

XVII Congresso Italiano della Fibrosi Cistica

VII Congresso Nazionale della Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica

*23-26 Novembre 2011,
Hotel Continental, Tirrenia (PI)*



PROGRAMMA



Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente:

Giuseppe Magazzù

Vicepresidente:

Carlo Castellani

Segretario:

Anna Brivio

Consiglieri:

**Silvia Campana, Giuseppe Castaldo, Mirella Collura,
Maria Vittoria Di Toppa, Barbara Messore.**

Il controllo esterno di qualità per l'analisi molecolare di Fibrosi Cistica: esperienza italiana

- 14.00-14.15 **L'organizzazione del Controllo Esterno di Qualità presso l'ISS**
Giovanna Floridia (ISS, Roma)

- 14.15-14.30 **Risultati del programma di Controllo Esterno di Qualità per la Fibrosi Cistica in Italia**
Vincenzo Falbo (ISS, Roma)

- 14.30-15.00 **I valutatori: proposta di standard per la genotipizzazione, interpretazione e refertazione**
Elisabetta Pelo (FI) Maria Baffico (GE)

- 15.00-16.00 **I partecipanti: discussione generale sulla genotipizzazione, interpretazione e refertazione.**
Discussione generale ed interventi preordinati
coordinatore: Manuela Seia (MI)

- 16.00-16.20 **Conclusioni e prospettive**
Manuela Seia (MI), Alberto Bonizzato (VR)

Con il Patrocinio della SIGU

Corso teorico sulla "Gestione del catetere venoso centrale ad inserzione periferica (PICC)"

Docente: *Francesco Paolucci (Roma)*

14.00-18.30

- **Che cos'è un "PICC": Tipologia e materiali.**
- **Indicazioni cliniche al posizionamento: perché preferire un PICC ad un CVC?**
- **L'infermiere ed il PICC: quadro normativo vigente**
- **Tecniche di inserimento: Blind vs eco-guidato, la parola alle evidenze**
- **Gestione del PICC**
 - a. Prelievo ematico
 - b. Medicazione
 - c. Chiusura del PICC
 - d. Sostituzione del set infusionale
 - e. Gestione delle infusioni
 - f. Lavaggio del catetere
 - g. Rimozione del PICC
 - h. Prevenzione e gestione delle complicanze infettive
 - i. Prevenzione e gestione delle complicanze meccaniche
 - j. Compilazione della documentazione infermieristica

Corso di Microbiologia

14.00-18.30

- **Epidemiologia italiana dei funghi filamentosi in pazienti FC negli anni 2009-2010**
Stato dell'arte della diagnostica nei centri FC
Esther Manso (AN)
- **La Spettrofotometria di Massa (MALDI-TOF MS) nuova tecnologia per l'identificazione batterica.**
Chiara Vismara (MI)
- **Tecniche di biologia molecolare: stato dell'arte e laboratorio di microbiologia FC.**
Priscilla Cocchi (FI)
- **Prevalenza e significato clinico di autoanticorpi BPI-ANCA in pazienti con fibrosi cistica**
Cristina Garlaschi (MI)
- **EUCAST e i microrganismi isolati da pazienti con Fibrosi Cistica**
Lisa Cariani /Laura Garlaschi (MI)

Con il Patrocinio di AMCLI

Corso di Fisiopatologia Respiratoria

La Spirometria

14.00-14.15 **Introduzione: significato clinico e controindicazioni**
Bianca Grosso (TO)

14.15-15.15 **La standardizzazione**
Simonetta Rapetti (TO)

15.15-16.00 **L'interpretazione**
Bianca Grosso (TO)

Pausa

16.15-16.45 **Refertazione di tracciati spirometrici**
Simonetta Rapetti (TO)

16.45-19.00 **Addestramento all'esecuzione**
Monica Donà (TV)

COMMISSIONE FC DELLA SIP

Moderano: *Rosaria Casciaro (GE), Michele Salata (Roma)*

15.00-15.15 **RESOCONTO DELLE ATTIVITA' SVOLTE E PROGETTI FUTURI**
Mirco Ros (TV)

SESSIONE: ETA' ADOLESCENZIALE E FIBROSI CISTICA

15.20-15.40 **L'adolescenza e le sue problematiche**
Teresa De Toni (GE)

15.40-16.00 **La scarsa crescita e il ritardo puberale nell'adolescente con
fibrosi cistica**
Fabio Buzi (MN)

16.20-16.40 **L'adolescente con fibrosi cistica**
Sonia Volpi (VR)

16.40-17.00 **Presentazione del progetto vaccinazioni in fibrosi cistica**
Maria Teresa Romano (Roma)

17.00-17.15 **Discussione**

**Commissione adulti SIFC
dalla sessualità alla genitorialità in FC**

moderatori: *Silvana Ballarin (Ginecologia Ostetricia VR), Graziella Borgo (FFC VR), Simona Cristadoro (ME)*

relatori: *Barbara Messori, Alessia Grande (Orbassano, TO)*

15.30-16.15 **Presentazione frontale
la sessualità in FC**

Revisione della letteratura e del materiale divulgativo distribuito all'estero sulla tematica sessualità in FC

obiettivi:

- quando affrontare l'argomento sessualità - fertilità (infertilità) - procreazione nelle persone affette da FC ? evidenziare le differenze del percorso nell'ambito di questa tematica per l'equipe curante e per la persona affetta da FC e la sua famiglia
- differenze per il maschio e la femmina cosa si aspettano i pazienti ruolo dell'equipe curante, ruolo della famiglia

Quale l'atteggiamento in Italia - le risposte dai centri

16.15-17.00 **Presentazione frontale
la contraccezione in FC**

Le indicazioni tratte dalla revisione della letteratura

obiettivi:

- fornire informazioni utili per l'equipe curante - per la paziente perché affrontare l'argomento con la paziente, come indirizzarla nella scelta cosa saper riferire al ginecologo – informazioni utili per poter dialogare con il ginecologo
 - quali le manifestazioni della malattia FC rilevanti per la scelta contraccettiva
 - quali interferenze tra contraccezione e terapia della FC
 - ripercussioni della terapia ormonale sulla FC

17.00-17.30 **Presentazione opuscolo informativo e divulgativo redatto dalla Commissione Adulti SIFC sulla tematica "Sessualità e Fibrosi Cistica"**

17.30-18.00 **Discussione generale e confronto tra i partecipanti**

**XVII Congresso Italiano della Fibrosi Cistica
VII Congresso Nazionale della Società Italiana
per lo Studio della Fibrosi Cistica**

Ore 19.00 Seduta Inaugurale

Party di Benvenuto

08.30-10.30**IL DISAGIO DEI CENTRI FIBROSI CISTICA, TRA LIMITI NELLE RISORSE E PROBLEMI EMERGENTI.****Moderano:** *Giuseppe Magazzù (ME), Angelo Cosimi (Gubbio PG)*

- 08.30-08.40 **Saluti: SIFC e LIFC**
- 08.40-09.10 **Risorse professionali dei Centri Fibrosi Cistica.**
Carla Colombo (MI)
- 09.10-09.40 **Lavorare in un Centro Fibrosi Cistica di medio-piccole dimensioni**
Donatello Salvatore (PZ)
- 09.40-10.10 **Lavorare in un Centro Fibrosi Cistica di grandi dimensioni**
Barouk Maurice Assael (VR)
- 10.10-10.30 **Discussione generale**

10.30-11.00 Pausa**Moderano:** *Carlo Castellani (VR), Ermanno Baldo (Rovereto TN)*

- 11.00-11.30 **Il paziente adulto: quali spazi e competenze**
Barbara Messori (TO)
- 11.30-12.00 **Alternative models of CF care and of transition: the French experience**
Anne Munck (Parigi)
- 12.00-12.30 **I Centri FC tra l'assistenza e la ricerca: come vengono utilizzati i fondi della legge 548/93: proposta di un tavolo di lavoro**
Franco Berti (FI), Giuseppe Magazzù (ME)
- 12.30-13.00 **Discussione generale**

13.00-14.45 **LUNCH WORKSHOP NOVARTIS****14.45-15.00** Presentazione di:
Fibrosi Cistica: Parliamone insieme - L'ETA' ADULTA
Graziella Borgo (VR)

15.00-16.30

ATTIVITA' NON CONVENZIONALI NEI CENTRI FIBROSI CISTICA**Moderano:** *Anna Brivio (MI), Rosaria Casciaro (GE)*

- 15.00-15.30 **Le terapie manuali e le correnti antalgiche nella gestione del dolore muscolo-scheletrico**
Gabriella De Grandis (MI)
- 15.30-16.00 **Non solo fibrosi cistica: la sindrome di Shwachman-Bodian-Diamond**
Sandra Perobelli, Marco Cipolli (VR)
- 16.00-16.30 **Non solo fibrosi cistica: Discinesia Ciliare Primitiva**
Mirella Collura (PA)

16.30-17.00 Pausa

17.00-19.00

IL TRASFERIMENTO DEL PAZIENTE FC IN SITUAZIONE CRITICA**Moderano:** *Giovanna Pizzamiglio (MI), Mirella Collura (PA)*

- I DIFFERENTI PUNTI DI VISTA:**
- 17.00-17.30 **L'esperto in Fibrosi Cistica**
Cesare Braggion (FI)
- 17.30-18.00 **Il rianimatore**
Antonio Arcadipane (PA)
- 18.00-18.30 **Il chirurgo del Centro Trapianti**
Luca Voltolini (SI)
- 18.30-19.00 **Discussione generale**

08.30-10.30**L'IMPORTANZA DI PARTIRE BENE: DIAGNOSI PRECOCE**

Moderano: Vincenzina Lucidi (Roma), Natalia Cirilli (AN)

- 08.30-09.00 **Casi clinici**
Livelli di IRT nei neonati ipertripsinemici: dati della regione Marche
Natalia Cirilli (AN)
Mutazioni rare: quale strategia di Screening e Follow-Up?
Stefano Costa (ME)
discussants: Rita Padoan (BS), Giuseppe Tuccio (Soverato CZ)
- 09.00-09.30 **Linee guida CLSI per lo Screening Neonatale**
Carlo Castellani (VR)
- 09.30-10.00 **Audit sullo screening neonatale in italia. Risultati**
Teresa Repetto (FI)
- 10.00-10.30 **Discussione generale**

10.30-11.00 Pausa**11.00-12.00****FROM OUR OWN CORRESPONDENT: AGGIORNAMENTI DAL CONGRESSO NORDAMERICANO**

Moderano: Valeria Raia (NA), Antonio Manca (BA)

- 11.00-11.15 **Ricerca di base**
Luis Galletta (GE)
- 11.15-11.30 **Microbiologia e infezione polmonare**
Giovanni Taccetti (FI)
discussant: Silvia Campana (FI)
- 11.30-11.45 **Gastroenterologia e Nutrizione**
Vincenzina Lucidi (RM)
- 11.45-12.00 **Fisioterapia**
Sara Tomezzoli (VR)

12.00-13.00

TRAPIANTI**Moderano:** *Francesca Pardo (PA), Vincenzo Carnovale (NA)***Sistema di allocazione dei graft polmonari in Italia***Alessandro Bertani (PA)***Nuove frontiere nell'organ procurement polmonare***Luigi Santambrogio (MI)***Il punto di vista dei pazienti***Gianna Puppo Fornaro (LIFC-GE)*

13.00-14.45

LUNCH WORKSHOP ABBOTT**PROBLEMI APERTI NELLA INSUFFICIENZA DIGESTIVA
PANCREATICA**

13.45-14.00

La corretta terapia sostitutiva.*Vincenzina Lucidi (RM)*

14.00-14.15

DIOS: non solo insufficienza digestiva. Presentazione del problema e iniziativa Europea.*Carla Colombo (MI)*

14.15-14.30

Ruolo dell'infiammazione e di altri fattori intestinali nella patogenesi dell'insufficienza digestiva*Valeria Raia (NA)*

14.30

Discussione

15.00-15.20

UNO STRUMENTO DA PORTARSI A CASA:**IL REFERATO STANDARDIZZATO PER LA TC POLMONARE***Irene Borzani (MI), Silvia Bertolo (TV), Pierluigi Ciet (Rotterdam, NL)*

Gruppo Professionale Radiologi

15.20-16.40

I GRANDI PROGETTI SIFC

Moderano: *Giuseppe Castaldo (NA), Vittoria Di Toppa (Roma)*

15.20-15.40

Il RIFC

Serena Quattrucci (Roma)

15.40-16.00

Progetto accreditamento

Elisabetta Bignamini (TO)

16.00-16.20

Formazione e aggiornamento

Teresa Repetto (FI)

16.20-16.40

Editoria

Cesare Braggion (FI)

Obiettivo: descrizione dell'attività e della progettualità

16.40-17.00

Pausa

17.00-17.30

COMMISSIONE RICERCA E SVILUPPO

Giovanni Taccetti (FI)

**Cos'è e come funziona il Clinical Trial Network
della Società Europea Fibrosi Cistica**

Kris De Boeck (Leuven)

17.30-19.00

Assemblea Generale dei Soci

AULA SIMONELLI

19.00-20.30

Riunione dei Direttori dei Centri FC

su invito

21.00 **Cena Sociale**

8.30-10.00

LA RICERCA 1

Moderano : *Fiorentina Ascensioni (Roma), Mirco Ros (Treviso)*

- | | |
|-------------|--|
| 08.30-09.00 | Cellule staminali e fibrosi cistica .
<i>Massimo Conese (FG)</i> |
| 09.00-10.00 | PRESENTAZIONE/DISCUSSIONE DEI MIGLIORI POSTERS RIGUARDANTI LA RICERCA DI BASE. |
| 09.00 | CO-COLTURE DI CELLULE STAMINALI AMNIOTICHE E CELLULE EPITELIALI RESPIRATORIE CON LA MUTAZIONE F508del: CORREZIONE DEL DIFETTO DI BASE DELLA FIBROSI CISTICA
<i>Annalucia Carbone (Foggia)</i> |
| 09.15 | MIR-101 E MIR-494 CONTROLLANO IN MODO SINERGICO LA REGOLAZIONE POST-TRASCRIZIONALE DEL TRASCritto CFTR MEDIANTE LEGAME A SITI SPECIFICI NELLA REGIONE 3'-NON TRADOTTA.
<i>Samantha Cialfi (Roma)</i> |
| 09.30 | ATTIVITA' BATTERICIDA DEI MACROFAGI POLMONARI FC diretta contro <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.
<i>Noemi Cifani (Roma)</i> |
| 09.45 | REAL-TIME PCR PER LA DIAGNOSI DI PRIMA INFEZIONE DA PSEUDOMONAS AERUGINOSA
<i>Lucia Bassani (Brescia)</i> |
| 10.00-10.30 | Pausa |

10.30-13.00**LA RICERCA 2****Moderano:** *Laura Minicucci (GE), Alberto dal Molin (NO)*

- 10.30-11.00 **Revisioni sistematiche e terapia della FC: come la metodologia aiuta a migliorare il trattamento**
Roberto Buzzetti (BG)
- 11.00-11.30 **La complessità del microbiota polmonare del paziente FC: una nuova sfida**
Annamaria Bevivino (Roma)
- 11.30-12.30 **PRESENTAZIONE/DISCUSSIONE DEI MIGLIORI POSTERS RIGUARDANTI LA RICERCA CLINICA**
- 11.30 **VALUTAZIONE DEL TITOLO ANTICORPALE ANTI Pseudomonas aeruginosa IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TERAPIA ERADICANTE CON EPISODI DI PRIMA COLONIZZAZIONE**
Daniela Dolce (Firenze)
- 11.45 **EFFETTI A BREVE TERMINE DEL GSH INALATORIO SULLA FUNZIONALITÀ POLMONARE IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA.**
Alida Casale (Napoli)
- 12.00 **ASSOCIAZIONE TRA INTROITO DI CALCIO E DENSITÀ MINERALE OSSEA IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA**
Gianfranco Alicandro (Milano)
- 12.15 **ECMO ED EVLP: NUOVE FRONTIERE NEL TRAPIANTO POLMONARE IN FIBROSI CISTICA**
Matteo Montoli (Milano)
- 12.30 **Commento alla mattinata**
Gianni Mastella (VR)
- CHIUSURA DEL CONGRESSO**

SEDE DEL CONGRESSO

POSTER

I poster, nelle dimensioni di 70 cm di base 100 cm di altezza, potranno essere affissi dalle ore 8,30 del giorno 24 Novembre per tutta la durata del congresso. I poster dovranno essere affissi sul pannello con la numerazione corrispondente a quella assegnata nella pagina del relativo Riassunto nella Sessione Riassunti del Programma, da pagina 23 in poi. I Poster dovranno essere rimossi tra le ore 8,30 e le ore 12,30 del giorno 26 Novembre. I poster che saranno lasciati sui pannelli al termine del congresso saranno rimossi forzatamente dal personale di assistenza congressuale.

EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA

I Crediti saranno rilasciati dopo il Congresso esclusivamente a coloro che risulteranno regolarmente iscritti ed avranno partecipato alle Sessioni Scientifiche per il numero di ore richiesto (a seguito di verifica di presenza).

Sono stati richiesti al Ministero della Salute i crediti ECM per le tutte le figure professionali qui di seguito elencate:

	CREDITI PROPOSTI
• Medico Chirurgo (per tutte le specialità tra cui: Pediatri, Gastroenterologi, Pneumologi, Genetisti, Microbiologi, ecc.)	4
• Biologi	4
• Psicologi	NP
• Fisioterapisti	4
• Terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva	NP
• Infermieri	NP
• Infermieri Pediatrici	4
• Dietisti	4
• Tecnici sanitari di laboratorio biomedico	4

Grand Hotel Continental
Largo Belvedere, 26 56128 Tirrenia (PI) - Italy
tel. +39.050.37031 Fax. +39.050.37283
e-mail: info@grandhotelcontinental.it
http://www.grandhotelcontinental.it/

QUOTE D'ISCRIZIONE

Soci SIFC medici:	378 €
Soci SIFC non medici:	258 €
Medici non Soci	428 €
Non Medici non Soci	308 €
Laici, Rappresentanti di Associazioni e uditori che volessero usufruire dei servizi Congressuali	135 €

La quota di iscrizione come Socio è valida anche per coloro che si iscrivono alla Società in Sede Congressuale rispettando quanto previsto dal regolamento.

L'ingresso al Congresso per studenti, specializzandi e altre figure professionali che non necessitino di crediti ECM è gratuito. L'ingresso gratuito non dà diritto alla ristorazione prevista per gli iscritti al Congresso.

Le quote di iscrizione sono comprensive di IVA.

Le quote di iscrizione comprendono:
partecipazione ai lavori scientifici, materiale congressuale, Programma e Riassunti, certificato di partecipazione, Party di Benvenuto, Colazioni di lavoro dei giorni 24 e 25 Novembre, Cena Sociale.

RICHIESTA DI FATTURAZIONE DELL'ISCRIZIONE

La richiesta dell'emissione di fattura dovrà essere effettuata al momento del pagamento, indicando i dati relativi alla fatturazione (nome, cognome, codice fiscale oppure ditta, codice fiscale e partita IVA).



XVII Congresso Italiano della Fibrosi Cistica

**VII Congresso Nazionale della Società Italiana per lo
Studio della Fibrosi Cistica**

*Si esprime il più vivo ringraziamento a quanti
hanno contribuito alla realizzazione del Congresso*

ABBOTT PRODUCTS

CHIESI FARMACEUTICI

DOMPE'

EUPHARMA

INNOGENETICS

NOVARTIS

NUCLEAR LASER MEDICINE

SAPIO LIFE

STEVE JONES

VIVISOL

elenco Poster del

**XVII Congresso Italiano della
Fibrosi Cistica
VII Congresso Nazionale della
Società Italiana per lo Studio
della Fibrosi Cistica**

RIASSUNTI



FIBROSI CISTICA E RISCHI CORRELATI IN GRAVIDANZA: CASES REPORT

A. Manca, G. Leonetti, R. Tesse, L. Mappa, T. Santostasi, AM. Polizzi, A. Diana, L. Cavallo.

Dipartimento di Biomedicina dell'età evolutiva - Centro di Riferimento Pugliese per la Fibrosi Cistica-Policlinico Universitario di Bari

Obiettivi specifici. Recenti studi hanno dimostrato che una compromessa funzionalità respiratoria (volume espiratorio forzato in 1 sec, FEV₁ <60% del predetto) in donne affette da Fibrosi cistica (FC) rappresenta un fattore prognostico sfavorevole in corso di gravidanza, con rischio di parto prematuro e ulteriore declino della funzione polmonare e della sintomatologia della gestante. Si riporta la nostra esperienza di monitoraggio del decorso della gravidanza in due pazienti FC con genotipo severo e alterati parametri spirometrici, in particolare con un FEV₁ <60%.

Materiali e Metodi. Paziente 1: Età attuale 35 anni, età alla diagnosi di FC 12 anni, presenza di sintomi respiratori. Test del sudore: 111 mEq/L di Cl⁻; Genotipo per mutazioni del gene Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR): 4382delA (mutazione di classe I) – 1259insA (classe I). Pancreas insufficiente. Media di FEV₁ a inizio gravidanza 52%, body mass index (BMI) 19. Infezione polmonare cronica da *Pseudomonas Aeruginosa* e *Stafilococco Aureo* dopo 10 anni dall'esordio della malattia. Paziente 2: Età attuale 40 anni, diagnosi di FC all'età di 21 anni, con importanti sintomi respiratori. Test del sudore: 100 mEq/L di Cl⁻. Genotipo: omozigote per F508del (classe II). Pancreas insufficiente. Media FEV₁ oscillante tra 40-50% del predetto alla prima visita, BMI 22. Diabete mellito associato. Infezione polmonare cronica da *Pseudomonas Aeruginosa* dall'età di 25 anni.

Il protocollo di follow up ha previsto controlli clinici mensili in entrambe le pazienti con l'esecuzione in regime di day hospital di: -indagini ematologiche e valutazione della funzionalità renale, epatica, elettrolitemia, indici di flogosi e nutrizionali (albuminemia, fibrinogenemia); -Prove di funzionalità respiratoria, -Valutazione Auxologica ed esame obiettivo.

Risultati. La paziente 1 ha presentato nel primo trimestre di gravidanza un lieve incremento del FEV₁ dal 51,8% al 57% (capacità vitale forzata, CVF dal 70,1 al 78%; flusso espiratorio massimo medio, MMEF dal 17,6% al 19,4%). Nei successivi 2 mesi il FEV₁ medio si è ridotto al 46,6% (CVF 64,1%; MMEF 15,5%), con innalzamento degli indici di flogosi; pertanto è stata trattata per 10 giorni con Ceftazidime e.v. (3 gr per 3 volte al giorno) ed Azitromicina per via orale in regime di ricovero. Al termine della terapia il FEV₁ è incrementato al 56,7% (CVF 71,6%; MMEF 21,3%). La paziente non ha necessitato di ulteriori trattamenti terapeutici sino a fine gravidanza. Alla paziente viene eseguito un parto cesareo a termine e il neonato presenta normale peso per età gestazionale. La paziente 2 presentava FEV₁ 40,1% (CVF 52,6%, MMEF 16,8%) prima della gravidanza e a seguito di riacutizzazione della sintomatologia respiratoria aveva eseguito ciclo di terapia e.v. con Amikacina, Meropenem, Ciprofloxacina e Tigeciclina con lieve miglioramento del FEV₁ (44,1%) [CVF 54,9%, MMEF 19,2%]. Tale miglioramento è proseguito nei primi 3 mesi della gravidanza fino a raggiungere un FEV₁ del 48,4% (CVF 61,6%; MMEF 19,8%). Al 4° mese di gravidanza a causa di una nuova riacutizzazione della patologia respiratoria si è registrato un innalzamento degli indici di flogosi e la caduta del FEV₁ al 41,3% (CVF 54,3%; MMEF 17,8%). La paziente ha eseguito due ricoveri ravvicinati e terapia e.v. con Piperacillina+Tazobactam ed Azitromicina, ottenendo alla fine del 2° ciclo di trattamento un discreto miglioramento della situazione clinica con innalzamento del FEV₁ a 50,1% (CVF 61,6%; MMEF 23,7%). I risultati ottenuti sono stati stabili per altri 3 mesi quando alle soglie del parto si è eseguito un nuovo ciclo di terapia e.v. con Cefepime e Azitromicina. La paziente ha presentato un discreto miglioramento della sintomatologia e ha subito parto cesareo a termine con anestesia spinale. Il neonato pesava Kg 3,450 alla nascita e non presentava alcun problema clinico perinatale. Dopo il parto durante il follow up la paziente ha dimostrato un progressivo miglioramento delle condizioni cliniche fino a raggiungere un FEV₁ di 53,6% (CVF 65,9%; MMEF 25,8%) a 6 mesi dal parto.

Conclusioni. Il nostro report evidenzia che in corso di gravidanza pazienti FC con genotipo severo e con situazione clinica e nutrizionale compromessa possono non incorrere nel rischio di parto prematuro e deterioramento delle proprie condizioni cliniche post-partum se si procede ad un attento monitoraggio e ad intervento terapeutico specifico e compatibile con la gestazione in corso di riacutizzazioni della malattia.

VALUTAZIONE FUNZIONALE DEL RESPIRO: SPIROMETRIA E PLETISMOGRAFIA CORPOREA A CONFRONTO NEI PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA

E. Balestri^a, F. Bazzocchi(20/03/88)^b, S. Dall'Ara^a, M. Ambroni^c, F. Battistini^c

^a Fisioterapista UOMR, Cesena

^b cdl Fisioterapia, Università degli Studi di Bologna.

^c Centro regionale FC Ospedale Bufalini Cesena

PREMESSA

I test di funzionalità respiratoria sono esami fondamentali per la valutazione del paziente con Fibrosi Cistica (FC) sia ai fini diagnostici che terapeutici e prognostici. La spirometria consente di misurare il FEV₁, considerato uno dei migliori indicatori di progressione del danno polmonare in FC, mentre la pletismografia corporea (ptc) costituisce il gold standard per la misurazione della Capacità Funzionale Residua (FRC)

OBIETTIVO DEL LAVORO

Confrontare i risultati di spirometria e ptc per ricavare informazioni utili al Fisioterapista per la stesura del piano di trattamento.

CAMPIONE

Il gruppo sperimentale è composto da 48 pazienti affetti da FC: 22 femmine 26 maschi con un'età media di 21 anni, range 8-50. Il campione è suddiviso in 3 gruppi: mild FEV₁ ≥70% (23 pazienti: 11 femmine, 12 maschi, età media: 19), moderate 40% ≤ FEV₁ <70% (16 pazienti: 9 f 7 m, età media: 25), severe FEV₁ <40% (9 pazienti: 1 f 8 m, età media: 21).

METODO

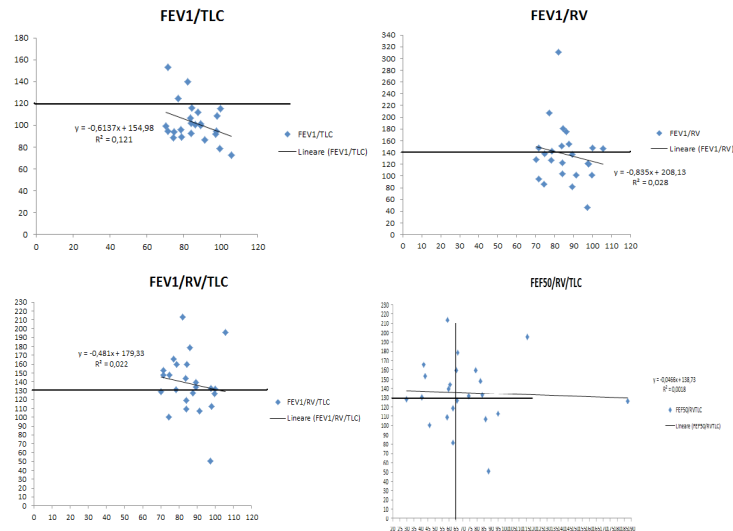
Ogni paziente ha eseguito nella stessa giornata i test di spirometria e ptc, applicati secondo le linee guida dell'ATS/ERS del 2005. Sono state registrate le variabili in forma di percentuale su predetto; per la spirometria: FEV₁ e FEF_{50%}; per la ptc: RV, TLC e RV/TLC.

Nell'intero campione è stata eseguita un'analisi di correlazione tra le variabili. All'interno dei 3 gruppi son stati eseguiti i test di correlazione e di regressione tra FEV₁, FEF_{50%} e i valori della ptc.

RISULTATI

Nel campione complessivo il grado di iperinflazione indicato da RV/ e RV/TLC è significativamente correlato al grado di ostruzione delle vie aeree indicato dal FEV₁, rispettivamente il coefficiente r di correlazione è -0,68 e -0,78 (p<0,0001); nel gruppo "mild" la correlazione tra FEV₁ e RV/RV/TLC è scarsa e non significativa con r=-0,22 e -0,15 (p>0,05); come pure per FEF_{50%} e RV, RV/TLC con r=-0,2 e -0,37 (p>0,05). All'interno del gruppo "moderate" la correlazione tra FEV₁ e RV, RV/TLC è significativa con r=-0,64 e -0,69 (p<0,03). Nel gruppo "severe" la correlazione tra FEV₁, RV e RV/TLC è significativa, r=-0,48 e -0,77 (p<0,015). Invece, la correlazione tra FEV₁ e TLC all'interno dei tre gruppi non risulta mai significativa: "mild" r=-0,22, "moderate" r=-0,33, severe r=-0,18 (p>0,05). Quindi a valori di FEV₁ vicini al normale corrispondono valori di RV/TLC patologici.

