nelle malattie respiratorie croniche. Esso è indicato per i pazienti con danno respiratorio cronico che presentano dispnea, fatica muscolare e/o riduzione delle attività di vita quotidiana.

Sarà comunque necessario stabilire il trattamento medico prima e durante l'allenamento (broncodilatatore, ossigeno, test cardiopolmonare massimale, ecc.).

Durata e frequenza di un programma di allenamento: la minima durata di un programma di allenamento non è ben conosciuta, sono comunque stati dimostrati benefici con almeno 3 sedute settimanali per 4-7 settimane (supervisionato almeno una volta a settimana anche se svolto a domicilio)

Intensità: A bassa intensità l'allenamento migliora i sintomi, la Qualità di Vita, ed alcuni aspetti della performance delle attività di vita quotidiana; sul lungo termine inoltre è proponibile ad una più vasta popolazione. Ad alta intensità si hanno maggiori effetti fisiologici (livelli di lattato nel sangue). Un programma ad alta intensità deve superare il 60% della capacità di picco che empiricamente è considerata sufficiente ad elicitare alcuni effetti fisiologici. Nella pratica clinica è possibile stabilire l'intensità dell'allenamento facendo una misura dei sintomi sulla scala di Borg e considerando valori soglia un punteggio dato tra 4-6 per dispnea e fatica muscolare. Anche la frequenza cardiaca può essere utilizzata come indice di lavoro

Specificità: anche se la maggior parte dei lavori valutano gli effetti di un allenamento mirato agli arti inferiori in molte attività di vita quotidiana vengono utilizzati prevalentemente gli arti superiori, per cui è importante non trascurare questo aspetto specifico che riduce la dispnea evidenziabile soprattutto a braccia elevate.

Resistenza e forza: il lavoro ottimale per la resistenza sembra essere usando livelli > 60% della intensità massimale condotta per almeno 30 minuti; per i pazienti che non riescono a mantenere questi carichi così a lungo è possibile utilizzare carichi intensi intervallati da una fase di riposo (interval training). Per la forza, 6-12 ripetizioni al 50%-85% della 1RM potrebbe essere una strategia da utilizzare anche nel paziente allattato o con severo "detraining" perché in questo modo non incorre rapidamente in una dispnea importante come avviene nell'allenamento aerobico.

ATTENZIONI PARTICOLARI

Nel paziente con Fibrosi Cistica (FC) è importante evitare il rischio di infezioni crociate, mantenere un apporto proteico e calorico adeguato così come l'assunzione di liquidi e sali.

L'asmatico va premedicato.

L'ipertensione polmonare può essere trattata con un allenamento aerobico a bassa intensità.

STRATEGIE ADDIZIONALI PER MIGLIORARE LA PERFORMANCE

In pazienti con limitazione del flusso, i broncodilatatori potrebbe migliorare la performance.

La supplementazione di O₂ anche nel non ipossiémico riduce l'iperinflazione dinamica grazie alla riduzione della frequenza respiratoria, alla riduzione della pressione polmonare arteriosa e alla riduzione della produzione di acido lattico; essa inoltre permette di eseguire allenamenti ad alta intensità. In ogni caso il flusso va incrementato nel paziente che necessita di O₂ a lungo termine.

Nel paziente severo è possibile usare un supporto ventilatorio notturno che mette a riposo i muscoli respiratori migliorando così la tolleranza all'esercizio e la qualità della vita.

L'allenamento dei muscoli respiratori sembra migliorare la capacità di esercizio. Al momento non ci sono dati che supportano un metodo in particolare, ma l'inserimento nel programma riabilitativo di un allena-

Continua a pag. 26

mento specifico potrebbe essere considerato nel paziente con debolezza di questi muscoli. La stimolazione elettrica muscolare potrebbe essere una terapia aggiuntiva nel paziente allettato o con grave debolezza della muscolatura scheletrica.

AUTO-TRATTAMENTO

Nella riabilitazione polmonare il paziente va educato all'auto-trattamento da attuare soprattutto nel contesto domiciliare. Esso deve prevedere tecniche di igiene bronchiale, strategie respiratorie, prevenzione delle esacerbazioni. Il paziente respiratorio cronico presenta spesso stati ansiosi – depressivi che devono essere considerati nella gestione generale dando al paziente un adeguato supporto psicologico e sociale oltre che farmacologico.

VALUTAZIONE

Nella riabilitazione polmonare è importante valutare i sintomi, misurare la capacità di attività motoria e valutare la qualità della vita.

La valutazione dei sintomi si riferisce soprattutto alla dispnea ed alla fatica, entrambe misurabili mediante la scala di Borg e la VAS.

Valutazione della performance dovrebbe essere condotta sull'osservazione delle attività di vita quotidiana. Questo può essere fatto utilizzando apparecchi semplici come il podometro oppure apparecchi più complessi come il triaxial accelerometro (un piccolo detector che monitorizza tutte le attività svolte intese come variazione della spesa energetica, frequenza cardiaca, ecc.). Questo può rendersi necessario perché non sempre la capacità di esercizio si traduce in un aumento delle attività di vita quotidiane.

Capacità di esercizio sono valutabili con test di laboratorio (test cardiopolmonare) o più semplicemente con il test del cammino di 6 minuti o con lo Shuttle test.

Tutte queste valutazioni ci permettono inizialmente di impostare un programma di allenamento e, in seguito, di misurare i risultati ottenuti.