Grafici di regressione gruppo "mild"



CONCLUSIONI

Dai risultati ottenuti emerge che sul campione totale e nel gruppo "moderate" e "severe" spirometria e ptc forniscono indicazioni tra di loro coerenti sul quadro respiratorio del paziente; mentre nel gruppo "mild" la ptc indica la precoce alterazione degli indici di iperinflazione polmonare anche se la spirometria si mantiene su valori vicini al normale. Pertanto, si conferma l'indicazione a intraprendere precocemente il trattamento riabilitativo anche nei pazienti con valori di spirometria normale.

BIBLIOGRAFIA

1. Miller M.R. et A.:Standardisation of Spirometry SERIES "ATS/ERSTAS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING" Eur respir Journal 2005; 26: 319-338
2. Criée C.P. et A. Working Group for Body Plethysmography of the German Society for Pneumology and Respiratory Care. Body Plethysmography- its principles and clinic use. Respir Med 2011; 105(7): 957-8
3. Brian J. Dykstra, Paul D. Scanlon, Monica M. Kester, Ken C. Beck and Paul L. Enright. Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease. Chest 1999; 115: 68-74

CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE DI CEPPI DI *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILLINO-RESISTENTI (*METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, MRSA) RESPONSABILI DI PRIMA INFEZIONE IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA.

P. Cocchi ^a; F. Favari ^c; L. Cariani ^c; E. Manso ^c; E. Fiscarelli ^c; M. Busetto^c; T. Pensabene ^c; F. Gioffrè ^c; A. d'Aprile ^c; C. Braggion ^b; M. de Martino ^a; S. Campana ^b.

^a: Department of Sciences for Woman and Child's Health, University of Florence, Florence, Italy

^b: Cystic Fibrosis Center, Anna Meyer Children's University Hospital, Florence, Italy

^c: Italian Cystic Fibrosis Microbiology Group, Italy.

Introduzione e scopo. L'infezione da parte di MRSA costituisce un fattore prognostico negativo per il decorso clinico e un' importante causa di diminuzione dell'aspettativa di vita dei pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC). Negli ultimi anni sono state descritte con sempre maggiore frequenza epidemie causate da ceppi di MRSA di acquisizione comunitaria (community-acquired MRSA, CA-MRSA), che risultano meno resistenti agli antibiotici e più virulenti degli isolati di acquisizione nosocomiale (hospital-acquired MRSA, HA-MRSA). Sebbene sia ragionevole aspettarsi una maggiore prevalenza di HA-MRSA tra i ceppi che infettano i pazienti affetti da FC viste le frequenti ospedalizzazioni e la necessità di sottoporsi a pratiche cliniche spesso invasive, è stato recentemente dimostrata una elevata prevalenza di CA-MRSA. Nonostante la sempre maggiore rilevanza clinica assunta da questo germe, sono ad oggi disponibili pochi dati riguardanti gli isolati clinici responsabili delle prime infezioni. Lo scopo di questo lavoro è pertanto quello di caratterizzare sia dal punto di vista della resistenza antibiotica che da quello genetico MRSA responsabili di prima infezione, in modo da raccogliere informazioni finalizzate alla messa a punto di protocolli di eradicazione.

Materiali e metodi. Il profilo di antibiotico-resistenza degli isolati raccolti è stato determinato con il test di Kirby-Bauer, seguendo i criteri CLSI. E' stato quindi caratterizzato l'elemento genetico mobile *SCCmec* (Oliveira, de Lancastre, 2002), e sono stati definiti i cloni di appartenenza degli isolati raccolti mediante analisi Multi Locus Sequence Typing (MLST) (Enright *et al*, 2000).

Risultati. Sono stati raccolti 56 isolati clinici di MRSA responsabili di prima infezione in pazienti FC, 26 dei quali (46%) sono risultati CA-MRSA, 22 (40%) sono risultati HA-MRSA. Non è stato invece possibile determinare il tipo di elemento genetico mobile di otto (14%) degli isolati raccolti. La prevalenza di CA-MRSA è dunque risultata lievemente più alta rispetto a quella di HA-MRSA. I profili di antibiotico-resistenza non mostrano differenze statisticamente rilevanti tra i due gruppi. Gli isolati di acquisizione nosocomiale hanno mostrato una percentuale di resistenza maggiore rispetto ai comunitari nel caso di gentamicina; clindamicina è invece risultata più efficace nei confronti di CA-MRSA, come riportato in letteratura. La caratterizzazione dell'elemento genetico mobile *SCCmec* ha permesso di evidenziare la presenza di 14 *SCCmec* di tipo I (26%), 5 di tipo II (9%), 3 di tipo III (6%), 26 di tipo IV (46%) e 8 di tipo indefinito (13%). Questi dati mostrano una percentuale di CA-MRSA più alta rispetto a quella di solito descritta in letteratura per i pazienti FC. Inoltre, tra gli HA-MRSA, la prevalenza maggiore è mostrata da *SCCmec* di tipo I, come recentemente riportato in letteratura. L'analisi MLST ha evidenziato la presenza di vari cloni precedentemente descritti. In particolare, sono risultati presenti ST8-MRSA-IV (USA300/USA500), ST45-MRSA-IV (Berlin clone), ST398, ST228-MRSA-I (Southern Germany clone), ST5-MRSA-II (New York Japan/USA100), ST5-MRSA-I (UK EMRSA-3). E' interessante notare come i cloni più diffusi siano ST8-MRSA-IV (USA300/USA500), uno dei più importanti cloni epidemici negli Stati Uniti, al quale appartengono cinque isolati, e ST228-MRSA-I (Southern Germany clone) più noto invece in Europa, al quale appartengono altri cinque isolati. La presenza di ST398 rappresenta invece una novità, che segue un trend finora caratteristico dell'Europa del Nord, in cui sono state descritte epidemie sostenute da MRSA ST398 di derivazione animale, in pratica vere e proprie zoonosi legate alla presenza di allevamenti sul territorio.

Conclusioni. I risultati di questo studio hanno permesso di evidenziare una alta percentuale di prime infezioni sostenute da CA-MRSA (46%). I profili di antibiotico resistenza non sembrano evidenziare differenze sostanziali nell'efficacia *in vitro* di alcuni agenti antibiotici sui due gruppi. Cloni epidemici già descritti sono dunque stati isolati nel corso delle prime infezioni, sono necessari ulteriori studi per valutare la capacità di tali ceppi di causare infezioni persistenti ed il loro impatto sullo stato clinico.

This work was supported by Italian Cystic Fibrosis Research Foundation (grant FFC#11 2009) with the contribution of Angelini.

GESTIONE DEL PAZIENTE FC CON PARALISI DIAFRAMMATICA BILATERALE POST OPERATORIA

E. Saloini^a (27 anni), M. Sanguanini^a, C. Tartali^a, U. Pradal^a, B. M. Assael^a

^aCentro Fibrosi Cistica – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

Introduzione

La paralisi bilaterale del diaframma è una complicanza rara del trapianto bipolmonare (TBP). Tale disfunzione necessita di assistenza ospedaliera anche intensiva molto prolungata. A seguire descriviamo il percorso seguito nella presa in carico di una paziente.

Caso clinico

Paziente di 42 anni con fibrosi cistica (FC), sottoposta a TBP nell’ottobre 2009. Viene trasferita al nostro Centro dopo 5 mesi di degenza presso il Centro Trapianti. All’ingresso si presentava allettata, vigile, collaborante, ma molto ansiosa; permaneva necessità di ventilazione meccanica (VM) mediante cannula tracheostomica, con supplementazione di ossigeno, verosimilmente a causa di parziale denervazione del diaframma riscontrata all’elettromiografia. Utilizzava nelle 24 ore ventilazione pressometrica (assistita) controllata ((A)PCV), con Pressione di Supporto (PS) 14 cmH₂O, Pressione Positiva di Fine Espirazione (PEEP) 2 cmH₂O, Volume corrente di supporto (VT_s) 500 ml e Frazione inspirata di Ossigeno (FiO₂) 24%. Fonazione impossibilitata per presenza di cannula tracheostomica cuffiata (possibile la comunicazione attraverso il labiale). Assenza di segni e sintomi da ristagno mucoso a livello bronchiale.

E’ stato eseguito un controllo scopico del torace, espletato senza ventilatore, che evidenziava: *“gli emidiaframmi non risultano fissi, poco mobile l’emidiaframma di sinistra, appena percettibile quello di destra.”*

Abbiamo lavorato con la paziente perseguendo tre obiettivi:

1. SVEZZAMENTO DALLA VENTILAZIONE MECCANICA INVASIVA

I primi tentativi di distacco/pausa dalla VM sono stati eseguiti monitorando gas ematici e clinica. E’ stato utilizzato circuito di Mapleson eseguendo alcune insufflazioni manuali lente per un graduale passaggio ventilatore-respiro spontaneo.

Progressivamente sono state effettuate prove di stacco dal ventilatore, incrementando il tempo e il numero delle sessioni in respiro spontaneo con utilizzo di filtro nasale e supplementazione di O₂ 1 L/min, inizialmente con cannula cuffiata, poi con cannula scuffiata.

Dato il miglioramento clinico, si è proceduto con la riduzione delle pressioni di supporto e la modifica della modalità di ventilazione (da controllata ad assistita).

Raggiunta la capacità della paziente a mantenere un respiro spontaneo in aria ambiente con filtro nasale per tutto l’arco della giornata, è stata posizionata valvola fonatoria che ha consentito il ripristino della fonazione. Successivamente durante il giorno la cannula tracheostomica è stata chiusa con posizionamento di tappo e recupero di una tosse valida.

Si è quindi proceduto sospendendo definitivamente la VM e la notte è stato mantenuto filtro nasale per garantire una parziale umidificazione delle alte vie aeree.

2. RECUPERO DELL’ESCURSIONE DEL DIAFRAMMA

Sono stati eseguiti quotidianamente esercizi in postura seduta e la tecnica ELTGOL (Espirazione lenta e totale a glottide aperta in decubito laterale). La paziente è stata inoltre addestrata a modificare volontariamente il pattern respiratorio (ricerca di respiri lenti e prolungati e/o respiri brevi e veloci).

3. RIADATTAMENTO ALLO SFORZO

Dato il prolungato allettamento e lo stato di decondizionamento fisico, sono stati impostati esercizi di rinforzo muscolare per arti superiori e per gli arti inferiori (inizialmente in assenza di carico e poi con resistenza), più volte al giorno, in postura sdraiata o semiseduta. Effettuato addestramento ai passaggi posturali con supervisione esterna. Per quanto riguarda la deambulazione, è stata avviata la paziente al cammino con girello con appoggio del ventilatore e FiO₂ 28%, diminuendo progressivamente il supporto ventilatorio e incrementando la distanza percorsa.

Risultati

Alla dimissione la paziente eseguiva in autonomia le attività di vita quotidiana: camminava senza necessità di supporto, eseguiva le scale sia in salita che in discesa. Al controllo scopico di rivalutazione, a distanza di un mese dal ricovero, risultavano *“mobili entrambi gli emidiaframmi, simmetrici, non movimenti paradossi”*. È stata eseguita per cui rimozione di cannula tracheostomica e successivo intervento di chiusura chirurgica della tracheostomia.

Conclusioni

Il caso suggerisce che, in presenza di paralisi bilaterale diaframmatica in paziente post TBP, accanto alle procedure di svezzamento dalla VM, l’aggiunta di tecniche fisioterapiche per l’esercizio respiratorio e per il recupero motorio globale, possono aiutare a ridurre i tempi di ospedalizzazione e accelerare il ripristino di una respirazione autonoma. L’esperienza insegna inoltre che il fisioterapista, nella presa in carico di pazienti FC nel post TBP, deve possedere anche competenze avanzate nell’ambito dello svezzamento dalla VM e della gestione della cannula tracheostomica.

GENOTIPIZZAZIONE MEDIANTE REP-PCR DI *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*: TRIAL POLICENTRICO RANDOMIZZATO

L. Cariani^a, G. Defilippi^a, T. Borio^c, E. Fiscarelli^d, E. Pensabene^f, A. D'Aprile^g, E. Torresani^a, C. Colombo^b, G. Taccetti^c

^a Microbiologia – Laboratorio Microbiologia Fibrosi Cistica Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico. Milano, Italia.

^b Centro di Riferimento della Fibrosi Cistica. Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico. Milano, Italia.

^c C.R.R. Fibrosi Cistica - Dip. di Attività Integrate di Pediatria Internistica Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Firenze, Italia

^d Dipartimenti dei Laboratori, Microbiologia della Fibrosi Cistica. Ospedale Pediatrico Bambin Gesù. Roma, Italia

^e U.O. Microbiologia, Ospedale di Gubbio-Gualdo Tadino, USL n° 1, Umbria. Italia

^f Centro regionale di Fibrosi Cistica, Ospedale pediatrico Di Cristina, Azienda di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione (ARNAS). Palermo, Italia

^g Laboratorio Microbiologia Ospedale "G. Tatarella" Cerignola

Obbiettivi specifici

La maggior parte dei pazienti (pz) affetti da fibrosi cistica (FC) viene colonizzata nel corso della vita da *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) e il trattamento antibiotico precoce, al primo isolamento del germe, riduce la possibilità di infezione cronica.

Mediante un trial policentrico randomizzato, che prevede due diversi protocolli terapeutici per il trattamento della prima infezione da Pa in pz FC, sono stati raccolti e tipizzati i ceppi dei pz arruolati nello studio al momento della prima infezione (T0) e dopo terapia eradicante (T6mesi). Per la tipizzazione è stata utilizzata la rep-PCR per determinare la possibile correlazione esistente tra i ceppi isolati.

Materiali e metodi

Da gennaio 2008 a dicembre 2010 sono stati arruolati 159 pz che presentavano la prima infezione da Pa, afferenti a 6 centri FC distribuiti sul territorio, di cui 51 pz (25M;19F) a Milano, 43 pz (25M;18F) a Firenze, 33 pz (18M;15F) a Palermo, 9 pz (4M;5F) a Gualdo Tadino, 12 pz (7M;5F) a Cerignola, 11 pz (4M;2F) a Roma. La tipizzazione è stata eseguita mediante rep-PCR (repetitive-sequence PCR) semi-automatica (Diversilab, bioMerieux) dopo aver ottenuto un prodotto di estrazione utilizzando un kit commerciale (UltraClean Microbial DNA Isolation kit).

Risultati

Di tutti i 159 pz arruolati nello studio, 87 pz sono risultati liberi da Pa nel controllo a T6 mesi, 21 pz sono usciti dallo studio, mentre 51 sono risultati positivi a Pa al momento del controllo. La genotipizzazione è stata eseguita su 47 dei 51 pz e, per classificare i risultati, è stata utilizzata la nomenclatura Genotipo A-A se i ceppi isolati al T0 e al T6 erano indistinguibili, mentre Genotipo A-B se i ceppi isolati al T0 e al T6 sono risultati essere non correlabili tra loro. Quindi si è ottenuto che, 36 pz mostravano Genotipo A-A di cui 15/19 a Milano, 4/8 a Firenze, 10/12 a Palermo, 1/1 a Gualdo Tadino, 1/2 a Cerignola, 5/5 a Roma; mentre per quanto riguarda il Genotipo A-B, questo è stato evidenziato in 11 pz, di cui 4/19 a Milano, 4/8 a Firenze, 2/12 a Palermo, 1/2 a Cerignola.

Conclusioni

L'impiego di un sistema di genotipizzazione, quale la rep-PCR semi-automatica, ci ha permesso di definire la correlazione esistente tra i ceppi isolati al T0 e dopo terapia eradicante. Questa metodica, che si avvale di un software che genera automaticamente dendrogrammi e immagini digitalizzate, permette di avere i risultati con una buona riproducibilità e la possibilità di costruire un database di tutte le tipizzazioni effettuate nel tempo. Dai risultati ottenuti si evince che la maggioranza dei pz trattati presenta lo stesso ceppo dopo terapia, suggerendo quindi un possibile fallimento terapeutico o l'acquisizione dello stesso ceppo dalla medesima fonte. Sarebbe interessante monitorare i pz arruolati per un periodo più lungo, in modo da effettuare una valutazione più completa sia dei pz con successo terapeutico ai 6 mesi, sia quelli con fallimento terapeutico.

Questo lavoro è stato supportato dalla Fondazione della ricerca italiana in Fibrosi Cistica (Grant FFC#17/2007) con la collaborazione della "Delegazione FFC di Vicenza".

ASSOCIAZIONE TRA INTROITO DI CALCIO E DENSITÀ MINERALE OSSEA IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA

C. Speciali^a, G. Alicandro^a, L. Valmarana^a, R. Valmarana^a, V. Clemente^a, M.C. Russo^a, M.L. Bianchi^b e C. Colombo^a

^a Centro Fibrosi Cistica - Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Milano

^b Bone Metabolic Unit, Istituto Auxologico Italiano-IRCCS, Milano

Obiettivi specifici. Analizzare la possibile associazione tra introito di calcio e presenza di osteopenia/osteoporosi.

Materiali e metodi. 194 pazienti affetti da FC (età media 16.2 anni, range 3-47 anni) sono stati sottoposti a DXA per la valutazione della densità minerale ossea (BMD) nel periodo da febbraio 2009 a luglio 2011. Sono stati inoltre rilevati dati demografici e clinici, introito di calcio, e informazioni sulla supplementazione di calcio e vitamina D. I pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi: pazienti con osteopenia/osteoporosi (densità minerale ossea corretta per età e sesso, Z-score della BMD, <-2) e pazienti con Z-score della BMD ≥-2. Le caratteristiche dei 2 gruppi sono state confrontate con test t per campioni indipendenti per le variabili continue e test esatto di Fisher per le variabili categoriali. La relazione tra i possibili fattori di rischio di osteopenia/osteoporosi e lo Z-score della BMD è stata verificata attraverso un modello di regressione lineare multivariata, con metodo di selezione backward, impostando come variabile dipendente lo Z-score della BMD e come variabili indipendenti: età, sesso, presenza della mutazione del508F, sufficienza pancreatica, diabete, trapianto di polmone o fegato, Z-score del peso, altezza e BMI, introito di calcio (espresso come percentuale degli introiti raccomandati - LARN), supplementazione con calcio e supplementazione con vitamina D. La procedura di regressione logistica è stata utilizzata per stimare i rapporti odd (OR) per ogni variabile indipendente inserita nel modello.

Risultati. 34 pazienti (17.5%) sono risultati affetti da osteopenia/osteoporosi. La frequenza di osteopenia/osteoporosi è particolarmente elevata tra i 10 e i 14 anni (27.6%) e dopo i 20 anni (21.1%). Ad un'analisi univariata i pazienti con osteopenia/osteoporosi presentano uno Z-score del peso e del BMI minore rispetto ai pazienti con Z-score della BMD ≥-2 (-0.97±1.33 vs. -0.47±0.92, P=0.044 e -0.69±0.94 vs. -0.29±0.89, P=0.020 rispettivamente). Una percentuale maggiore di pazienti con riduzione della BMD (Z-score <-2) è affetta da malnutrizione (29.4% vs. 11.3%, P=0.013), ha un FEV1 < 60% del predetto (27.3% vs. 11.5%, P=0.028) ed è stata sottoposta a trapianto di fegato o polmone (17.6% vs. 1.3%, P<0.0001). Un'elevata percentuale di pazienti è supplementata con vitamina D (74.2%) o calcio (40.2%) senza differenze significative tra i due gruppi. La distribuzione della mutazione del508F non è differente nei 2 gruppi (73.5% vs. 73.1%, NS). Lo Z-score della BMD è risultato positivamente associato allo Z-score del BMI (P<0.0001), allo Z-score dell'altezza (p=0.049), al FEV1 (P<0.0001) e negativamente associato al sesso maschile (P=0.001). Non è stata riscontrata un'associazione significativa tra introito di Calcio e Z-score della BMD. La malnutrizione, il trapianto e un FEV1<60% sono risultati i maggiori fattori di rischio per osteopenia/osteoporosi (OR:2.9, IC95% 1.1-8.0, P=0.037 – OR:14.0, IC95% 2.1-95.5, P=0.007 – 3.5 IC95% 1.0-11.9, P=0.046 rispettivamente). Un introito di calcio minore del 100% degli apporti raccomandati non è risultato associato alla presenza di osteopenia/osteoporosi. **Conclusioni.** L'inadeguata mineralizzazione ossea in pazienti affetti da FC sembra essere legata principalmente alla compromissione dello stato nutrizionale, all'utilizzo di corticosteroidi e alla ridotta funzionalità respiratoria piuttosto che ad insufficiente introito di calcio.

FIBROSI CISTICA: ANALISI DEL COSTO DELLA MALATTIA

C. Colombo^a, S. Loi^a, R. Delfino^a, L. Valmarana^a, C. Zappa^a, F. Gori^b, F. Bianco^c, R. Buzzetti^d e R. Ravasio^b

^a Centro Fibrosi Cistica - Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

^b Wolters Kluwer Health, Milano

^c Chiesi Farmaceutici SpA, Parma

^d Epidemiologo, Rimini

Obiettivi specifici. Stimare i costi annui relativi all'assistenza dei pazienti con Fibrosi Cistica a carico del Servizio Sanitario della Regione Lombardia (SSRL).

Materiali e metodi. In questo studio osservazionale prospettico, monocentrico, a disegno *bottom-up*, sono stati arruolati 161 pazienti con FC, di cui 55 di età ≤ 5 anni (Gruppo I) e 106 pazienti di età > 5 anni (Gruppo II), che durante il periodo compreso tra marzo 2009 e luglio 2009 sono afferiti consecutivamente al Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Lombardia (CRRFC). Ogni singolo paziente è stato seguito prospetticamente per 12 mesi (durata del periodo di osservazione) o fino al momento dell'uscita dallo studio. Si è proceduto, inoltre, alla stratificazione dei pazienti appartenenti al Gruppo II per livello di gravità della malattia, considerando i valori di FEV₁: gravità lieve (FEV₁ $> 70\%$); moderata (40% $<$ FEV₁ $< 70\%$) e severa (FEV₁ $< 40\%$). Il Gruppo I, invece, non è stato stratificato per gravità, per l'impossibilità di disporre dei valori di FEV1 e la mancanza per i pazienti di età < 5 anni di algoritmi o test validati per stimare la gravità della malattia. La raccolta dei dati demografici, di gravità della malattia (FEV₁ e score di Liou per la valutazione della probabilità di sopravvivenza a 5 anni) e dei consumi di risorse sanitarie durante i 12 mesi di osservazione è avvenuta mediante la compilazione di una scheda di rilevazione CRF (*Case Report Form*), appositamente realizzata per l'analisi in oggetto. Il costo medio annuo di trattamento è stato calcolato rilevando per ciascun paziente il consumo di farmaci, le prestazioni ambulatoriali, i ricoveri ospedalieri, ausili, dietetici e accessi in Day Hospital (DH). Per il Gruppo II sono stati calcolati tre diversi costi medi annui per paziente trattato, in relazione alla classe di gravità di appartenenza (lieve, moderata o severa); per il Gruppo I si è proceduto alla valorizzazione del costo medio semplice. La significatività statistica delle differenze tra i dati è stata rilevata mediante test t di Student (a due code) o il test χ^2 . Sono stati considerati statisticamente significativi valori di $p < 0,05$.

Risultati. Il costo medio di trattamento per pazienti di età >5 anni (€ 8.412,17) è risultato più che doppio rispetto a quello stimato per pazienti di età ≤ 5 anni (€ 3.538,60) ($p < 0,0001$). Per il Gruppo II (età >5 anni), stratificando per la gravità, è emerso come nel caso di malattia di gravità lieve, il costo medio per paziente trattato è risultato pari a € 6.265,56 (DS \pm €6.643,26), mentre per i soggetti con gravità moderata o severa il costo medio è risultato pari a € 13.005,50 (DS \pm €12.322,09) e € 15.708,53 (DS \pm €10.640,90), rispettivamente. Le differenze sono risultate statisticamente significative, fatta eccezione per il confronto tra le classi di gravità "moderata" e "severa" ($p=0,47$). I farmaci rappresentano la principale voce di spesa nel computo delle risorse consumate dai pazienti con malattia di gravità lieve o moderata (61,3% e 58,4% rispettivamente). A fronte di una gravità severa della malattia, i ricoveri rappresentano invece la principale voce di spesa (48,3%). L'analisi statistica ha evidenziato l'esistenza di un'elevata correlazione ($R^2=0,94$) tra aumento dei costi di trattamento e aumento delle gravità della malattia; quest'ultima è risultata altamente correlata all'età ($R^2=0,98$).

Conclusioni. I risultati di questo studio osservazionale indicano che la Fibrosi Cistica è una malattia con un costo a carico del Servizio Sanitario, in assoluto, elevato, e che, a causa della natura cronica e progressiva della malattia, tale costo tende ad aumentare con l'età del paziente.

MIR-101 E MIR-494 CONTROLLANO IN MODO SINERGICO LA REGOLAZIONE POST-TRASCRIZIONALE DEL TRASCritto *CFTR* MEDIANTE LEGAME A SITI SPECIFICI NELLA REGIONE 3'-NON TRADOTTA.

F. Megiorni^a, S. Cialfi^b, R.V. De Biase^b, C. Dominici^b, A. Pizzuti^a, S. Quattrucci^b.

^aDipartimento di Medicina Sperimentale e ^bDipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile – SAPIENZA Università, Roma.

I microRNA (miRNA) sono molecole di 20-22 nucleotidi che regolano negativamente l'espressione genica reprimendo la traduzione degli RNA messaggeri (mRNA) bersaglio mediante appaiamento specifico nella regione 3'-non tradotta (3'-UTR). È ormai noto come la deregolazione delle funzioni dei miRNA possa influenzare un'ampia varietà di processi biologici implicati in molte malattie genetiche, sia monogeniche che complesse, come la sindrome dell'X fragile, la malattia di Alzheimer, la sindrome di Tourette, la malattia di Huntington, il morbo di Parkinson, l'atassia telangectasia e la distrofia muscolare di Duchenne. Recentemente, un'alterata espressione di microRNA è stata osservata in tessuti di pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC), una malattia con grande eterogeneità allelica nella quale esiste un'ampia variabilità di manifestazioni cliniche inter- e intra-familiari, ovvero individui con lo stesso genotipo esprimono differenti fenotipi. Tutto questo fa ipotizzare che il fenotipo clinico non sia interamente conseguente al genotipo ma che esistano fattori modificatori, genetici e ambientali, ancora non del tutto conosciuti alla base della sua eziologia.

Al fine di determinare il possibile ruolo dei miRNA nella regolazione dell'espressione di *CFTR* e capire se i microRNA possano agire da "geni modificatori" del fenotipo FC, abbiamo ricercato elementi responsivi ai miRNA nel 3'-UTR del mRNA di *CFTR* mediante programmi di bioinformatica, quali TargetScan Human 5.1, PicTar, miRanda, che utilizzano complicati algoritmi per identificare i siti di legame di miRNA, valutare la conservazione evolutiva del sito di appaiamento tra 3'-UTR e miRNA in diverse specie e analizzare la stabilità termodinamica dell'eteroduplex mRNA:miRNA. L'integrazione dell'analisi *in silico* con i dati di espressione disponibili *on-line* ha permesso di individuare alcuni possibili miRNA candidati e di selezionare miR-101 e miR-494 come i più probabili regolatori del trascritto *CFTR*. Saggi di luciferasi *in vitro* hanno evidenziato che l'espressione del gene *reporter* di un costrutto contenente il 3'-UTR di *CFTR* era significativamente inibita dal miR-101 (circa 60%, $p < 0.01$) e dal miR-494 (circa 40%, $p < 0.001$). La combinazione dei due microRNA era, inoltre, in grado di sopprimere in modo marcato l'attività del vettore p*CFTR*-3'UTR di circa l'80% ($p < 0.001$). La specificità del legame microRNA:3'-UTR di *CFTR* è stata dimostrata mediante l'uso di vettori mutagenizzati nel sito di riconoscimento di miR-101 o miR-494.

Questo è uno dei primi studi in cui si evidenzia il contributo diretto dei microRNA nella regolazione post-trascrizionale del trascritto *CFTR*. Un'aberrante espressione e/o funzione dei miRNA potrebbe spiegare l'ampia variabilità fenotipica osservata tra i pazienti affetti da FC. Studi futuri indirizzati ad analizzare la sequenza DNA della regione 3'-UTR-*CFTR* e i livelli di miR-101 e miR-494 in individui FC con stesso genotipo ma differente fenotipo permetteranno di stabilire se effettivamente esiste una correlazione inversa tra l'espressione di questi microRNA e la gravità della patologia, con l'obiettivo di sviluppare approcci diagnostici e terapeutici innovativi per una delle malattie genetiche più comuni nella popolazione caucasica.

RUOLO DELLA COLONIZZAZIONE DA ASPERGILLUS FUMIGATUS SULL'ANDAMENTO DEL FEV1 IN FIBROSI CISTICA

F. Majo^a, E. Montemitto^a, F. Alghisi^a, E. Fiscarelli^b, S. Bella^a, G. Ricciotti^b, V. Lucidi^a

^a Unità Operativa Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

^b Laboratorio Microbiologia Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Obiettivo specifico: Valutazione del ruolo della colonizzazione da *Aspergillus Fumigatus* (AF) sulla funzionalità polmonare di pazienti con Fibrosi Cistica (FC) mediante valutazione retrospettiva di una coorte di pazienti.