CONCLUSIONI

1. La riabilitazione polmonare dovrebbe essere resa disponibile per tutti i pazienti che la necessitano. Ciò richiede un elevato numero di operatori con varie competenze adeguatamente formati e quindi un'adeguata quantità di risorse sanitarie ad hoc.
2. E' necessaria ulteriore ricerca clinica allo scopo di ottimizzare la riabilitazione polmonare, in particolare mirando a costruire protocolli ritagliati ai bisogni specifici dei singoli pazienti.
3. Bisogna sviluppare metodi per mantenere i benefici della riabilitazione polmonare, migliorando l'auto – trattamento a lungo termine e l'aderenza al programma di esercizio nell'ambiente domiciliare. Di fatti è molto elevato il numero di pazienti che rifiutano l'offerta del trattamento.
4. Infine, sono necessari studi adeguatamente costruiti e condotti per dimostrare l'efficacia della riabilitazione polmonare sulla sopravvivenza.

Pneumologia - a cura di Bianca Grosso (Torino)

Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Koch C, Hoiby N. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme(R)) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. Acta Paediatr. 2006 Sep;95(9):1070-4.

Studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, che ha valutato l'efficacia della somministrazione di DNasi ricombinante 2,5 mg 1 v al dì per un anno, *vs placebo*, nel ridurre le infezioni batteriche a carico delle basse vie aeree in 72 pazienti FC (età media 8,4 anni, range 0,9-24,8) liberi da infezione bronchiale cronica.

Si è osservato nel gruppo trattato con rhDNasi, una minore percentuale di colture dell'escreato, o di aspirato laringeo, positive (72% vs 82%, $p < 0,05$), una minore prevalenza di infezione da *S. aureus* (16% vs 30%, $p < 0,0001$), un maggiore incremento del FEV1 (7,3% vs 0,9%, $p < 0,05$).

Gli autori concludono che la terapia con rhDNasi a lungo termine nei pazienti FC liberi da infezione bronchiale cronica riduce la necessità di terapia antibiotica e migliora la funzionalità respiratoria.

Tiddens HA. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2006 Sep;7(3):202-8.

Cooper P, Maclean J. High-resolution computed tomography (HRCT) should not be considered as a routine assessment method in cystic fibrosis lung disease. Paediatr Respir Rev. 2006 Sep;7(3):197-201.

Continua il dibattito sul rapporto costo/beneficio dell'utilizzo dell'HRCT come esame di follow up nella FC.

Tiddens sostiene l'indicazione alla HRCT come esame di follow up accanto alle prove di funzionalità respiratoria (PRF) poiché, rispetto a queste ultime, identifica più precocemente il danno strutturale ed è in grado di evidenziare le alterazioni localizzate che non hanno ripercussioni funzionali.

Cooper e Maclean sottolineano invece che attualmente le informazioni aggiunte dall'HRTC non modificano l'approccio terapeutico, pertanto il beneficio è solo teorico, a fronte di costi economici, psicologici (ansietà nel paziente, familiari e medico) e di salute (esposizione a raggi).

Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P, Phillips G, Khan M, Flather M, Elborn JS; CF WISE (Withdrawal of Inhaled Steroids Evaluation) Investigators. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Jun 15;173(12):1356-62.

Studio multicentrico randomizzato, controllato, in doppio cieco, con lo scopo di valutare, in pazienti FC con FEV1 > 40%, età > 6 anni, in terapia da oltre 3 mesi con steroidi inalatori, la sicurezza del sospendere tale terapia. Sono stati arruolati 171 pazienti già in trattamento con steroidi inalatori da almeno 3 mesi, tutti sono stati posti per 2 mesi in terapia con fluticasone, quindi 84 (mediana età 14.6 anni, media FEV1 76%) hanno proseguito la terapia con fluticasone, 87 pazienti (mediana età 15.8 anni, media FEV1 76%) sono stati trattati con *placebo* per 6 mesi. Non si è osservato tra i due gruppi differenza per quanto riguarda l'intervallo di tempo libero dalla prima riacutizzazione, la funzionalità respiratoria, l'uso di broncodilatatori al bisogno e di antibiotici. Gli autori concludono che nella popolazione FC con le caratteristiche sopra riportate (40% dei pazienti inglesi) l'interruzione della terapia steroidea inalatoria è sicura e presenta il vantaggio di ridurre il carico terapeutico del paziente, gli effetti collaterali ed i costi.

Chen DL, Ferkol TW, Mintun MA, et al.. Quantifying pulmonary inflammation in cystic fibrosis with positron emission tomography (PET). Am J Respir Crit Care Med. 2006 Jun 15;173(12):1363-9.

Allo scopo di valutare la PET con ¹⁸F-fluorodesossiglucosio ([¹⁸F]FDG) come metodica non invasiva per quantificare l'infiammazione polmonare, sono stati arruolati 20 pazienti FC di età > 18 anni (età media 28 anni, media FEV1 63%) e 7 volontari sani; i pazienti FC, in base alla velocità di declino del FEV1, sono stati suddivisi in stabili (< 2.3 % / anno), intermedi (2,3 - 4,1 % /anno), e con rapido declino (> 4,1 % /anno); un sottogruppo di 7 pazienti FC è stato anche sottoposto a lavaggio broncoalveolare (BAL) con conta dei neutrofili. La captazione da parte del polmone di [¹⁸F]FDG è stata misurata come costante di afflusso Ki. Ki è risultata significativamente più elevata (p<0.05) nei pazienti FC rispetto ai soggetti sani, e tale differenza è risultata più marcata tra i pazienti con un rapido declino funzionale. Inoltre Ki correla (R² = 0,93) con la concentrazione di neutrofili nel BAL. Gli autori concludono che la PET con [¹⁸F]FDG potrebbe essere utile per identificare i pazienti con malattia più aggressiva e per monitorare l'efficacia sull'infiammazione dei nuovi trattamenti.

Hartl D, Latzin P, Zissel G, Krane M, Krauss-Etschmann S, Griese M. Chemokines indicate allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Jun 15;173(12):1370-6.

Allo scopo di valutare se i livelli sierici delle chemochine Th2 TARC (thymus- and activation-regulated chemokine) e MDC (macrophage-derived chemokine) possono contribuire alla diagnosi di ABPA nella FC, sono stati dosati i livelli di TARC, MDC, citochine Th1 (IL-12 e IFN gamma) e Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) nel siero di 66 pazienti (età media 21 anni, range 7-42) così suddivisi: 16 pazienti FC con ABPA, 6 non FC con asma e ABPA, 13 FC colonizzati da *Aspergillus fumigatus* (Af), 6 FC sensibilizzati ad Af, 12 FC atopici, 13 non FC atopici. I livelli di IgE, TARC e MDC sono stati valutati longitudinalmente nel corso di riattivazione di ABPA. I pazienti con ABPA (16 FC e 6 asmatici) hanno mostrato livelli di TARC significativamente più elevati rispetto a tutti gli altri pazienti (p < 0.001). Nei controlli longitudinali i livelli di TARC hanno indicato riattivazione di ABPA più chiaramente rispetto alle IgE totali e correlano con le IgE specifiche Af e con rAsp f4. Gli autori concludono che TARC può rappresentare un marker per la diagnosi ed il monitoraggio dell'ABPA.

Shatz A. Management of recurrent sinus disease in children with cystic fibrosis: A combined approach. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 Aug;135(2):248-52.

Studio retrospettivo con lo scopo di valutare l'efficacia dell'approccio combinato (CA), rappresentato dalla chirurgia sinusale endoscopica funzionale (FESS) associata all'intervento secondo Caldwell-Luc e alla massillotomia mediale, in pazienti FC già trattati in precedenza con la sola FESS. Outcomes considerati: sintomi sinusonali, reperto endoscopico, numero di ospedalizzazioni, cicli di antibiotici, FEV1. Per ciascun paziente sono stati paragonati gli outcomes 6 mesi dopo CA rispetto a 6 mesi dopo l'ultimo intervento solo di FESS. Risultati: tra il 1996 e il 2000 sono stati sottoposti a CA 15 pazienti FC (M/F 7/8, età media 13.8 anni, periodo medio di follow up 42 mesi); è stato osservato dopo CA un significativo aumento della media del FEV1 (70.2% → 89.3% p < 0.0001), una significativa riduzione del numero di ospedalizzazioni (7.63 → 0.88 p < 0.0015) e dei cicli di antibiotici endovenosi (7.67 → 0.78 p < 0.006). Inoltre a 6 mesi dal CA il 73 % dei pazienti era libero da sintomi vs lo 0% dei pazienti a 6 mesi dalla FESS; al controllo endoscopico a 6 mesi dopo CA nessun paziente (vs 100%) presentava poliposi, il 6.6% (vs 80%) presentava ipertrofia dei turbinati di grado 3, il 20% (vs 73.3%) presentava scolo retronasale, nessun riscontro patologico nel 33 % dei pazienti (vs 0%). Gli autori suggeriscono l'opzione CA nei pazienti FC già sottoposti ripetutamente a FESS senza sufficiente beneficio.

Vidal V, Therasse E, Berthiaume Y, et al. Bronchial artery embolization (BAE) in adults with cystic fibrosis: impact on the clinical course and survival. J Vasc Interv Radiol. 2006 Jun;17(6):953-8.

Studio retrospettivo caso-controllo che ha valutato la funzione respiratoria, la sopravvivenza e il tempo libero da emoftoe, nei pazienti adulti sottoposti a BAE per emoftoe.

Tra il 1990 ed il 2004 sono stati ospedalizzati 297 pazienti FC, 30 tra questi (età media 26.7 anni, media FEV1 48.5%) sono stati sottoposti complessivamente a 42 sedute di BAE per emoftoe persistente o emoftoe massiva. I 30 pazienti sottoposti a BAE sono stati confrontati con un gruppo di controllo di 27 pazienti, che non hanno presentato emoftoe richiedente BAE, appaiati per età, sesso e FEV1. Però tra i pazienti sottoposti a BAE il 40% era ossigenodipendente contro il 22,2% nel gruppo di controllo, ed il 56,7% presentava infezione da *P. aeruginosa* multiresistenti contro il 29.6%

L'emoftoe è cessata nel 96.6% dei casi entro 24 ore dalla BAE ed il 62% dei pazienti è stato libero da emoftoe nei 5 anni successivi. Il rischio di recidiva di emoftoe è risultato correlato con il numero di arterie collaterali.

Il gruppo sottoposto a BAE ha presentato nei due anni precedenti una riduzione del FEV1 dell'1,4% mentre nei due anni successivi il calo è stato del 5.4%; nel gruppo di controllo la riduzione è stata invece del 6.9% nei due anni precedenti l'arruolamento e dello 0.8% nei due anni successivi. Tali variazioni, confrontate in modo diretto, non hanno significatività statistica, ma gli autori paragonano il diverso andamento nei due gruppi prima e dopo "l'intervento" (rispettivamente BAE e arruolamento): mentre nel gruppo trattato con BAE il calo funzionale è aumentato (-1,4 % → -5,4 %), il gruppo di controllo ha presentato un minor calo funzionale dopo l'intervento (-6,9 % → -0,8 %); la differenza è quindi risultata statisticamente significativa (p 0.0007).