Pazienti e metodi: Sono stati inclusi nella valutazione retrospettiva pazienti con colonizzazione da AF intermittente o cronica seguiti dal 2003 al 2010 con diagnosi di FC definita da test del sudore patologico (>60 mEq/l) e due mutazioni note che hanno praticato almeno 5 visite/anno ciascuna con spirometria ed esame culturale espettorato e un Rx torace/anno, determinazione annuale delle IgE totali e dei RAST specifici per AF. Sono stati esclusi pazienti con riscontro all'esame culturale dell'espettorato di altri funghi o di B. Cepacea. Sono stati utilizzati criteri già validati per la diagnosi di colonizzazione da AF (Bargon J et al, Respir Med 1999)

Risultati: Sono stati inclusi nell'analisi 52 pazienti con colonizzazione da AF (26 M, età media 14,5 ± 5,5 anni) e 52 controlli (26 maschi, età media 15,4 ± 6,9anni) appaiati per età, sesso, genotipo. Tutti i pazienti presentavano insufficienza pancreatica. I due campioni erano omogenei per quanto riguarda la colonizzazione cronica da *Pseudomonas Aeruginosa* (29 pazienti nel gruppo AF+, 20 pazienti nel gruppo AF-). Il FEV1 medio nel 2003 era 71,3% (DS ±23) nei pazienti con colonizzazione da A, significativamente inferiore rispetto a quello dei pazienti non colonizzati (92%, DS ±22,1) ($p < 0.005$) nello stesso anno. La valutazione statistica dell'andamento del FEV1 nel tempo evidenzia un declino medio del FEV1 nel gruppo dei colonizzati da AF di 1.6% predict annuo mentre il gruppo dei non colonizzati ha un declino medio di 0.6% predict ($p=0.040$). I nostri dati, inoltre, mostrano un incremento progressivo della differenza percentuale annua del FEV1 tra i due gruppi nel corso del tempo. Non sono state osservate nel periodo di osservazione altre differenze statisticamente significative nei due gruppi (differente incidenza di colonizzazione da *Pseudomonas Aeruginosa*, diabete, peggioramento significativo dello score radiografico).

Conclusioni: La colonizzazione polmonare da A condiziona sfavorevolmente l'evoluzione della malattia polmonare in pazienti affetti da FC con una perdita di funzionalità che aumenta in percentuale negli anni. Appaiono quindi giustificati protocolli terapeutici aggressivi sia nel tentativo di raggiungere l'eradicazione sia nel trattamento del colonizzato cronico. Studi prospettici su numeri più ampi di pazienti saranno indispensabili per definire più precisamente il ruolo di questo patogeno in FC e la sua terapia specifica.

MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO IN FIBROSI CISTICA

E. Majo^a, F. Alghisi^a, T. Caldaro^b, E. Montemiro^a, P. De Angelis^b, S. Bella^a, L. Dall'Oglio^b, V. Lucidi^a

^a Unità Operativa Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

^b Unità Operativa Chirurgia Endoscopica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Obiettivi: rivalutazione *evidence-based* della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) in pazienti con Fibrosi Cistica (FC) in terapia cronica con inibitori di pompa protonica (IPP); valutazione dell'efficacia della terapia con IPP

Pazienti e metodi: dal 2010 sono stati arruolati pazienti affetti da FC in terapia cronica con IPP da più di 5 anni. Tutti i pazienti arruolati hanno praticato pH-impedenziometria dopo un *wash-out* di 15 giorni dalla terapia con IPP. In tutti i pazienti con diagnosi di MRGE è stata praticata scintigrafia gastrica con valutazione del transito esofageo e dello svuotamento gastrico.

Risultati: Sono stati arruolati 23 pazienti (18 M; età media 19.5 anni; range 6-34 anni). La pH-impedenziometria era positiva in 18/23 (78.3%) pazienti con una media di 60.4 (range: 22-201) eventi di reflussi acidi e una media di 5.28 (range: 0-20) episodi di reflusso più lunghi di 5 minuti. Lo score di DeMeester medio era 41.90. L'analisi dell'impedenza ha mostrato un numero medio di episodi di reflusso di 85 (range: 32-240), dei quali 47.4 (55.7%) acidi, 25.6 (30.11%) debolmente acidi e 11.6 (13.6%) debolmente alcalini. La scintigrafia è stata effettuata in 12/18 (67%) pazienti con MRGE. Il transito esofageo e lo svuotamento gastrico erano ritardati in 8/12 (66%) e in 4/12 (33%) casi, rispettivamente. In due pazienti con MRGE e scintigrafia patologica è stata effettuata esofagogastroduodenoscopia che ha evidenziato la presenza di esofagite e gastrite severi. In due pazienti è stato effettuato intervento chirurgico di funduplicatio.

Conclusioni: La terapia con IPP è di largo utilizzo da molti anni nei pazienti con FC. Ciononostante non esistono ancora chiare linee guida per la diagnosi di MRGE in FC e per il controllo dell'efficacia della terapia con IPP. Nel nostro studio la terapia con IPP è stata sospesa nei 5/23 pazienti che mostravano pH-impedenziometria negativa ed in 3/23 pazienti con MRGE lieve ma assenza di sintomi e scintigrafia negativa. 2/23 pazienti hanno praticato intervento di funduplicatio per la presenza di severi danni istologici. In totale in 10/23 pazienti (43,4%) l'atteggiamento terapeutico è stato modificato in seguito alla rivalutazione strumentale. Per quanto siano essenziali studi su larga scala è attualmente necessario iniziare un processo di rivalutazione complessiva del problema della patologia da reflusso gastroesofageo nei pazienti con FC.

ENTEROBATTERI PRODUTTORI DI β -LATTAMASI A SPETTRO ESTESO (ESBL) IN UN CENTRO DI FIBROSI CISTICA

F. Majo^a, E. Fiscarelli^b, F. Alghisi^a, E. Montemiro^b, S. Bella^a, G. Ricciotti^b, V. Lucidi^a

^a Unità Operativa Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

^b Laboratorio Microbiologia Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Obiettivi: definire la prevalenza di pazienti colonizzati da Enterobatteri produttori di ESBL afferenti a un Centro di Fibrosi Cistica (FC); definire la durata della colonizzazione; sottolineare il ruolo di questi patogeni nella disseminazione di determinanti di resistenza.

Materiali e Metodi: Sono stati valutati retrospettivamente tutti i campioni biologici di secrezioni endobronchiali di pazienti con FC e Sindrome di Schwachmann afferenti al Centro positivi per Enterobatteri (*Escherichia coli* ESBL+, *Klebsiella oxytoca* ESBL+, *Klebsiella pneumoniae* ESBL+) nell'arco di un anno. Tutti i campioni, raccolti con frequenza mensile, sono stati processati secondo le linee guida nazionali ed internazionali per la ricerca di batteri e miceti. I microrganismi con un profilo di resistenza suggestivo per produzione di ESBL sono stati ulteriormente sottoposti a test di conferma in accordo con le raccomandazioni CLSI. La clonalità degli stipti batterici ESBL positivi è stata definita mediante PFGE.

Risultati: Nel periodo 1 Settembre 2010-30 Agosto 2011 sono stati valutati i campioni biologici di secrezioni endobronchiali di 350 pazienti; 15 pazienti, di cui 13 affetti da FC e 2 da S. Schwachmann, (sesso 9 M, età mediana 3,5 anni, range 1-32 anni) sono risultati colonizzati da Enterobatteri produttori di ESBL (13 *Escherichia coli*, 1 *Klebsiella oxytoca*, 1 *Klebsiella pneumoniae*). Il tasso di prevalenza è del 4,2%. In 5 pazienti è stata osservata una colonizzazione di durata superiore a 6 mesi ed in particolare in 2 pazienti superiore ad un anno. In 3 pazienti è stato rilevato un unico isolato mentre nei rimanenti casi il periodo di osservazione è stato troppo breve.

Conclusioni: Le β -Lattamasi a spettro esteso sono enzimi plasmidi-associati che conferiscono resistenza agli antibiotici oximino β -Lattamici come cefotaxime, ceftazidime ed aztreonam ma non alle cefamicine ed ai carbapenemici. I microrganismi produttori di ESBL hanno un importante ruolo epidemiologico per la disseminazione di determinanti genetici di resistenza. Nell'ultimo anno abbiamo osservato un aumento rispetto agli anni precedenti nel numero di pazienti colonizzati in maniera persistente o occasionale da Enterobatteri produttori di ESBL. La genotipizzazione dei ceppi batterici ha permesso di escludere una trasmissione orizzontale (*patient to patient*) e sostiene la possibile acquisizione comunitaria dei patogeni. Le segnalazioni di pazienti con FC colonizzati da microrganismi produttori ESBL sono scarse in letteratura. I nostri dati sostengono la persistenza dei microrganismi nel polmone FC per periodi relativamente lunghi (in 2 casi superiore ad un anno) sottolineando la necessità di implementare le strategie di prevenzione per l'acquisizione di microrganismi nei setting ospedalieri poiché il polmone FC potrebbe essere un importante *reservoir* di microrganismi ESBL produttori. Studi prospettici sono necessari per definire il ruolo di questi patogeni nell'evoluzione clinica dei pazienti.

VALUTAZIONE DEL TITOLO ANTICORPALE ANTI *Pseudomonas aeruginosa* IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TERAPIA ERADICANTE CON EPISODI DI PRIMA COLONIZZAZIONE

D. Dolce^a, L. Cariani^b, N. Ravenni^a, G. Mergni^a, A. Biffi^b, G. Defilippi^b, C. Colombo^b, R. Gagliardini^c, E. Manso^c, R. Padoan^d, E. Soncini^d, F. Forte^e, A. D'Aprile^f, L. Ratcliff^f, M. Ambroni^g, R. Casciaro^h, L. Minicucci^h, T. Borioⁱ, A. Cosimiⁱ, A. Negriⁱ, G. Vieni^m, C. Zinnarello^m, E. Fiscarelliⁿ, M. Collura^o, T. Pensabene^o, C. Braggion^a, G. Taccetti^a.

^a Centro FC, AOU Meyer, Firenze; ^b Centro FC, Osp. M. Policlinico, Milano; ^c Centro FC, Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona; ^d Clinica Pediatrica, AO Spedali Civili Brescia, Brescia; ^e Divisione di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Matera, Mater; ^f Ospedale G. Tatarella, Cerignola; ^g Divisione di Pediatria e Patologia Neonatale, Ospedale Bufalini, Cesena; ^h Ospedale G. Gaslini, Divisione Pediatria I, Genova; ⁱ Ospedale di Gubbio-Gualdo Tadino, Gualdo Tadino; ^m Centro Fibrosi Cistica-Policlinico, Messina, ⁿ Lab. di Microbiologia-Ospedale Bambin Gesù, Roma, ^o Centro Regionale FC-Ospedale dei Bambini "G. di Cristina", Palermo.

Obiettivi Specifici

Il polmone dei pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC) è soggetto alla colonizzazione di batteri patogeni opportunisti. Tra questi *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) rappresenta una delle maggiori cause di infiammazione polmonare e di infezione cronica. Diversi studi hanno dimostrato che attraverso una terapia antibiotica precoce si può tentare di eradicare Pa al momento della prima infezione evitando l'instaurarsi di una colonizzazione cronica, oggi giudicata un evento prognostico sfavorevole. Il monitoraggio della terapia eradicante viene attualmente effettuato tramite esame colturale. Tuttavia alcuni studi hanno valutato la possibilità di utilizzare marker immunologici per il monitoraggio come gli anticorpi anti- Pa; un aumento nei livelli anticorpali può suggerire una mancanza nella risposta al trattamento antibiotico con un'evoluzione verso l'infezione cronica. Ad ora la rilevanza clinica della risposta immunologica nelle prime fasi dell'infezione da Pa non è del tutto chiara e non esistono evidenze conclusive. Scopo di questo studio è quello di valutare la risposta immunitaria anti-Pa nelle prime fasi dell'infezione polmonare nei pazienti sottoposti a trattamento eradicante.

Materiali e metodi

Sono stati valutati i sieri di 62 pazienti con prima infezione da Pa reclutati all'interno dello studio policentrico: "Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in cystic fibrosis patients: a randomised multi-centre study comparing two different protocols", finanziato dalla FFC con il contributo della "Delegazione FFC di Vicenza" (Grant FFC#17/2007). Per testare la presenza di IgA e IgG anti-Pa è stato utilizzato un saggio ELISA. In questa metodica è stato usato come antigene il lipopolisaccaride di Pa (LPS) e il risultato espresso in unità per ml (U/ml). I valori di riferimento sono rispettivamente 8 U/ml per le IgA anti-LPS di Pa e 6 U/ml per le IgG anti- LPS di Pa. I sieri sono stati prelevati in due momenti diversi: il primo prelievo ha coinciso con il primo episodio di colonizzazione da parte di Pa, pazienti con esame colturale positivo, il secondo invece è stato eseguito dopo il trattamento eradicante (mediana 5 mesi, range 1-15 mesi). Il trattamento è stato considerato efficace con almeno 3 esami colturali negativi in un periodo di follow-up di 6 mesi (UK CF Trust) nel caso di trattamento efficace abbiamo un successo nella terapia eradicante (S) in caso contrario un insuccesso (I)

Risultati

Al momento della prima infezione il titolo anticorpale anti-Pa è risultato al di sotto del valore di cut-off sia per le IgA (media 2,15 U/ml, dev.st. 1,78) sia per le IgG (media 4,43 U/ml, dev.st. 3,09). Non è stata notata alcuna differenza statisticamente significativa tra il gruppo di pazienti in cui il germe verrà eradicato rispetto ai pazienti con insuccesso terapeutico.

Dopo terapia eradicante abbiamo notato un innalzamento del titolo anticorpale anti-Pa nei pazienti ancora positivi al batterio mentre in quelli in cui abbiamo registrato l'assenza di Pa i titoli anticorpali tendono a diminuire. Questo fenomeno è stato riscontrato sia per le IgA (media I = 3,98 U/ml dev.st. 4,43 vs media S = 1,85 U/ml dev. st. 1,25; P= 0,013) che per le IgG (media I = 6 U/ml dev.st. 5,49 vs media S = 3,64 U/ml dev.st. 2,37; P= 0,039). Da notare che solo nel caso delle IgG il valore medio raggiunge il cut-off, mentre questo non avviene per le IgA.

Conclusioni

In conclusione, lo studio ha dimostrato che la valutazione di specifici anticorpi anti-Pa può essere utile per monitorare le prime fasi dell'infezione da parte di Pa. I valori del titolo anticorpale all'inizio del trattamento non sembrano influenzarne l'esito mentre un aumento del titolo anticorpale dopo o durante un trattamento eradicante deve essere valutato con attenzione come un possibile campanello d'allarme per un eventuale insuccesso terapeutico.

Ringraziamenti

Si ringraziano i seguenti Direttori e Medici dei Centri FC per aver reso possibile questo studio: R. Gagliardini (Ancona), R. Padoan (Brescia), L. Ratcliff (Cerignola), M. Ambroni (Cesena), L. Minicucci (Genova), A. Cosimi (Gualdo Tadino), C. Braggion (Firenze), A. Negri, E. Micheletti (Livorno), F. Forte (Matera), G. Magazzù (Messina), C. Colombo (Milano), V. Lucidi, E. Fiscarelli (Roma – Ospedale Bambino Gesù), F. Pardo, M. Collura (Palermo). Si ringrazi inoltre la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica che ha finanziato questo studio insieme al contributo della "Delegazione FFC di Vicenza"(Grant FFC#17/2007).

EFFETTI A BREVE TERMINE DEL GSH INALATORIO SULLA FUNZIONALITÀ POLMONARE IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA.

A. Casale^a, A. Tosco^a, P. Buonpensiero^a, A. Di Pasqua^a, A. Sepe^a, N. Amato^a, F. De Gregorio^a, V. Carnovale^b, C. Calabrese^c, V. Raia^a.

^aDipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II".

^bCattedra di Geriatria, Dipartimento di Medicina Clinica, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

^cDipartimento di Scienze Cardiotoraciche e Respiratorie, Osp. Monaldi, Seconda Università degli Studi di Napoli.

Obiettivi specifici: la Fibrosi Cistica (FC) è la malattia ereditaria più comune nella popolazione caucasica con considerevole morbilità e riduzione dell'aspettativa di vita. Recenti evidenze scientifiche hanno messo in luce il ruolo patogenetico dominante dell'infiammazione nella genesi del danno polmonare in FC. L'eccessivo rilascio di agenti ossidanti da parte delle cellule infiammatorie attivate, neutrofilii in particolare, svolgerebbe, accanto alla persistenza di infezioni polmonari ricorrenti, un ruolo patogenetico nella progressione del danno all'epitelio respiratorio. Il glutatione (GSH), che rappresenta la prima linea di difesa del polmone contro il danno cellulare indotto dallo stress ossidativo, risulta considerevolmente ridotto nell'epitelio delle vie respiratorie di pazienti FC. Sono, pertanto, in corso di valutazione nuove strategie terapeutiche con GSH inalatorio per incrementare la ridotta capacità antiossidante polmonare di tali pazienti. L'obiettivo dello studio è di valutare la modifica dei parametri spirometrici dopo un test di inalazione di GSH in una coorte di pazienti affetti da FC nell'ambito di uno studio randomizzato controllato approvato dall'AIFA.

Metodi: 48 pazienti (F 23, età M±DS 13,53 anni, range 6,0-24,5) affetti da FC afferenti al Centro di Riferimento Regionale Fibrosi Cistica dell'Università Federico II di Napoli, sono stati arruolati per l'esecuzione di un test con GSH inalatorio. Sono stati considerati eleggibili pazienti con età superiore a 6 anni, con valore percentuale del volume espiratorio massimo al 1° secondo (FEV₁%) superiore al 40% e assenza di colonizzazione da *Burkholderia Cepacia*. La coorte presentava il seguente genotipo: 14 pazienti (29,3%) omozigoti per la mutazione F508del; 16 pazienti (33,3%) eterozigoti per la mutazione F508del associata ad un'altra mutazione *CF causing*; 18 pazienti (37,5%) con due mutazioni *CF causing* diverse dalla mutazione F508del. Il test di inalazione è stato eseguito con GSH alla dose di 10 mg/kg, per un dosaggio massimo di 600 mg/die, secondo il protocollo di studio; una spirometria dinamica è stata effettuata prima, dopo 10 e dopo 60 minuti dall'inalazione. Gli esami spirometrici sono stati praticati in accordo agli standard dell'*American Thoracic Society*, registrando il miglior valore raggiunto su tre tentativi consecutivi.

Risultati: Nessun paziente ha mostrato una riduzione maggiore del 15% del FEV₁% dopo inalazione di GSH. Abbiamo osservato un incremento statisticamente significativo del valore % del flusso espiratorio forzato tra il 25 e il 75% della capacità vitale (FEF₂₅₋₇₅%) dopo 10 minuti (FEF₂₅₋₇₅ M±DS: T₀ 71,64±33,35 VS T₁₀ 76,37±36,73; *p*<0,02) ed un aumento statisticamente significativo di entrambi i parametri FEV₁% e FEF₂₅₋₇₅% dopo 60 minuti dall'inalazione (FEV₁ M±DS: T₀ 97,90±21,03 VS T₆₀ 100,01±19,42; *p*<0,01. FEF₂₅₋₇₅ M±DS T₀ 71,64±33,35 VS T₆₀: 80,26±35,25; *p*<0,0001). Non sono stati registrati effetti collaterali.

Conclusioni: I 48 pazienti arruolati nello studio hanno mostrato in media un incremento statisticamente significativo dei parametri spirometrici (FEV₁ e FEF₂₅₋₇₅) dopo inalazione di GSH. Tale dato evidenzia un effetto positivo a breve termine del GSH sulla funzionalità polmonare in pazienti affetti da FC; è in corso uno studio prospettico randomizzato in singolo cieco della durata prevista di 12 mesi per valutare l'effetto a medio e lungo termine della terapia con GSH inalatorio non solo sulla funzionalità respiratoria ma anche sugli indici di infiammazione.

L'INTERVENTO INDIVIDUALIZZATO MIGLIORA LO STATO NUTRIZIONALE NEI PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA

A. Coruzzo, A. Casale, N. Amato, A. Sepe, F. Maresca, A. Tosco, F. De Gregorio, V. Terlizzi, V. Raia.
Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II".

Obiettivi specifici: Lo stato nutrizionale è un importante fattore prognostico nei pazienti con FC. Secondo le Linee Guida internazionali un BMI maggiore del 50° percentile per età rappresenta il *goal* terapeutico per tutti i pazienti, poiché ne migliora la funzionalità polmonare. Fattori, quali il malassorbimento, la maldigestione secondaria all' insufficienza pancreatica e l'aumentata richiesta energetica, giocano un ruolo fondamentale sullo stato nutrizionale dei pazienti con FC e possono associarsi ad un introito calorico insufficiente. Gli obiettivi del nostro studio sono stati :a) valutare lo stato nutrizionale dei pazienti con FC in regolare follow-up presso il nostro Centro; b) valutare l'efficacia di un intervento individualizzato sullo stato nutrizionale.

Metodi: Sono stati arruolati 158 pazienti (76 M; età media 11 anni e 9 mesi: n°3 pz :0-2 yrs, n°143 pz: 2-20 anni, n°12 pz: >20 anni) in regolare follow-up presso il Centro di Riferimento Regionale Fibrosi Cistica dell'Università Federico II di Napoli. I pazienti sono stati classificati in normopeso[<2 anni P/Hpc >25°; 2-20 anni BMI_{pc} >50°; >20 anni BMI >22(F)/>23(M)] "a rischio"[<2 anni P/Hpc 10°-25°; 2-20 anni BMI_{pc} 10°-49°; >20 anni BMI < 22(F)/<23(M)], sottopeso (<2 anni P/Hpc <10°; 2-20 anni BMI_{pc} <10°; >20 anni BMI <18,5) (1). All'arruolamento sono stati raccolti dati circa il peso, l'altezza, il BMI, l'età alla diagnosi, il genotipo, la presenza di insufficienza pancreatica ed il valore % del FEV1. Le principali cause di malassorbimento sono state ricercate e prontamente trattate, quando necessario. Ai pazienti classificati come "a rischio" o sottopeso è stato chiesto di compilare un diario alimentare; sulla base delle informazioni raccolte, tali pazienti sono stati indirizzati verso un piano dietetico volto a incrementare il loro introito calorico. Il miglioramento è stato valutato monitorando il BMI percentile (P/h) nel tempo con l'obiettivo di ridurre la percentuale di pazienti al di sotto di un BMI al 25° percentile per età.

Risultati: Tutti i pazienti sotto i 2 anni di età erano normopeso. Tra 2 e 20 anni, 18/143 (12,6%) erano sottopeso e 48/143 (33,6%) erano "a rischio". Dei pazienti con più di 20 anni 6/12 (50,0%) erano "a rischio" e nessuno era sottopeso. È stata confermata la relazione positiva tra FEV1% e stato nutrizionale (FEV1% M±DS 98,03±24,11 nei normopeso vs 67,05±25,67 nei sottopeso; $p < 0,001$). I pazienti sottopeso e "a rischio" hanno ricevuto una diagnosi di FC tardiva rispetto ai pazienti normopeso. L'analisi dell'introito calorico, valutata attraverso il diario nutrizionale, mostrava che i pazienti sottopeso e "a rischio" avevano un introito calorico (di energia e nutrienti) minore rispetto a quello raccomandato. Un miglioramento statisticamente significativo è stato osservato dopo un anno dall'intervento nutrizionale (**2-20anni** BMI_{pc} sottopeso T₀ M±DS 3,76 ± 3,18 vs T₁ 22,45 ± 19,64; $p < 0,001$. "A rischio" T₀ 26,69±11,03 vs T₁ 38,35±12,53; $p < 0,001$. **>20anni** BMI pazienti "a rischio" M±DS T₀ 18,50±9,57 vs T₁ 20,11±10,52). Nei pazienti tra **2 e 20 anni** la percentuale di quelli con un BMI minore del 10° percentile e compreso tra il 10° e 50° percentile diminuiva da 18/143 a 4/143 (12,6% vs 2,7%; $p < 0,001$) e da 48/143 a 34/143 (33,6% vs 23,7%; $p < 0,001$) rispettivamente.

Conclusioni: Lo studio conferma l'importanza della precocità della diagnosi in FC allo scopo di instaurare misure personalizzate per prevenire l'insorgenza di deficit nutrizionali. La gestione individuale con un trattamento nutrizionale "aggressivo" nei pazienti malnutriti o a grave rischio di malnutrizione può incrementare la percentuale di pazienti che si adegua alle quote nutrizionali raccomandate con conseguente miglioramento della performance clinica.

1. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. Am J Clin Nutr 2008;88: 161-6.

IL TEST DEL CAMMINO DEI 6 MINUTI NEL FOLLOW-UP DEL PAZIENTE CON TRAPIANTO BIPOLMONARE

C. Cazzarolli^a (25 anni), C. Tartali^a, G. Tridello^a, U. Pradal^a, M. Sanguanini^a, B. M. Assael^a

^aCentro Fibrosi Cistica – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

INTRODUZIONE

Il test del cammino dei sei minuti (6MWT) è il test da campo più comunemente utilizzato per valutare la performance fisica nei pazienti con fibrosi cistica (FC). La distanza percorsa nel test (6MWD) è considerato uno dei parametri guida per l'inserimento in lista di attesa per trapianto bipolmonare (TBP) dei pazienti FC con malattia severa. Nella pratica clinica la 6MWD è inoltre utilizzata per determinare gli effetti benefici del TBP; ad oggi è presente scarsa letteratura riguardo la validità e l'accuratezza del test nei suddetti pazienti.

OBIETTIVI

Valutare l'andamento a lungo termine della performance fisica e la relazione con la funzionalità respiratoria e lo stato nutrizionale nei pazienti FC sottoposti a TBP.

MATERIALI E METODI

Sono stati reclutati 24 pazienti con FC (13M-11F, età 12-43 anni) sottoposti a TBP di cui fossero stati registrati funzionalità respiratoria, stato nutrizionale e performance fisica ogni 12 mesi nei 5 anni successivi all'intervento. Sono stati considerati valutabili e analizzati i dati relativi a 15 soggetti (6M-8F, età 12-42 anni) per i quali erano noti i parametri d'interesse al tempo iniziale e all'ultimo follow-up considerato (4 anni). La funzionalità respiratoria è stata valutata attraverso il FEV₁%pred. e il FEF₂₅₋₇₅%pred., lo stato nutrizionale tramite il BMI e la performance fisica tramite il 6MWT. Il rigetto cronico è stato considerato come presenza di bronchiolite obliterativa (BOS) secondo la classificazione suggerita dall'International Society for Heart and Lung Transplant.

RISULTATI

La 6MWD non subisce variazioni significative durante i 4 anni successivi al trapianto. Non si evidenziano inoltre correlazioni significative tra 6MWD e FEV₁%pred. ($r=0.49$, $P=0.07$), FEF₂₅₋₇₅%pred. ($r=0.29$, $P=0.29$) e BMI ($r=0.29$, $P=0.29$).

Il rigetto cronico si è verificato solo in 3 casi; nonostante non sia possibile un confronto, il risultato del 6MWT in questi pazienti non ha valori che si discostano da quelli in cui il rigetto non è avvenuto.

CONCLUSIONE

I risultati ottenuti suggeriscono che il 6MWT può non rappresentare un valido strumento di valutazione dello stato funzionale nel paziente con FC sottoposto a TBP. La performance non varia significativamente nel tempo nonostante la variazione dei valori nutrizionali e di funzionalità respiratoria. Ciò può essere giustificato dalla natura submassimale e autogestita del test, il quale può spesso essere influenzato dalla motivazione e dallo stato di allenamento del paziente, oltre che da complicanze extrapolmonari (cardiache, renali, neurologiche,...) sviluppate gli anni successivi l'intervento.

Si ritiene fondamentale introdurre nella pratica clinica test alternativi (massimali e/o di laboratorio) per valutare la performance fisica del paziente con FC in seguito a TBP.

CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE DELLA MUTAZIONE INTRONICA c.1584+18672 A>G NEL GENE CFTR

L. Costantino^a, D. Rusconi^a, M. Seia^a, R. Asselta^b, G. Soldà^b, V. Paracchini^a, L. Porcaro^a, C. Colombo^c, S. Duga^b

^aLaboratorio di Genetica Medica, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano

^bDipartimento di Biologia e Genetica per le Scienze Mediche, Università degli studi di Milano

^cCentro Fibrosi Cistica, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano

OBIETTIVI SPECIFICI

Le mutazioni di splicing rappresentano circa il 12% delle oltre 1800 mutazioni identificate nel gene CFTR. L'impatto di tali mutazioni sul processamento del pre-mRNA, benché sia spesso poco chiaro, risulta fondamentale per definire le correlazioni genotipo/fenotipo e indirizzare specifiche strategie terapeutiche. Scopo di questo lavoro è stato quello di studiare, mediante analisi sia in vitro che in vivo, la mutazione intronica c.1584+18672 A>G, da noi identificata in 4 soggetti non consanguinei affetti da FC.

MATERIALI E METODI

Per valutare l'effetto della mutazione, un frammento di 676 bp dell'introne 10 del gene CFTR, sia in versione wild type che mutato (c.1584+18672 A>G), è stato clonato in un costrutto minigenico ibrido contenente esoni dell' α -globina e della fibronectina sotto il controllo del promotore dell' α -globina. I costrutti minigenici prodotti sono stati verificati mediante sequenziamento e trasferiti in cellule HeLa. Sull'RNA estratto dalle cellule sono state condotte PCR fluorescenti e gli amplificati marcati sono stati separati per elettroforesi capillare. L'analisi in vivo è stata eseguita mediante RT-PCR fluorescente su RNA totale estratto da brushing nasale di due pazienti. La misurazione delle aree dei picchi relativi ai prodotti di amplificazione ha consentito di quantificare i livelli di splicing alternativo e di valutare il grado di degradazione dei diversi trascritti maturi.