Al termine del follow up 8 pazienti del gruppo sottoposto a BAE e 3 pazienti del gruppo di controllo erano deceduti e rispettivamente 9 e 1 erano stati sottoposti a trapianto polmonare. A 5 anni la sopravvivenza senza trapianto è stata rispettivamente 31% e 84% (p 0.002).

L'analisi univariata ha evidenziato significativa associazione tra il rischio di morte o trapianto polmonare e infezione da *P. aeruginosa* multiresistente (p 0.001), ossigenodipendenza (p < 0.0001), basso FEV1 (p 0.0002) e basso BMI (p 0.003). Peraltro nell'analisi multivariata l'emoftoe richiedente BAE rimane strettamente associata con il rischio di morte o trapianto polmonare anche dopo aggiustamento per ossigenodipendenza e FEV1 (rischio relativo 6.27, p 0.002). Gli autori concludono che la BAE è efficace nel controllare l'emoftoe massiva o ricorrente, ma gli adulti che necessitano di BAE hanno un più alto rischio di peggioramento della funzionalità respiratoria, morte, necessità di trapianto polmonare.

Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Oermann C, et al. Microbiology, safety, and pharmacokinetics of aztreonam lysinate for inhalation (AI) in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006 Jul;41(7):656-65.

Studio pre-clinico in doppio cieco, randomizzato e controllato (randomizzazione AI/placebo 2/1), che ha valutato la farmacocinetica e la tollerabilità in 35 pazienti FC (18 pazienti età > 18 anni, 17 pazienti età >12 anni < 18 anni; FEV1 > 40%) dell'AI a dosi crescenti (75, 150, 225 mg) nebulizzato con e-Flow Electronic Nebulizer vs placebo. L'attività antibatterica dell'AI è risultata mantenuta dopo nebulizzazione e non è stata inibita dalle secrezioni bronchiali FC.

22/23 pazienti hanno tollerato tutte le dosi del farmaco, in 1 adolescente si è osservata caduta asintomatica del FEV1 > 20% alla dose di 150 mg. A 4 ore dalla somministrazione, la concentrazione nelle secrezioni bronchiali è sempre risultata superiore alla MIC50. Gli autori concludono che tali risultati confermano l'indicazione a proseguire gli studi su questo farmaco.

Grasemann H, Kurtz F, Ratjen F. Inhaled L-arginine improves exhaled nitric oxide and pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jul 15;174(2):208-12.

Poiché l'ossido nitrico (NO) ha una azione broncodilatatrice e risulta deficitario nelle vie aeree dei pazienti FC, gli autori hanno ipotizzato che l'inalazione di L-arginina, un precursore dell'NO, potrebbe aumentare la produzione di quest'ultimo nelle vie aeree e migliorare la funzionalità respiratoria nei pazienti FC.

E' stata pertanto valutato l'NO nell'esalato, la funzionalità respiratoria e la saturazione HbO2 periferica prima e dopo una singola inalazione di L-arginina o di placebo in 13 pazienti FC (età media 20.1 anni, range 14-45; media FEV1 66%, range 35-120%; con infezione cronica da *P. aeruginosa*, in fase clinica stabile, non in terapia steroidea sistemica o inalatoria; criteri di esclusione: *B cepacia*, aspergilloso broncopolmonare allergica, asma) e 9 soggetti sani. Nei pazienti FC l'inalazione di L-arginina è stata seguita da un aumento significativo (p < 0.0001) di NO nell'esalato (che ritorna ai valori basali dopo 24 ore), del FEV1 (incremento circa del 10% p = 0.03) e della saturazione HbO2 (incremento dell'1% p = 0.001) mentre l'inalazione di soluzione salina è stata seguita da un piccolo ma significativo aumento di NO esalato, accompagnato però da una riduzione del FEV1.

Nei soggetti sani l'inalazione di L-arginina è stata seguita da aumento di NO nell'esalato ma da una riduzione del FEV1. La soluzione salina non ha modificato i parametri nei soggetti sani.

Gli autori concludono che una singola dose di L-arginina migliora acutamente e transitoriamente la funzionalità respiratoria e che tale effetto è mediato dall'aumento di produzione di NO. Questa osservazione può aprire nuove prospettive terapeutiche.

Shoseyov D, Brownlee KG, Conway SP, Kerem E. Aspergillus bronchitis in cystic fibrosis. *Chest.* 2006 Jul;130(1):222-6.

Report su sei pazienti FC (età compresa tra 10 e 30 anni) che hanno presentato un deterioramento respiratorio non responsivo alla terapia antibiotica mirata; tutti presentavano *Aspergillus fumigatus* all'esame colturale dell'escreato, in assenza dei criteri necessari per la diagnosi di aspergilloso broncopolmonare allergica.

E' stata pertanto impostata terapia antifungina con itraconazolo, con miglioramento delle condizioni cliniche e risalita del FEV1 ai valori basali in 5/6 pazienti. In 1 paziente è stata sospesa la terapia con itraconazolo per insuccesso ed

impostata terapia con ambisone, e successivamente con voriconazolo, con buona risposta clinico-funzionale. Gli autori concludono che *L.A. fumigatus* potrebbe essere considerato un patogeno in grado di provocare direttamente riacutizzazioni respiratorie e che la terapia antifungina andrebbe considerata in presenza di deterioramento respiratorio non responsivo alla terapia antibiotica con riscontro di *A. fumigatus* su espettorato.

Lekkas A, Gyi KM, Hodson ME. Temocillin in the treatment of *Burkholderia cepacia* infection in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2006 May;5(2):121-4.