RISULTATI

Lo studio in vivo ha mostrato che la mutazione c.1584+18672 A>G crea un nuovo sito donatore di splicing attivando un sito criptico posto 5 bp a monte della mutazione stessa, determinando l'inclusione di un pseudoesone di 104 bp tra l'esone 10 e 11 nell'RNA del CFTR.

Lo studio in vitro ha dimostrato che la mutazione determina l'attivazione di due diversi siti crittici accettori di splicing: 1) il primo è responsabile dell'inclusione di 104 bp e viene utilizzato nel 78,7% dei trascritti; 2) il secondo sito accettore induce l'inserimento di uno pseudoesone di 65 bp e viene utilizzato nel restante 21,3% dei casi. L'analisi quantitativa ha permesso di valutare i diversi livelli di trascritti aberranti e la degradazione allele-specifica, verosimilmente indotta dal meccanismo del nonsense-mediated mRNA decay (NMD).

L'analisi degli aplotipi, eseguita con 10 marcatori intragenici, ha evidenziato che la mutazione ha avuto origine da almeno due eventi indipendenti.

CONCLUSIONI

L'utilizzo combinato dell'analisi dell'RNA estratto dal brushing nasale e di quello prodotto in cellule in coltura trasfettate con opportuni costrutti minigenici ci ha permesso di descrivere qualitativamente e quantitativamente gli eventi di splicing aberrante indotti dalla mutazione c.1584+18672 A>G. La comprensione degli effetti delle mutazioni di splicing sul processamento del pre-mRNA è essenziale per valutare la correlazione fra splicing wild type residuo e caratteristiche fenotipiche della malattia e per sviluppare eventuali approcci correttivi delle mutazioni con finalità terapeutica.

UTILITA' DELLA pH-IMPEDENZOMETRIA ESOFAGEA NELLA VALUTAZIONE DELLA MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO (MRGE) IN PAZIENTI PEDIATRICI CON SINTOMI RESPIRATORI

P. Orizio^a, V. Zattoni^b, L. Gazzola^b, S. Timpano^b, S. Benvenuti^a, F. Torri^a, D. Falchetti^c, R. Padoan^b

^a U.O.di Chirurgia Pediatrica, Ospedale dei Bambini, Brescia

^b U.O.S. Centro Regionale di supporto per la Fibrosi Cistica, Ospedale dei Bambini, Brescia

^c U.O di Chirurgia Pediatrica, Ospedale Niguarda, Milano

Obiettivi specifici: La pH-impedanzometria esofagea (pH-MII), studiando il reflusso gastroesofageo indipendentemente dal pH del refluito, è stata proposta per la diagnosi accurata di MRGE in pazienti con sintomi atipici. Riportiamo la nostra iniziale esperienza sull'utilizzo di tale metodica in pazienti con sintomi respiratori cronici, affetti o no da Fibrosi Cistica (FC).

Materiali e metodi: Nel periodo 11/08 - 04/11 abbiamo valutato 29 pazienti, (età media 4a1m; range 4m-12 a; 5 pazienti < 12 m) affetti da broncopolmoniti (BPN) ricorrenti (10 paz.), o sintomi respiratori cronici (19), dei quali 10 con FC. Sono stati esclusi dallo studio pazienti affetti da altre malattie croniche. Nel percorso diagnostico sono stati eseguiti inoltre: valutazione immunologica (26), allergologica (19), ORL (19), scintigrafia "milk scan" (6) e esofagogastroduodenoscopia (EGD) con biopsia (21).

La registrazione è avvenuta in regime di ricovero con il pH-impedanzometro ambulatoriale prodotto dalla Synetics®. Sono stati registrati per la durata dell'esame orari dei pasti, bevande, posizione supina ed eventuali sintomi e terapie; in due pazienti FC anche i periodi di fisioterapia respiratoria. I pazienti sono stati incoraggiati a mantenere le normali attività e la normale alimentazione; le bevande acide sono state vietate. I pazienti con FC hanno continuato la loro routine terapeutica. Eventuali farmaci antireflusso sono stati sospesi almeno 15 giorni prima dell'esame.

I dati sono stati analizzati dall'apposito software e rivalutati manualmente. Gli episodi di reflusso sono stati caratterizzati secondo i criteri di Porto. Per i valori di normalità si è fatto riferimento alla pubblicazione di Zerbib et al. (Aliment Pharmacol Ther 2005). I reflussi sono stati considerati correlati ai sintomi se presenti nei 120 sec antecedenti; una apposita analisi statistica ha calcolato il "symptom association probability", considerato positivo >95%.

Risultati: Tutti gli esami sono stati portati a termine (durata media 24h e 8'). Un paziente è stato escluso per malfunzionamento del sensore pHmetrico.

L'esame è risultato patologico per indici di reflusso e/o per correlazione fra sintomi e reflusso in 7 pazienti FC e in 11 pazienti con sintomi respiratori cronici (18/29; 62%). Il 46,9% degli episodi di reflusso identificati dalla pH-MII è stato di tipo acido, il 47,4% debolmente acido (pH tra 4 e 7), il 5,7% non acido. E' stato inoltre registrato un elevato numero di episodi di reflusso acido senza corrispettivo impedanzometrico ("pH-only reflux"), corrispondente al 24,7% degli episodi di reflusso totali.

Non si sono evidenziate differenze significative nella percentuale di reflussi acidi, debolmente acidi e non acidi tra i pazienti con BPN ricorrenti, quelli con sintomi respiratori cronici, quelli affetti da FC e nel gruppo dei lattanti.

La pH-MII ha migliorato la sensibilità della sola pH-metria del 24,1%, essendo risultata patologica in 7 pazienti con una pHmetria negativa.

I pazienti con FC ed i lattanti hanno presentato una maggiore percentuale di reflussi con estensione prossimale (rispettivamente 21,85% e 20,91%) rispetto al resto dei pazienti (9,81%).

Non abbiamo documentato alcuna correlazione fra il risultato della pH-MII e valutazione EGDscopica, esame istologico e fibroscopia del distretto ORL per edema/eritema interaritenoidico.

Nei due pazienti FC che hanno registrato i momenti della fisioterapia respiratoria è stata documentata la correlazione fra esecuzione della stessa e comparsa di reflusso.

Conclusioni: La pH-MII aumenta la sensibilità diagnostica della MRGE identificando i reflussi non/debolmente acidi, che nei pazienti con sintomi respiratori cronici, compresi i pazienti con FC, sono pari a circa la metà dei reflussi totali; migliora anche l'identificazione del rapporto reflusso-sintomi.

Deve essere verificato con studi ad hoc il possibile ruolo della fisioterapia sulla genesi del RGE nei pazienti con patologie respiratorie croniche.

REAL-TIME PCR PER LA DIAGNOSI DI PRIMA INFEZIONE DA PSEUDOMONAS AERUGINOSA

L. Bassani^a, D. Colombrita^a, E. Draghin^a, A. Caruso^a, F. Pelucchi^b, D. Zaniboni^b, S. Timpano^b, R. Padoan^b

^a Istituto di Microbiologia, Ospedale dei Bambini, AO Spedali Civili, Brescia

^b U.O.S. Centro Regionale di Supporto per la Fibrosi Cistica, Ospedale dei Bambini, AO Spedali Civili, Brescia

Obiettivi specifici. L'infezione cronica da *Ps. aeruginosa* (PA) è la principale responsabile del declino della funzione polmonare e di morbilità e mortalità nei pazienti con Fibrosi Cistica (FC). In tali pazienti la diagnosi precoce della infezione da PA è essenziale, per instaurare il più precocemente possibile una terapia eradicante in presenza di germi "non mucoidi". Tali ceppi solitamente presentano una maggiore sensibilità alla terapia antibiotica rispetto ai ceppi "mucoidi", che, isolati col cronicizzare dell'infezione, risultano spesso resistenti a diversi antibiotici, e quindi di più difficile eradicazione.

A tale proposito è stato proposto da altri autori il dosaggio di anticorpi anti-PA, ma questi non si sono dimostrati utili ai fini di una diagnosi precoce.

In questo studio abbiamo confrontato la coltura microbiologica con un test in Real-Time PCR (RT-PCR) per la diagnosi di PA direttamente sul campione di escreato.

Materiali e metodi. Nel periodo 11/09-04/11 sono stati processati 754 campioni di espettorato provenienti da 96 pazienti con fibrosi cistica. I pazienti sono stati classificati come cronici, intermittenti e negativi, rispetto alla presenza di PA nelle secrezioni bronchiali.

Tutti i campioni sono stati prima omogenizzati nell'omogenizzatore Medifasth (Consul), poi seminati in piastre di terreno selettivo e non selettivo per l'isolamento di PA, incubati a 37°C al 5% di CO₂ per 72 ore e poi esaminati per la presenza di microrganismi clinicamente rilevanti che sono stati identificati con il test biochimico GN (ATB bioMerieux). Un'altra aliquota di ciascun campione omogenato è stata utilizzata per l'estrazione del DNA con sistema semiautomatico Minimag (bioMerieux). Il DNA estratto è stato analizzato per la presenza di PA mediante il test qualitativo in RT-PCR, BioDetect *Ps. aeruginosa* (Biodiversity).

I risultati ottenuti sono stati confrontati con quelli della coltura microbiologica convenzionale.

Risultati. I 96 pazienti FC regolarmente in follow up presso il nostro Centro sono stati suddivisi in tre gruppi rispetto allo stato di infezione da PA: cronici (16 soggetti, 15%); intermittenti (29 soggetti; 30%) e negativi (51 soggetti pari al 56,7%).

Dei 754 campioni testati 159 provenivano dai 16 pazienti cronici e di questi, 131 erano positivi con la PCR e con la coltura, 21 erano negativi con PCR e coltura, ma 7 su 138 (5%) erano positivi solo con il metodo in RT-PCR e negativi alla coltura. 191 campioni provenivano dai 29 pazienti considerati intermittenti e tra questi, 41 erano positivi e 132 erano negativi con entrambi i metodi, mentre 18 su 59 (30,5%) erano positivi solo con la RT-PCR. Infine, 404 provenivano dai 51 pazienti con diagnosi negativa di infezione da PA, e tra questi 26 erano positivi e 365 negativi con entrambe i metodi, mentre 13 su 39 (33%) erano positivi soltanto con la RT-PCR. In totale abbiamo identificato 38 campioni RT-PCR positivi con coltura negativa, mentre non ci sono stati risultati falsi negativi in RT-PCR.

Tutti i pazienti con coltura negativa e RT-PCR positiva sono stati ritestati a breve (entro 15 giorni) con la conferma del dato.

Conclusioni. La RT-PCR per la diagnosi di *Ps. aeruginosa* ha mostrato un'ottima sensibilità e una rapidità di risposta superiori alla coltura microbiologica in piastra. Questo test permette una diagnosi precoce con un sistema molto sensibile, e si è dimostrato in grado di rilevare PA anche in presenza di una carica batterica molto bassa. Infatti, nel 30% almeno dei pazienti classificati come intermittenti o negativi, ha permesso il precoce riconoscimento della presenza del germe. Questo nuovo approccio permetterebbe di attuare una terapia antibiotica mirata e precoce. Ulteriori studi sono necessari per chiarire se il precoce trattamento eradicante in seguito ad una diagnosi di presenza di PA mediante PCR ottiene una maggiore percentuale di eradicazioni rispetto alla terapia intrapresa dopo diagnosi microbiologica.

ATTIVITA' LUDICO MOTORIA ASSOCIATA A TECNICA DI ESPIRAZIONE FORZATA E TOSSE ASSISTITA IN UN BAMBINO AFFETTO DA FIBROSI CISTICA CON ATELETTASIA POLMONARE

L. Graziano^a, R.V. De Biase^a, T. Perelli^a, M. Varchetta^a, S. De Sanctis^a, B. Giacomodonato^a, F. Alatri^a

^a Centro Fibrosi Cistica Regione Lazio, Sapienza Università di Roma

L'atelettasia polmonare è una complicanza comune nei bambini affetti da fibrosi cistica (FC) come conseguenza di un'ostruzione bronchiale da secrezioni viscosi in eccesso. Un'atelettasia persistente può determinare dispnea, ipossiemia, infezione broncopulmonare, insufficienza respiratoria acuta e pertanto la sua insorgenza richiede un approccio terapeutico aggressivo¹.

Viene riportato il caso di una bambina di 4 anni affetta da FC cui è stata riscontrata, in occasione di un controllo ambulatoriale di routine, un'atelettasia del lobo superiore destro per cui viene programmato un ricovero per sottoporre la paziente a trattamento medico/riabilitativo ed eventuale fibrobroncosopia (FBS).

Al momento dell'osservazione la bambina presentava buone condizioni generali, SpO₂ 98%, FR 23 atti/min, FC 79 bpm, all'auscultazione del torace "Ridotta penetrazione d'aria in regione apicale destra, respiro aspro, espirazione prolungata", all'RX del torace "Atelettasia del segmento apicale del lobo superiore di destra. Sostanzialmente imm modificati gli altri reperti rispetto al controllo precedente", alla coltura dell'aspirato faringeo "Staphylococcus aureus >=10.000 UFC oxacillina sensibile", indici di flogosi nella norma.

Terapia medica prescritta al momento del ricovero: Salbutamolo soluzione 0,5% (8 gtt), Beclometasone dipropionato (0,8 mg) Ifl, soluzione fisiologica (2 ml) per via aerosolica 3 volte/die; rhDNase Ifl per via aerosolica 1 volta/die; Betametasona cpr 1mg due volte/die per os; Amoxicillina-Acido Clavulanico cpr 480 mg 2 volte/die per os.

Poiché è stato evidenziato un ruolo adiuvante dell'esercizio fisico nel facilitare la rimozione delle secrezioni bronchiali nel pz giovane adulto FC^{2,3}, durante il ricovero è stato proposto un trattamento riabilitativo caratterizzato da una forte componente ludica adatta all'età della bambina: un circuito di attività ludico-motorie composto da salti sul trampolino elastico e su un percorso di cerchi, lanci della palla, corsa, camminata in quadrupedia, rotolamento, strisciamento con appoggio sugli avambracci, camminata a braccia alte (raccolgo le ciliegie!). L'attività è stata svolta dalla bambina con la supervisione e la guida del fisioterapista, che incoraggiava a completare il percorso con modalità sostenuta, in un tempo di circa un minuto, al termine del quale la bambina eseguiva la Tecnica di Espirazione Forzata (FET) con 1-2 Huffs seguiti da tosse assistita e respiro controllato^{4,5}.

La durata di ciascuna sessione di attività ludico-motoria è stata di un'ora per due volte al giorno.

Risultati: al termine della settimana di trattamento la bambina presentava buone condizioni generali, all'auscultazione "Buona penetrazione d'aria, assenza di rumori avventizi", all'RX del torace "Normale espansione del segmento atelettasico evidenziato nel precedente esame".

In seguito alla risoluzione del quadro radiologico la bambina viene dimessa senza essere sottoposta a FBS.

Conclusioni: l'esperienza descritta sembra sostenere il ruolo adiuvante dell'attività fisica associata alla somministrazione di rhDNase premedicato con Salbutamolo, per la disostruzione bronchiale e quindi la risoluzione delle atelettasie senza dover ricorrere a tecniche invasive quali la FBS, o meno tollerate quali l'applicazione di una CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), aumentando così l'aderenza al trattamento nei pazienti FC in età pediatrica.

Bibliografia

1. Gibb KA, Carden DL. Atelectasis. Emerg Med Clin North Am 1983; 1:371-78
2. Salh W, Bilton D, Dodd M, Webb A K. Effect of exercise and physiotherapy in aiding sputum expectoration in adults with cystic fibrosis. Thorax 1989;44:1006-1008
3. Wheatley C M, Wilkins B W, Snyder E M. Exercise Is Medicine in Cystic Fibrosis. Exerc Sport Sci Rev. 2011;39(3):155-160
4. Pryor JA, Ammani SP. Physiotherapy for Respiratory and Cardiac Problems. Ed. Churchill, Livingstone, 2008
5. Fink JB Forced Expiratory Technique, Directed Cough, and Autogenic Drainage Respir Care 2007;52(9):1210-1221

CO-COLTURE DI CELLULE STAMINALI AMNIOTICHE E CELLULE EPITELIALI RESPIRATORIE CON LA MUTAZIONE F508del: CORREZIONE DEL DIFETTO DI BASE DELLA FIBROSI CISTICA

A. Carbone^{1,2}, S. Castellani¹, V. Paracchini³, M. Favia⁴, A. Diana⁵, M. Seia³, S. Di Gioia¹, V. Casavola⁴, C. Colombo², M. Conese¹

1) Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Foggia, 2), Centro di riferimento Regionale Fibrosi Cistica IRCCS Fondazione Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano 3) Laboratorio di Genetica Medica Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, 4) Dipartimento di Fisiologia generale e ambientale, Università di Bari, 5) Centro di Riferimento Regionale Pugliese per la Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Bari.

Obiettivi specifici La proteina CFTR è un canale del cloro che a sua volta regola in maniera negativa il canale epiteliale del sodio ENaC. L'assenza o la disfunzione della CFTR non solo impedisce l'efflusso di ioni cloro nel lume delle vie aeree ma determina un aumentato assorbimento di ioni sodio e di acqua dal lume, alla base della deplezione del fluido periciliare, dell'aumento della colonizzazione batterica e dei fenomeni infiammatori nocivi.

Data la natura monogenica della FC, negli ultimi anni si stanno sviluppando diverse strategie di terapia genica; poiché dai risultati finora disponibili la correzione del difetto di base sembra essere solo temporanea, si cerca di indagare nuovi approcci basati su cellule staminali che possano ricostituire l'epitelio danneggiato ed esprimere una proteina CFTR "wild-type".

Questo studio ha come obiettivo specifico quello di utilizzare cellule staminali pluripotenti ottenute dalla membrana amniotica, in particolare mesenchimali (hAMSCs), in co-culture con cellule epiteliali respiratorie al fine di correggere il difetto di base della fibrosi cistica.

Materiali e metodi Le hAMSCs sono state estratte da placente dopo dissociazione enzimatica della membrana amniotica. La loro caratterizzazione è stata eseguita ad ogni passaggio in coltura, tramite citofluorimetria e microscopia ad immunofluorescenza, che hanno permesso di valutare l'espressione di marker di staminalità e di linea specifici.

Successivamente le hAMSCs sono state analizzate per l'espressione di CFTR mediante RT-PCR e Real-Time PCR e co-coltivate su filtri Transwell con cellule dell'epitelio bronchiale, ottenute da linee CFBE410-, omozigoti F508del, a diversi rapporti (1:5, 1:10, 1:15, 1:20). Le co-culture sono state studiate per l'espressione della proteina CFTR, mediante citometria a flusso e microscopia confocale, e per l'attività del canale, mediante la misura fluorimetrica dell'efflusso di ioni cloro attraverso la membrana apicale.

Le hAMSCs sono state studiate per l'espressione delle tre subunità di ENaC, mediante RT-PCR e Real-Time PCR, e per la funzionalità di tale canale, misurando l'assorbimento di liquido apicale.

Risultati Abbiamo dimostrato che la membrana amniotica è un tessuto fetale ricco in cellule che possiedono caratteristiche tipiche delle cellule staminali e che hanno capacità di differenziare verso cellule dei diversi foglietti embrionali.

I dati di RT-PCR e Real-time mostrano che normalmente nelle hAMSCs l'espressione del CFTR non è rilevabile; l'analisi mediante citofluorimetria ha rivelato un considerevole aumento di espressione della proteina CFTR nelle hAMSCs quando co-coltivate con le cellule CFBE410-; la corretta localizzazione di tale proteina sulla membrana apicale delle cellule hAMSCs è stata confermata mediante microscopia confocale. La misura fluorimetrica dell'efflusso apicale di ioni cloro ha permesso di rilevare un'aumentata funzionalità del canale CFTR nelle co-culture rispetto alle CFBE410- e hAMSCs coltivate separatamente.

L'analisi mediante RT-PCR e Real-Time ha mostrato che le hAMSCs esprimono la subunità g dell'ENaC, ma non a e b. L'assorbimento di fluido apicale nelle cellule CFBE è più alto che nelle cellule "wild-type" (16HBE14o-) ed è ENaC-dipendente in quanto inibito da amiloride. Le co-culture hAMSCs-CFBE mostrano invece una riduzione significativa dell'assorbimento di fluido apicale.

Conclusioni I nostri risultati documentano che le hAMSCs possono essere indotte *in vitro* ad esprimere marcatori di epitelio respiratorio, come CFTR, quando sono co-coltivate con cellule di epitelio bronchiale FC, ed indicano che a loro volta esercitano un effetto di correzione del difetto di base della fibrosi cistica interagendo con le cellule FC.

Studi futuri volti alla somministrazione intrapolmonare di queste cellule in un modello *in vivo* sono necessari al fine di trovare una strategia di terapia cellulare per la cura della malattia respiratoria FC, direttamente trasferibile ai pazienti.

COORTE DEI FALSI NEGATIVI ALLO SCREENING NEONATALE PER FIBROSI CISTICA NELLA REGIONE MARCHE

Cirilli N, Gagliardini R (Centro Regionale Fibrosi Cistica, SOSD Fibrosi Cistica, Dipartimento Materno-Infantile, POAS "G. Salesi" - Ospedali Riuniti di Ancona) Piermattei P (SOS Malattie Rare e Citogenetica, SOD Clinica Pediatrica, POAS "G. Salesi" - Ospedali Riuniti di Ancona) Ciatti R, Stoppioni V ((Laboratorio di Screening Neonatale – U.O.C. Neuropsichiatria Infantile - ASUR Marche ZT 3 Fano

Introduzione. Nei programmi di screening neonatale per fibrosi cistica (FC) il dosaggio della tripsina immunoreattiva nello spot di sangue prelevato al neonato in 3° giornata di vita non sempre riesce a rilevare i casi affetti da FC classica o atipica. Nella regione Marche il protocollo di screening neonatale per la fibrosi cistica è stato avviato nel 1995. Il primo algoritmo era quello a doppio richiamo (IRT/IRT); da Marzo 2001 siamo passati all'algoritmo a doppio passo (IRT/DNA/IRT).

Obiettivo. Descrivere la coorte di falsi negativi allo screening neonatale per fibrosi cistica nella regione Marche.

Risultati. Dal 1995 al 31.08.2011 su un totale di 224.803 neonati screenati per fibrosi cistica nella nostra regione 93 (1:2.417) sono risultati affetti da FC classica (60 casi) o atipica (33 casi); 7 (7,53%) di questi erano falsi negativi: 6 screenati in epoca precedente e 1 in epoca successiva all'introduzione del test genetico. In 6/7 casi l'IRT era inferiore al cut off (97,5° centile). L'età mediana alla diagnosi di questa coorte di falsi negativi allo screening neonatale è 6,4 anni (range: 9 mesi-11 anni): in 2/7 casi la diagnosi è avvenuta a 9 e 14,5 mesi di età per presenza di complicanze gravi (insufficienza pancreatica e sindrome da deplezione salina). La prima mutazione è F508del in 5/7 casi, mentre la seconda è variabile: R117C, H147P, G85E, E831X, 2789+5G>A, S1455X. In 5/7 casi siamo dovuti ricorrere all'indagine genetica estesa a tutte le porzioni codificanti del gene CFTR basata su sequenziamento diretto e analisi delle delezioni/duplicazioni nel gene CFTR. La mediana del cloro nel sudore è 99 mEq/L (range: 47-121). 1/7 casi è pancreas insufficiente. 5/7 casi hanno sintomi respiratori molto modesti di cui 2 solo poliposi nasale. 2/7 casi hanno complicanze polmonari severe: 1 caso con colonizzazione cronica da *Mycobacterium abscessus* comparsa a 9 anni e deficit ventilatorio ostruttivo di grado molto severo [FEV1 (%pred) 23] a 15 anni, 1 caso con colonizzazione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* e deficit ventilatorio ostruttivo di grado moderato-severo [FEV1 (%pred) 57] a 11 anni. Nessuno dei casi aveva familiarità positiva per FC.

Conclusioni. La frequenza dei falsi negativi nello screening neonatale per FC nella Regione Marche è del 7,53% dato che conferma la necessità di eseguire approfondimenti diagnostici anche a fronte di esiti dello screening neonatale negativi in presenza di sintomi suggestivi. Di questa coorte fanno parte sia FC classiche che atipiche ad indicare che purtroppo sfuggono alla diagnosi sia forme con compromissione respiratoria e pancreatica, sia forme lievi, anche solo monosintomatiche-monoorgano.

Bibliografia:

- 1) Collaco JM, Panny SR, Hamosh A, Mogayzel PJ Jr. False negative cystic fibrosis newborn screen. Clin Pediatr (Phila) 2010;49(3):214-6

QUANDO LA DIAGNOSI TARDA: CASO CLINICO

Gagliardini R, Cirilli N, De Cristofaro L, Pietroni L (Centro Regionale Fibrosi Cistica, SOSD Fibrosi Cistica, Dipartimento Materno-Infantile, POAS "G. Salesi" - Ospedali Riuniti di Ancona)

Introduzione. L'introduzione dello screening neonatale per fibrosi cistica (FC) ha molto contribuito ad abbassare l'età alla diagnosi con notevoli vantaggi in termini di salute per i pazienti. Tuttavia questa pratica non garantisce una specificità del 100%. Ne consegue che possono sfuggire allo screening neonatale casi con sintomatologia sfumata (FC atipica), ma anche quelli con sintomatologia respiratoria e/o pancreatica (FC classica).

Obiettivo. Descrivere il caso clinico di un paziente in cui la fibrosi cistica è stata diagnosticata a 13 anni.
Contenuto. Il paziente risulta negativo allo screening neonatale per FC. A 7 anni 1° ricovero per polmonite. In seguito presenta infezioni respiratorie ricorrenti delle alte vie, ostruzione nasale e russamento notturno trattati con antibiotici per os e terapia termale. A 9 anni comparsa di wheezing, tosse secca, anche notturna, a volte produttiva con escreato mucopurulento. Effettua prick test che risulta positivo per acari. Inizia terapia antiasmatica (montelukast e steroidi inalatori) senza miglioramento della sintomatologia. A 12 anni per il persistere della poliposi nasale e per il TAS elevato esegue intervento di tonsillectomia e polipectomia nasale sinistra. Nello stesso anno per la persistenza dei sintomi respiratori effettua ricovero, presso ospedale periferico, durante il quale esegue Rx torace e TAC polmonare, che mostrano quadro bronchiectasico bilaterale. In seguito per la positività del test del sudore (Cloro= 80 e 95 mEq/L) e dell'indagine genetica (F508del/2789+5G>A), il paziente viene inviato al nostro Centro FC per approfondimento diagnostico e presa in carico. Le indagini da noi espletate evidenziano un deficit ventilatorio di tipo ostruttivo, di grado moderato-severo con test di broncodilatazione negativo, stato di sufficienza pancreatica ed infezione polmonare da Pseudomonas aeruginosa mucoides. Effettua ricovero presso il nostro centro FC per inquadramento di malattia, ciclo antibiotico endovenoso ed addestramento alla fisioterapia respiratoria con netto miglioramento del quadro clinico e della funzionalità respiratoria, che persiste nettamente migliorata anche a distanza di 6 mesi dalla presa in carico: FEV1 (%pred) 57 → 85. Persiste infezione polmonare da Pseudomonas aeruginosa mucide.

Conclusioni. Il caso clinico presentato conferma che lo screening neonatale può dare falsi negativi, che i sintomi suggestivi di FC vanno sempre valorizzati anche in presenza di screening neonatale negativo e che la diagnosi tardiva peggiora la prognosi.

Bibliografia:

1. O'Sullivan BP, Freedman SD. . Cystic fibrosis. The Lancet. 2009;373(9678):1891-904

RITARDATA EMISSIONE DI MECONIO E FC

Cirilli N, De Cristofaro L, Omenetti S, Fabbri B, Brasili T, Gagliardini R (Centro Regionale Fibrosi Cistica, SOSD Fibrosi Cistica, Dipartimento Materno-Infantile, POAS "G. Salesi" - Ospedali Riuniti di Ancona)

Introduzione. Circa il 15% dei pazienti con fibrosi cistica (FC) presentano ileo da meconio alla nascita (1). In questi soggetti la tripsina immunoreattiva rilevata in 3-5° giornata di vita può risultare normale con conseguente esito negativo dello screening neonatale. Per questo motivo tutti i neonati con ileo da meconio vengono sottoposti ad accertamenti diagnostici per FC. Nel programma di screening neonatale per FC in vigore nella Regione Marche registriamo non solo i casi di ileo da meconio (ostruzione intestinale caratterizzata da 3 segni: 1) distensione addominale; 2) vomito di materiale giallo-verde; 3) incapacità ad espellere il meconio entro 48 ore) ma anche i casi di ritardata emissione di meconio (incapacità ad espellere il meconio entro 24 ore) che vengono ugualmente inviati al test del sudore.

Obiettivo. Studiare l'incidenza della FC nei neonati con ileo da meconio (MI) e con ritardata emissione di meconio (MIR).

Metodi. Abbiamo considerato tutti i neonati screenati nella Regione Marche per FC a partire dal 1995 al 30.09.2011.