Studio retrospettivo sull'efficacia della temocillina nei pazienti FC con infezione da *B. cepacia*.

Outcomes considerati: clinici (temperatura, dispnea, dolore toracico, volume dell'escreato), funzionali (FVC, FEV1, saturazione ossiemoglobinica), markers infiammatori (VES, PCR, globuli bianchi).

Tra il 1988 e il 1998 23 pazienti FC (età media 28 anni, range 15-52) hanno ricevuto complessivamente 38 cicli di terapia con temocillina ev (dose media 4 g/die, range 2-6 g/die per una media di 14 giorni, range 1-40 giorni) in associazione con un aminoglicoside; esclusi 3 pazienti per mancanza di dati, sono stati considerati 20 pazienti con un totale di 32 cicli di terapia.

Si è osservata efficacia (= miglioramento di almeno due categorie di parametri) in 18 cicli (56%), parziale risposta (= miglioramento di una categoria, invariate le altre) in 2 cicli (6%), fallimento (= invariate o peggiorate tutte le categorie oppure migliorata una categoria, peggiorate le altre) in 12 cicli (37.5%).

8 pazienti morirono durante lo studio (3 durante il primo ciclo, 2 durante il secondo e 3 durante il terzo), tra questi 3 svilupparono resistenza al farmaco durante la terapia.

Gli autori concludono che la temocillina può avere un ruolo nel controllo dell'infezione da *B. cepacia*.

Tirouvanziam R, Conrad CK, Bottiglieri T, et al. High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Mar 21;103(12):4628-33.

Studio di fase I per valutare la sicurezza e l'efficacia di alte dosi di N-acetil-cisteina (NAC), profarmaco del glutatione che ha azione antiossidante. In 18 pazienti FC in fase di stabilità clinica (età > 10 anni, FEV1 > 40%) è stato osservato un significativo deficit di glutatione nei neutrofili circolanti rispetto a 9 soggetti sani (p 0.003).

E' quindi stato somministrato NAC 0.6 – 1 g tre volte al dì per 4 settimane e si è osservato che il glutatione è significativamente aumentato nei neutrofili circolanti (p 0.025), nell'escreato si è ridotta l'attività elastasi neutrofila (p 0.006), il numero totale di neutrofili (p 0.003) ed il numero di neutrofili che rilasciano attivamente granuli ricchi di elastasi (p 0.005). La funzionalità respiratoria non si è modificata nel corso dello studio, ma occorre considerare che si tratta di studio a breve termine. Non sono stati riportati effetti collaterali di rilievo. Gli autori concludono che occorrono studi a lungo termine sulla sicurezza e sull'efficacia del NAC ad alto dosaggio e raccomandano di

Genetica - a cura di Donatello Salvatore (Potenza)

Block JK, et al. Predictors of pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis infected with multi-resistant organisms. Thorax. 2006 Jul 14; [Epub ahead of print].

Studio canadese, osservazionale, su 249 pazienti colonizzati da germi multiresistenti agli antibiotici, in cui i pazienti vengono seguiti fino alla comparsa di una 1^a esacerbazione respiratoria che richieda terapia antibiotica ev, dal momento del reclutamento. Vengono quindi analizzati, tramite analisi di regressione multivariata, i fattori di rischio che si associano maggiormente al fenomeno di esacerbazione. Un po' scontato.

Melzi ML, et al. Liver transplant in cystic fibrosis: a poll among European centers. A study from the European Liver Transplant Registry. Transpl Int. 2006 Sep;19(9):726-31.

Interessante studio europeo, osservazionale, che descrive le caratteristiche cliniche, il follow up e la sopravvivenza di una coorte di 57 pazienti CF sottoposti a trapianto epatico.

Mainz J, et al. Cystic Fibrosis in 65- and 67-Year-Old Siblings. Clinical Feature and Nasal Potential Difference Measurement in Patients with Genotypes F508del and 2789+5G-->A. Respiration. 2006 Jun 6; [Epub ahead of print]

Case report su due fratelli tedeschi, i più anziani pazienti CF della Germania.

Grosse SD, et al. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: A systematic review and analysis. J Pediatr. 2006 Sep;149(3):362-366.

Revisione sistematica, da parte di autori USA, di dati pubblicati e non pubblicati relativi alle evidenze esistenti su una relazione tra screening neonatale e mortalità CF – correlata in età pediatrica. Inoltre venivano analizzati i dati del Registro della CFF. Viene concluso che lo screening neonatale sembra offrire un modesto vantaggio, statisticamente non significativo, in termini di sopravvivenza a 10 anni di età (riduzione assoluta del rischio 1.7, P = 0.13; rischio relativo di morte per CF = 3.62 tra i non screenati vs gli screenati). Si conclude che sono necessari dati su un maggior numero di pazienti per potere meglio giudicare dell'eventuale vantaggio di sopravvivenza per gli screenati.

Mishra A. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. Clin Biochem Rev. 2005 Nov;26(4):135-53.

Una review ben fatta su struttura e funzione di CFTR, delle sue mutazioni, del test del sudore e della fisiopatologia che lo sottende.

Trapianto - a cura di Maria Lucia Furnari (Palermo)

Lamireau T et al. Liver transplantation for cirrhosis in cystic fibrosis. Can J Gastroenterol. 2006 Jul; 20(7):475-8.

Una interessante review in cui si sottolinea l'indicazione al trapianto dei pazienti con insufficienza epatica e/o ipertensione portale.