Risultati. In totale sono stati screenati per FC 224.803 neonati: 60 sono i casi di FC e 33 i casi di FC atipiche. I casi di ileo da meconio sono stati in totale 5 (8,3%), tutti corrispondenti a quadri di FC classica con insufficienza pancreatica (range cloro nel sudore: 73-101). 3/5 MI avevano IRT positivo (cut-off 97,5° centile). I casi di ritardata emissione di meconio sono stati in totale 178: nessuno di questi è risultato affetto da FC o da FC atipica; 4 sono risultati portatori (1 mutazione del gene CFTR); 170 sono risultati non portatori (0 mutazioni del gene CFTR). 1/4 MIR portatori aveva IRT positivo e test del sudore negativo. 7/170 MIR non portatori aveva IRT positivo e test del sudore negativo.

Conclusioni. I nostri dati regionali indicano un'incidenza dell'8,3% di casi di ileo da meconio tra i soggetti affetti da FC. In 2 casi di MI l'IRT era negativo, confermando che nei casi di ileo da meconio associato ad FC lo screening neonatale può fallire. La ritardata emissione di meconio invece non è risultata associata né a FC classica, né a FC atipica, né a IRT positivo. Ciò suggerisce che i casi con ritardata emissione di meconio ed IRT negativo non richiedono approfondimento diagnostico per FC.

Bibliografia:

1) van der Doef HPJ, Kokke FTM, van der Ent CK, Houwen RHJ. Intestinal Obstruction Syndromes in Cystic Fibrosis: Meconium Ileus, Distal Intestinal Obstruction Syndrome, and Constipation. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13(3):265-70

LE RICHIESTE PER IL TEST DEL SUDORE SONO SEMPRE CONGRUE?

Cirilli N, Pietroni L, Brasili T, Omenetti S, Gagliardini R (Centro Regionale Fibrosi Cistica, SOSD Fibrosi Cistica, Dipartimento Materno-Infantile, POAS "G. Salesi" - Ospedali Riuniti di Ancona)

Introduzione. Il test del sudore resta ancora il gold standard per la diagnosi di fibrosi cistica (FC). L'indicazione all'esecuzione del test nei soggetti non screenati alla nascita varia da sintomi respiratori a sintomi gastrointestinali e sintomi a carico di altri apparati (gonadi, ghiandole sudoripare, pancreas esocrino, ecc) (1). Nel nostro Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica, unico nella Regione Marche, si eseguono tutti i test del sudore nei neonati positivi allo screening neonatale ed anche test del sudore esterni richiesti da pediatri di famiglia e medici di base.

Obiettivo. Studiare i motivi che inducono medici e pediatri di famiglia a richiedere il test del sudore.

Materiali e metodi. Nel nostro Centro FC abbiamo formalizzato da maggio 2011 un modulo per raccogliere i dati anamnestici e registrare i motivi che hanno indotto il medico di famiglia a richiedere il test del sudore in tutti i pazienti che richiedono questa prestazione ambulatoriale. Il modulo viene compilato dal personale che esegue il test del sudore, in collaborazione con il medico del centro FC, e raccoglie le seguenti informazioni:

- dati anagrafici del paziente + recapito telefonico del paziente o dei genitori
- motivo della richiesta del test del sudore
- problemi respiratori (tosse e catarro ricorrenti, bronchiti, polmoniti, asma, sinusite, poliposi nasale, altro)
- problemi gastroenterici (diarrea, dolori addominali, occlusioni intestinali, interventi chirurgici all'addome, calcolosi biliare, malattie del fegato, prolasso rettale, altro)
- problemi generali (disidratazioni, astenia e sudorazioni abbondanti, problemi di fertilità, diabete, terapie respiratorie, terapie gastroenteriche altro)

Risultati. Da 01.05.2011 al 30.09.2011 abbiamo eseguito complessivamente 160 test del sudore di cui 122 nei neonati positivi allo screening neonatale e 38 esterni di età media 14anni e 8 mesi (range: 8 mesi – 78 anni). Il test del sudore nei pazienti esterni è stato richiesto sulla base di questi dati anamnestici:

BRONCHITI RICORRENTI	2
BRONCHITI ISOLATE	6
POLMONITI CON/SENZA RICOVERO	4
COLITE CRONICA + DIARREA+DOLORI ADDOMINALI RICORRENTI	1
INSUFF PANCREATICA ESOCRINA+BRONCODISPLASIA+SINDROME MALFORMATIVA MULTIPLA	1
POLIPOSI NASALE	2
POLIPOSI NASALE+ALLERGIA	1
ASMA	6
SINUSITE	2
OTTITI RICORRENTI	2
ATRESIA INTESTINALE	1
ASMA ALLERGICO	3
PNEUMOMEDIASTINO DA CAUSA SCONOSCIUTA	1
RICOVERO PER WHEEZING AD EZIOLOGIA VEROSIMILMENTE VIRALE	1
SCARSA CRESCITA	1
DIARREA+DOLORI ADDOMINALI	1
INFERTILITA'	1
AMILASI ELEVATA	1
FAVISMO	1

Solo in 1 caso il test del sudore è risultato patologico: la paziente, nata nella Regione Marche era risultata negativa allo screening neonatale per FC. La sintomatologia che aveva condotto al test del sudore segnalava 3 episodi di broncopolmonite nell'ultimo anno ed ora attendiamo l'esito dell'indagine genetica allargata.

Discussione. L'analisi dei dati raccolti con i moduli per raccogliere i dati anamnestici dei pazienti che si sottopongono da esterni al test del sudore evidenzia che la maggior parte delle richieste di approfondimento diagnostico per fibrosi cistica non sono congrue. Questi dati indicano che bisogna diffondere più capillarmente le conoscenze sul test del sudore.

Conclusioni. Sulla base di quanto sopra esposto, riteniamo molto utile aver istituito il modulo la suddetta scheda anamnestica, in quanto ci permette, a fronte di un test del sudore patologico, di approntare con tempestività gli approfondimenti necessari. Riteniamo altrettanto utile diffondere maggiormente la cultura sulla fibrosi cistica tra i medici di base e i pediatri di libera scelta della nostra regione.

Bibliografia:

- 1) Gruppo di Lavoro SIFC sul Test del Sudore: Raccomandazioni per una corretta esecuzione ed interpretazione dei risultati. Medico e Bambino 2007;26:512-6

ALLENAMENTO DEI MUSCOLI RESPIRATORI CON LO SPIROTIGER: ESPERIENZA DEL CENTRO FIBROSI CISTICA DI ANCONA

Boeva D, Cirilli N, Gagliardini R, Pietroni L (Centro Regionale Fibrosi Cistica, SOSD Fibrosi Cistica, Dipartimento Materno-Infantile, POAS "G. Salesi" - Ospedali Riuniti di Ancona)

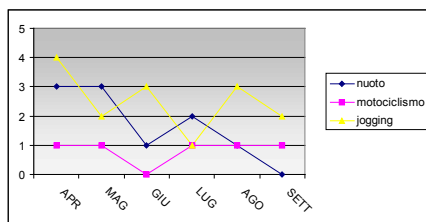
Introduzione. L'allenamento dei muscoli respiratori con lo Spirotiger è già stato studiato in fibrosi cistica (FC) su pazienti adulti allo scopo sia di migliorare la funzionalità respiratoria, sia per migliorare la disostruzione bronchiale. Il Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica di Ancona ha voluto studiare l'effetto dell'allenamento respiratorio con lo Spirotiger su un paziente che volontariamente ha deciso di allenarsi con questo device. **Obiettivo.** Descrivere il caso clinico di un paziente FC che ha eseguito allenamento dei muscoli respiratori con Spirotiger.

Materiali e metodi. Considerato lo sforzo richiesto per eseguire questo tipo di allenamento respiratorio, abbiamo deciso di proporre lo Spirotiger ad un paziente che pratica molto sport. Il paziente è stato adeguatamente istruito sull'uso dello Spirotiger, ha effettuato 2 settimane di training quotidiano assistito da 5-6 minuti fino a 10 min a 27-28 respiri/min per definire un trattamento personalizzato. Nei successivi 6 mesi il paziente si è allenato a domicilio 4 giorni/settimana per 10-14 minuti a 27-28 respiri/min. All'inizio ed alla fine dello studio il paziente ha eseguito un controllo clinico, un spirometria ed ha compilato un questionario sulla quantità di tosse, difficoltà di espettorazione, livello di dispnea usando la scala VAS: intervallo 0-10. Durante lo studio il paziente ha effettuato controlli clinici a cadenza mensile con spirometria ed ha compilato un questionario sulla percezione della forma fisica riferita alla difficoltà a praticare gli sport preferiti (scala VAS). I dati ottenuti vengono discussi.

Risultati. Il paziente in questione ha 21 anni, ha una forma completa di FC con insufficienza pancreatica (F508del/F508del), BMI 21,01, FEV1 (%pred) 64, colonizzazione cronica da Pseudomonas aeruginosa, pratica mediamente 3 sport (nuoto, jogging, motociclismo) con regolarità.

Dati all'inizio dello studio (Aprile 2011): FEV1 (%pred) 67, FVC (%pred) 106, FEF25-75 (%pred) 19.

Dati alla fine dello studio (Settembre 2011): FEV1 (%pred) 71, FVC (%pred) 105, FEF25-75 (%pred) 26. Il paziente riferisce uno stato di benessere generale che è migliorato nel tempo. Dai questionari somministrati mensilmente è emerso: tosse diminuita (da 3 a 2); difficoltà all'espettorazione diminuita (da 5 a 2); dispnea diminuita (da 3 a 2). La percezione della forma fisica è migliorata nei 6 mesi di trattamento (vd. grafico).



Durante il periodo di studio il paziente non ha avuto riacutizzazioni respiratorie. Il paziente si è attenuto al programma di allenamento prescritto. Il paziente riferisce interesse a proseguire con questo tipo di allenamento. **Conclusioni.** I dati soggettivi ottenuti su questo paziente ci suggeriscono che questo tipo di allenamento può essere di beneficio a pazienti FC in buono stato clinico che praticano molto sport e sono complianti.

Bibliografia:

1. Sartori R, Barbi E, Poli F, Ronfani L, Marchetti F, Amaddeo A, Ventura A. Respiratory training with a specific device in cystic fibrosis: A prospective study. J Cyst Fibros 2008;7(4):313-9

QUANDO LA GENETICA ARRIVA PRIMA DEL TEST DEL SUDORE

Cirilli N, De Cristofaro L, Omenetti S, Gagliardini R, (Centro Regionale Fibrosi Cistica, SOSD Fibrosi Cistica, Dipartimento Materno-Infantile, POAS "G. Salesi" - Ospedali Riuniti di Ancona)

Introduzione. La fibrosi cistica (FC) è la malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva più frequente nella razza Caucasica. Nella Regione Marche il protocollo di screening neonatale per la fibrosi cistica è stato avviato nel 1995 e nel Marzo del 2001 è stato introdotto il test genetico con l'analisi delle 32 mutazioni più frequenti nella popolazione marchigiana. Da Luglio di quest'anno si analizzano 56 mutazioni anziché 32 con la conseguenza che i neonati positivi allo screening neonatale con 2 mutazioni di cui la seconda rara e non associata a FC giungano al colloquio con il clinico del centro FC con un dato di genetica che precede il dato funzionale del test del sudore.

Obiettivo. Descrivere la difficoltà di condurre un colloquio clinico in un neonato positivo allo screening neonatale asintomatico in cui sono state rilevate 2 mutazioni di cui la seconda rara e dal significato clinico incerto. **Contenuto.** Da Luglio 2011, da quando l'indagine genetica per lo screening neonatale è passata da 32 a 56 mutazioni ci siamo trovati in ben 3 occasioni a dover sostenere un colloquio clinico con i genitori di neonati positivi allo screening neonatale con 2 mutazioni di cui la seconda rara e dal significato clinico incerto. La gestione del colloquio con i genitori non si è affatto rivelata semplice dato il quadro asintomatico del neonato in questione e soprattutto l'assenza del dato di laboratorio sulla funzionalità residua della proteina canale CFTR. In 1/3 casi il test del sudore è risultato positivo (cloro 75-97mEq/L). Questo dato funzionale della proteina CFTR e l'insufficienza pancreatica riscontrata (elastasi pancreatica = 21 e 33 [v.n. <200 mcg/g feci]) non erano attesi sulla base del significato clinico della seconda mutazione riscontrata (L1065P) indicato in letteratura come incerto (1,2,3,4).

Conclusioni. I genitori dei neonati selezionati dallo screening neonatale per FC, nell'iter diagnostico, la prima figura professionale che incontrano è il clinico del centro FC e non il genetista. Inoltre giungono al primo colloquio con il clinico del centro FC molto preoccupati per lo stato di salute del proprio figlio: si attendono risposte certe e rassicurazioni su informazioni magari già apprese da fonti non ben accreditate in internet. Sulla base dell'esperienza riferita riteniamo che ci deve essere un rapporto di collaborazione molto stretto tra il genetista e il clinico del centro FC sull'interpretazione dei dati genetici. Inoltre riteniamo indispensabile, nei casi in cui siano state rilevate allo screening neonatale 2 mutazioni di cui 1 dal significato clinico incerto, indirizzare i genitori dal genetista clinico per la consulenza genetica e far presente agli stessi l'importanza di associare diversi elementi (IRT, genetica, funzionalità pancreatica, clinica ed in particolare il test del sudore) per meglio definire l'inquadramento diagnostico.

Bibliografia:

1. Castellani C, Cuppens H, Macek M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008;7:179-96
2. <http://www.genet.sickkids.on.ca>
3. Castaldo G, et al. Detection of five rare cystic fibrosis mutations peculiar to Southern Italy: implications in screening for the disease and phenotype characterization for patients with homozygote mutations. *Clin Chem* 1099 Jul; 45(7):957-62
4. Castaldo G, et al. Comprehensive cystic fibrosis mutation epidemiology and haplotype characterization in a southern Italian population. *Am Hum Genet* 2005;69:15-23

LIVELLI DI IRT NEI NEONATI IPERTRIPSINEMICI: DATI DELLA REGIONE MARCHE

Cirilli N, Gagliardini R (Centro Regionale Fibrosi Cistica, SOSD Fibrosi Cistica, Dipartimento Materno-Infantile, POAS “G. Salesi” - Ospedali Riuniti di Ancona), Ciatti R, Stoppioni V ((Laboratorio di Screening Neonatale – U.O.C. Neuropsichiatria Infantile - ASUR Marche ZT 3 Fano), Buzzetti R (Epidemiologo, Bergamo)

Introduzione. I neonati con fibrosi cistica (FC) hanno livelli elevati di tripsina immunoreattiva (IRT). Nella Regione Marche lo screening neonatale per FC è in vigore dal 1995 con l’algoritmo IRT/IRT e dal 2001 con l’algoritmo IRT/DNA (32 mutazioni)/IRT.

Obiettivo. Analizzare le differenze nei livelli di IRT nei neonati positivi allo screening neonatale nella Regione Marche.

Materiali e metodi. Tutti i neonati positivi allo screening neonatale (1° IRT >97,5°centile) sono stati inclusi nello studio e sono stati suddivisi in 4 gruppi: FC classiche, FC atipiche, portatori e non portatori. E’ stata calcolata la significatività statistica tra gruppi dei valori di IRT (test ANOVA su dati log-trasformati). E’ stata successivamente calcolata la probabilità di individuare un soggetto appartenente ad 1 dei 4 gruppi definiti sulla base del valore di IRT applicando il teorema di Bayes.

Risultati. 224.803 sono i neonati sottoposti a screening neonatale per FC nella Regione Marche dal 1995 al 31.08.2011. 630 neonati avevano il 1° IRT ≥55ng/ml (97,5°centile): FC classiche 50, FC atipiche 30, portatori (1 mutazione) 214, non portatori (0 mutazioni) 336. In tabella sono riportati i valori mediani dell’IRT.

	N	IRT (ng/ml) mediana
TUTTI	630	80
FC classiche	50	139
FC atipiche	30	87,5
Portatori	214	71
Non portatori	336	82

C’è differenza statisticamente significativa tra gruppi (p<0.0001).

L’applicazione del teorema di Bayes fornisce le seguenti probabilità che un soggetto appartenga ad 1 dei 4 gruppi quando il suo IRT è <55, compreso tra 55 e 70, tra 71 e 80, tra 81 e 99 e >100.

IRT	FC	CF atipica	Portatore	Non portatore
meno di 55	0,002%	0,001%	3,9%	96,1%
da 55 a 70	0,6%	3,7%	64,4%	31,3%
da 71 a 80	1,3%	3,8%	26,1%	68,8%
da 81 a 99	5,7%	5,0%	23,3%	66,0%
100 e più	25,2%	6,6%	20,5%	47,7%

Discussione. I risultati di questo studio indicano che il cut-off dell’IRT attualmente fissato al 97,5°centile (=55ng/ml) garantisce una sensibilità del 92% e una specificità del 99,8%. Il valore di IRT presenta una discreta capacità discriminativa tra soggetti affetti da FC classica, FC atipica, portatori e non portatori pur esistendo una ampia sovrapposizione tra le 4 distribuzioni.

L’applicazione del teorema di Bayes mostra che con IRT<55 si ha una probabilità del 96% di essere non portatore; con IRT compreso tra 55 e 70 la probabilità di essere portatore è doppia della probabilità di essere non portatore (64% vs 31%); con IRT>100 la probabilità di essere affetto da FC classica o atipica supera il 30%.

Conclusioni. I risultati di questo studio confermano che l’IRT è un buon test per discriminare alla nascita i soggetti affetti da FC dai non affetti ma anche le FC classiche dalle FC atipiche ed i portatori dai non portatori. Questo studio è stato possibile grazie all’istituzione di un registro con i dati dello screening neonatale nella Regione Marche che viene mensilmente aggiornato con i nuovi casi. Avere dati sempre aggiornati e condivisi ci consente di monitorare più strettamente l’efficacia del protocollo di screening neonatale per FC.

Bibliografia:

1) Massie J, Curnow L, Tzanakos N, Francis I, Robertson CF. Markedly elevated neonatal immunoreactive trypsinogen levels in the absence of cystic fibrosis gene mutations is not an indication for further testing. Arch Dis Child 2006;91:222-5

SCREENING POSITIVO E POSITIVIZZAZIONE TARDIVA DEL TEST DEL SUDORE

V. Galici ^a, G. Mergni ^b, C. Braggion^a, T. Repetto^a.

^aCentro regionale Toscano per la Fibrosi Cistica, AOU A. Meyer, Firenze.

^bLaboratorio di Microbiologia, Centro Regionale Toscano per la Fibrosi Cistica, AOU A. Meyer, Firenze.

Anna (DN 10/07/2009) è nata a termine. Peso alla nascita: 3.0 Kg (25°c), lunghezza 50 cm (>50°c). E' giunta alla nostra osservazione ad un mese di vita per eseguire il test del sudore, essendo risultata positiva allo screening neonatale per fibrosi cistica (FC) (dosaggio del tripsinogeno immunoreattivo 108 ng/ml -cut off 63 ng/ml-). Il test del sudore, eseguito con metodica di Gibson e Cooke, ha mostrato valori borderline in successive determinazioni ad un mese, due mesi e cinque mesi di vita (Cloro: 49, 37, 48, 47 mEq/l). La bambina è stata quindi inserita in un follow up clinico di sorveglianza dello stato nutrizionale e respiratorio ed e' stata avviata la ricerca delle mutazioni del gene CFTR, con analisi di II e III livello, la quale ha portato all'identificazione della mutazione 541delC a livello dell'esone 4 (mutazione frameshift associata a FC) e della mutazione S737F a livello dell'esone 13 (rara mutazione missense di incerto significato clinico). Durante il periodo di osservazione clinica, la bambina si è mantenuta in buone condizioni generali, ha presentato normale accrescimento staturo-ponderale sul 50° percentile ed è risultata pancreas sufficiente; l'esame microbiologico del tampone faringeo ha documentato colonizzazione cronica da *S. aureus*; la radiografia del torace ha mostrato modesta accentuazione della trama bronchiale bilateralmente. All'età di un anno (luglio 2010) è stato ripetuto il test del sudore che ha dato valori diagnostici per FC in due determinazioni (Cloro 104 e 93 mEq/l). Il test è stato confermato da un'ulteriore positività a distanza di un anno circa.

DISCUSSIONE

Il test del sudore rimane tutt'oggi il test più sensibile per la diagnosi di Fibrosi Cistica; ma i dati di letteratura riportano che bambini di età inferiore a 6 mesi, risultati positivi allo screening neonatale, possono avere valori di cloro nel sudore borderline (< 60 mEq/L). Le raccomandazioni italiane sul test del sudore definiscono "borderline" valori di cloro sudorale tra 30 e 60 mEq/l fino a sei mesi di età; dopo i 6 mesi l'intervallo si sposta tra 40 e 60 mEq/l. Le Linee Guida Europee, in considerazione di questa possibile variabilità del cloro sudorale nel tempo, raccomandano di ripetere i test risultati borderline ogni 1-2 mesi e nel periodo intercorrente di monitorare lo stato nutrizionale, la crescita del paziente ed eventuali problematiche respiratorie che possano insorgere.

Inoltre secondo le indicazioni presenti in letteratura, i bambini con test di screening positivo e risultati del cloro sudorale borderline debbono essere avviati alla ricerca delle mutazioni rare. Nel caso in cui la ricerca delle mutazioni rare conduca al riscontro di due mutazioni CFTR collegabili alle forme classiche di fibrosi cistica è possibile confermare la diagnosi. Nel caso in cui la ricerca delle mutazioni rare conduca al riscontro di una mutazione non associata alla forma classica di FC, la diagnosi di FC va considerata incerta.

Quindi in casi analoghi a quello presentato, il follow-up clinico associato alla ricerca delle mutazioni più rare e alla ripetizione del test del sudore rappresenta la strategia diagnostica più appropriata.

Le Linee Guida Europee suggeriscono nei bambini con screening positivo e valori di cloro sudorale borderline, che il test del sudore debba essere ripetuto fino all'età di sei mesi; età alla quale, secondo la commissione di studio Europea, la soglia del valore dubbio è 40 mEq/l.

Il caso da noi descritto mostra la possibilità di positivizzazione del test del sudore anche oltre questa età e quindi la necessità e l'importanza di ripetere il test nei casi dubbi, non solo a sei mesi, ma anche all'anno di vita.

BIBLIOGRAFIA:

Comeau AM, Accurso FJ, White TB et al. Guidelines for Implementation of Cystic Fibrosis Newborn Screening Programs: Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report *Pediatr* 2007; 119: 495-412.

Gruppo di lavoro della Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica. Il test del sudore: raccomandazioni per una corretta esecuzione ed interpretazione dei risultati.

Stewart B, Zabner J, Shuber AP et al. Normal sweat chloride values do not exclude the diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Crit Care Med* 1995; 151: 899-903.

INDAGINE SU MIDLINE E QUALITÀ DELLA VITA NEI PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA DELLA PROVINCIA DI TRENTO.

G. Dinnella^a, M. Pace^a, P. Bertamini^a, V. Fiorito^a, A.L. Lauriola^a, A. M. Petrone^a, C. Polloni^a, M. T. Russo^a, T. Benuzzi^a, T. Callegari^a, J. Parisi^a, E. Baldo^a. U.O. Pediatria Ospedale S. Maria del Carmine^a - Rovereto.

Il midline rappresenta una tecnica innovativa di approccio al paziente (pz) con patologia cronica che deve sottoporsi a frequenti cicli di terapia per via endovenosa (ev). E' un accesso venoso periferico, morbido, flessibile, biocompatibile, di piccolo calibro lungo da 15 a 25 cm. La manovra di posizionamento è ecoguidata, considerata agevole, poco dolorosa e abbastanza tollerata dai pazienti. L'accesso di prima scelta è la vena Basilica, di seconda scelta le brachiali. Il punto di inserzione è prossimale alla piega del gomito. La punta del sistema non viene a trovarsi in cava superiore ma soltanto in vena ascellare o succlavia.

Permette di infondere terapie continue o discontinue e di effettuare prelievi ematici per un periodo di tempo da 1 a 6 settimane.

L'importanza della corretta gestione ordinaria del presidio ha richiesto la definizione di un percorso organizzativo specifico. L'obiettivo di questo progetto era quello di offrire al paziente un accesso sicuro per la somministrazione delle terapie che preservasse la qualità della vita anche a domicilio e tutelasse il patrimonio vascolare periferico.

Da giugno 2011 sono stati posizionati 12 cateteri.

Allo scopo di valutare il grado di accettazione e soddisfazione del midline, ai pazienti è stato somministrato un questionario mirato ad esplorare il benessere psico-fisico, emotivo e sociale, assegnando ai quesiti un punteggio da 1 (nessun problema/disagio) a 4 (molti problemi /disagio).

Nella valutazione del miglioramento della accettazione della terapia e.v. è stato assegnato un punteggio da 1 (nessun miglioramento) a 4 (moltissimi miglioramenti).

La prima parte del questionario era volta ad esplorare la limitazione del midline sullo svolgimento dell'attività fisica e delle attività quotidiane compresa la Fisioterapia respiratoria (FKT).

- Il 58.4% (7 pz) ha dichiarato di non aver avuto problemi nello svolgimento della attività fisica, il 33.3% (4 pz) ha avuto pochi problemi; solo l'8.3% (1 pz) ha dichiarato di aver avuto parecchie difficoltà.
- Nello svolgimento delle attività quotidiane e nella cura della persona l'8.3% (1 pz) ha dichiarato di non aver avuto alcuna difficoltà, mentre il 91.7% (11 pz) ha presentato poche difficoltà.
- Il 58.4% (7 pz) non ha presentato disturbi del sonno, il 33.3% (4 pz) ha avuto lievi problemi; l'8.3% (1 pz) ha dichiarato problemi più rilevanti.
- L'esecuzione della FKT è stata influenzata poco nel 41.6% (5 pz), per nulla nel 58.4% (7 pz).

La seconda parte del questionario riguarda l'influenza del midline sul benessere emotivo, sociale/familiare.

- Il 66.7% (8 pz) ha ritenuto il posizionamento e la gestione del midline poco stressante, il 33.3% (4 pz) non stressante;
- L'83.3% (10 pz) non ha presentato nessun problema relazionale e il solo 16.7% (2 pz) lievi problemi.
- Il 66.7% (8 pz) ha ritenuto il posizionamento del midline non influente sull'aspetto esteriore, il 33.3% (4 pz) poco influente.
- Il 66.7% (8 pz) dei pz ha accettato molto meglio la terapia e.v. effettuata tramite midline; il 25% (3 pz) l'ha accettata bene; solo l'8.3% (1 pz) ha riferito qualche problema.

Nella terza parte si chiede al paziente se ha ricevuto informazioni da parte del personale medico/infermieristico sulle motivazioni dell'impianto, complicanze, manutenzione, utilità del presidio.

- Il 100% (12 pz) ha dichiarato di essere stato adeguatamente informato.

Il questionario si conclude con una valutazione su una scala da 1 (scarsa) a 7 (ottima) sulla qualità della vita durante la terapia antibiotica e.v.

- Il 33.3% (4 pz) ha riferito ottima qualità di vita; il 50% (6 pz) ha dichiarato una più che buona qualità di vita; il 16.7% (2 pz) ha dichiarato una qualità di vita buona.

I risultati del questionario sono incoraggianti e ci spingono a implementare questo percorso con buona accettazione e soddisfazione da parte del paziente.

La diffusione del midline semplifica la gestione del patrimonio venoso dei pazienti, riduce i rischi infettivi, consente di ottenere un accesso venoso stabile, riduce i costi assistenziali ma soprattutto migliora la qualità della vita dei nostri pazienti.

UTILIZZO DEL MALDI-TOF MS PER LA RAPIDA TIPIZZAZIONE DI BATTERI DEL *BURKHOLDERIA CEPACIA* COMPLEX

Antonietta Lambiase, Valeria Raia*, Mariassunta Del Pezzo, Maria Rosaria Catania, Domenica Cerbone, Fabio Rossano

Dipartimento di Biologia e Patologia Cellulare e Molecolare “Luigi Califano”

*Dipartimento di Pediatria, Centro di Riferimento Regionale di Fibrosi Cistica.

Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università “Federico II”, Napoli, Italia

Background

Il *Burkholderia cepacia* complex (Bcc) è un gruppo di batteri Gram-negativi ben noti come patogeni opportunisti in pazienti con Fibrosi Cistica (CF). Il loro isolamento è associato ad un importante declino della funzione polmonare ed è noto che differenti outcomes possono essere riscontrati in pazienti CF infetti, andando da una infezione cronica asintomatica ad un rapido declino della funzione polmonare fino a exitus (“cepacia syndrome”). Il Bcc è descritto, attualmente, come un gruppo di diciassette “closely related” specie, in quanto tutte mostrano un’alta affinità per quanto concerne la sequenza codificante per il 16S rRNA, alto grado di similarità per la sequenza genica rec-A ed elevati livelli di ibridazione DNA-DNA.

Obiettivi

Lo scopo della presente nota è mostrare dati riguardanti uno studio tutt’ora in atto, il cui focus è valutare l’utilizzo della tecnica MALDI-TOF per una rapida tipizzazione dei batteri del Bcc.

Materiali e Metodi

Il sistema utilizzato è il Bruker Microflex LT Mass Spectrometer. Dati di letteratura indicano il MALDI-TOF MS come una rapida, semplice e riproducibile tecnica sia per l’identificazione che per la tipizzazione batterica del Bcc. A tal fine, abbiamo selezionato 100 ceppi di Bcc, caratterizzati all’interno del complex attraverso PCR-RFLP (primers BCR1 e BCR2; successiva digestione del Bcc rec-A gene con MnlI e HaeIII) ed abbiamo comparato tali dati con quelli ottenuti con il sistema MALDI-TOF MS.