Prais D et al. Lung transplantation in patients with cystic fibrosis: the Israeli experience. Isr Med Assoc J. 2006 Jun;8(6):396-9

Revisione della casistica dei trapiantati in Israele che conferma il trapianto polmonare come scelta terapeutica nelle fasi terminali con buoni risultati a medio – lungo termine. La Bronchiolite Obliterante rimane la complicanza più frequente.

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

Sulli N, Bertasi S, Zullo S, Shashaj B. Use of continuous subcutaneous insulin infusion in patients with cystic fibrosis related diabetes: Three case reports. J Cyst Fibros. 2006 Sep 11

Come seguito ideale della lettera pubblicata dal gruppo di Firenze già commentata nel precedente numero di Orizzonti FC, si pone questo studio del Centro FC di Roma sull'infusione continua di insulina pazienti FC diabetici. Per quanto il numero di pazienti trattati sia ancora esiguo, questo tipo di somministrazione sembra migliorare il compenso glicemico e lo stato nutrizionale. Il follow up, di due anni, è più che adeguato e gli effetti collaterali scarsi ed esclusivamente locali.

Ziaian T, Sawyer MG, Reynolds KE, Carbone JA, Clark JJ, Baghurst PA, Couper JJ, Kennedy D, Martin AJ, Staugas RE, French DJ. Treatment burden and health-related quality of life of children with diabetes, cystic fibrosis and asthma. J Paediatr Child Health. 2006 Oct;42(10):596-600.

Interessante indagine condotta da una Scuola Infermieristica australiana sul tempo dedicato alle terapie domiciliari e su quanto esse possano incidere sulla qualità di vita. Tre patologie croniche sono state messe a confronto: fibrosi cistica, diabete e asma. 160 bambini sono stati seguiti per 2 anni. FC e diabete assorbono più tempo per le cure rispetto all'asma; per quanto questo non sembrerebbe avere un'influenza negativa sulla qualità di vita, potrebbe in alcuni casi minare la compliance a terapie domiciliari complesse.

Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, Johnson J, et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2006 Jul 14

Lo studio si basa sull'ipotesi che la concentrazione di glucosio nelle vie aeree sia proporzionale a quella ematica e che possa influenzare l'acquisizione di infezioni respiratorie. Una parziale conferma sembra esserci per la prima ipotesi, tutto da dimostrare per la seconda.

Stalvey MS, Muller C, Schatz DA, Wasserfall CH, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiency exacerbates islet cell dysfunction after beta-cell injury. Diabetes. 2006 Jul;55(7):1939-45.

Si tratta di uno studio sperimentale su animali che parte dall'ipotesi che il malfunzionamento del CFTR possa determinare anche un'alterata funzione delle cellule beta pancreatiche contribuendo all'insorgenza del diabete FC-correlato

Onady GM, Langdon LJ. Insulin versus oral agents in the management of Cystic Fibrosis Related Diabetes: a case based study. BMC Endocr Disord. 2006 Jun 21;6:4.

E' ancora aperta la diatriba su quale possa essere il miglior trattamento per il CFRD: insulina o ipoglicemizzanti orali? Questo studio americano condotto su 20 pazienti non arriva a dirimere la questione!

Da ultimo vorrei ricordare a quanti fosse sfuggito che nel gennaio 2006 sono state pubblicate le "ultime" dell'ADA sulla diagnosi e classificazione del diabete mellito: niente di rivoluzionario, ma vale la pena leggerle. **American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus Diabetes care. 2006 Jan 29 (suppl. 1): S43-S48**

Huang HF, He RH, Sun CC, Zhang Y, Meng QX, Ma YY. Function of aquaporins in female and male reproductive systems. Hum Reprod Update. 2006 Jul 13

Si tratta di un interessante puntualizzazione dell'ipotetica funzione delle acquaporine nel sistema riproduttivo maschile e femminile e del ruolo che esse potrebbero giocare in alcune patologie della riproduzione, incluse le alterazioni tipiche della fibrosi cistica.

Sun W, Anderson B, Redman J, Milunsky A et al. CFTR 5T variant has a low penetrance in females that is partially attributable to its haplotype. Genet Med. 2006 Jun;8(6):339-45.

Studio di genetica molecolare secondo il quale il polimorfismo 5T avrebbe un minor peso clinico nel sesso femminile di quanto prima ipotizzato. Si è inoltre osservato che le presentazioni cliniche del polimorfismo 5T sono associate con l'aplotipo 5T-12TG-470M.

Gazvani R, Lewis-Jones I. Cystic fibrosis screening in assisted reproduction. Curr Opin Obstet Gynecol. 2006 Jun;18(3):268-72.

Questo studio inglese sostiene l'utilità dello screening genetico per la fibrosi cistica in coppie della popolazione generale, appartenenti a gruppi etnici particolari e nelle coppie con problemi di sterilità maschile, utilizzando un pannello di 26 mutazioni in grado di coprire circa il 90% delle mutazioni.

Radpour R, Gilani MA, Gourabi H, Dizaj AV, Mollamohamadi S. Molecular analysis of the IVS8-T splice variant 5T and M470V exon 10 missense polymorphism in Iranian males with congenital bilateral absence of the vas deferens. Mol Hum Reprod. 2006 Jul;12(7):469-73.