Risultati e Conclusioni

I dati in nostro possesso sono indicativi di una buona correlazione fra i due sistemi: infatti 83/100 ceppi sono stati correttamente tipizzati usando il MALDI-TOF MS. In conclusione, come anche descritto da altri Autori, il MALDI-TOF MS rappresenta un ottimo sistema non solo per l’identificazione, ma anche per la rapida tipizzazione di batteri del Bcc.

IL DOLORE MUSCOLO-SCHELETRICO NEI PAZIENTI ADULTI CON FIBROSI CISTICA (FC): INDAGINE SUI METODI DI VALUTAZIONE E TRATTAMENTO UTILIZZATI DAI FISIOTERAPISTI DEI VARI CENTRI DI CURA ITALIANI

G. De Grandis^a, C. Martorana^a, A. Brivio^b, C. Tartali^c

^a Centro RR FC sez adulti MI Policlinico – ^b Centro RR FC sez pediatria MI Policlinico - ^c Centro RR FC Veneto VR

Background: Il dolore è un'esperienza percettiva complessa, che coinvolge diverse dimensioni: sensoriale, cognitiva, affettiva e relazionale. Nell'ambito della fibrosi cistica (FC) diversi autori hanno messo in evidenza come questa esperienza sia molto comune, non solo nella fase terminale della malattia, ma già in età infantile e che la sua prevalenza tende ad aumentare con l'età adulta. Il dolore muscolo-scheletrico, sotto il profilo epidemiologico è di gran lunga il più frequente rispetto a quello di ogni altra patologia che causi sofferenza. Riconoscere precocemente il dolore muscolo-scheletrico nei pazienti FC e curarlo in modo efficace è assai importante poiché spesso il dolore tende a interferire con la fisioterapia disostruente quotidiana e con l'attività fisica. Nel 2004 in un'indagine condotta su un campione di soggetti adulti italiani affetti da FC il dolore muscolo-scheletrico è stato riportato nel 44% dei casi. Lo studio ha inoltre messo in evidenza come spesso questa problematica sia sottostimata, sotto rilevata e di conseguenza poco trattata nei pazienti con FC.

Obiettivo specifico: Per comprendere come il dolore muscolo-scheletrico nei pazienti adolescenti e adulti affetti da FC viene gestito dal punto di vista non farmacologico, è stata condotta un'indagine che ha coinvolto i fisioterapisti dei diversi Centri di cura. **Materiali e Metodi:** È stato somministrato un questionario auto-compilato ai fisioterapisti del gruppo della SIFC operanti nei vari Centri di cura italiani. **Risultati:** all'indagine ha risposto il 67% della popolazione investigata (76% dei Centri di cura Italiani). Il dolore muscolo-scheletrico viene rilevato dal 91% dei fisioterapisti indagati, abitualmente o se lo chiede il pz (21 Centri su 23 indagati); l'intensità del dolore viene valutata principalmente con scala VAS (70%) e meno frequentemente con la scala NRS. Il dolore muscolo-scheletrico viene abitualmente valutato attraverso l'esame fisico funzionale dal 90% dei fisioterapisti indagati: ispezione e palpazione (80%), frequenza degli episodi (76%) range of motion e descrittori del dolore (65%). In accordo con i dati della letteratura internazionale le sedi riportate più frequenti per il dolore cronico muscolo-scheletrico sono la colonna cervicale, il torace e la colonna lombare; il dolore acuto si localizza principalmente al torace. La metodica di terapia manuale più utilizzata per il trattamento dolore muscolo-scheletrico, nei diversi centri di cura è la Massoterapia con il massaggio Decontratturante (80%) e la Terapia Fasciale con la tecnica del Pompage (61%). La Rieducazione Posturale Globale viene usata in più della metà dei Centri indagati. Per quanto riguarda l'uso delle terapie fisiche i pareri sono discordanti; le più utilizzate rimangono le TENS, e, meno frequentemente, gli impacchi caldo-freddo. **Conclusioni:** Il dolore muscolo-scheletrico rappresenta una complicanza che viene rilevata, valutata e gestita con i mezzi della terapia manuale e fisica presso la maggior parte delle strutture di cura Italiane. Gli approcci più utilizzati sono quelli che consentono un intervento rapido poiché il tempo a disposizione dei fisioterapisti per gestire le problematiche ritenute "secondarie" alla patologia respiratoria è sempre estremamente ridotto. Dall'analisi dei dati raccolti esistono buoni presupposti per la creazione di un "percorso di cura" del dolore muscolo-scheletrico, attraverso una formazione condivisa, che accomuni tutti i centri di cura italiani.

TRAPIANTO POLMONARE IN PAZIENTE AFFETTA DA FIBROSI CISTICA :ESPERIENZE A CONFRONTO

E. Privitera^a, C. Martorana^c, G. DeGrandis^c, N. Filippi^a, M. Di Pasquale^b

^a U.O. chirurgia Toracica e trapianti di Polmone, ^b Dipartimento toraco-polmonare e cardio-circolatorio, UO Broncopneumologia, ^c U.O. Broncopneumologia- Fibrosi Cistica Adulti
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Policlinico di Milano

Obiettivi specifici :

In questi ultimi anni la Riabilitazione Respiratoria, in sinergia con il progresso evolutivo delle tecniche chirurgiche, l'ottimizzazione delle terapie farmacologiche immunosoppressive, ed alle conoscenze delle problematiche fisiopatologiche del polmone trapiantato, ha consentito un aumento della sopravvivenza a breve e a lungo termine del paziente sottoposto a trapianto polmonare. Inoltre ha perseguito un obiettivo di fondamentale importanza in rapporto allo sforzo economico e organizzativo che questo tipo di intervento prevede, la realizzazione di un miglioramento della qualità della vita.

La riabilitazione del paziente trapiantato è un intervento multidisciplinare nel quale convergono diverse competenze. L'esperienza nel trattamento riabilitativo dei pazienti affetti da fibrosi cistica associata a quella di chi si occupa dei pazienti sottoposti a trapianto polmonare per diverse cause dovrebbe trovare una maggiore standardizzazione e unificazione, realizzando una modalità di approccio al paziente trapiantato con fibrosi cistica che possa rappresentare il gold standard e permettere di impostare una corretta valutazione, analisi e trattamento.

Materiali e metodi

Attraverso la descrizione di un caso clinico di una paziente affetta da fibrosi cistica proveniente dal Centro Fibrosi Cistica Adulti della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Policlinico di Milano, inserita in lista urgente per trapianto polmonare, sottoposta a trapianto bi-polmonare ed in seguito dimessa dalla U.O. Trapianti di Polmone dello stesso Ospedale, si sono analizzate dettagliatamente le numerose problematiche pre e post-trapianto. Il processo si è realizzato attraverso un complesso intreccio di comportamenti composti da azioni tecniche finalizzate ad adeguare l'intervento alle condizioni della paziente unitamente a una verifica continua dei risultati

Risultati

Gli ottimi e documentati risultati di efficacia del processo riabilitativo di questo caso stimolano ad una integrazione delle diverse competenze in funzione di una standardizzazione dell' *intervento, sia di natura valutativa che di trattamento*. Questa ricerca, non semplice da attuare, nel caso esposto è frutto soprattutto delle capacità dell'equipe riabilitativa di dialogare partendo dalla propria esperienza.

Conclusioni

Anche se i risultati della letteratura non sono dirimenti sull'efficacia della riabilitazione per il paziente sottoposto a trapianto polmonare, la trattazione di questo caso ha evidenziato come la collaborazione tra le varie figure sia stata fondamentale per un approccio mirato alla paziente rappresentando un vantaggio nel conseguire validi risultati riabilitativi, proponendo un dibattito tra le varie figure sanitarie al fine di ottenere un procedura operativa per la gestione del paziente con fibrosi cistica trapiantato. Dibattito che stimola lo sviluppo di nuovi studi, atti a produrre un modello standard da poter utilizzare nel management di questo tipo di pazienti.

LA VALUTAZIONE DELLA TOLLERANZA ALLO SFORZO IN FIBROSI CISTICA. CONFRONTO TRA SIX-MINUTE WALKING TEST E UNO STEP TEST MODIFICATO

C. Ferrari^a, M.C. Guenza^a, M.A. Spanò^a, V. Trapani, E. Schroembgens, P. Moretti^a

^aU.O. Recupero Rieducazione Funzionale e Fisioterapia, Ist. G. Gaslini, Genova

Obiettivi specifici: l'obiettivo di questo studio è di mettere a confronto il Six Minute Walking Test (6MWT) con uno Step Test Modificato al fine di verificare se quest'ultimo dia risultati equivalenti o simili, in termini di sforzo fisico al 6 MWT.

Il 6MWT è il test che più semplicemente consente la valutazione della tolleranza allo sforzo, elemento essenziale nel trattamento fisioterapico di pazienti con fibrosi cistica (FC); tale valutazione, associata alla valutazione della dispnea con Scala di Borg modificata e Scala Analogica Visiva (VAS), ci permette di analizzare le prestazioni fisiche dei pazienti e di monitorarle nel tempo assumendo così un valore prognostico al fine di individuare i soggetti candidati all'introduzione di terapie specifiche quali ossigenoterapia, Ventilazione Non Invasiva (NIV) o trapianto polmonare nei casi più gravi.

Purtroppo la realtà ospedaliera, nei reparti di degenza, non sempre offre la possibilità di praticare questo test garantendo uno spazio adeguato per l'esecuzione ed il mantenimento delle necessarie misure igieniche e di isolamento dei pazienti senza intralciare, inevitabilmente, le attività di reparto e l'operato delle altre figure professionali.

Lo Step Test Modificato, diversamente, risulta molto più semplice nelle modalità di esecuzione e questo ne permette l'applicazione direttamente nella stanza del paziente.

Materiali e metodi: il campione è sostituito da 10 pazienti con Fibrosi Cistica (5 maschi e 5 femmine; età media 25 anni; range 15-44) per i quali sono stati considerati il grado di ostruzione, in base al Volume Espiratorio Forzato in un minuto (FEV₁) e lo stato nutrizionale in base all'Indice di Massa Corporea (BMI). Il campione analizzato aveva FEV₁ media del 70% sul predetto (range 40-145%; DS 29.67), mentre il BMI medio era 19 (range 17.8-24.6; DS 2.1). Tutti i pazienti hanno eseguito entrambi i tests da sforzo.

Prima e dopo l'esecuzione dei tests i pazienti sono stati invitati ad effettuare una valutazione della dispnea attraverso Scala di Borg e VAS ed alla compilazione, al termine di entrambe le prove da sforzo, di un questionario di gradimento formulato appositamente per questo studio.

Per la valutazione della tolleranza allo sforzo sono state calcolate medie e deviazioni standard dei valori di frequenza cardiaca (HR), frequenza respiratoria (RR) e saturazione dell'ossigeno (Sat.O₂) del campione in studio, a riposo, a prova effettuata e relative differenze, per ognuna delle due prove; la stessa cosa è stata effettuata per i valori registrati attraverso le scale di valutazione soggettive della dispnea.

Per valutare la presenza di differenze statisticamente significative è stato applicato il test *t* di Student.

Risultati: dai risultati ottenuti non emergono differenze statisticamente significative tra le due prove da sforzo. Una differenza significativa ($p < 0.01$) si osserva invece nella valutazione di gradimento dei tests dove il 6MWT sembra essere maggiormente gradito rispetto al test del gradino;

Conclusioni: i risultati di questo studio preliminare ci portano a ritenere che il test del gradino possa essere considerato un valido sostituto del 6MWT in pazienti FC con disturbo ventilatorio lieve moderato (FEV₁ > 40%). Nel corso dello studio, inoltre, si è potuta osservare in molti soggetti una sottostima dei valori di VAS e Scala di Borg indicanti la dispnea percepita, rispetto ai valori di HR, RR e Sat.O₂ registrati. Quest'ultimo dato sottolinea come molti pazienti con FC tendano a sopravvalutare le proprie capacità di prestazione fisica e di gestione della malattia sottostimando la gravità della stessa.

I risultati trovati non possono però considerarsi esaurienti in particolar modo in riferimento alla limitata numerosità del campione, ma stimolano l'interesse ad avviare indagini future al fine di valutare se le differenze tra le due prove da sforzo diano risultati diversi e se esistano differenze in rapporto al genere, all'età, al FEV₁ o al BMI.

CUSTOM ARRAY-CGH NELLA FIBROSI CISTICA: UN MODELLO PER REALIZZARE UNA MAPPA DETTAGLIATA DEGLI SBILANCIAMENTI GENOMICI

¹C. Surace, ¹A.C. Tomaiuolo, ¹P. Sirleto, ³M. Seia, ⁴A. M. Polizzi, ⁵A. Bonizzato, ⁶R. Padoan, ²F. Alghisi,

²S. Bella, ¹S. Petrocchi, ¹A. Lombardo, ²V. Lucidi, ¹A. Angioni

¹Struttura Semplice di Citogenetica e Genetica Molecolare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù- Roma

²UOC di Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù- Roma

³Laboratorio Genetica Medica, Policlinico Mangiagalli Regina Elena-Milano

⁴Dipartimento di Biomedicina Eta' Evolutiva, Universta' degli Studi di Bari , Azienda Ospedaliera Consorziale-Bari

⁵Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche ed Ematologiche, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata-Verona

⁶Clinica pediatrica, Azienda Ospedaliera "Spedali Civili di Brescia"-Brescia

Obiettivi specifici

Nel gene *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) la maggior parte delle mutazioni identificate attraverso metodologie standard sono mutazioni puntiformi, piccole delezioni e inserzioni. Invece, le delezioni del gene sono meno frequenti, con un'incidenza del 2-3% nella popolazione italiana.

Attualmente l'analisi delle delezioni viene eseguita mediante MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), che permette di identificare le delezioni/duplicazioni di ciascun esone, mentre non e' in grado di rilevare analoghe alterazioni in regioni diverse.

Al fine di superare questo limite abbiamo disegnato un vetrino custom array-CGH (Comparative Genomic Hybridization) contenente tutto il genoma umano (risoluzione media 13-41 Kb) insieme ad un pannello di geni spesso associati alla Fibrosi Cistica per i quali e' stata aumentata la densita' delle sonde (risoluzione media 60 bp). In questo modo e' stato possibile valutare la presenza di delezioni e/o duplicazioni lungo l'intera estensione del gene *CFTR* e dei geni *CFTR*-correlati inseriti nel pannello al fine di meglio comprendere il loro ruolo in questa patologia.

Materiali e metodi

Il vetrino array-CGH custom contiene tutte le sonde disponibili dei geni: *CFTR*, *PRSSI*, *GST*, *TGFb1*, *NEACg*, *TNFa*, *ACTA1*, *SPINK1*, *NEACb*, *a1AT*, *MBL2*.

L'analisi array-CGH, condotta su DNA estratto da sangue periferico dei pazienti, e' stata effettuata utilizzando la piattaforma Agilent.

Sono stati studiati 30 individui: 22 affetti da Fibrosi Cistica con una mutazione nota e l'altra non identificata, 4 affetti da Fibrosi Cistica con due mutazioni unknown, 4 con CBAVD (Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens) aventi una mutazione nota ed una unknown.

Risultati

Nei casi analizzati abbiamo identificato piccole delezioni/duplicazioni interne ai geni *CFTR*, *TGFb1*, *NEACg*, *NEACb* localizzate sia nelle regioni codificanti che nelle regioni introniche.

Conclusioni

Il test e' specifico e sensibile. Successivamente questi risultati dovranno essere confermati sia a livello genomico che di espressione della proteina codificata. Pertanto, si apre una nuova fase di studio per la valutazione dell'impatto clinico degli sbilanciamenti genomici individuati con questa metodica.

L' INFLUENZA DELLO STATO NUTRIZIONALE SULLA FORZA MUSCOLARE E SULLA PERFORMANCE FISICA NEI PAZIENTI FC IN LISTA D' ATTESA PER TRAPIANTO POLMONARE

A. Zanini^a (24 anni), U. Pradal^a, C. Tartali^a, B. Longhini, A. Meschi, S. Tomezzoli, B. M. Assael^a

^aCentro Fibrosi Cistica – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

INTRODUZIONE

Scarso stato nutrizionale e riduzione della performance fisica e della forza dei muscoli scheletrici sono eventi frequenti nei pazienti con fibrosi cistica (FC) in fase avanzata. Nella pratica clinica si è soliti considerare tali aspetti al fine di stabilire un programma riabilitativo che permetta al paziente di giungere al momento del trapianto nelle migliori condizioni cliniche possibili.

OBIETTIVI

L'obiettivo dello studio è stato di valutare l'effetto dello stato nutrizionale sulla forza muscolare e sulla performance fisica globale al momento dell'inclusione in lista d'attesa per trapianto polmonare.

MATERIALI E METODI

Sono stati inclusi nello studio 33 pazienti con FC, di cui 17 donne e 16 uomini, con età media di 32 anni. Per valutare lo stato nutrizionale sono stati calcolati l'indice di massa corporea (BMI) e la fat free mass (FFM), utilizzando la plicometria cutanea e l'equazione di Durnin e Womersley. La forza dei muscoli scheletrici è stata valutata mediante l'hand-grip test (kg). Il livello di performance fisica è stato misurato rilevando la distanza percorsa al six minute walking test (6MWT).

RISULTATI

I risultati hanno evidenziato che non c'è significativa correlazione tra BMI e forza muscolare ($p = 0,5253$, $r = 0,1146$), mentre esiste una correlazione significativa tra massa magra e forza muscolare ($p = 0,0009$, $r = 0,5501$). Per quanto riguarda la performance globale, la distanza percorsa nel 6MWT non sembra correlata con i parametri nutrizionali (6MWT vs BMI $p = 0,1518$, $r = -0,2552$; 6MWT vs FFM $p = 0,4835$, $r = 0,1264$).

CONCLUSIONE

I risultati ottenuti suggeriscono che uno stato nutrizionale buono può influenzare la forza dei muscoli scheletrici. Per tale motivo risulta importante, oltre a garantire al paziente uno stato nutrizionale adeguato, impostare anche un programma individuale di rinforzo muscolare. Per quanto riguarda la performance fisica globale, sono da sottolineare i limiti intrinseci del 6MWT, che, però, è il più diffusamente utilizzato a questo scopo in pazienti con tale livello di danno polmonare. Inoltre è da considerare che il 6MWT è influenzato maggiormente dalla componente polmonare e cardiaca e quindi la massa muscolare può rappresentare un determinante minore.

STUDIO PRELIMINARE SUL CONFRONTO TRA SETTAGGIO CALCOLATO E MISURATO NELL'IMPOSTAZIONE DELLO STRUMENTO SPIROTIGER® IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA (FC).

A. Brivio¹, G. Piaggi², C. Tartali³, G. De Grandis¹, S. Gambazza⁴

¹ Servizio di fisioterapia CRR Fibrosi Cistica - Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

² Pneumologia, Fondazione IRCCS S. Maugeri, Pavia ³ CRR Fibrosi Cistica, Ospedale Civile Maggiore - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona ⁴ Servizio di fisioterapia CRR Fibrosi Cistica - Azienda Ospedaliera Universitaria A. Meyer, Firenze

Introduzione. Diversi studi hanno dimostrato che i muscoli respiratori possono essere allenati se viene applicato un adeguato carico allenante e che questo training migliora la performance fisica, riduce la dispnea e influenza positivamente la qualità di vita.

Una metodica per allenare i muscoli respiratori è rappresentata dall'iperpnea normocapnica; negli ultimi anni è stato messo in commercio un dispositivo portatile che ne permette l'esecuzione al domicilio. Le indicazioni inerenti al settaggio del dispositivo derivano dall'applicazione di formule teoriche standardizzate su soggetti sani. L'elevata variabilità dei parametri ventilatori nei pazienti con patologie respiratorie croniche può rendere difficile l'applicabilità delle suddette formule per l'impostazione dell'allenamento in pazienti con Fibrosi Cistica.

Obiettivi. Valutare l'eventuale differenza tra il settaggio mediante formule teoriche indicate dalla casa produttrice e il settaggio attraverso parametri misurati.

Materiali e metodi. E' stato condotto uno studio osservazionale su 20 pazienti in condizioni cliniche di stabilità, affetti da FC che accedevano al follow-up spirometrico programmato durante gli ordinari controlli ambulatoriali, nel periodo di quattro settimane. Tutti i pazienti dovevano essere in grado di eseguire correttamente una spirometria e la manovra per la massima ventilazione volontaria (MVV). La spirometria è stata eseguita in posizione seduta (secondo le linee guida ATS/ERS), seguita dalla manovra per la massima ventilazione volontaria. Per ogni paziente è stato registrato (Volume espiratorio forzato nel primo secondo) FEV1 FVC (Capacità Vitale Forzaa) FR(Frequenza Respiratoria) MVV e calcolati FR, VRM (Volume Respiratorio Minuto) e Volume della sacca inserendo nella formula proposta dal costruttore i dati reali misurati alla spirometria e i dati teorici ricavati per ogni soggetto. Per l'analisi statistica (STATA Stata Corp, Tx, USA) sono stati utilizzati test non parametrici.

Risultati. I dati preliminari sulla totalità del campione (70% maschi) descrivono pazienti di età media pari a 26.2 anni (sd 9.05), compresa tra 13 e 43 anni e BMI medio di 21.88 (sd 3.14). Il FEV1 medio dei pazienti è 2.9 L/min, SE 0.25, 95%CI (2.38;3.43) con CV media pari a 3.66 L, SE 0.27, 95%CI (3.08;4.24). I valori misurati applicando le formule teoriche fornite con il dispositivo mostrano un VRM pari a 84.27 L/min SE 1.06, 95%CI (82.03;86.51) con una media nei maschi pari a 85.84 L/min e nelle femmine 80.60 L/min; un Volume medio della sacca pari a 2.41 L, SE 0.04, 95%CI (2.31;2.51), con una media nei maschi pari a 2.49 L e nelle femmine 2.22 L e FR media pari a 26.90 atti/minuto, SE 0.23, 95%CI (26.40;27.40). Con il settaggio empirico del dispositivo, il VRM medio è pari a 75.73 L/min, SE 7.60, 95%CI (59.81;91.65), con una media nei maschi pari a 83.72 L/min e nelle femmine 57.08 L/min; il Volume medio della sacca pari a 1.83 L, SE 0.13, 95%CI (1.54;2.12), con una media nei maschi pari a 1.89 L e 1.67 L nelle femmine e FR di lavoro misurata pari a 32.54 atti/minuto, SE 2.79, 95%CI(26.68;38.39). Il confronto tra dati teorici e misurati circa VRM ($p=0.333$), Volume della Sacca ($p=0.395$) e FR ($p=0.333$) non diverge significativamente.

Conclusioni. L'eterogeneità, la scarsa numerosità del campione e la distribuzione asimmetrica rappresentano limiti importanti per questo studio. I dati suggeriscono che l'applicazione dei predetti diminuisce la variabilità in questa particolare popolazione rispetto al settaggio del dispositivo con i valori misurati. Considerando tali differenze, rimane ancora da valutare con studi di potenza maggiore l'applicabilità dei predetti e la loro sostenibilità clinica per l'impostazione dell'allenamento con Spirotiger® nei pazienti con Fibrosi Cistica.

IDENTITA' E RUOLO SESSUALE IN FC: STUDIO PRELIMINARE

P. Catastini^a, C. Desiati^a, C. Lenzi^a, A. Martellacci^a

^aCentro Regionale Fibrosi Cistica A.O.U. Meyer, Firenze

Introduzione

L'approccio clinico e terapeutico alla Fibrosi Cistica deve prendere in considerazione la gestione globale di una malattia dell'adulto con aspetti medici, sociali e psicologici che si intrecciano tra loro.

In questa ottica la sessualità e la procreazione consapevole sono tematiche delicate, emergenti e poco conosciute.

Obiettivi

Questo studio preliminare ha voluto indagare la qualità della vita sessuale dei pazienti FC e conoscere le modalità di approccio degli stessi alle tematiche della contraccezione e della gravidanza.

Metodi

Ad un campione composto da 26 pazienti adulti afferenti al Centro FC di Firenze, 12 maschi e 14 femmine, con età media di 29.5 anni, è stato somministrato un questionario composto da 19 domande.

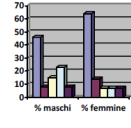
Il questionario elaborato presso il nostro centro era volto ad esplorare aspetti demografici, lavorativi e inerenti alla qualità della vita sessuale dei pazienti.

Ai dati emersi è stata applicata un'analisi descrittiva attraverso il calcolo delle frequenze percentuali e delle medie.

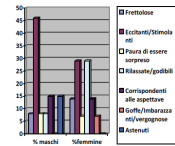
Risultati

Storia dell'attività sessuale

1. Come ha saputo per la prima volta del sesso?

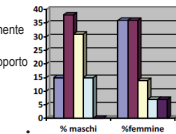


2. Come descriverebbe le sue prime esperienze sessuali?

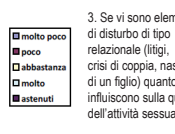


Qualità dell'attività sessuale

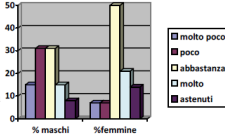
1. Quanto si sente fisicamente affaticato/a durante il rapporto sessuale?



2. Se vi sono elementi di disturbo di tipo fisico (malesseri, tosse, raffreddore, mal di testa) quanto influiscono sulla qualità dell'attività sessuale?

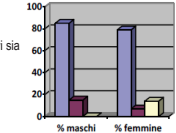


3. Se vi sono elementi di disturbo di tipo relazionale (litigi, crisi di coppia, nascita di un figlio) quanto influiscono sulla qualità dell'attività sessuale?

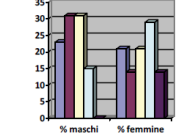


Contraccezione

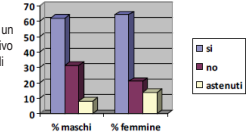
1. Pensa che l'uso di contraccettivi sia importante?



2. Usa metodi contraccettivi nei suoi rapporti sessuali?

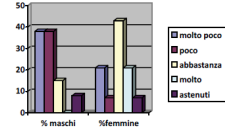


3. Pensa sia utile che il centro attivi un percorso informativo sull'uso dei metodi contraccettivi?

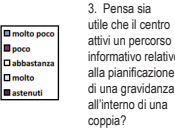


Gravidanza

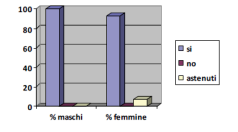
1. Quanto è stato/a informato/a sull'ipotesi di procreazione in Fibrosi Cistica?



2. Quanto un progetto di procreazione può essere inserito nella sua vita?



3. Pensa sia utile che il centro attivi un percorso informativo relativo alla pianificazione di una gravidanza all'interno di una coppia?



Conclusioni

I risultati evidenziano che i nostri pazienti hanno avuto le prime esperienze di masturbazione all'età media di 12 anni i maschi e 13 le femmine e le prime esperienze sessuali all'età media di 18 anni i maschi e 17 le femmine. Viene considerata ideale da entrambi una frequenza dei rapporti di 2-3 volte a settimana, tendenzialmente corrispondente a quella effettiva.

I nostri pazienti (85% maschi e 79% femmine) ritengono importante l'uso della contraccezione e usano prevalentemente il preservativo, pur esprimendo alte percentuali di scarso uso della contraccezione. Relativamente alla gravidanza sia i maschi che le femmine ritengono di essere stati poco informati riguardo alla procreazione in FC e sentono la necessità di una maggiore informazione. Nonostante ciò la procreazione appare poco inserita nel loro progetto di vita.

I nostri pazienti (53% maschi e 72% femmine) riportano di non sentirsi o sentirsi poco affaticati fisicamente durante i rapporti sessuali, ma ritengono che i disturbi fisici legati alla malattia condizionino abbastanza (31% maschi e 14% femmine) la qualità della vita sessuale.

Si sottolinea infine un'elevata percentuale di astensioni nelle femmine, che lascia aperte più ipotesi interpretative, collegabili a possibili meccanismi di difesa, aspetto che dovrà essere rivalutato in un campione più ampio.

Pur nella ristrettezza del campione i dati emersi fanno ritenere urgente che i centri FC attivino programmi specifici di informazione su questi temi, che sembrano essere per i nostri pazienti meno evidenti ma non meno complessi di altri.

I risultati emersi sono preliminari, lo studio è ancora in corso con l'obiettivo di raccogliere i dati di tutta la popolazione adulta afferente al centro

INFEZIONE CRONICA DA STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILLINO-RESISTENTE DI ACQUISIZIONE COMUNITARIA (CA-MRSA) E OSPEDALIERA (HA-MRSA) E STATO CLINICO DEI PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA: DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO LONGITUDINALE

Galici V^a, Taccetti G^a, Cocchi P^a, Braggion C^a, Gagliardini R^b, Manso E^b, Ratcliff L^c, D'Aprile A^c, Cosimi A^d, Collebrusco I^d, Negri A^e, Magazzu G^f, Stassi G^f, Costantini D^g, Cariani L^g, Collura M^h, Pardo F^h, Pensabene T^h, Lucidi Vⁱ, Fiscarelli Eⁱ, Provenzano Eⁱ, Tuccio Gⁱ, Gioffrè Fⁱ, Scuteri Dⁱ, Poli F^m, Busetti M^m, Campana S^a.

^a Centro Regionale Toscano di Riferimento per la Fibrosi Cistica di Firenze

^b Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica di Ancona

^c Servizio di Supporto Fibrosi Cistica, Cerignola

^d Centro Regionale Umbro per la Fibrosi Cistica

^e Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica di Livorno

^f Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica di Messina

^g Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della regione Lombardia, Milano

^h Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica di Palermo

ⁱ Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica di Roma (Istituto Ospedale Pediatrico Bambino Gesù)

^l Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica di Soverato (CZ)

^m Centro per la Fibrosi Cistica di Trieste

Obiettivi: Valutare eventuali differenze in merito al declino di funzione respiratoria (FEV₁), uso di antibiotici per via endovenosa e numero di riacutizzazioni polmonari tra pazienti FC con infezioni cronica da CA-MRSA e HA-MRSA.

Materiali e metodi: 11 centri italiani di riferimento per la FC hanno partecipato al Progetto FFC#11/2009 finanziato dalla Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica.

Ciascun centro ha inviato al laboratorio FC di Firenze ceppi di MRSA isolati da pazienti FC.

La definizione di CA-MRSA o HA-MRSA si è basata sulla caratterizzazione della cassetta SCCmec; i ceppi sono stati inoltre genotipizzati con MLST per valutare l'appartenenza a cloni epidemici noti.

L'infezione da MRSA è stata definita cronica in caso di riscontro del microorganismo in tre o più colture durante un follow-up di 3 anni.

Tramite cartaceo sono stati raccolti dati riguardanti la funzionalità respiratoria (FEV₁) dei pazienti e i giorni complessivi di trattamento antibiotico.

Risultati preliminari: Ad oggi sono stati raccolti dati clinici di 114 pazienti (63 M e 51F). Di questi, 71 (63%) sono colonizzati per la prima volta da MRSA. L'età media dei pazienti alla prima colonizzazione è 11,3 anni. 38 (53,5%) pazienti con prima colonizzazione da MRSA hanno una concomitante infezione da *P. aeruginosa* e 3(4,2%) da *B. cepacia*.

In 42 (59%) pazienti è stato possibile definire la cassetta SCCmec di appartenenza; 23 sono colonizzati da ceppi di CA-MRSA (SCCmec IV); 19 da ceppi di HA-MRSA. L'età media±SD dei pazienti con infezione da CA-MRSA è 9,39±9,6aa; quella dei pazienti con HA-MRSA è 19,21±24,3aa.

29 (69%) pazienti hanno mantenuto la stessa cassetta SCCmec durante il follow up. E' stato possibile raccogliere dati longitudinali sul FEV₁ in 23/29 pazienti.

Dopo 2 anni dalla colonizzazione il declino medio annuo di FEV₁ è risultato -2,37± 1,299 (mediana -2,1; range -6 -0,5%) in 13 pazienti con infezione persistente da CA-MRSA e -2,17±4,74 (mediana -1,3; range -13,6 -2,5%) in 10 pazienti con infezione persistente da HA-MRSA.

Il numero medio±SD di riacutizzazioni respiratorie è stato 2,3±2,851 nei pazienti con CA-MRSA e 1,35±1,62 nei pazienti con HA-MRSA.

Il numero medio±SD di giorni di terapia parenterale nei pazienti con CA-MRSA è stato 3,2±8,93gg e 21,4±37,27 gg nei pazienti con HA-MRSA.

Discussione: La storia naturale dell'infezione da MRSA in pazienti FC deve essere meglio definita e l'ipotesi che i più virulenti CA-MRSA determinino nel tempo un più consistente danno polmonare necessita di una verifica. I dati finora raccolti non consentono di cogliere eventuali differenze di outcomes fra pazienti con CA- o HA-MRSA. I principali bias appaiono la consistente differenza di età media fra i pazienti con CA- o HA-MRSA attualmente inclusi nello studio, il ristretto numero di pazienti in follow-up, la limitata durata del periodo di osservazione, la flora patogena associata e la possibilità di clearance del germe nel tempo. Studi longitudinali su dati di registro e opportuna stratificazione dei pazienti appaiono come le premesse essenziali per definire l'impatto clinico dell'infezione da MRSA in pazienti FC.

Il lavoro è stato supportato dalla Fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica (FFC#11/2009) finanziato dall'azienda Angelini.

DIABETE DI RECENTE INSORGENZA IN PAZIENTE FC TRAPIANTATO DI POLMONE

A. Amadeo^a, F. Poli^b, F. Marchetti^a, Elena Faleschini^a, A. Ventura^a

a. Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

b. Centro Regionale Fibrosi Cistica FVG, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Riportiamo il caso di un ragazzo di 19 anni, affetto da fibrosi cistica diagnosticata attraverso screening neonatale (genetica: eterozigosi 2183AA->G/4016insT). La sua malattia si è caratterizzata per una rapida evoluzione della pneumopatia con ossigeno dipendenza e trapianto polmonare eseguito nel maggio del 2004 all'età di 12 anni.

Dal trapianto polmonare le sue condizioni cliniche sono state sostanzialmente buone, nel 2009 in seguito a un aumento della creatininemia (valori intorno ai 2 mg/dl) è stato deciso di cambiare laterapia immunosoppressiva passando da ciclosporina a tacrolimo (in aggiunta alla terapia con micofenolato).

Dal mese precedente al ricovero evidenza di iniziale rigetto cronico (BOS) per il quale ha iniziato terapia con metilprednisolone con riduzione del dosaggio graduale (sospensione completa dopo 4 settimane di terapia).

All'ultimo controllo presso il centro FC, eseguito due mesi prima del ricovero, buone condizioni generali con glicemia nella norma e emoglobina glicosilata nella norma. Dopo qualche settimana il paziente ha iniziato ad accusare astenia con perdita di peso e poliuria. In seguito a un episodio lipotimico si è recato in pronto soccorso. Dal punto di vista clinico presentava ipotensione (PA 60/30) con glicemia superiore ai 400 mg/dl. Per questo motivo è stato trasferito presso la nostra clinica. All'ingresso in reparto condizioni generali discrete, evidente disidratazione con mucose secche, restante obiettività nella norma. SpO2 96%, peso 50.9 kg, PA 116/81, FC 75.

Gli esami ematici all'ingresso hanno confermato il quadro di disidratazione associato a iperglicemia, senza chetoacidosi: (glicemia 407, EGA pH 7.460 pCO2 39 HCO3 28)

In considerazione del quadro clinico e degli esami ematici è stata quindi posta diagnosi di diabete mellito all'esordio senza chetoacidosi. In seguito all'avvio di una reidratazione per via parenterale le condizioni cliniche sono rapidamente migliorate, contestualmente i valori di glicemia sono scesi e per questo motivo in seconda giornata è stata sospesa l'infusione d'insulina passando alla somministrazione sottocute.

Dal punto di vista diagnostico l'esordio di diabete nel nostro paziente aveva differenti interpretazioni:

Diabete Mellito (DM) insulino dipendente tipo 1: a favore di questa ipotesi vi sarebbe stata la presentazione acuta della malattia (in meno di un mese). Per escludere questa causa abbiamo richiesto l'esecuzione del pattern anticorpale tipicamente associato alla diabete mellito di tipo 1 (anticorpi anti insulina anti GAD). La tipizzazione HLA ha mostrato un aplotipo di suscettibilità al diabete mellito di tipo 1 (HLA DRB1 DQA1 DQB1). Tale diagnosi è però esclusa dall'assenza di Anticorpi anti Insulina (0.7 U/ml), Anti IA2 (7.3 UI/ml), anti GAD 1.2 UI/ml.

Diabete mellito correlato alla fibrosi cistica (CFRD): a favore di questa ipotesi vi è la storia naturale della malattia, che si caratterizza per un possibile esordio di DM in età adolescenziale/giovane adulta, nei pazienti affetti da insufficienza pancreatica esocrina. Inoltre il nostro paziente presenta un'epatopatia FC correlata, fattore di rischio noto per lo sviluppo di CFRD assieme alla terapia steroidea ad alto dosaggio.

Diabete mellito correlato all'assunzione di TACROLIMUS: esistono in letteratura evidenze riguardanti la possibile comparsa di diabete mellito in pazienti trapiantati e in trattamento con tacrolimo. È noto infatti che tale farmaco (e in misura minore la ciclosporina) è in grado di diminuire il rilascio di insulina da parte delle cellule pancreatiche. L'effetto del farmaco tende a svilupparsi nel tempo e generalmente compare entro i primi due anni dall'inizio della somministrazione. Dai dati della letteratura emerge però una certa quota di reversibilità del diabete (circa il 30%) con il passaggio alla terapia con ciclosporina. Per questo motivo abbiamo ritenuto opportuno provare a cambiare il farmaco immunosoppressivo, passando alla terapia con ciclosporina e monitorando l'eventuale aumento della creatinina.

S. ha continuato nei mesi successivi la somministrazione di insulina con un dosaggio iniziale di circa 0.8 UI/kg, successivamente ridotto per il progressivo miglioramento del profilo glicemico con comparsa di ipoglicemie. A circa cinque mesi dalla dimissione è stato deciso di sospendere la terapia insulinica e attualmente il paziente presenta un profilo glicemico nella norma con valori di creatininemia ai limiti superiori della norma.

CONCLUSIONI

L'insorgenza di un diabete mellito post-trapianto (PTDM) è una complicanza nota in pazienti trattati con inibitori della calcineurina (tacrolimo e ciclosporina). Tra i due farmaci il tacrolimo è il più "diabetogeno".

In una casistica riguardante 119 pazienti adulti sottoposti a trapianto polmonare⁽¹⁾ l'incidenza di PTDM è risultata essere del 35,4%. Tra i fattori di rischio individuati vi sono l'utilizzo di bolus di steroidi, la fibrosi cistica (la prevalenza di diabete nei pazienti FC passa dal 28% nel periodo pre-trapianto al 49% dopo il trapianto), e il trattamento con inibitori della calcineurina, in particolare con tacrolimo. In uno studio condotto su 39 pazienti adulti sottoposti a trapianto di fegato con PTDM, il passaggio da tacrolimo a ciclosporina ha ridotto l'incidenza di diabete del 30% a 6 mesi dal cambio terapeutico e del 35% a un anno⁽²⁾. Nel nostro caso l'utilizzo della ciclosporina al posto del tacrolimo ha consentito una piena reversibilità del diabete.

Non esistono dati riguardanti il cambio terapeutico in pazienti affetti da fibrosi cistica e sottoposti a trapianto di polmone. Per questo motivo riteniamo che il caso descritto sia uno dei pochi segnalati in letteratura e permetta di porre l'accento su una complicanza frequente e potenzialmente reversibile nei pazienti sottoposti a trapianto polmonare in terapia con tacrolimo.

Bibliografia:

1. Ye X, Kuo HT, Sampaio MS, Jiang Y, Bunnapradist S. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after transplant in adult lung transplant recipients. Clin Transplant. 2010 Dec 22. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01383.
2. Lorho R, Hardwigen J, Dumortier J et al. Regression of new-onset diabetes mellitus after conversion from tacrolimus to cyclosporine in liver transplant patients: results of a pilot study. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011 Jun;35(6-7):482-8.

MUTAZIONI RARE: QUALE STRATEGIA DI SCREENING E FOLLOW-UP?

S. Costa, C.D. Sindoni, S. Cristadoro, M.C. Lucanto, G. Currò, M.A. Lombardo

UOSD Gastroenterologia Pediatrica e Fibrosi Cistica, Policlinico Universitario G. Martino, Messina

Z.E. di 2 anni e 9/12 è nato alla 36° settimana di gestazione con peso e lunghezza adeguati per l'età; Screening positivo per Fibrosi Cistica (FC): I IRT 110 (vn <50) ; II IRT 50 (vn <35)

Giunge alla nostra osservazione per eseguire Test del sudore (TS):

- I 17 mEq di Cl su oltre 100 mg di sudore
- II 19 mEq di Cl su oltre 100 mg di sudore

Per la negatività in due determinazioni del TS, l'assenza di familiarità e clinica suggestiva, viene riaffidato al curante.

La famiglia decide comunque di eseguire test genetico, "perché solo questo esclude la FC con sicurezza":

Genotipo: Eterozigosi per N1303K (mutazione che presenta anche il padre).

Su richiesta della famiglia viene proseguito il sequenziamento del gene e viene riscontrata la mutazione L997F che presenta anche la madre.

Nel primo anno il bambino presenta frequenti episodi di flogosi a carico delle alte vie respiratorie

Nel 2° anno di vita viene ripetuto il TS (32 mEq di Cl) e viene eseguita TC polmonare che documenta: ipopneumia del segmento postero-basale, probabile esito di ostruzione bronchiale post-bronchiolitica; piccolo addensamento (0,5 x 1 cm); 2 aree di air trapping (lobo inferiore dx e sx). Clinicamente si apprezzano dei rantoli in corrispondenza del piccolo addensamento documentato alla TC. In tale occasione il tampone faringeo risulta positivo per *Klebsiella Pneumoniae* e *Pseudomonas Fluorescens*, motivo per il quale viene avviata terapia antibiotica per os con amoxicillina/ac. clavulanico per 15 gg. Il piccolo durante il follow-up non ha più presentato episodi infiammatori delle vie respiratorie tali da richiedere terapia antibiotica, in presenza in un solo tampone positivo per *Stafilococco aureo*, non più ricomparso; valori di elastasi fecali nella norma (>500 mg/g di feci)

Epicrisi:

- Screening positivo per FC (IRT-IRT)
- Test del sudore negativo
- Genotipo N1303K/L997F
- Ottima crescita
- Episodi flogistici delle alte vie aeree nel I anno
- "Esiti di ostruzione bronchiale verosimilmente post-bronchiolite" alla TC

In letteratura è descritto solo un caso di fibrosi cistica ad espressività completa in cui è presente un'associazione tra L997F e F508Del¹. Sono descritti altri casi di forme atipiche in cui è presente tale mutazione¹, mentre è riconosciuta un'associazione tra questa mutazione e forme di pancreatiti ricorrenti²

PUNTI DI DISCUSSIONE:

- Le guidelines del 2008³ definiscono "improbabile" la diagnosi di FC con TS < 29 in presenza di screening positivo (IRT/IRT), ma aggiungono, a piè di pagina, che la diagnosi può essere formulata qualora vengano riscontrate due mutazioni in trans. **Ciò significa che tutti i pazienti con doppio IRT positivo dovrebbero essere sottoposti ad indagine genetica?**
- In caso di risposta affermativa ne deriverebbe la **necessità che lo screening includa in ogni caso anche l'indagine genetica (IRT, IRT/DNA)?**
- Anche in questo caso rimarrebbe la **difficoltà di definire i casi**, come quello da noi descritto, in cui vi è la presenza di mutazioni che non sono solitamente associate ad un fenotipo tipico.
- Resta pertanto da definire **qual è il corretto follow-up per questi pazienti** e se in questi casi sarebbe utile eseguire test accessori (es. potenziali nasali), che le già citate linee guida propongono ma solo in caso di TS non conclusivo per la diagnosi (tra 30 e 59 mEq di Cl).

¹ Strom CM, Redman JB, Peng M. The dangers of including nonclassical cystic fibrosis variants in population-based screening panels: p.L997F, further genotype/phenotype correlation data. *Genet Med.* 2011 Jul 29. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21804385

² Gomez-Lira M, Bonamini D, Castellani C, Unis L, Cavallini G, Assael BM, Pignatti PF. Mutations in the SPINK1 gene in idiopathic pancreatitis Italian patients. *Eur J Hum Genet.* 2003 Jul;11(7):543-6. PubMed PMID: 12825076.

³ Farrell PM, Rosenstein B, White TB. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr.* 2008 August ; 153(2): S4-S14. doi:10.1016/j.jpeds. 2008.05.005

LA PATERNITÀ IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA IN ITALIA: STUDIO OSSERVAZIONALE.

B. Messorè^a, A. Grande^a, C. Castellani^b, S. Cristadoro^c, G. Pizzamiglio^d, V. Carnovale^e, S. Ballarín^f, S. Carletto^g

^aCentro FC Adulti, AOU San Luigi (Orbassano-TO)

^bCentro FC, AOUI-Verona

^cCentro FC, Policlinico G. Martino-Messina

^dCentro FC Adulti, IRCCS Osp Maggiore Policlinico -Milano

^eCentro FC Adulti, AOU "Federico II"-Napoli

^fOstetricia e Ginecologia, AOUI-Verona

^gDipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, AOU San Luigi-Orbassano TO

In rappresentanza dei Centri di Riferimento per la Fibrosi Cistica partecipanti si ringraziano: M. Furnari, S. Di Marco (CRR Palermo), C. Castellani (CRR Verona), M. Zanardelli (CRR Adulti Milano), S. Cristadoro e D. Fazio (CS Messina), R. Casciaro (CRR Genova), B. Grosso (CRR Adulti Orbassano-TO), A. Manca (CRR Bari), V. Lucidi (CS Roma), C. Braggion e V. Galici (CRR Firenze), D. Salvatore (CRR Potenza).

Introduzione: l'aumentata aspettativa di vita e la possibilità di vivere l'età adulta in condizioni di salute migliori comporta il sorgere di nuove esigenze nei soggetti affetti da Fibrosi Cistica (FC): tra queste la procreazione. I progressi delle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) permettono anche al maschio con FC di superare l'infertilità e diventare padre. Le conoscenze sulla paternità in FC sono quasi "aneddotiche": poche sono le segnalazioni in letteratura e assenti nella maggior parte dei registri di patologia le informazioni in merito.

Obiettivi: indagare nella realtà italiana la paternità nella FC per comprendere la rilevanza della tematica, definire eventuali bisogni di assistenza e di formazione tanto per il personale sanitario quanto per la persona con FC ed i suoi familiari.

Materiali e metodi: è stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico sui soggetti affetti da FC divenuti padri. I dati sono stati recuperati utilizzando cartelle cliniche, intervistando i padri ed il personale sanitario. Il Comitato Etico ha approvato lo studio ed è stato ottenuto consenso informato verbale. Garantendo l'anonimato, la raccolta e l'analisi dei dati ha riguardato informazioni dalla paternità più lontana al 31.12.2010. E' stato richiesto di riportare anche i casi di padri FC trapiantati e/o deceduti.

Risultati: hanno aderito 10 Centri FC Italiani (Orbassano, Milano, Verona, Genova, Firenze, Roma Bambin Gesù, Potenza, Bari, Palermo, Messina).

Sono riportati 65 soggetti affetti da FC diventi padri (età media alla diagnosi di FC 22.06 aa (SD 15; range 0-57, diagnosi confermata da test sudore con Cl > 60 mEq/L e genetica), per un totale di 94 nati nel periodo 1977-2010 (media 1.47 figlio/padre-range 1-4). Si è osservato un incremento progressivo delle paternità riportate a partire dagli anni '70 (3.1% negli anni '70' e 1.5% negli anni '80, 20% negli anni '90, 73.8% nel primo decennio del 2000). La modalità di paternità è stata il concepimento spontaneo in 13 (20%), la PMA con seme da donatore in 5 (7.7%), la PMA con proprio seme mediante MESA/TESA-ICSI (prelievo di spermatozoi con aspirazione o biopsia microchirurgica epididimale o testicolare e iniezione intraovocitaria dello spermatozoo) in 35 (53.8%), l'adozione in 12 (18.5%), con variazioni di % a seconda del periodo osservato. Negli anni '70 e '80 erano riportate poche paternità (2/decennio anni '70 e 1 anni '80) tutte avvenute per concepimento naturale. A partire dagli anni '90 compare la PMA con sperma da donatore o con proprio seme (MESA/TESA-ICSI), pratica aumentata esponenzialmente nell'ultimo decennio. Nel confronto tra il periodo 1990-1999 e 2000-2011 la % di concepimento spontaneo resta stabile (15.4% vs 14.6%), così pure la PMA con sperma da donatore (7.7% vs 8.3%); il ricorso a MESA/TESA-ICSI aumenta (38.5% vs 62.5%); le adozioni hanno rappresentato il 38.5% nel 1990-99 e il 14.6% nel 2000-2011. Il 63.6% delle PMA è stato effettuato nelle città o regione residenza, il 24.2% in regione italiana differente, il 12.1% all'estero. Il 36% delle PMA ha avuto successo al 1° ciclo, il 32% dei casi al 2°, il 32% dal 3° tentativo in poi. Sono nati 3 figli affetti da FC da padri la cui diagnosi di FC è stata successiva alla paternità; un bambino è affetto da celiachia. 8 sono state le gravidanze pretermine, di cui 6 per gemellarità. Le gravidanze gemellari sono state 11 (16.9%), di cui 8 con 2 gemelli (72.7%), 3 con 3 gemelli (27.3%); 1 gravidanza gemellare è da concepimento spontaneo, 10 dopo PMA (l'81.8% dopo MESA/TESA-ICSI).

Conclusioni: la paternità per il soggetto affetto da FC è oggi una realtà e le tematiche del desiderio e della possibilità procreativa devono quindi essere adeguatamente considerate nel care del paziente. La PMA con MESA/TESA+ICSI è sempre più diffusa e la maggior parte dei pazienti trova assistenza in Italia. L'età alla paternità in FC è sovrapponibile alla media italiana (età media 34.9 aa, dati Istat 2009).

I PADRI AFFETTI FIBROSI CISTICA IN ITALIA: CHI SONO, COME STANNO? STUDIO OSSERVAZIONALE.

B. Messorè^a, A. Grande^a, C. Castellani^b, S. Cristadoro^c, G. Pizzamiglio^d, V. Carnovale^e, S. Ballarin^f, S. Carletto^g

^aCentro FC Adulti, AOU San Luigi (Orbassano-TO)

^bCentro FC, AOUI-Verona

^cCentro FC, Policlinico G. Martino-Messina

^dCentro FC Adulti, IRCCS Osp Maggiore Policlinico -Milano

^eCentro FC Adulti, AOU "Federico II"-Napoli

^fOstetricia e Ginecologia, AOUI-Verona

^gDipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, AOU San Luigi-Orbassano TO

In rappresentanza dei Centri di Riferimento per la Fibrosi Cistica partecipanti si ringraziano: M. Furnari, S. Di Marco (CRR Palermo), C. Castellani (CRR Verona), M. Zanardelli (CRR Adulti Milano), S. Cristadoro e D. Fazio (CS Messina), R. Casciaro (CRR Genova), B. Grosso (CRR Adulti Orbassano-TO), A. Manca (CRR Bari), V. Lucidi (CS Roma), C. Braggion e V. Galici (CRR Firenze), D. Salvatore (CRR Potenza).

Introduzione: la realtà dei soggetti affetti da FC in età adulta fa emergere la genitorialità quale tematica di crescente rilievo, anche se poco è conosciuto in merito al contesto clinico e sociale in cui questa viene affrontata e vissuta, in particolare per la paternità.

Obiettivi: analizzare il profilo clinico-sociale di soggetti affetti da FC divenuti padri.

Materiali e metodi: è stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico sui soggetti affetti da FC divenuti padri, analizzando le cartelle cliniche, intervistando i pazienti ed il personale sanitario che li assiste. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico e condotto previo consenso informato verbale. Garantendo l'anonimato, sono state raccolte informazioni a partire dalla paternità più lontana al 31.12.2010; è stato richiesto di comprendere anche i casi di padri FC deceduti e/o trapiantati.

Risultati: hanno aderito 10 Centri FC Italiani (Orbassano, Milano, Verona, Genova, Firenze, Roma Bambin Gesù, Potenza, Bari, Palermo, Messina).

Sono stati analizzati 65 soggetti con FC divenuti padri nel periodo 1977-2010 (modalità di paternità: procreazione medicalmente assistita (PMA) da proprio seme (53.8%), adozione (18.5%), paternità spontanea (20%), PMA con seme da donatore (7.7%). 1/3 ha avuto più di un figlio (media 1.47 figlio/padre, range 1-4); le paternità multiple sono legate a gemellarità per PMA nel 43.8% e a paternità ripetute nel 52.2%.

L'età media dei padri alla diagnosi di FC è risultata 22.06 aa (SD 15, range 0-57, diagnosi confermata da test sudore con $Cl > 60$ mEq/L e genetica); alla prima paternità è 34.78 aa (25-48); alla seconda 36.77 aa (32-44). Alla prima paternità il FEV1% medio era: < 30 nel 14.8%, 30-40 nel 4.9%, 40-50 nel 8.2%, 50-60 nel 16.4%, 60-70 nel 6.6%, 70-80 nel 14.8% e > 80 nel 34.4%. Tutti i padri sono coniugati, con livello di istruzione medio-superiore; il 98.2% è inserito nel mondo del lavoro.

Analizzando la casistica in funzione dell'età di diagnosi infantile (DI, 0-17 aa) o adulta (DA, ≥ 18 aa), emerge che in 25 (41%) è stata una DI (≤ 10 anni in 16), in 36 (59%) di una DA (18-29 aa in 13 (21.3%); 30-39 in 16 (26.2%); 40-49 aa in 4 (6.6%); in età ≥ 50 aa in 3 (4.9%). L'età media alla prima paternità è sovrapponibile nei due gruppi: 34.79 aa (27-46) nelle DI e 35.11 aa (25-48) nelle DA. Nelle DA è più frequente una seconda paternità, avvenuta in 10 all'età media di 35.9 aa (32-44), mentre solo un padre DI ha avuto una seconda paternità a 41 aa.

Il FEV1% alla prima paternità è nelle DI: < 30 nel 25%, 30-40 nel 8.3%, 40-50 nel 4.2%, 50-60 nel 16.7%, 60-70 nel 8.3%, 70-80 nel 25% e > 80 nel 12.5%; nelle DA: < 30 nel 9.1%, 30-40 nel 3.0%, 40-50 nel 12.1%, 50-60 nel 9.1%, 60-70 nel 6.1%, 70-80 nel 6.1% e > 80 nel 54.5%.

In 10 (16.1% della casistica totale, tutti DA) la paternità si è verificata prima della diagnosi di FC avvenuta all'età media di 43.8 aa (34-57) e 2 di questi hanno avuto figli affetti da FC.

Al 31.12.2010 il 93.7% dei padri è vivo, con età media 41.60 aa (SD 6.9; range 31-60 anni). 4 sono deceduti (3 per insufficienza respiratoria, in 1 per complicanze infettive post trapianto di polmone; 1 è vivo a 5 anni dal trapianto di polmone avvenuto post paternità. Nel follow up -variabile nel singolo caso in funzione della data della paternità- il FEV1% si è mantenuto stabile nel 67.9% (rispettivamente nel 61.9% per le DI, nel 78.6% per le DA). Il 58.6% dei padri è stato ricoverato almeno una volta dopo la paternità ed il 25.9% ha effettuato terapia antibiotica domiciliare ev, con frequenza superiore nel caso di DI (ricoveri 60.9% vs 51.6%; terapia antibiotica domiciliare ev 34.8% vs 22.6%).

Conclusioni: a nostra conoscenza questa è la prima descrizione in Italia del contesto clinico-sociale della paternità nella FC, da cui possono scaturire informazioni utili al counselling sulla genitorialità. Una diagnosi tempestiva delle forme di FC dell'adulto è fondamentale per ridurre il rischio di trasmissione della malattia.

ECMO ED EVLP: NUOVE FRONTIERE NEL TRAPIANTO POLMONARE IN FIBROSI CISTICA

M. Montoli^a, F. Valenza^b, A. Palleschi^a, D. Tosi^a, L. Rosso^a, M. Nosotti^a, L. Santambrogio^a

Fondazione I.R.C.C.S. Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico

^a U.O. Chirurgia Toracica e dei Trapianti di Polmone

^b U.O. Anestesia e Rianimazione

Obiettivi: Il trapianto di polmone è oggi una realtà nel trattamento dei pazienti con patologia respiratoria end-stage, e la fibrosi cistica (FC) rappresenta oltre il 15% delle indicazioni a trapianto. La mortalità dei pazienti in attesa di trapianto resta tuttavia elevata, dal momento che il numero dei pazienti in lista supera di molto quello dei donatori o, più precisamente, degli organi trapiantabili. Il polmone risente più degli altri organi dei danni provocati dalle procedure di rianimazione e delle alterazioni metaboliche legate alla morte cerebrale. Una nuova strategia per aumentare il pool di polmoni disponibili è la loro perfusione ex-vivo in normotermia (ex-vivo lung perfusion, EVLP). Durante tale processo viene trattato e riparato il danno polmonare legato alle manovre rianimatorie (per esempio, edema da sovraccarico di liquidi, barotrauma), rendendo gli organi trapiantabili.

Nei pazienti affetti da FC il rapido e, a volte drammatico, deterioramento della funzionalità respiratoria, dovuto riacutizzazione dell'infezione polmonare, può portare ad affrontare una vera e propria emergenza. L'uso di un supporto respiratorio extra-corporeo, quale l'ECMO (extra-corporeal membrane oxygenation) permette di stabilizzare il paziente senza necessità di intubazione, consentendo il trattamento della crisi. Nei casi in cui non vi sia il superamento della fase acuta, per i pazienti in lista di attesa, l'ECMO può rappresentare un bridge al trapianto. L'EVLP rappresenta in questi casi di trapianto urgente un'ulteriore possibilità di reperimento di organi.