In questo studio condotto in Iran sono state ricercate le mutazioni del gene CFTR in 106 pazienti con CBAVD; nessun paziente presentava manifestazioni cliniche tipiche di FC. Solo 5/106 pz avevano due mutazioni del CFTR (in nessun caso il polimorfismo 5T); 85 pz avevano una mutazione del CFTR e, di questi, 46 presentavano il polimorfismo 5T. In 21 pz non è stata ritrovata alcuna mutazione né polimorfismo. Il polimorfismo 5t/M470 è stato ritrovato in 19 pz, il polimorfismo 5T/V470 in 3 pz e il poli5T con eterozigoti per M470V in 24 pz. In conclusione la maggior parte dei pz con CBAVD presentava mutazioni del gene CFTR; l'associazione tra una mutazione su un allele e il poli5T sull'altro è la situazione più frequente e si ritiene sia responsabile della maggior parte di casi di CBAVD in Iran.

Hubert D, Patrat C, Guibert J, et al. Results of assisted reproductive technique in men with cystic fibrosis. Hum Reprod. 2006 May;21(5):1232-6.

L'odissea di 25 coppie alla ricerca di un figlio narrata in uno studio retrospettivo francese che descrive le peripezie di 25 pazienti FC di sesso maschile azoospermici che hanno ricorso a tecniche di riproduzione assistita tra il 1994 e il 2004. Le strade si dividono con risultati diversi e, a volte, sorprendenti, ma nel complesso incoraggianti. Ancora una volta si sottolinea la necessità di un attento "counseling" e di un'assistenza multidisciplinare (risvolti etici e psicologici).

Chan HC, Shi QX, Zhou CX, et al. Critical role of CFTR in uterine bicarbonate secretion and the fertilizing capacity of sperm. Mol Cell Endocrinol. 2006 May 16;250(1-2):106-13.

Una esauriente review su quanto è stato studiato, osservato e descritto sull'espressione e la funzione del CFTR nell'apparato riproduttivo femminile per arrivare a suggerire l'ipotesi che esso possa essere coinvolto nella secrezione di HCO_3^- a livello della mucosa uterina e che un suo difettoso funzionamento possa condizionare una riduzione della fertilità nelle pazienti con FC (possibile inibizione della motilità degli spermatozoi). Questo dato aggiungerebbe una motivazione diversa alla già descritta iperviscosità del muco cervicale quale causa di infertilità femminile.

Sawyer SM, Cerritelli B, Carter LS, et al. Changing their minds with time: a comparison of hypothetical and actual reproductive behaviors in parents of children with cystic fibrosis. Pediatrics. 2006 Sep;118(3):e649-56.

Si tratta di un'indagine condotta a Melbourne su genitori di bambini affetti da FC per studiare la loro opinione in merito ad alcune tecnologie della riproduzione (in particolare diagnosi prenatale e aborto terapeutico) e paragonare questo teorico orientamento con un reale comportamento successivo. Ne è emerso che l'orientamento generale è quello di ricorrere a queste metodiche; si è inoltre osservato che il modo di considerare questi interventi può cambiare radicalmente nel tempo in entrambi i sensi.

Dugueperoux I, Hubert D, Dominique S, Bellis G, De Braekeleer M, Durieu I. Paternity in men with cystic fibrosis: a retrospective survey in France. J Cyst Fibros. 2006 Apr 17

Studio retrospettivo su dati estratti dal Registro FC francese che confronta lo stato clinico di maschi FC padri con maschi FC non padri, seguiti per tre anni.

Nonostante alcune differenze (maggior frequenza di omozigosi DeltaF508 nei non padri, minor presenza di *Pseudomonas aeruginosa* nei padri con età alla diagnosi più elevata), non sono state osservate sostanziali differenze negli aspetti clinici dei due gruppi.

McMullen AH, Pasta DJ, Frederick PD, et al. Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis. Chest. 2006;129:706-711

Analisi retrospettiva di dati tratti dall'ESCF (ampio studio epidemiologico osservazionale longitudinale) che riguarda gli anni dal 1995 al 2003 per ricavare informazioni su donne FC che hanno portato a termine un a

gravidanza..

216 pazienti FC dai 15 ai 38 anni sono state selezionate e poste a confronto con donne della medesima età che non hanno mai avuto figli. Sono stati presi in considerazione tre momenti di osservazione: basale, durante la gravidanza e nel follow up post-partum. La funzione polmonare si è rivelata migliore nelle donne che hanno condotto a termine una gravidanza in tutti e tre i periodi di valutazione. Anche lo stato nutrizionale è apparso migliore nelle pazienti "gravide". Queste ultime si sono sottoposte ad un maggior numero di visite rispetto alle "non gravide" e più visite sono state effettuate durante la gravidanza rispetto al periodo pre-gravidanza per poi ritornare alla frequenza consueta. Le ospedalizzazioni sono risultate lievemente maggiori nelle "gravide" sia nel periodo pre- sia soprattutto durante la gravidanza (quest'ultimo aumento è risultato stat. significativo); il numero di ospedalizzazioni si è ridotto nel periodo post-gravidanza. Anche i provvedimenti terapeutici sono aumentati nella fase pre- gravidanza e in corso di gravidanza, particolarmente le terapie antibiotiche. I trattamenti anti-diabetici sono pressoché raddoppiati in corso di gravidanza, così come i supporti nutrizionali. La complicanza più frequente è risultata essere il diabete. Limiti dello studio: troppo pochi dati sono ricavabili dall'ESCF. Tutte le pazienti "gravide" sono risultate viventi nel follow up di 18 mesi, ma mancano dati sulla sopravvivenza a lungo termine; mancano anche dati riguardanti le condizioni cliniche dei neonati e sul ricorso o meno all'allattamento.