Materiali e metodi: Presentiamo il caso di P.M., un ragazzo di 24 anni, affetto da FC, in nota presso il nostro centro per trapianto polmonare. In seguito ad un repentino peggioramento delle condizioni respiratorie, il paziente veniva trasferito nel reparto di Terapia Intensiva. Dopo 48 ore veniva instaurato supporto respiratorio con ECMO veno-venoso, mantenendo il paziente cosciente e non intubato. A causa del peggioramento delle condizioni respiratorie, veniva iscritto il paziente in lista urgente per il trapianto. Dopo sette giorni, veniva proposto un donatore, marginale per scadenti scambi respiratori e lungo periodo di intubazione. Una volta espantati i polmoni, veniva attivato il loro ricondizionamento mediante EVLP ottenendo degli indici di scambio gassoso favorevoli. Ottenuto il suo consenso, il paziente veniva quindi sottoposto a trapianto polmonare bilaterale sequenziale in ECMO veno-venoso.

Risultati: Si è avuta una immediata ripresa funzionale di entrambi i polmoni. A 12 ore dal termine dell'intervento, si procedeva ad estubazione del paziente. Dopo ulteriori 12 ore, veniva rimosso il supporto ECMO. Il decorso post-operatorio successivo avveniva senza complicanze e il paziente veniva dimesso in 18a giornata postoperatoria in buone condizioni generali.

Conclusioni: Il caso presentato rappresenta la prima esperienza clinica in Italia di trapianto di polmoni marginali ricondizionati. La possibilità di un ponte al trapianto a paziente sveglio e non intubato mediante ECMO, e quella di ampliare il pool di organi disponibili mediante EVLP, aprono nuove possibilità nel futuro del trapianto polmonare per i pazienti con FC.

CORRELAZIONE TRA DIFFERENTI TEST PER MISURARE LA PRESTAZIONE FISICA IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA E MALATTIA POLMONARE LIEVE

M. Donà^a, G. Mamprin^a, M. Vecchiato^a, F. Maffi^c, L. Da Dalt^b, M. Ros^a.

^a U.O.S. di Fibrosi Cistica, Ospedale Ca' Foncello, Treviso

^b U.O.C. di Pediatria, Ospedale Ca' Foncello, Treviso

^c Corso di Laurea in Fisioterapia Università degli Studi di Padova

Background: La valutazione routinaria della prestazione fisica è ormai pratica quotidiana nella cura dei pazienti con Fibrosi Cistica (FC), soprattutto per pazienti con malattia polmonare severa, dove la prestazione fisica viene misurata con il test incrementale al cicloergometro, ma soprattutto con il test dei 6 minuti (6MWT). Quest'ultimo è un test standardizzato e per il quale esistono linee guida⁽²⁾ ed è pratica comune anche per l'inclusione in lista per il trapianto polmonare⁽²⁾. Esistono meno indicazioni per la valutazione di pazienti con malattia polmonare lieve, anche se è ampiamente dimostrato che la misura di prestazione fisica misurata come picco di ossigeno (VO₂) durante un test incrementale al cicloergometro è strettamente correlata con la sopravvivenza^(3,4). In questi pazienti il 6MWT è spesso inadeguato, troppo facile e non riesce ad identificare la massima misura di prestazione.

Scopo: Analizzare se esistono correlazioni tra il test incrementale al cicloergometro (CPET), considerato il gold standard per misurare la prestazione fisica e altri 2 test più facili da eseguire e che non richiedono strumentazione sofisticata: il Test di Bruce (BT) e lo Shuttle Test Modificato (MSWT), che sono test più facili da eseguire e che non richiedono strumentazione sofisticata.

Metodi:

Pazienti: 18 pazienti con FC (6 maschi) con un'età media di 16 anni (11-30), FEV₁ medio 80% pred. Valutazione: Tutti i pazienti hanno eseguito:

- CPET al cicloergometro con la misurazione rilevazione dei gas respiro per respiro, della saturazione dell'ossiemoglobina, la misura di saturazione dell'ossiemoglobina e un monitoraggio cardiaco con un elettrocardiografo a 12 derivazioni per tutta la durata del test⁽⁵⁾
- BT al treadmill effettuando le stesse misurazioni del CPET⁽⁶⁾
- MSWT valutando la prestazione fisica in metri in accordo con quanto suggerito per la FC da Selvadurai⁽⁷⁾
- Misurazione dell'attività fisica spontanea per 3 giorni utilizzando un monitor per la misurazione dell'attività fisica spontanea che è stato indossato da tutti i pazienti per 3 giorni (SenseWear® Armband). Esso include un accelerometro biassiale, un sensore per la temperatura e permette il calcolo, attraverso degli algoritmi, del dispendio calorico quotidiano e dei passi che il paziente esegue⁽⁸⁾
- Valutazione dell'attività fisica sportiva espressa in METs/ settimana⁽⁹⁾ con il Questionario Minnesota Leisure Time Activity Survey (MLTAS) per valutare l'attività fisica sportiva espressa in METZ/ settimana⁽⁹⁾

Risultati: Dall'analisi dei dati emerge una correlazione significativa tra la prestazione fisica (VO₂) misurata durante il CPET e il BT (r = 0,935, p < 0,0001) e tra la prestazione fisica (VO₂/mt) misurata con CPET e il MSWT (r = 0,731, p = 0,0006).

Non ci sono invece correlazioni tra la prestazione fisica e gli indici normalmente utilizzati per monitorare la malattia come FEV₁ e BMI. Si evidenzia invece una correlazione statisticamente significativa tra la capacità di esercizio misurata con il CPET e l'attività fisico-sportiva svolta dai pazienti nell'ultimo anno misurata con MLTAS ed espressa in METs/settimana (r = 0,83, p < 0,0001).

Conclusioni: I dati di questo lavoro mostrano che sia BT che MSWT sono test utilizzabili per avere una misura attendibile di prestazione nei pazienti con FC e malattia polmonare lieve. Essi sono test che non richiedono una strumentazione sofisticata, una elevata preparazione e risultano quindi facilmente eseguibili con una maggior frequenza e a basso costo in tutti i pazienti. Inoltre vista la stretta correlazione che emerge tra attività fisico-sportiva e indice fisiologico di prestazione, si conferma la necessità a prescrivere al paziente attività fisica. Quindi la misura di prestazione fisica anche nel paziente con malattia polmonare lieve dovrebbe diventare routinaria nella cura del paziente con FC.

Bibliografia.

- 1) ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117
- 2) Kadicar A., Maurer J., Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 313-319.
- 3) Nixon P.A., Orenstein D.M., Kelsey S.F. and Doershuk C.F. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1785-8.
- 4) Moorcroft A.J., Dodd M.E. and Webb A.K. Exercise testing and prognosis in cystic fibrosis. *Thorax* 1997, 52: 291-293.
- 5) ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. Clinical exercise testing with reference to lung disease: indications, standardization and interpretation strategies. *Eur Respir J* 1997; 10:2662-2689.
- 6) The Physical Fitness Specialist Certification Manual, The Cooper Institute for Aerobics Research, Dallas TX, revised 1997 printed in Advance Fitness Assessment & Exercise Prescription, 3rd Edition, Vivian H. Heyward, 1998, p48
- 7) Selvadurai H.C., Cooper P.J., Meyers N., Blimkie C.J., Smith L., Mellis C.M. and Van Asperen P.P. Validation of shuttle tests in children with cystic fibrosis *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 133-138.
- 8) Aaron DJ, Kriska AM, Dearwater SR, Cauley JA, Metz KF, LaPorte RE. Reproducibility and validity of an epidemiologic questionnaire to assess past year physical activity in adolescents. *Am J Epidemiol* 1995; 142:191
- 9) Andreacci J.L., Dixon C.B., McConnell T.R. Validation of senseWear Armband to assess Energy Expenditure in Children Ranging in Body Size. 2006 -Denver, CO- ACSM's 53rd annual Meeting.

LE DEFORMITÀ DEL RACHIDE IN PAZIENTI IN ETÀ EVOLUTIVA CON FIBROSI CISTICA: PROPOSTA DI UN PROTOCOLLO DI SCREENING E MONITORAGGIO

G. Mamprin^a, M. Donà^a, M. Martignon^b, S. Gaiotto^b, V. Agnoletti^a, L. Da Dalt^d, M. Ros^a

^a U.O.S. di Fibrosi Cistica, Ospedale Ca' Foncello, Treviso

^b C.d.L. in Fisioterapia, Università degli Studi di Padova

^c Dipartimento di Medicina, Fisica e Riabilitazione, Ospedale Ca' Foncello, Treviso

^d U.O.C. di Pediatria, Ospedale Ca' Foncello, Treviso

L'associazione tra Fibrosi Cistica (FC) e scoliosi (S) è scarsamente descritta in letteratura; esiste un unico studio retrospettivo che evidenzia una prevalenza di S di 15,5% nei pazienti FC di età compresa tra 4-16 anni e di 9,8% nei soggetti adulti, con un'incidenza 20 volte superiore rispetto alla popolazione generale (tra 0,6% e 2,5%)¹.

La S è una deviazione laterale e rotatoria del rachide a carattere evolutivo durante l'accrescimento (in particolare durante l'età puberale) e corrisponde ad una deviazione sul piano frontale di 10° Cobb diagnosticata tramite una radiografia della colonna in toto in statica. È la causa di alterazioni morfologiche e funzionali delle strutture vertebrali, toraco-costali, muscolo-legamentose e viscerali, con problemi di ventilazione e di dolore, soprattutto nei soggetti con malattia respiratoria. I più importanti fattori di rischio per progressione delle deformità sono: il genere femminile, l'età pre-puberale, il menarca, la sede toracica della curva, il potenziale di crescita e la stadiazione di Risser².

La mancanza di un adeguato screening in ambiente scolastico evidenzia la necessità e l'importanza di valutare quest'aspetto nei Centri FC che seguono pazienti in età evolutiva con questa malattia respiratoria.

OBIETTIVI: Lo studio è di tipo prospettico-osservazionale. Lo studio ha lo scopo di identificare un protocollo di screening che permetta di: 1) valutare l'incidenza di deformità del rachide e di S in pazienti FC in età evolutiva; 2) verificare l'adeguatezza della valutazione di tale problematica da parte del fisioterapista FC per permettere l'identificazione precoce dei pazienti in un periodo ad alto rischio per lo sviluppo e/o la progressione di tali deformità.

MATERIALI E METODI:

Criteri di inclusione: tutti i pazienti con FC di età compresa tra 6 e 19 anni.

Criteri di esclusione: deficit motori e cognitivi che impediscono la valutazione e la presenza di atteggiamenti scoliotici legati a causa nota di altra natura.

Fasi dello studio:

- 1) Costruzione di una scheda per la rilevazione di deformità del rachide (valutazione dell'assetto posturale in posizione eretta e dei gibbi con il test di Adams e la quantificazione dell'angolo di rotazione del tronco (ATR) con lo scoliometro di Bunnell);
- 2) Valutazione iniziale da parte del fisioterapista di tutti i pazienti inclusi nello studio;
- 3) Valutazione specialistica di tutti i pazienti positivi (ATR ≥ 4°) e di un gruppo di pazienti negativi (ATR 0°-3°) in cieco.

RISULTATI: 55 pazienti (26 maschi) di età media 12,91 anni (6,17-19,22), BMI medio 17,86 kg/cm² e FEV₁ medio 91,42 %_{pred} hanno eseguito la valutazione iniziale da parte del fisioterapista. Non emergono differenze statisticamente significative tra i soggetti di sesso maschile e femminile per età (p-value=0,824), BMI (p-value=0,312) e FEV₁ (p-value=0,545).

Sulla base dei valori di ATR, i pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi:

- 1) **NEGATIVI** (ATR 0°-3°): 31 soggetti (55,36%), 17 maschi (54,84%) con età media 12,23 anni, BMI medio 17,88 kg/cm² e FEV₁ medio 94,04 %_{pred};
- 2) **POSITIVI** (ATR ≥ 4°): 24 soggetti (44,64%), 15 femmine (64%) con età media 13,75 anni, BMI medio 17,83 kg/cm² e FEV₁ medio 88,16 %_{pred}.

Non risultano differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi per età (p-value=0,136), BMI (p-value=0,553) e FEV₁ (p-value=0,155). Nel gruppo dei pazienti **POSITIVI** sono state individuate 18 curve a livello dorsale (75%), 4 curve a livello lombare (16,67%) e 2 curve a livello dorso-lombare (8,33%). Nel 15% sono state riscontrate dismetrie degli arti inferiori >1 cm, mentre dismetrie minori (≤1 cm) sono presenti nel 40% (n=8) del gruppo.

Tutti i pazienti positivi alla valutazione iniziale del fisioterapista e parte dei soggetti risultati negativi sono stati valutati in cieco dal medico specialista e sono stati confrontati i valori di ATR tra le 2 valutazioni. Esiste una buona correlazione tra la valutazione del fisioterapista e quella specialistica (R²=0,857; p-value < 0,0001).

Dalla valutazione specialistica sono state richieste 7 RX colonna in toto e sono stati individuati 3 soggetti (5,45%), di cui 2 maschi, al quale è stata fatta diagnosi di S (> 10° Cobb) e per i quali è stata attivata la prescrizione di corsetto ortopedico.

CONCLUSIONI

L'alta incidenza di S (5,45%) in pazienti FC in età evolutiva dimostra la necessità di indagare questo aspetto nei Centri FC. Questo semplice protocollo di screening con la misurazione dell'ATR (utilizzando uno scoliometro) sembra essere uno strumento rapido ed affidabile per eseguire una valutazione preliminare dei pazienti e per identificare con precisione i pazienti che necessitano di valutazioni specialistiche.

Esistono dei riferimenti³ sulla popolazione sana per la definizione dei tempi di rivalutazioni: ATR<5°- rivalutazione ogni anno, ATR 5-9° ogni 6 mesi e ATR>10°- valutazione specialistica. Considerando l'alta presenza di fattori di rischio nei pazienti con FC in età evolutiva (disturbi dell'accrescimento, presenza di curve a livello dorsale, presenza di osteoporosi, alterazioni della struttura muscolare), tutti i pazienti verranno rivalutati dal fisioterapista ogni 6 mesi o ad ogni follow-up in caso di rapida velocità di accrescimento o in presenza di ATR >4°.

È indispensabile una rivalutazione dei pazienti per identificare dei tempi di rivalutazione specifici e capire se esistono fattori di rischio che incrementino l'evoluitività di tale fenomeno; è inoltre in studio un modello di follow-up della malattia polmonare nei pazienti a cui è stato prescritto il corsetto.

BIBLIOGRAFIA

1. Kumar N, Balachandran S, Millner PA, Littlewood JM, Conway SP, Dickson RA. "Scoliosis in cystic fibrosis: is it idiopathic?" *Spine*, 2004;
2. Bunnell WP., "Screening for Scoliosis", *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2005: 434; 40-45.
3. "Trattamento riabilitativo del paziente in età evolutiva affetto da patologie del rachide", *Linee Guida SIMFER*;
4. R. Tattersali, M. J. Walshaw. "Posture and cystic fibrosis" *J R Soc Med*, 2003;
5. "Screening Deformità Vertebrali" - Protocollo Scientifico ISICO, Revisione 6, 2009.

DATI PRELIMINARI DELL'UTILIZZO DI I-NEB PER LA SOMMINISTRAZIONE DEL PROMIXIN IN FIBROSI CISTICA

G. Mamprin^a, M. Donà^a, V. Agnoletti^a, M. Vecchiato^a, G.B. Felici^a, L. Da Dalt^b, M. Ros^a

^a U.O.S. di Fibrosi Cistica, Ospedale Ca' Foncello, Treviso

^b U.O.C. di Pediatria, Ospedale Ca' Foncello, Treviso

L'infezione cronica da PA è fortemente associata ad una progressione del danno polmonare e rappresenta attualmente una delle cause di morbilità e mortalità dei pazienti con fibrosi cistica. L'infezione polmonare cronica da PA induce infatti una progressiva e rapida riduzione della funzionalità polmonare, un parallelo peggioramento del quadro radiologico, un aumento del numero di ospedalizzazioni e della necessità di cicli di terapia antibiotica, che può avere diverse vie di somministrazione.

La terapia antibiotica inalatoria consente di raggiungere alte concentrazioni del farmaco a livello polmonare, riducendo gli effetti collaterali sistemici. La via inalatoria offre inoltre ulteriori vantaggi quali la più facile gestione domiciliare, aspetto di primaria importanza nel migliorare la qualità di vita del paziente con FC.

La colimicina, disponibile per la somministrazione parenterale, veniva utilizzata con modalità off label per via aerosolica in quanto in Italia non era commercializzata una formulazione specifica per l'inalazione.

Attualmente è presente in commercio il farmaco Promixin®, specialità medicinale a base di colistimetato di sodio per uso inalatorio da somministrare tramite nebulizzatore. La corretta inalazione di Promixin viene garantita se eseguita mediante un nebulizzatore ultrasonico specifico (I-Neb® AAD® System). L'utilizzo del sistema di rilascio adattativo di aerosol (Adaptative Aerosol Delivery – AAD) personalizza l'erogazione del farmaco seguendo il pattern respiratorio del paziente, reso possibile dall'utilizzo del nebulizzatore I-neb (Respironics). Questo strumento consente di ottimizzare la nebulizzazione nelle vie aeree di una quota di particelle con diametro aerodinamico medio ottimale più elevata e di ridurre il tempo necessario alla nebulizzazione. Inoltre questa apparecchiatura possiede un programma per l'addestramento del paziente alla modalità di respiro per ottimizzare la nebulizzazione.

OBIETTIVI: Lo studio è di tipo prospettico-osservazionale, con lo scopo di analizzare dati preliminari di aderenza e gradimento nei pazienti in trattamento con Promixin somministrato con I-Neb.

MATERIALI E METODI

Addestramento dei pazienti: nel nostro Centro abbiamo eseguito il training con il programma specifico per tutti i pazienti e abbiamo fornito un foglio di istruzioni aggiuntivo oltre a quello dato dalla ditta produttrice. Inoltre la prima somministrazione di antibiotico e l'addestramento per la gestione dell'associazione farmaco-device è stata eseguita con supervisione del fisioterapista. Questo per verificare e spiegare le modalità di diluizione del farmaco e di gestione dello strumento.

Questionario di gradimento dello strumento: abbiamo sottoposto a tutti i pazienti un questionario per valutare il gradimento dello strumento con la valutazione di diversi parametri (punteggio da 1 molto scarso a 5 molto buono).

Misurazione della necessità di intervento da parte dei fisioterapisti del centro per lo strumento, confrontata con le richieste di assistenza e prescrizioni di manutenzione straordinaria nello stesso numero di pazienti per altre apparecchiature.

PAZIENTI

Presso la nostra struttura abbiamo prescritto il farmaco combinato all'apparecchio a 39 pazienti, 4 hanno sospeso per intolleranza, per 2 non abbiamo ottenuto dati utili per problemi allo strumento, 3 pazienti non hanno iniziato la somministrazione e 13 pazienti lo eseguono da meno di 2 mesi. Abbiamo quindi raccolto i dati di 16 pazienti, età media 18,50 anni e FEV1 medio 72,82% pred, tempo di somministrazione medio 4,57 minuti, numero di somministrazioni saltate al mese 7,88, gradimento dello strumento 4,40.

Inoltre abbiamo riscontrato una discreta correlazione tra la durata media delle somministrazioni totali e l'età dei pazienti ($R^2=0,79$, $P=0,0004$) e una riduzione nel tempo della durata da 4,98 minuti a 3,75 (non statisticamente significativa) ed una riduzione delle somministrazioni saltate ogni mese, da 2,44 a 0,75.

Abbiamo inoltre confrontato le telefonate per la richiesta di manutenzione dello strumento utilizzato abitualmente in un gruppo di pazienti con le stesse caratteristiche dei pazienti che utilizzano il nuovo device e mentre riceviamo in media 8 chiamate al mese per le altre apparecchiature non abbiamo ricevuto nessuna richiesta per il nuovo strumento che è completamente in carico alla ditta che lo fornisce.

CONCLUSIONI

I dati sono preliminari e ancora troppo pochi per avere una rilevanza statistica ma suggeriscono che l'utilizzo di questo device riduce notevolmente i tempi di somministrazione del farmaco e consente di raggiungere una buona aderenza alla terapia con un ottimo gradimento del paziente, tutto questo richiede di investire parecchio tempo nella fase di istruzione e training del paziente e comunque è necessario rivalutare tutti questi dati a distanza di almeno 1 anno dall'inizio dell'utilizzo dello strumento. Probabilmente per i pazienti più piccoli (età < 15 anni) è necessario rieseguire il training più volte per vedere se si riducono i tempi di somministrazione.

ATTIVITA' BATTERICIDA DEI MACROFAGI POLMONARI FC diretta contro *Pseudomonas aeruginosa*.

N. Cifani¹, S. Guarnieri², M. A. Mariggio², F. Spadaro³, S. Guglietta¹, M. Anile⁴, F. Venuta⁴, S. Quattrucci⁵, F. Ascenzioni¹, P. Del Porto¹.

¹Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "Charles Darwin", Sapienza Università, Roma, Italia.

²Dipartimento di Neuroscienze e Imaging – Centro Studi per l'invecchiamento (Ce.S.I.) Università "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, Italia.

³Unità di Immunoterapia Sperimentale, Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia .

⁴Dipartimento di Chirurgia Toracica, Sapienza Università - Policlinico Umberto I, Roma, Italia.

⁵Dipartimento di Pediatria, Centro di Riferimento Fibrosi Cistica Regione Lazio, Sapienza Università, Roma, Italia.

L'infiammazione cronica delle vie aeree causata da infezioni persistenti da parte di patogeni opportunistici, rappresenta una delle maggiori cause di malattia e mortalità nei pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC). I meccanismi responsabili dell'aumentata suscettibilità di tali pazienti alle infezioni batteriche non sono ancora del tutto noti, tuttavia recentemente è stato ipotizzato un coinvolgimento della CFTR (cystic fibrosis trans membrane conductance regulator) nelle funzioni dei macrofagi. Infatti, studi condotti sul modello murino hanno dimostrato che l'assenza di una CFTR funzionante altera sia l'attività battericida che la secrezione di citochine pro-infiammatorie da parte dei macrofagi. Inoltre, abbiamo recentemente dimostrato che macrofagi umani, differenziati *in vitro* da monociti del sangue periferico, mostrano una ridotta attività battericida nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa*. Questi risultati suggeriscono che i macrofagi possano contribuire allo stato di infezione/infiammazione cronica polmonare caratteristico dei pazienti FC.

I macrofagi tissutali si differenziano *in situ* a partire da monociti richiamati dal circolo. L'analisi di popolazioni macrofagiche isolate da diversi tessuti ha evidenziato che queste cellule, pur derivando dalla stessa popolazione cellulare, si differenziano per alcuni meccanismi molecolari e/o funzioni cellulari. Inoltre, l'ambiente polmonare FC presenta delle peculiarità chimico fisiche che lo distinguono da quello di soggetti non-FC quali una condizione di micro-anaerofilia, presenza di uno strato di muco denso e disidratato con una alterata concentrazione ionica. E' pertanto ragionevole ipotizzare che i macrofagi derivati dai monociti ed i macrofagi polmonari possano mostrare delle differenze di attività battericida verso *P. aeruginosa*. Allo scopo di verificare questa ipotesi abbiamo esaminato l'attività battericida dei macrofagi polmonari isolati da pazienti FC e da soggetti di controllo.

La popolazione esaminata in questo studio è costituita da 9 pazienti FC e 9 soggetti di controllo.

L'attività battericida dei macrofagi polmonari isolati da biopsie è stata analizzata mediante saggi di infezione con *P. aeruginosa* (Pa27853) e conta vitale dei batteri intracellulari a diversi intervalli di tempo dall'infezione. I risultati ottenuti hanno dimostrato che i macrofagi di controllo mostravano una riduzione significativa della sopravvivenza dei batteri intracellulari nel tempo suggerendo che queste cellule erano effettivamente in grado di uccidere *P. aeruginosa*. Al contrario i macrofagi polmonari FC non mostravano una riduzione della sopravvivenza dei batteri intracellulari evidenziando quindi un difetto dell'attività battericida almeno nell'arco di tempo da noi analizzato (6 ore dall'infezione). Questa differenza tra le due popolazioni non era imputabile a difetti di internalizzazione del batterio in quanto non sono state rilevate differenze significative nella fagocitosi del batterio fra le cellule FC e di controllo.

I risultati presentati in questo lavoro, uniti a quelli pubblicati recentemente sui macrofagi differenziati *in vitro*, confermano che la CFTR influenza l'attività battericida dei macrofagi umani infettati con *P. aeruginosa*. Inoltre, l'analisi comparata dei dati di sopravvivenza intracellulare dei batteri, ottenuti da macrofagi differenziati *in vitro* e macrofagi polmonari ha dimostrato che l'attività battericida di questi ultimi è maggiormente compromessa rispetto a quella dei macrofagi differenziati *in vitro*. Quest'ultima osservazione suggerisce che, sebbene i macrofagi FC abbiano un difetto intrinseco nell'attività battericida, l'ambiente polmonare caratteristico della FC ne accentua l'entità.

Ringraziamenti: fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica, grant N 21/2009.

TERAPIA CON CALCIO CITRATO/CALCIO GLUCONATO: EFFETTI SUL METABOLISMO OSSEO E SULLA INCIDENZA DI CALCOLOSI RENALE IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA

F. Carella, G. Gatta, P. Grieco, A. Battaglini, L. Ratclif
 Centro Fibrosi Cistica Cerignola

Obiettivi specifici: il nostro studio si propone di comparare i differenti effetti terapeutici della terapia orale con calcio citrato rispetto al calcio gluconato sul metabolismo osseo e sulla incidenza di calcolosi renale in pazienti affetti da fibrosi cistica

Materiali e Metodi: Abbiamo arruolato otto pazienti affetti da fibrosi cistica seguiti presso il nostro centro e divisi in due gruppi omogenei; un gruppo di pazienti è stato sottoposto per un anno a terapia con 500 mg di citrato di calcio al di; il secondo gruppo ha assunto per un anno calcio gluconato alla dose di 500 mg/die; abbiamo quindi monitorato a sei mesi ed a un anno dall'inizio della terapia i seguenti parametri: densità minerale ossea con tecnica DEXA ed ad Ultrasuoni, il CTX (telopeptide C-terminale del collagene di tipo I) marker di riassorbimento osseo, ossaluria/citraturia (il cui rapporto è fondamentale nella predisposizione alla calcolosi renale), PTH; al fine di valutare l'alimentazione come fattore predisponente alterazioni del metabolismo osteo-calcico abbiamo calcolato anche il PRAL (potenziale carico acido renale).

Risultati: i pazienti affetti da fibrosi cistica sono predisposti alla osteopenia ed alla calcolosi renale; la funzionalità respiratoria, la continua attivazione di citochine infiammatorie e la malnutrizione sono coinvolte nella patogenesi della patologia della mineralizzazione ossea; la presenza di livelli più alti di ossalati urinari determinano una predisposizione a formare calcoli di ossalato di calcio.

Un ruolo importante riveste anche l'inevitabile alimentazione iperproteica con un elevato indice PRAL dei pazienti affetti da fibrosi cistica; un valore superiore allo zero indica un pasto che tende ad accrescere le scorie acide nell'organismo; i dati rilevati relativi al carico acido renale di un pasto tipo indicato dai nostri pazienti hanno evidenziato valori medi superiori a 45.

In dati relativi alla condizioni di osteoporosi dei nostri pazienti non hanno risentito di significative differenze attribuibili alle diverse tecniche diagnostiche, infatti sia la DEXA sia la Densitometria ad Ultrasuoni non hanno evidenziato significativi miglioramenti della densità minerale ossea, in particolare per le condizioni di franca osteoporosi.

Una terapia alcalinizzante a base di Ossalato di Calcio risulta invece più efficace della terapia con il Calcio Gluconato nel determinare un miglioramento del metabolismo osteo-calcico; abbiamo verificato un aumento del CTX, markers di riassorbimento osseo, ed una modificazione del rapporto ossalati/citrati urinari a favore dei citrati; i citrati sono infatti considerati inibitori naturali della cristallizzazione.

Conclusioni: il trattamento con calcio citrato nei nostri pazienti affetti da fibrosi cistica ha avuto maggiori benefici rispetto al calcio gluconato sul metabolismo osseo e sulla predisposizione alla calcolosi renale; abbiamo ottenuto lieve miglioramento dei parametri relativi alla densità minerale ossea, in particolare nelle condizioni di osteopenia, e soprattutto un aumento del CTX; tale terapia non ha influenzato i livelli sierici di paratormone; i nostri dati hanno inoltre evidenziato una importante riduzione del rapporto ossalati/citrati, fattore inibente la calcolosi renale.

Il potenziale carico acido renale elevato che caratterizza l'alimentazione dei nostri pazienti costituisce un sicuro fattore predisponente la calcolosi renale, sarebbe importante impostare un programma di educazione alimentare al fine di correggere tale fattore.

Il nostro studio potrebbe essere oggetto di una valutazione più ampia multicentrica al fine di valutare meglio l'efficacia della terapia con calcio citrato e di comprendere i meccanismi alla base della patologia del metabolismo osteo-calcico nei pazienti affetti da fibrosi cistica.



SEGRETERIA SIFC

EAC s.r.l.

Via Sannio, 4 20137 Milano

T. 02 59902320

Fax 02 59900758

eacsrl@tin.it

SEGRETERIA CONGRESSUALE

SARDINIA COCS Srl

Via N. Sauro, 5 – 09123 CAGLIARI

Tel. 070.2082143 – Fax 070.2081558

sardiniacocs@tiscali.it – www.sardiniacocs.com

Via Sannio, 4 20137 Milano

T. 02 59902320

Fax 02 59900758

eacsrl@tin.it