Conclusioni: la gravidanza non ha avuto un impatto negativo sulle condizioni nutrizionali e respiratorie (simili nei due gruppi). Nelle pazienti "gravide" è stato necessario un maggior numero di ospedalizzazioni e di cicli di terapia con un monitoraggio clinico più stretto; è inoltre emersa la possibilità che le donne che hanno portato a termine una gravidanza non riescano a mantenere gli stessi livelli di aderenza alle cure rispetto al periodo pre-gravidanza. Il diabete è risultato un a complicanza frequente con strascichi anche nel periodo post-partum. Indispensabile il "counseling" pre-gravidanza.

Stephenson A, Jamal S, Dowdell T, Pearce D, Corey M, Tullis E. Prevalence of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis and their relationship to bone mineral density. Chest. 2006 Aug;130(2):539-44.

Studio retrospettivo trasversale condotto a Toronto su una coorte di 170 pazienti per valutare la prevalenza di fratture vertebrali e la eventuale correlazione con la densità minerale ossea. In 60 pz lo Z-score è risultato tra -1 e -2,5, in 15 inferiore a -2,5. In 12 pz sono state riscontrate 19 fratture. Le fratture vertebrali sono paradossalmente risultate meno comuni nel gruppo di pazienti più a rischio (Z-score patologico). La valutazione del BMD non sembra pertanto essere utile nella loro identificazione.

Street ME, Spaggiari C, Ziveri MA, et al. Analysis of bone mineral density and turnover in patients with cystic fibrosis: associations between the IGF system and inflammatory cytokines. Horm Res. 2006;66(4):162-8. Epub 2006 Jun 23.

Per cercare di capire meglio il complesso metabolismo osseo e le sue alterazioni nei pazienti FC, sono stati valutati BMD, alcuni indici di turnover osseo (osteocalcina=OC e propeptide carbossiterminale del collagene tipo I=PIPC come indici di deposizione ossea e il telopeptide carbossiterminale del collagene tipo I=ICPT come indice di riassorbimento osseo) e la concentrazione ematica di diverse sostanze (IL-1beta, IL-6, TNF-alfa, IGF-I, IGF-II, IGF binding protein-2, IGF binding protein-3, paratormone) in 17 giovani adulti FC. Il BMD è risultato normale, OC e PIPC sono risultati elevati, ICPT normale. Nessuna relazione è stata osservata con le altre sostanze dosate.

Castellani C, Malerba G, Sangalli A, et al. The genetic background of osteoporosis in cystic fibrosis: Association analysis with polymorphic markers in four candidate genes. J Cyst Fibros. 2006 May 16

Allo scopo di spiegare la variabilità dei quadri clinici associati al al metabolismo osseo, a Verona sono stati studiati altri 4 geni diversi dal CFTR potenzialmente correlati al metabolismo osseo in 82 pz FC. I geni prescelti sono: il gene per il recettore per la vitamina D (VDR), il gene per il recettore alfa per estrogeni (ESR1), il gene per il recettore per la calcitonina (CALCR) e il gene per il collagene tipo I alfa I (COL1A1). I geni valutati con la possibile eccezione di ESR1 non sembrano influenzare le manifestazioni cliniche di pertinenza ossea presenti nella FC.

Shead EF, Haworth CS, Gunn E, Bilton D, Scott MA, Compston JE. Osteoclastogenesis during infective exacerbations in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Aug 1;174(3):306-11.

In questo studio è stato descritto l'aumento dei precursori degli osteoclasti nel sangue periferico di pazienti FC durante una riacutizzazione infettiva; la situazione torna a livelli di normalità a fine trattamento antibiotico. L'aumentato riassorbimento osseo in corso di riacutizzazione potrebbe contribuire al progressivo impo-

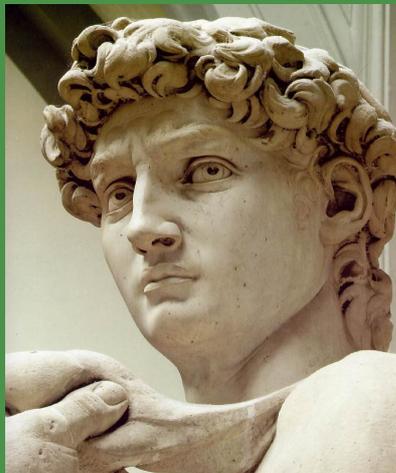
verimento osseo osservato nei pz FC.

Gordon CM, Binello E, LeBoff MS, et al. Relationship between insulin-like growth factor I, dehydroepiandrosterone sulfate and proresorptive cytokines and bone density in cystic fibrosis. *Osteoporos Int.* 2006;17(5):783-90. Epub 2006 Mar 16.

Anche questo studio condotto a Boston si prefigge di studiare la possibile relazione tra BMD (DXA) e due fattori anabolizzanti (deidroepiandrosterone=DHEAS e IGF-I) e le citochine IL-1beta, TNF-alfa, IL-6. IGF-I e DHEAS correlano in modo significativo con il BMD, ma solo IGF-I è stato identificato come predittore scheletrico indipendente significativo. Questo dato potrebbe avere future implicazioni terapeutiche.

XII Congresso Italiano della Fibrosi Cistica

Il Congresso Nazionale SIFC



Firenze, 23 - 25 novembre 2006

www.congressofibrosicistica.it

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Cystic Fibrosis and Diagnostic algorithms - C.Castellani	2
Aerosolized hypertonic saline in cystic fibrosis - A. Manca, C. Braggion	12
Nuts and bolts of EBM - R.Buzzetti	19
The terminal phase: a starting point - <i>M. A. Monti, F. Alatri, T.Repetto, F. Parisi, G.Zaninetta</i>	20

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.sifc.it



Volume 2, Issue 2 - October 28, 2006